

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1547>

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2

В.Я. Хрыщанович^{1,2}, И.П. Климчук^{1,2}, Н.А. Роговой^{1,2}, Е.В. Нелипович^{1,2}, А.Г. Павлов^{1,2}Белорусский государственный медицинский университет¹4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко, г. Минск, Республика Беларусь²

УДК 617.58-005.4-036.11-089: 616.98:578.834.1SARS-CoV-2

Ключевые слова: *коронавирусная болезнь 2019, SARS-CoV-2, тромбоз, острая ишемия нижних конечностей.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.Я. Хрыщанович, И.П. Климчук, Н.А. Роговой, Е.В. Нелипович, А.Г. Павлов. Результаты хирургического лечения острой ишемии нижних конечностей у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1547–1554.

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) относится к вирусным респираторным инфекциям и является предрасполагающим фактором для развития венозных и артериальных тромботических событий вследствие выраженного воспалительного ответа, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и замедления кровотока. Недавние исследования подтвердили крайне высокую частоту встречаемости тромбоемболических событий, в особенности в группе пациентов с тяжелым течением коронавирусной пневмонии. В период пандемии COVID-19 стало появляться все больше сообщений о возникновении тромбозов периферических артерий у пациентов отделений интенсивной терапии, находящихся в критиче-

ском состоянии. При этом острая ишемия конечностей нередко возникает в отсутствие серьезных коморбидных состояний и сопровождается высокими показателями ампутаций и летальных исходов.

В настоящем сообщении представлены результаты лечения 14 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и острой ишемией нижних конечностей. Серия клинических наблюдений свидетельствует о неэффективности открытой тромбэктомии и стандартной парентеральной антикоагуляции более чем в одной трети случаев. С целью разработки оптимальной терапевтической стратегии необходимо продолжить изучение патогенетических механизмов развития COVID-19-ассоциированного артериального тромбоза.

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF ACUTE LOWER LIMB ISCHEMIA IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION

V. Khryshchanovich^{1,2}, I. Klimchuk^{1,2}, N. Rogovoy^{1,2}, E. Nelipovich^{1,2}, A. Pavlov^{1,2}Belarusian State Medical University¹4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Republic of Belarus²

Key words: *coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2, thrombosis, acute limb ischemia.*

FOR REFERENCES. V. Khryshchanovich, I. Klimchuk, N. Rogovoy, E. Nelipovich, A. Pavlov. Results of surgical treatment of acute lower limb ischemia in patients with SARS-CoV-2 infection. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1547–1554.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) refers to viral respiratory infections and is the predisposing factor for the development of venous and arterial thrombotic events due to a pronounced inflammatory response, platelet activation, endothelial dysfunction and stasis. Recent studies have confirmed an extremely high incidence of thromboembolic events, especially in the group of patients with severe coronavirus pneumonia. There have been an increasing number of reports of peripheral arterial thrombosis as well. Most cases of arterial thrombosis are noted in critically ill patients in intensive care units. At the same

time, acute limb ischemia often occurred in the absence of serious comorbid conditions and was accompanied by high rates of amputations and deaths.

Herein we report the results of management of 14 patients with severe SARS-CoV-2 infection and acute lower limb ischemia. Our own series of clinical observations shows that open thrombectomy and standard parenteral anticoagulation are ineffective in more than one third of cases. The pathogenesis mechanisms of COVID-19-associated arterial thrombosis should be further investigated in order to develop an optimal therapeutic strategy.

Введение

Новый бетакоронавирус (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [SARS-CoV-2]), возникший предположительно в китайском городе Ухань (провинция Хубей) в декабре 2019 года, впервые явился возбудителем вирусной пневмонии человека и причиной продолжающейся пандемии [1]. В январе 2020 года коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) была объявлена чрезвычайной ситуацией международного значения в области общественного здравоохранения (PHEIC) [2]. Спектр клинических проявлений заболевания варьирует в широких пределах – от незначительных неспецифических симптомов (лихорадка, сухого кашля, диареи, легкой одышки) до тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью, необходимостью механической вентиляции легких, шоком и полиорганной дисфункцией (у 5% инфицированных) [3].

Значительное повышение уровней D-димера и продуктов деградации фибрина наряду с гиперпродукцией цитокинов сопряжено с развитием тромботической микроангиопатии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и повышению проницаемости сосудов [4]. Неудивительно, что в настоящее время появилось большое количество публикаций о высокой частоте сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV2 [5–8]. Многие авторы указывают на превалирование венозных и артериальных тромботических осложнений в группе критических пациентов с тяжелым течением коронавирусной болезни 2019 [5]. Вместе с тем в период второго пика пандемии в зарубежной литературе начали встречаться сообщения о возникновении тромбозов периферических артерий даже в случаях асимптомных или легких форм COVID-19 [9–11]. При этом острая ишемия конечностей нередко возникает в отсутствие серьезных коморбидных состояний и сопровождается высокими показателями ампутаций и летальных исходов [11–14].

Представляется, что известная триада тромбообразования Вирхова (повреждение сосудистой стенки, замедление кровотока и гиперкоагуляция) у пациентов с COVID-19-тромбозами имеет целый ряд отличительных особенностей [15]. Предположительно повреждение стенки сосудов происходит вследствие эндотелиита и эндотелиальной дисфункции с утратой гликокаликса и разрушением эндотелиоцитов. Вероятными причинами замедления кровотока являются повышенная вязкость крови, активация иммунной системы, высокая концентрация фибриногена, нарушение микроциркуляции по гипоксическому типу и турбулентность потока на фоне микротромбозов. Наконец, гиперкоагуляци-

онный статус может быть обусловлен ингибированием системы плазминогена по классическому ренин-ангиотензиновому пути, тромбоцитарной дисфункцией, активацией комплемента и гипериммунным ответом.

Острая артериальная ишемия является экстренной хирургической патологией и всегда связана с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE=Major Adverse Cardiovascular Events) и нежелательных исходов со стороны нижних конечностей (MALE=Major Adverse Limb Events) [16]. Поэтому в период пандемии COVID-19 и ограниченной доступности врачебной консультативной помощи пациенты с любыми проявлениями, подозрительными на тромбоз магистральных артерий, должны находиться в фокусе особо пристального внимания медицинских работников.

Отдельные специалисты рассматривают назначение лечебных доз низкомолекулярных гепаринов в качестве базовой терапевтической опции при артериальных COVID-19-тромбозах [17, 18]. Не исключается также применение противовоспалительных и иных лекарственных средств – антицитокиновых препаратов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, статинов. По мнению британских экспертов, в случае неэффективности медикаментозной терапии предпочтительнее отдавать открытым, а не эндоваскулярным хирургическим вмешательствам [19]. С другой стороны, на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по амбулаторной антитромботической терапии пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированный тромбоз артерий.

В настоящем сообщении представлено описание серии клинических наблюдений острого артериального тромбоза нижних конечностей на фоне инфекции SARS-CoV-2.

Авторские рисунки к статье были любезно предоставлены профессором В. Bikdeli (NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center).

Пациенты и методы

В городской сосудистый центр при учреждении здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска в октябре-декабре 2021 года в экстренном порядке поступило 14 пациентов (9 мужчин и 5 женщин) в возрасте старше 50 лет с инфекцией SARS-CoV-2 и унilaterальной острой ишемией нижних конечностей. При поступлении пациенты предъявляли жалобы на интенсивную боль и потерю чувствительности в стопе и голени, затруднение активных движений в голеностопном суставе. Во всех наблюдениях были обнаружены респираторные или иные симптомы

вирусной инфекции (сухой кашель, одышка, лихорадка, миалгия). Результаты ПЦР-исследования назофарингеального мазка на инфекцию SARS-CoV-2, взятого в день поступления, оказались положительными. В десяти случаях компьютерная томография (КТ) органов грудной полости обнаружила субплевральные и периваскулярные множественные зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с признаками консолидации в периферических отделах (рис. 1). По степени тяжести пневмонии COVID-19 пациенты распределились следующим образом: легкая (КТ-1) и умеренная (КТ-2) формы – по 3 случая, тяжелая (КТ-4) и средне-тяжелая (КТ-3) формы – 1 и 3 случая соответственно.

Анамнез облитерирующего атеросклероза периферических артерий, перемежающейся хромоты и сердечной аритмии отсутствовал. Медицинский анамнез включал ишемическую болезнь сердца (у 5 пациентов), артериальную гипертензию и сахарный диабет (в 8 и 3 случаях соответственно), которые требовали ежедневного приема 75 мг ацетилсалициловой кислоты, статинов в средней дозировке, β -блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и метформина. Данные электрокардиографии выявили нормальный синусовый ритм. Физикальный осмотр обнаружил болезненность икроножной мышцы, выраженную гипотермию и мраморную окраску кожного покрова, отсутствие пульсации артерий пораженной нижней конечности. Клиническая картина соответствовала IIb степени острой ишемии конечностей по классификации Rutherford [20]. На контралатеральной конечности определялся нормальный (2+) пульс на бедренной и подколенной артериях и нормальный (2+) или ослабленный (1+) – на передней и задней большеберцовых артериях. Дуплексное ангиосканирование подтвердило тромботическую окклюзию бедренно-подколенных артериальных сегментов (в 8 случаях – справа и в 6 случаях – слева). В анализах крови были обнаружены часто встречаемые при COVID-19 отклонения от нормы: лейкоцитоз, нейтрофилия и лимфоцитопения, а также повышение уровня D-димера и фибриногена [21].

С учетом быстрого прогрессирования ишемии, угрожающей потерей конечности, пациенты были оперированы по неотложным показаниям. Кратковременная предоперационная подготовка включала обезболивание (2% раствором тримеперидина) и внутривенное болюсное введение 5 000 МЕ нефракционированного гепарина. С целью антибиотикопрофилактики вводили внутривенно 2,0 г цефазолина. В условиях операционной под спинальной анестезией (0,5% раствором бупивакаина) из продольного разреза в верхней трети бедра последовательно вы-

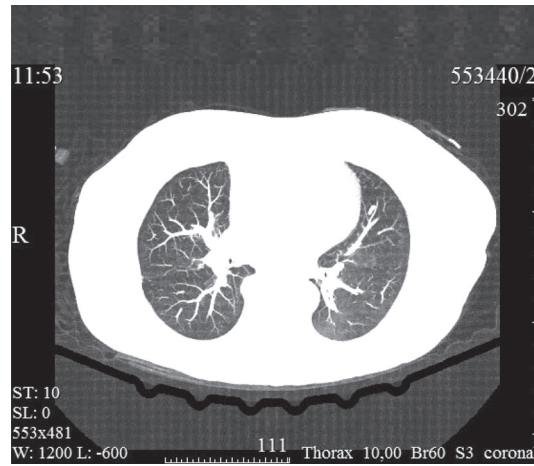


Рисунок 1. КТ-визуализация при поступлении: двусторонняя полисегментарная вирусная COVID-19-пневмония

Figure 1. CT imaging on admission: bilateral multisegmental viral COVID-19 pneumonia

делялись общая, поверхностная и глубокая бедренные артерии (ОБА, ПБА и ГБА соответственно): при пальпации плотные, с участками атерокальциноза, не пульсировали. Над бифуркацией в поперечном направлении расщелилась передняя стенка ОБА, в просвете которой обнаруживались тромботические массы темно-вишневого цвета мягко-эластической консистенции. Последние извлекали из дистального и проксимального артериальных сегментов при помощи катетера Фогарти для эмболэктомии 4-5F/80 см (рис. 2). Во всех наблюдениях удалось получить пульсирующий центральный кровоток и только у 8 пациентов – удовлетворительный ретроградный кровоток из ПБА и ГБА. После наложения на артериотомическое отверстие непрерывного шва полипропиленовой нитью USP 6/0 кровообращение в конечности было восстановлено. После завершения хирургической реваскуляризации время капиллярного наполнения на стопе составляло 1-2 секунды. В послеоперационном периоде в условиях сосудистого стационара пациенты получали парентеральную терапевтическую антикоагуляцию далтепарином натрия или нефракционированным гепарином.



Рисунок 2. Тромботические массы, извлеченные из просвета артериального подвздошно-бедренного сегмента

Figure 2. Removed thrombi from the lumen of the arterial iliofemoral segment

Результаты

В восьми (57%) наблюдениях ближайший послеоперационный период протекал благоприятно, эффект от первичной артериальной тромбэктомии оказался удовлетворительным и через 5 суток после ангиохирургического вмешательства пациенты были направлены на поликлинический этап лечения.

В 6 (42%) случаях через 3–5 часов после тромбэктомии был диагностирован ретромбоз соответствующего артериального сегмента, который потребовал выполнения неотложной тромбэктомии. В пяти (36%) наблюдениях повторная хирургическая реваскуляризация эффекта не имела – у пациентов в течение первых суток развилась декомпенсированная ишемия в стадии необратимых изменений (III степени по Rutherford), в связи с чем была произведена «высокая» ампутация (выше уровня коленного сустава) нижней конечности. В послеоперационном периоде на фоне нарастания явлений дыхательной и полиорганной недостаточности умерло 3 пациента; показатель 30-дневной летальности составил 21%. Выписка выживших пациентов на амбулаторное лечение зависела от характера заживления послеоперационной раны в области ампутационной культи и осуществлялась в различные сроки – от 2 недель до 1 месяца.

Шестому пациенту, в возрасте 60 лет, тромбэктомия выполнялась трижды, причем после первой операции ретромбоз наступил через 4 суток, в то время как два последующих тромбоза развились через 8 и 3 часа после повторных реваскуляризаций. Для определения возможности осуществления реконструктивной операции на артериях левой нижней конечности выполнялась рентгеновская ангиография с контрастированием, по результатам которой была выявлена окклюзия начальных отделов задней большеберцовой артерии (ЗББА) и дистальных сегментов передней большеберцовой и межостной

артерий. Четвертая реваскуляризация заключалась в бедренно-ЗББА аутовенозном шунтировании реверсированной большой подкожной веной (рис. 3). Проксимальный анастомоз был сформирован с ОБА, дистальный анастомоз – в верхней трети голени с ЗББА. В течение первых суток после операции восстановилась чувствительность конечности, уменьшилась интенсивность болевого синдрома, однако вследствие ишемической нейропатии движения в голеностопном суставе практически отсутствовали. Кроме того, наблюдалась положительная динамика показателей рабдомиолиза в биохимическом анализе крови: снижение уровней миоглобина (с 1254 до 97 мкг/л), печеночных трансаминаз (АСТ с 440 до 35 Е/л, АЛТ с 320 до 29 Е/л), мочевины (с 10,7 до 5,5 ммоль/л) и С-реактивного белка (с 55,34 до 3,8 мг/л).

Пожилой возраст, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и сахарный диабет позволили отнести 8 пациентов в группу повышенного риска событий МАСЕ [22]. Кроме того, острая ишемия нижней конечности (IIb степени по классификации Rutherford), выраженный атерокальциноз и открытая реваскуляризация подвздошно-бедренного артериального сегмента свидетельствовали о высоком риске ампутации [23]. С учетом отсутствия эпизодов кровотечения в прошлом и с целью снижения рисков развития МАСЕ и МАЛЕ была инициирована антитромботическая терапия «сосудистой» дозой ривароксабана дважды в день в дополнение к суточному приему 75 мг ацетилсалициловой кислоты.

Обсуждение

Коронавирусная болезнь 2019 относится к вирусным респираторным инфекциям и является причиной возникновения острого тяжелого респираторного синдрома, а также предрасполагающим фактором для развития венозных и артериальных тромбоцитарных событий вследствие выраженного воспалительного ответа, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и замедления кровотока [24]. Массивное высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов (интерлейкина [ИЛ]-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, интерферон-γ индуцируемого белка 10 kD, моноцитарного хемотаксического белка 1, макрофагального белка воспаления 1-α, фактора некроза опухоли-α) приводит к повреждению эндотелия, которое индуцирует тромбоз периферических артерий и становится причиной острой артериальной ишемии. Тромбоз магистральных артерий вероятнее всего ассоциирован с прогрессированием тромбоци-

Рисунок 3.
Схема артериальной реконструкции: бедренно-большеберцовое аутовенозное шунтирование

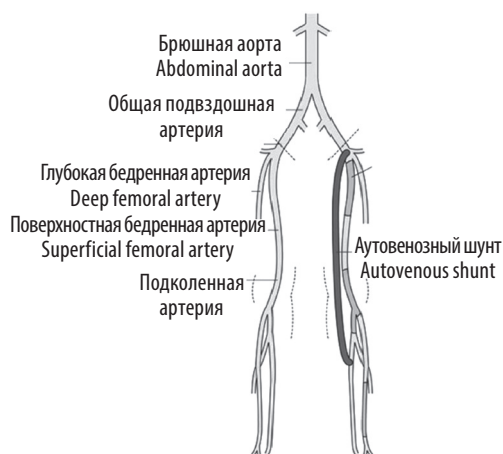


Figure 3.
Arterial reconstruction scheme: femoral and tibial autovenous bypass

ческого поражения микроциркуляторного русла (артериол, капилляров), поскольку практически в половине наблюдений после успешной тромбэктомии наступает ранний ретромбоз [15]. По мнению других специалистов, предположительной причиной повторных тромботических событий после реваскуляризации может быть более высокая распространенность резистентности к гепарину у «критических» пациентов с COVID-19, а также длительная дисфункция эндотелия и сохранение протромботического статуса [5].

В ряде недавних публикаций сообщается о высокой частоте венозных и артериальных тромботических событий у пациентов с тяжелым течением COVID-19 даже на фоне фармакологической профилактики (рис. 4) [5, 8]. Это объясняется выраженной гипоксемией, длительным постельным режимом, катетеризацией центральных сосудов, искусственной вентиляцией легких, присоединением суперинфекции, а также присутствием дополнительных факторов риска тромбоэмболии [6, 15, 25]. Госпитализированные пациенты с COVID-19, у которых значительно повышен уровень D-димера (>1 000 мкг/л), имеют неблагоприятный клинический прогноз, высокий риск развития тромботических осложнений и респираторного дистресс-синдрома [21, 26]. Вместе с тем в отношении амбулаторных пациентов с COVID-19 подобная информация отсутствует.

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о возникновении тромботических событий в группе пациентов с различными клиническими формами инфекции SARS-CoV-2. Вероятно, коронавирус оказывает прямое повреждающее воздействие на клетки эндотелия, провоцируя развитие апоптоза и эндотелиита с активацией макрофагов, гранулоцитов, тромбоцитов и факторов свертывания [15, 17]. Таким образом, создаются необходимые предпосылки для реализации механизмов локального тромбообразования, которые, вероятно, зависят не только от степени тяжести инфекционного процесса и факторов риска, связанных с нахождением пациента в стационаре (рис. 5) [8]. Собственные наблюдения подтверждают указанное предположение и усиливают доводы в пользу необходимости оценки риска тромботических осложнений, в том числе у коморбидных пациентов с легким или среднетяжелым течением коронавирусной инфекции.

Отличительной особенностью так называемых «COVID-19-тромбов» является наличие в их составе клеток-участников воспаления: полиморфонуклеаров, Т-лимфоцитов, гистиоцитов, макрофагов и многоядерных гигантских клеток [27]. В стенках тромбированных артерий отмечаются пролиферация

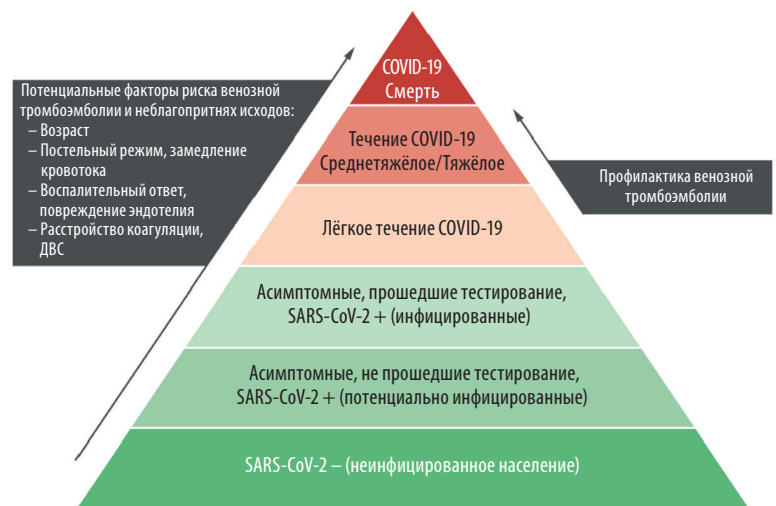


Рисунок 4. Эпидемиологические данные, свидетельствующие о популяционной вариативности частоты встречаемости COVID-19-ассоциированных тромботических событий на фоне фармакологической тромбопрофилактики [8]

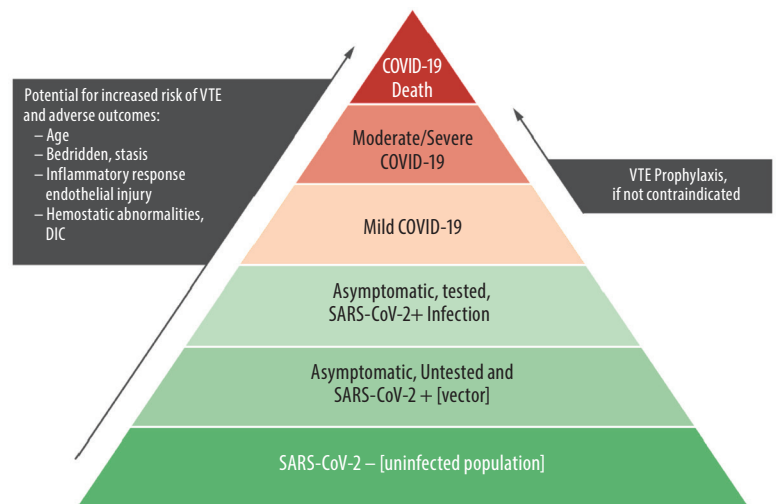


Figure 4. Epidemiological evidence of population variability in the incidence of COVID-19-associated thrombotic events on pharmacological thromboprophylaxis [8]

эндотелия и миофибробластов, депонирование коллагена и явления ангиогенеза. При этом формирование кровяных сгустков часто наблюдается в просвете здоровых артерий (без признаков атеросклероза), либо в отсутствие значимых окклюзионно-стенотических поражений [28], что подчеркивает особый протромботический статус пациентов с COVID-19.

Неизвестной составляющей антиромботической стратегии у пациентов, перенесших артериальный COVID-19-тромбоз, является оптимальная продолжительность антикоагуляции. Традиционно, всем пациентам с артериальной эмболией или тромбозом *in situ* назначается пожизненная терапия антикоагулянтами/антиагрегантами [20]. Однако, в случаях инфекции SARS-CoV-2 механизмы тромбообразования отличаются от таковых

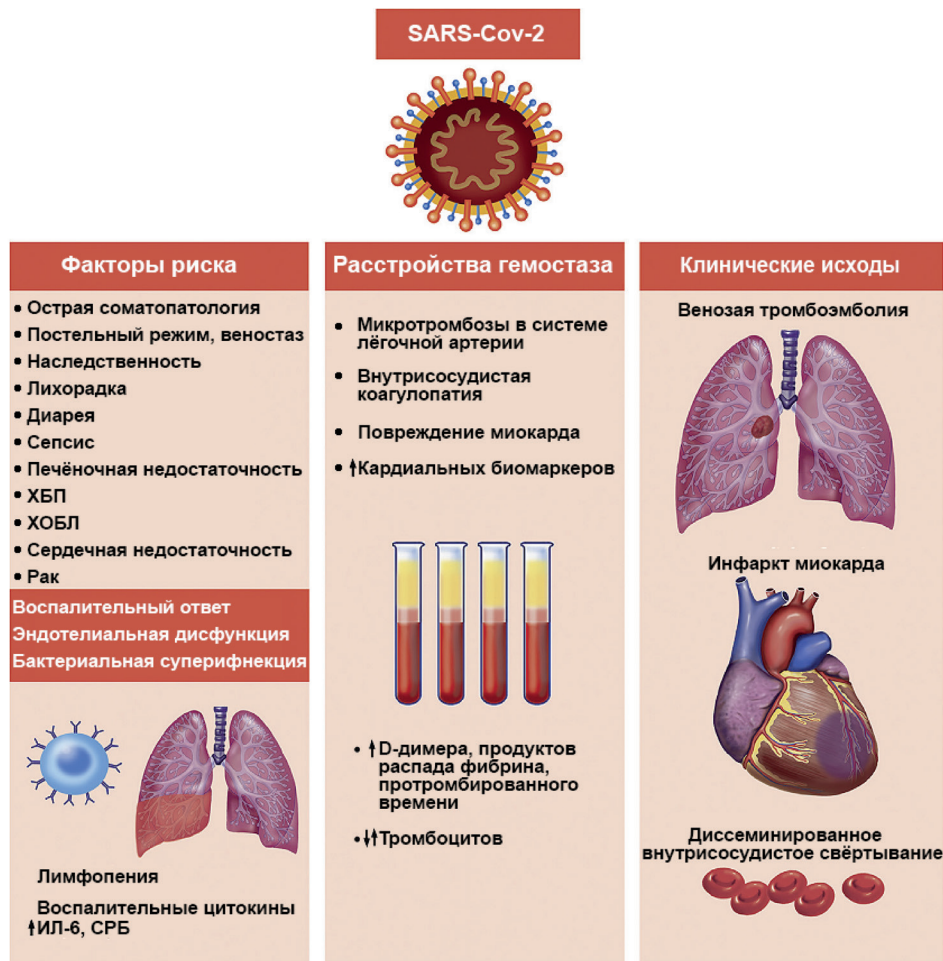


Рисунок 5. Механизм тромбообразования при коронавирусной болезни 2019 [8]

при атеротромбозе *in situ*. Поэтому до сих пор остается загадкой, следует ли проводить аналогию между COVID-19-ассоциированным артериальным тромбозом и спровоцированным тромбозом глубоких вен и придерживаться стандартной антикоагуляции в течение 3 месяцев, или назначать пожизненную антитромботическую терапию. Возможно результаты текущего исследования COVER позволят ответить на этот и многие другие вопросы, связанные с особенностями ведения пациентов сосудистого профиля в период пандемии COVID-19 [29].

В связи с описанием серии клинических наблюдений необходимо отметить, что результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) VOYAGER PAD (Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in Endovascular or surgical limb Revascularization for Peripheral Artery Disease) подтвердили эффективность и безопасность применения низкой дозы ривароксабана (2,5 мг/дважды/сутки) в сочетании с аспирином у пациентов, перенесших открытую или эндоваскулярную реваскуляризацию периферических артерий [30]. Восемь оперированных пациентов соответствовали клиническим критериям РКИ VOYAGER PAD, поэтому после оценки тромботических и ге-

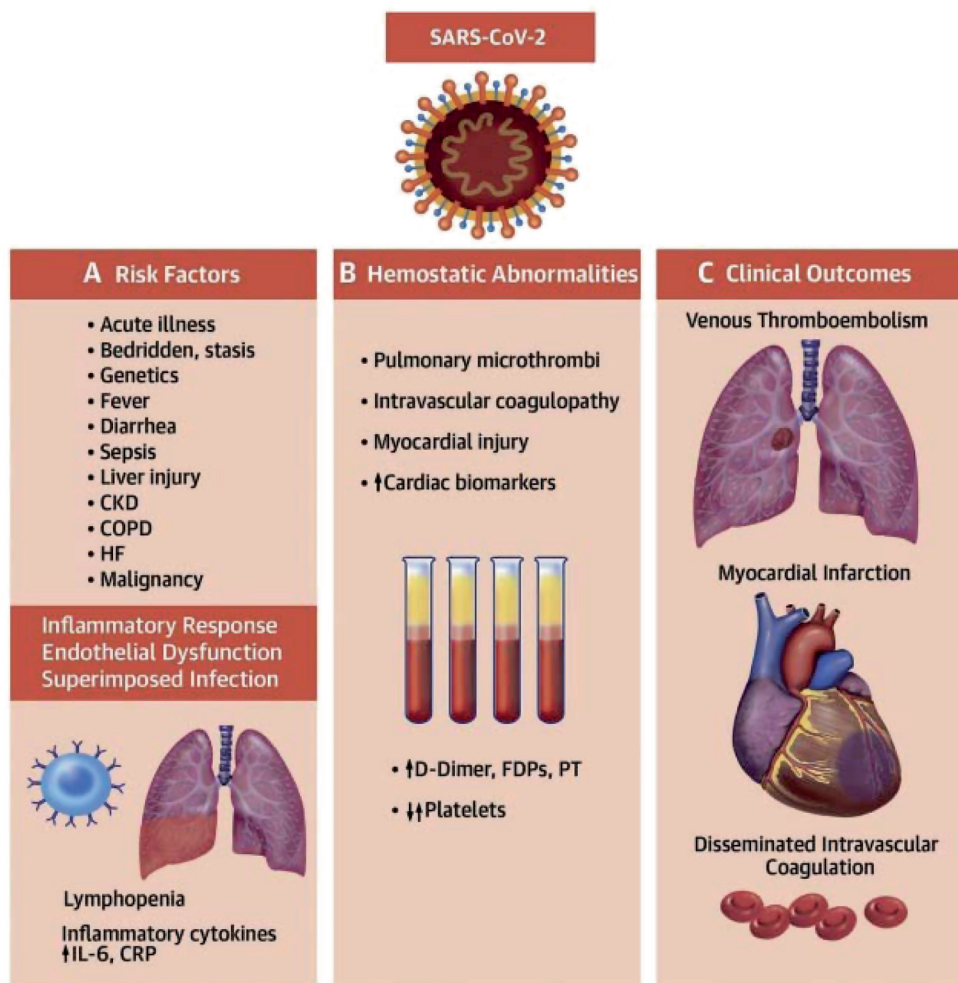
моррагических рисков им была назначена комбинированная антитромботическая терапия.

Заключение

Представленная серия клинических наблюдений и данные литературы свидетельствуют о высоком риске развития артериальных тромботических осложнений как при тяжелом поражении легочной паренхимы инфекцией SARS-CoV2, так и в случаях легких или среднетяжелых форм COVID-19. Вероятными причинами неэффективности тромбэктомии, стандартной парентеральной антикоагуляции и последующих ампутаций у пациентов с острой артериальной ишемией нижних конечностей являются COVID-19-ассоциированная коагулопатия, эндотелиопатия и тромботическая микроангиопатия. Необходимо продолжить исследования, направленные на изучение патогенетических механизмов развития тромботических событий у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, что позволит обосновать новые «мишени» терапевтического воздействия при COVID-19-ассоциированном тромбозе периферических артерий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CENTRAL ILLUSTRATION: Postulated Mechanisms of Coagulopathy and Pathogenesis of Thrombosis in COVID-19



Bikdeli, B. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73.

Figure 5. Coronavirus disease 2019 and thrombotic risk mechanism [8]

REFERENCES

- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020, vol. 382, no. 8, pp. 727-733. doi.org/10.1056/NEJMoa2001017.
- COVID-19. Public health emergency of international concern (PHEIC) – global research and innovation forum: towards a research roadmap [electronic resource]. Available at: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/keyaction/Global_Research_Forum_FINAL_VERSION_for_web_14_feb_2020.pdf. (accessed 28.03.2022).
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 13, pp. 1239-1242. doi.org/10.1001/jama.2020.2648.
- Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*, 2020, vol. 8, pp. 6, pp. e46-e47. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
- Klok F.A., Kruijff M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*, 2020, vol. 191, pp. 148-150. doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041.
- Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A Review. *JAMA Cardiol*, 2020, vol. 5, no. 7, pp. 831-840. doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286.
- Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Der Nigoghossian C., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 75, no. 18, pp. 2352-2371. doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031.
- Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 75, no. 23, pp. 2950-2973. doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- Singh B., Aly R., Kaur P., Gupta S., Vasudev R., Virk H.S., Shamoof F., Bikkina M. COVID-19 Infection and Arterial Thrombosis: Report of Three Cases. *Ann Vasc Surg*, 2021, vol. 70, pp. 314-317. doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.115.
- Thompson O., Pierce D., Whang D., O'Malley M., Geise B., Malhotra U. Acute limb ischemia as sole initial manifestation of SARS-CoV-2 infection. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*, 2020, vol. 6, no. 4, pp. 511-513. doi.org/10.1016/j.jvscit.2020.07.017.
- Veyre F., Poulain-Veyre C., Esparcieux A., Monsarrat N., Aouifi A., Lapeze J., et al. Femoral Arterial Thrombosis in a Young Adult after Nonsevere COVID-19. *Ann Vasc Surg*, 2020, vol. 69, pp. 85-88. doi.org/10.1016/j.avsg.2020.07.013.
- Mestres G., Puigmacià R., Blanco C., Yugueros X., Esturrica M., Rimbau V. Risk of peripheral arterial thrombosis in COVID-19. *J Vasc Surg*, 2020, vol. 72, no. 2, pp. 756-757. doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.477.

13. Vulliamy P., Jacob S., Davenport R.A. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. *Br J Haematol*, 2020, vol. 189, no. 6, pp. 1053-1054. doi.org/10.1111/bjh.16760.
14. Hasan S.A., Haque A., Nazir F. Acute Limb Ischemia: A Rare Complication of COVID-19. *Cureus*, 2020, vol. 12, no. 11, pp. e11488. doi.org/10.7759/cureus.11488.
15. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*, 2020, vol. 39, no. 9, pp. 2529-2543. doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1.
16. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A., Feigelson H.S., Klauber M.R., McCann T.J., Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*, 1992, vol. 326, no. 6, pp. 381-386. doi.org/10.1056/nejm199202063260605.
17. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10234, pp. 1417-1418. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
18. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Pegorer M.A., Attisani L., Cossu L.G., Ferrandina C., Fossati A., Conti E., Bush R.L., Piffaretti G. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*, 2020, vol. 72, no. 6, pp. 1864-1872. doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483.
19. COVID Surg Collaborative. Global guidance for surgical care during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg*, 2020, vol. 107, no. 9, pp. 1097-1103. doi.org/10.1002/bjs.11646.
20. Björck M., Earnshaw J.J., Acosta S., Bastos Gonçalves F., Cochenec F., Debus E.S., Hinchliffe R., Jongkind V., Koelmay M.J.W., Menyhei G., Svetlikov A.V., Tshomba Y., Van Den Berg J.C., Esvs Guidelines Committee, de Borst G.J., Chakfé N., Kakkos S.K., Koncar I., Lindholt J.S., Tulamo R., Vega de Ceniga M., Vermassen F., Document Reviewers, Boyle J.R., Mani K., Azuma N., Choke E.T.C., Cohnert T.U., Fitridge R.A., Forbes T.L., Hamady M.S., Munoz A., Müller-Hülsbeck S., Rai K. Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, vol. 59, no. 2, pp. 173-218. doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.006.
21. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 11, pp. 1061-1069. doi.org/10.1001/jama.2020.1585.
22. Anand S.S., Eikelboom J.W., Dyal L., Bosch J., Neumann C., Widimsky P., Avezum A.A., Probstfield J., Cook Bruns N., Fox K.A.A., Bhatt D.L., Connolly S.J., Yusuf S. Impact of rivaroxaban plus aspirin compared with aspirin by risk level in the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 73, no. 25, pp. 3271-3280. doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.079.
23. Mahoney E.M., Wang K., Keo H.H., Duval S., Smolderen K.G., Cohen D.J., Steg G., Bhatt D.L., Hirsch A.T., Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, vol. 3, no. 6, pp. 642-651. doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.930735.
24. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A., Jain S.S., Burkhoff D., Kumaraiah D., Rabbani L., Schwartz A., Uriel N. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*, 2020, vol. 141, no. 20, pp. 1648-1655. doi.org/10.1161/circulationaha.120.046941.
25. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, 2020, vol. 180, no. 7, pp. 934-943. doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.
26. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054-1062. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
27. Gonzalez Cañas E., Gimenez Gaibar A., Rodriguez Lorenzo L., Castro Rios J.G., Martinez Toiran A., Bella Cueto M.R., Bella Burgos B., Espasa Soley M. Acute peripheral arterial thrombosis in COVID-19. Role of endothelial inflammation. *Br J Surg*, 2020, vol. 107, no. 10, pp. e444-e445. doi.org/10.1002/bjs.11904.
28. Vacirca A., Faggioli G., Pini R., Teutonico P., Pilato A., Gargiulo M. Unheralded Lower limb threatening ischemia in a COVID-19 patient. *Int J Infect Dis*, 2020, vol. 96, pp. 590-592. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.060.
29. Benson R.A. Vascular and Endovascular Research Network (VERN) Collaborators. The COvid-19 Vascular sERvice (COVER) Study: an international vascular and endovascular research network (VERN) collaborative study assessing the provision, practice, and outcomes of vascular surgery during the COVID-19 pandemic. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, vol. 60, no. 1, pp. 156-157. doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.04.039.
30. Bonaca M.P., Bauersachs R.M., Anand S.S., Debus E.S., Nehler M.R., Patel M.R., Fanelli F., Capell W.H., Diao L., Jaeger N., Hess C.N., Pap A.F., Kittelson J.M., Gudzi L., Mátyás L., Krievins D.K., Diaz R., Brodmann M., Muehlhofer E., Haskell L.P., Berkowitz S.D., Hiatt W.R. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med*, 2020, vol. 382, pp. 1994-2004. doi.org/10.1056/NEJMoa2000052.

Послупила 14.04.2022