

# Сравнительные результаты открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 в госпитальном периоде наблюдения

Абдуллаев И. А.<sup>1</sup>, Абасова С. В.<sup>2</sup>, Данильчук Л. Б.<sup>3</sup>, Шрамко В. А.<sup>2</sup>, Соколова Е. В.<sup>2</sup>, Коротких А. В.<sup>4</sup>, Жарова А. С.<sup>2</sup>, Кокая Р. В.<sup>2</sup>, Казанцев А. Н.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова». Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова» Минздрава России. Санкт-Петербург; <sup>4</sup>Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. Благовещенск; <sup>5</sup>ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Королева Е. И.». Кострома, Россия

**Цель.** Сравнительный анализ госпитальных результатов открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNa Vlrus Disease 2019).

**Материал и методы.** В настоящее ретроспективное сравнительное исследование за период с 01.04.2020 по 01.12.2021гг было отобрано 167 пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне COVID-19. В зависимости от стратегии лечения было сформировано две группы: 1 группа — открытая тромбэктомия (n=136) + медикаментозное лечение (антикоагулянтная — нефракционированный гепарин в лечебной дозировке) и дезагрегантная (ацетилсалициловая кислота 125 мг 1 раз/сут.) терапия; 2 группа — только медикаментозная терапия (n=31). Данную группу составили пациенты, отказавшиеся от хирургической реваскуляризации. Во всех случаях проводился осмотр психиатром на предмет наличия расстройств личности, не позволяющих критично оценить свое состояние и последствия отказа от оперативного лечения. При поступлении в стационар все пациенты получали профилактическую дозу нефракционированного гепарина (5000 ЕД 3 раза/сут. подкожно). При развитии острого артериального тромбоза проводилось введение 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) нефракционированного гепарина внутривенно болюсно, с последующим переводом на внутривенную инфузию с помощью инфузomата с начальной скоростью 18 ЕД/кг в час под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. Также назначалась анальгезирующая и дезагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 125 мг 1 раз/сут.).

**Результаты.** Инфарктов миокарда, ишемических инсультов зафиксировано не было. Значимых межгрупповых различий по частоте летального исхода (группа 1: n=52, 38,2%; группа 2: n=7, 22,6%; p=0,09; отношение шансов (ОШ)=2,12; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,85-5,27), ампутации конечности (группа 1: n=63, 46,3%; группа 2: n=9, 29,0%; p=0,07; ОШ=2,11; 95% ДИ: 0,9-4,91) не было.

Однако имелась тенденция к снижению частоты данных событий в группе медикаментозного лечения. После открытой тромбэктомии ретромбоз развился в 50,7% (n=69) случаев, тромбоз после ретромбэктомии с последующей ампутацией в 46,3% (n=63). Геморрагических осложнений в обеих группах выявлено не было.

**Заключение.** Открытая тромбэктомия с сопутствующей медикаментозной терапией и медикаментозная терапия без хирургической реваскуляризации в рамках настоящего исследования показали сопоставимую частоту летальных исходов и ампутаций нижних конечностей у пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, новая коронавирусная инфекция, коронавирус, пандемия, тромбоз, тромбэктомия, медикаментозное лечение, антикоагулянтная терапия, ретромбэктомия, ампутация, SARS-CoV-2, ацетилсалициловая кислота, нефракционированный гепарин.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 02/06-2022

Рецензия получена 13/06-2022

Принята к публикации 28/07-2022



**Для цитирования:** Абдуллаев И. А., Абасова С. В., Данильчук Л. Б., Шрамко В. А., Соколова Е. В., Коротких А. В., Жарова А. С., Кокая Р. В., Казанцев А. Н. Сравнительные результаты открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в госпитальном периоде наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3305. doi:10.15829/1728-8800-2022-3305. EDN UYCSHK

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Тел.: +7 (908) 947-47-57

[Абдуллаев И. А. — врач, ORCID: 0000-0001-8065-3295, Абасова С. В. — студент, ORCID: 0000-0003-0235-5879, Данильчук Л. Б. — студент, ORCID: 0000-0003-2502-9339, Шрамко В. А. — студент, ORCID: 0000-0001-5702-1548, Соколова Е. В. — ординатор, ORCID: 0000-0002-8884-1562, Коротких А. В. — главный врач, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Жарова А. С. — студент, ORCID: 0000-0001-9474-4972, Кокая Р. В. — ординатор, ORCID: 0000-0001-7558-9997, Казанцев А. Н. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1115-609X].

## Comparison of in-hospital outcomes after open thrombectomy versus conservative therapy in patients with acute lower limb artery thrombosis and COVID-19

Abdullaev I. A.<sup>1</sup>, Abasova S. V.<sup>2</sup>, Danilchuk L. B.<sup>3</sup>, Shramko V. A.<sup>2</sup>, Sokolova E. V.<sup>2</sup>, Korotkikh A. V.<sup>4</sup>, Zharova A. S.<sup>2</sup>, Kokaya R. V.<sup>2</sup>, Kazantsev A. N.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University. St. Petersburg; <sup>2</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University. St. Petersburg;

<sup>3</sup>I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. St. Petersburg; <sup>4</sup>Cardiac Surgery Clinic of the Amur State Medical Academy.

Blagoveshchensk; <sup>5</sup>E. I. Korolev Kostroma Regional Clinical Hospital. Kostroma, Russia

**Aim.** Comparative analysis of in-hospital outcomes after open thrombectomy versus conservative in patients with acute lower limb artery thrombosis and coronavirus disease 2019 (COVID-19).

**Material and methods.** In this retrospective, comparative study for the period from April 1, 2020 to December 1, 2021, 167 patients with acute lower limb artery thrombosis and COVID-19 were included.

Depending on the treatment strategy, two following groups were formed: group 1 — open thrombectomy (n=136) + drug treatment (anticoagulant (unfractionated heparin) and antiplatelet (acetylsalicylic acid 125 mg 1 time per day) therapy; group 2 — only drug therapy (n=31). This group consisted of patients who refused surgical revascularization. In all cases, a psychiatrist examined for personality disorders that did not allow a critical assessment of their condition and the consequences of refusing surgical treatment. At admission to the hospital, all patients received prophylactic-dose unfractionated heparin (5000 IU 3 times/day). In the development of acute arterial thrombosis, 80 IU/kg (maximum 5000 IU) of unfractionated heparin was administered intravenously, followed by transfer to intravenous infusion at an initial rate of 18 IU/kg per hour with the partial thromboplastin time monitoring. Analgesic and antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid 125 mg 1 time/day) was also prescribed.

**Results.** Myocardial infarctions, ischemic strokes were not recorded. There were no significant intergroup differences in mortality rates (group 1: n=52, 38,2%; group 2: n=7, 22,6%; p=0,09; odds ratio (OR)=2,12; 95% confidence interval (CI): 0,85-5,27), limb amputation (group 1: n=63, 46,3%; group 2: n=9, 29,0%; p=0,07; OR=2,11; 95% CI: 0,9-4,91). However, there was a trend towards a decrease in the frequency of these events in the conservative therapy group. After open thrombectomy, retrombosis developed in 50,7% (n=69) of cases, while thrombosis after retrombectomy followed by amputation — in 46,3% (n=63). There were no hemorrhagic complications in both groups.

**Conclusion.** Open thrombectomy with concomitant medical therapy and single conservative therapy without surgical revascularization in the present study showed comparable rates of death and lower limb amputations in patients with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, coronavirus infection, coronavirus, pandemic, thrombosis, thrombectomy, drug treatment, anticoagulant therapy, retrombectomy, amputation, SARS-CoV-2, acetylsalicylic acid, unfractionated heparin.

**Relationships and Activities:** none.

Abdullaev I. A. ORCID: 0000-0001-8065-3295, Abasova S. V. ORCID: 0000-0003-0235-5879, Danilchuk L. B. ORCID: 0000-0003-2502-9339, Shramko V. A. ORCID: 0000-0001-5702-1548, Sokolova E. V. ORCID: 0000-0002-8884-1562, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Zharova A. S. ORCID: 0000-0001-9474-4972, Kokaya R. V. ORCID: 0000-0001-7558-9997, Kazantsev A. N. \* ORCID: 0000-0002-1115-609X.

\*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

**Received:** 02/06-2022

**Revision Received:** 13/06-2022

**Accepted:** 28/07-2022

**For citation:** Abdullaev I. A., Abasova S. V., Danilchuk L. B., Shramko V. A., Sokolova E. V., Korotkikh A. V., Zharova A. S., Kokaya R. V., Kazantsev A. N. Comparison of in-hospital outcomes after open thrombectomy versus conservative therapy in patients with acute lower limb artery thrombosis and COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3305. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3305. EDN UYCSHK

ЕД — единицы, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ПКА — подколенная артерия, COVID-19 — Corona Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- COVID-19 вызывает артериальные и венозные тромбозы разной локализации.
- Алгоритмы лечения артериальных тромбозов при COVID-19 не разработаны.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Ретромбоз при повторной хирургической ревизии артерий при макроскопическом изучении сопровождается изменением состояния эндотелия.
- Медикаментозная терапия сопровождается меньшим числом ампутаций и летальных исходов при тромбозе на фоне COVID-19.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- COVID-19 causes arterial and venous thrombosis of various locations.
- Algorithms for the treatment of arterial thrombosis in COVID-19 have not been developed.

#### What might this study add?

- Macroscopic examination of retrombosis during re-surgery is accompanied by endothelial changes.
- Drug therapy is associated with fewer amputations and deaths from thrombosis due to COVID-19.

## Введение

Пациенты, инфицированные новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COroNa Virus Disease 2019), подвержены высокому риску развития артериального тромбоза [1-5]. Данное утверждение уже давно стало аксиомой, что подтверждается многочисленными сообщениями и практическим опытом, полученным за два года пандемии [6-8].

Механизмы развития острого артериального тромбоза под воздействием SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) сводятся к трем составляющим. Во-первых, воспалительный ответ, в ряде случаев достигающий масштабов “цитокинового шторма” [9-12]. Он сопровождается повышением концентрации интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли, интерлейкина-6, ферритина, С-реактивного белка [9-12]. Это состояние может приводить к внутрисосудистой коагулопатии с последующим тромбозом как микро-, так и макроциркуляторного русла [9-12]. У больных отмечается рост показателей D-димера, протромбина, фибриногена, что в совокупности формирует неблагоприятный прогноз течения заболевания [9-12].

Второй процесс, также играющий ключевую роль в развитии артериальных тромбозов, связан с тропностью (за счет сверхэкспрессии рецептора ангиотензинпревращающего фермента II) SARS-CoV-2 к эндотелиоцитам [1, 4, 5, 9, 12]. Разрушение этих клеток в финале вирусной инвазии приводит к формированию эндотелиита, что вызывает миграцию макрофагов и пристеночный тромбоз [1, 4, 5, 9, 12]. При наличии атеросклеротического поражения с гемодинамически значимым стенозом, данный процесс может дестабилизировать атеросклеротическую бляшку с последующими неблагоприятными событиями: дистальная эмболия, окклюзия. Поэтому острый артериальный тромбоз на фоне COVID-19 чаще всего свойственен пациентам с мультифокальным атеросклерозом [1, 4, 5, 9, 12].

И третьим компонентом, завершающим триаду Вирхова (повреждение эндотелия + гиперкоагуляция + стаз крови), является длительная пропозия [3-6, 8]. Вынужденная иммобилизация, обеспечивающая большую экскурсию легких, сопровождается длительной гиподинамией пациента, которая может приводить к расстройству периферического кровообращения [3-6, 8].

На сегодняшний день вышло несколько версий российских временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. Однако ни в одной из них не дается руководящих принципов лечения острого артериального тромбоза на фоне COVID-19. В свою очередь те стандарты, которые были приняты до пандемии SARS-CoV-2, не демонстрируют нужную эффективность, т.к. они не направлены на подавление механизмов развития этого патологического состо-

яния. Их воздействие сводится к реализации “трилогии”: немедленное введение антикоагулянтов/дезагрегантов + немедленное введение анальгетиков + немедленная реваскуляризация (при отсутствии необратимой ишемии нижней конечности). Однако по данным мировой литературы, при соблюдении этих рекомендаций, частота ретромбоза с последующей ампутацией конечности может достигать 50-90% [1, 11, 12]. При этом существуют сообщения о том, что, если игнорировать необходимость открытой тромбэктомии и придерживаться активной антикоагулянтной/дезагрегантной терапии в лечебных дозировках, реперфузионный эффект позволяет добиться успешного исхода госпитализации в большем проценте случаев относительно хирургического подхода [1, 8]. Однако дефицит исследований, посвященных данному вопросу, не позволяет сделать однозначные выводы о приемлемости такой тактики лечения.

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ госпитальных результатов открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне COVID-19.

## Материал и методы

В настоящее ретроспективное, сравнительное исследование за период с 01.04.2020 по 01.12.2021гг было отобрано 167 историй болезни пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне COVID-19. Наличие в кадровом составе учреждения сосудистых хирургов с графиком работы 24/7 позволило выполнять операции в экстренном порядке.

В зависимости от стратегии лечения были сформированы две группы:

1 группа — открытая тромбэктомия (n=136) + медикаментозное лечение (антикоагулянтная — нефракционированный гепарин в лечебной дозировке) и дезагрегантная (ацетилсалициловая кислота 125 мг 1 раз/сут.) терапия;

2 группа — только медикаментозная терапия (n=31). Данную группу составили пациенты, отказавшиеся от хирургической реваскуляризации. Во всех случаях проводился осмотр психиатром на предмет наличия расстройств личности, не позволяющих критично оценить свое состояние и последствия отказа от оперативного лечения.

При поступлении в стационар всем пациентам с COVID-19 определение схемы лечения (исходная терапия) пациента проводилось подкомиссией врачебной комиссии на основании актуальной версии Временных методических рекомендаций профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации (14 версия на момент написания статьи). Применялись следующие препараты: Фавипиравир (с назначением дозировок в зависимости от массы тела), Барицитиниб (4 мг 1 раз/сут. в течение 7-14 сут.) или Тофацитиниб (10 мг 2 раз/сут. в течение 7-14 сут.), антикоагулянты (клексан 0,4 мг 2 раза/сут. подкожно), нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 1

## Клинико-anamnestическая характеристика

| Показатель                        | Группа 1<br>(n=136) | Группа 2<br>(n=31) | p    |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------|------|
| Возраст, М±m, лет                 | 66,3±4,1            | 66,8±6,0           | 0,47 |
| Мужской пол, n (%)                | 84 (61,7)           | 18 (58,1)          | 0,7  |
| СД, n (%)                         | 13 (9,5)            | 3 (9,7)            | 0,98 |
| ХОБЛ, n (%)                       | 15 (11,0)           | 4 (12,9)           | 0,76 |
| ХПН, n (%)                        | 3 (2,2)             | 1 (3,2)            | 0,33 |
| ЧКВ в анамнезе, n (%)             | 1 (0,7)             | 1 (3,2)            | 0,25 |
| КШ в анамнезе, n (%)              | 1 (0,7)             | 0                  | 0,63 |
| ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)        | 1 (0,7)             | 0                  | 0,63 |
| КЭЭ в анамнезе, n (%)             | 0                   | 0                  | -    |
| Поражение легочной ткани*, М±m, % | 54,1±21,6           | 59,4±27,1          | 0,44 |
| SpO <sub>2</sub> , М±m, %         | 86,8±5,7            | 89,1±5,3           | 0,53 |
| ИВЛ, n (%)                        | 31 (22,8)           | 6 (19,3)           | 0,67 |

Примечание: \* — поражение легочной ткани оценивалось в % по результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки; СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, КЭЭ — каротидная энтерэктомия, ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

При диагностике острого венозного тромбоза и/или тромбоза легочной артерии (тромболизисная терапия и открытая тромбэктомия не была показана ни в одном из случаев) назначалась следующая терапия: ривароксабан (1-21 сут. 15 мг 2 раза/сут.; после 22 сут. 20 мг 1 раз/сут.) + ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут. + эластичное бинтование нижних конечностей. На амбулаторном этапе настоящие режимы медикаментозной терапии сохранялись со снижением дозировки ривароксабана после 6 мес. лечения до 10 или 20 мг 1 раз/сут. (после осмотра кардиологом/сосудистым хирургом в поликлинике по месту жительства).

При диагностике острого артериального тромбоза и в госпитальном послеоперационном периоде (в первые трое суток после тромбэктомии, каротидной энтерэктомии и т.д.) реализовывалась непрерывная внутривенная инфузия гепарина (15 МЕ/кг массы тела) с коррекцией дозы под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (анализ через каждые 4 ч на базе отделения реанимации и интенсивной терапии, с достижением значения, в 1,5-2,5 раза превышающего норму) с назначением ацетилсалициловой кислоты 100 мг 1 раз/сут. На 4 сут. производился перевод на подкожное введение гепарина в лечебной дозировке (под контролем активированного частичного тромбопластинового времени) с продолжением реализуемой дезагрегантной терапии. На амбулаторном этапе назначался ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. + ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут. с последующим наблюдением кардиолога и сосудистого хирурга в поликлинике по месту жительства.

Для визуализации артериального тромбоза выполняли цветное дуплексное сканирование с последующей мультиспиральной компьютерной томографией с ангиографией.

Критерии включения: 1. Среднетяжелое течение COVID-19; 2. Двусторонняя полисегментарная вирусная («матовое стекло») пневмония по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной

клетки; 3. Положительный результат полимеразной цепной реакции на наличие SARS-CoV-2; 4. Острый тромбоз артерий нижних конечностей, развившийся во время лечения в COVID-стационаре, требующий экстренной реваскуляризации; 5. Острая ишемия нижних конечностей 2Б ст.

Критерии невключения: 1. Отсутствие периферического коллатерального кровотока в конечности; 2. Необратимая ишемия конечности; 3. Развитие системной полиорганной недостаточности; 4. Атеросклероз артерий нижних конечностей с наличием гемодинамически значимых поражений в зоне тромбоза; 5. Выраженный неврологический дефицит (сопор, кома); 6. Нестабильная гемодинамика, требующая введение вазопрессорных препаратов.

Критерии досрочного исключения из исследования: 1. Аллергическая реакция (случаев не зафиксировано) на медикаментозные препараты (антикоагулянты, дезагреганты); 2. Летальный исход интраоперационно (случаев не зафиксировано).

Открытая тромбэктомия выполнялась при помощи катетеров Фогарти 3F, 5F, 6F. Госпитальный послеоперационный период в общей выборке составил 22,5±5,5 сут. Конечными точками стали: летальный исход, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, ретромбоз, повторный тромбоз после ретромбэктомии, ампутация, кровотечения различной локализации.

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований, с соблюдением анонимности.

**Статистический анализ.** Определение типа распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, при нормальном характере распределения данные представлены как М±m. Категориальные данные представлялись в виде n (%). Использовались непараметрические методы статистического анализа. Сравнение групп проводили с применением критерия хи-квадрат Пирсона и Манна-Уитни. Различия оценивались как значимые при p<0,05. Для выявления различий между груп-

Таблица 2

| Лабораторные показатели         |                |                     |                    |      |
|---------------------------------|----------------|---------------------|--------------------|------|
| Показатель, М±m,                | Норма*         | Группа 1<br>(n=136) | Группа 2<br>(n=31) | p    |
| Тромбоциты, 10E <sup>9</sup> /л | 150-450        | 112,5±8,3           | 108,2±9,3          | 0,53 |
| Ферритин, нг/мл                 | (21,81-274,66) | 605,2±74,8          | 563,3±84,3         | 0,27 |
| D-димер, нг/мл                  | <230           | 1923,6±481,2        | 2117,8±228,1       | 0,43 |
| C-реактивный белок, мг/л        | 0-5,0          | 149,2±14,3          | 162,5±13,7         | 0,16 |
| Интерлейкин 6, пг/мл            | <7             | 169,8±76,1          | 161,3±72,4         | 0,28 |

Примечание: \* — показатели в группах 1 и 2 имеют значимые различия в несколько раз превосходящие (за исключением уровня тромбоцитов) референтные значения.

Таблица 3

| Локализация артериального тромбоза |                     |                    |                            |
|------------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
| Показатель, n (%)                  | Группа 1<br>(n=136) | Группа 2<br>(n=31) | p (χ <sup>2</sup> Пирсона) |
| ОБА                                | 5 (3,7)             | 0                  | 0,27                       |
| ПБА                                | 39 (28,7)           | 9 (29,0)           | 0,96                       |
| ПКА                                | 38 (27,9)           | 10 (32,2)          | 0,63                       |
| ОБА+ГБА                            | 2 (1,5)             | 0                  | 0,49                       |
| ПБА+ПКА                            | 44 (32,3)           | 9 (29,0)           | 0,72                       |
| ОБА+ГБА+ПБА+ПКА                    | 3 (2,2)             | 1 (3,2)            | 0,73                       |
| ПКА+ЗББА+ПББА                      | 4 (2,9)             | 2 (6,4)            | 0,34                       |
| ОБА+ПБА+ПКА+ЗББА+ПББА              | 1 (0,7)             | 0                  | 0,63                       |

Примечание: ОБА — общая бедренная артерия, ГБА — глубокая бедренная артерия, ЗББА — задняя большеберцовая артерия, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ПББА — передняя большеберцовая артерия, ПКА — подколенная артерия.

Таблица 4

| Осложнения                                                  |                     |                    |      |      |           |  |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|------|------|-----------|--|
| Показатель, n (%)                                           | Группа 1<br>(n=136) | Группа 2<br>(n=31) | p    | ОШ   | 95% ДИ    |  |
| Летальный исход                                             | 52 (38,2)           | 7 (22,6)           | 0,09 | 2,12 | 0,85-5,27 |  |
| ИМ                                                          | 0                   | 0                  | -    | -    | -         |  |
| ОНМК                                                        | 0                   | 0                  | -    | -    | -         |  |
| Кровотечение                                                | 0                   | 0                  | -    | -    | -         |  |
| Ретромбоз, потребовавший незапланированную реваскуляризацию | 69 (50,7)           | -                  | -    | -    | -         |  |
| Тромбоз после ретромбэктомии                                | 63 (46,3)           | -                  | -    | -    | -         |  |
| Ампутация                                                   | 63 (46,3)           | 9 (29,0)           | 0,07 | 2,11 | 0,90-4,91 |  |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов.

пами при анализе исходов производили расчет отношения шансов и 95% доверительного интервала. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism (www.graphpad.com).

**Характеристика групп.** По основным клинико-анамнестическим характеристикам межгрупповых различий выявлено не было. Большинство пациентов относились к мужскому полу и пожилому возрасту. Каждый десятый страдал сахарным диабетом и хронической обструктивной болезнью легких. В единичных случаях была диагностирована хроническая почечная недостаточность (таблица 1).

## Результаты

По результатам лабораторных исследований были выявлены следующие изменения: 1) воспалительный синдром (повышение уровней ферритина,

C-реактивного белка и интерлейкина-6); 2) коагулопатия (повышение уровня D-димера, тромбоцитопения) (таблица 2).

Во всех случаях тромбоз развивался в артериях, не имеющих атеросклеротического поражения с гемодинамически значимыми стенозами. У каждого третьего пациента процесс локализовался в поверхностной бедренной артерии (ПБА) или в подколенной артерии (ПКА), или в ПБА+ПКА (таблица 3).

По всем видам осложнений значимых статистических различий получено не было. Однако отмечалась тенденция в снижении частоты летальных исходов и ампутаций конечности в группе медикаментозного лечения. Во всех случаях летального исхода ранее была выполнена ампутация конечности.

В группе открытой тромбэктомии в половине случаев после операции развился ретромбоз. В 46,3% случаев ретромбэктомия оказалась неэффективной, была диагностирована необратимая ишемия нижней конечности, в связи с чем выполнена последующая ампутация (таблица 4).

## Обсуждение

Несмотря на то, что пандемия новой коронавирусной инфекции существует >2 лет, сложился дефицит информации по поводу лечения артериальных тромбозов в условиях COVID-19. Наиболее доступными способами реперфузии на сегодня остаются: открытая тромбэктомия с применением катетера Фогарти и медикаментозная антикоагулянтная/дезагрегантная терапия [2-4, 8]. Тромболитические средства, которые можно было бы применять при периферических артериальных тромбозах, на территории России до сих пор не зарегистрированы. Известно, что проводились попытки проведения тромболитического препаратам Актелизе с назначением его через врачебную комиссию (off-label) [8, 9]. Однако после получения удовлетворительного эффекта реперфузии и полного выведения тромболитика из организма развивался повторный тромбоз [8, 9]. При этом процесс начинался с периферического микроциркуляторного русла с последующим вовлечением магистральных артерий [8, 9]. Таким образом, метод не показал нужной эффективности.

В свою очередь эндоваскулярная помощь зачастую реализуется лишь в крупных медицинских центрах, что ограничивает ее доступность (в связи с дороговизной и отсутствием навыков персонала) в отдаленных областях страны. Тем не менее, гибридные подходы к лечению показывают высокую эффективность и безопасность лечения этой группы больных относительно открытой хирургии.

В настоящем исследовании, несмотря на отсутствие значимых межгрупповых статистических различий по результатам обеих тактик лечения (открытая хирургия и антикоагулянтная/дезагрегантная терапия), наблюдали четкую тенденцию к снижению частоты ампутаций нижних конечностей и летальных исходов у больных, которым была реализована только медикаментозная терапия. По нашему мнению, эта ситуация обусловлена отсутствием хирургической травмы, как катализатора воспалительного ответа. Пациенты с COVID-19 характеризуются наличием выраженного воспалительного синдрома. В ряде случаев, при прогрессировании заболевания наступает так называемый “цитокиновый шторм” [5-10]. Данное состояние не всегда поддается эффективному лечению и может привести к системной полиорганной недостаточности [5-10]. В той ситуации, когда на этом фоне выполняется хирургическая реваскуляризация, оперативная травма, по нашему мнению, может усилить течение

патофизиологических процессов; в результате этого наблюдается рост частоты летальных исходов.

Отдельное внимание хотелось бы уделить особенностям ретромбоза после тромбэктомии. Данное состояние развивалось в первые 2-3 ч послеоперационного периода. При этом если первичный тромбоз лоцировался на верхних этажах нижней конечности (общая бедренная артерия, глубокая бедренная артерия, ПБА), то рецидив затрагивал уже все артериальное русло вплоть до дистальных отделов стопы. При ревизии полностью исключались погрешности техники выполнения сосудистого шва во время первичного вмешательства. Четко прослеживались изменения интимы, местами с мелкими флотирующими участками, которые ранее не определялись. Подобное наблюдалось, в т.ч. в тех отрезках сосуда, где катетер Фогарти не применялся, что исключало ятрогенную природу в пользу возможно текущего эндотелиита. Однако гистологическое исследование не выполняли, поэтому наличие данного состояния является предположительным. Во время выполнения ретромбэктомии чаще всего был получен крайне слабый ретроградный кровоток. При этом по данным дооперационной визуализации периферический коллатеральный кровоток был определен. В последующие 2-3 ч после ретромбэктомии, по нашим наблюдениям, всегда развивался тотальный тромбоз всего артериального и затем венозного русел нижней конечности с формированием необратимой ишемии и в подавляющем большинстве случаев — влажной гангрены. Данное состояние сопровождалось “присоединением” бактериальной пневмонии на фоне текущей вирусной инфекции, нарастанием дыхательной (с необходимостью в переводе на искусственную вентиляцию легких) и почечной недостаточности, прогрессированием коагулопатии. После ампутации конечности по результатам нашего исследования у 52 из 63 пациентов развилась системная полиорганная недостаточность, сепсис с последующим летальным исходом.

Таким образом, доступного и эффективного способа реваскуляризации при тромбозе артерий нижних конечностей на фоне COVID-19 в настоящее время не существует. Медикаментозная терапия демонстрирует некоторые преимущества перед агрессивной хирургической тактикой. Однако, вероятно ввиду небольшого объема изучаемой выборки, достоверные различия не были получены. Тем не менее, требуется дальнейшее изучение этого вопроса с идентификацией оптимального способа реперфузии в столь сложной группе больных.

**Ограничение исследования.** Ретроспективный характер. Отсутствие рандомизации. Отсутствие гистологических подтверждений эндотелиита после рецидива тромбоза.

Дальнейшее продолжение работы будет носить проспективный характер и многоцентровую направленность для получения более достоверных выводов

об эффектах лечения этой патологии медикаментозно и хирургически.

## Заключение

Открытая тромбэктомия с сопутствующей медикаментозной терапией и медикаментозная терапия без хирургической реваскуляризации в рамках

настоящего исследования показали сопоставимую частоту летальных исходов и ампутаций нижних конечностей у пациентов с COVID-19.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Khattab K, Kempa AT, Atas R, et al. Peripheral ischemic limb necrosis (Acro-ischemia) associated with severe COVID-19 patients (COVID-19 limbs): A report of three cases. *Lung India*. 2021;38(Suppl.):S58-60. doi:10.4103/lungindia.lungindia\_470\_20.
2. Mekheal N, Roman S, Michael P. Multiple Arterial Thrombosis in a COVID Patient with No Known Comorbidities With Mild Elevation of D-Dimer. *Cureus*. 2021;13(2):e13207. doi:10.7759/cureus.13207.
3. Dorokhina EV, Salukhov VV. Methodology for a comprehensive assessment of coagulation complications and correction of anticoagulant therapy for new coronavirus infection COVID-19. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;40(S1-3):85-92. (In Russ.) Дорохина Е.В., Салухов В.В. Методология комплексной оценки коагуляционных осложнений и коррекции антикоагулянтной терапии новой коронаровирусной инфекции COVID-19. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021;40(S1-3):85-92.
4. Sayed Ahmed HA, Merrell E, Ismail M, et al. Rationales and uncertainties for aspirin use in COVID-19: a narrative review. *Fam Med Community Health*. 2021;9(2):e000741. doi:10.1136/fmch-2020-000741.
5. Osikov MV, Zotov SNO, Antonov VN, et al. Modern concepts of the pathophysiology of hemostasis in the new coronavirus infection COVID-19. *South Ural Medical J*. 2020;1:4-18. (In Russ.) Осиков М.В., Зотов С.Н.О., Антонов В.Н. и др. Современные представления о патофизиологии гемостаза при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2020;1:4-18.
6. Nematzoda O, Gaibov AD, Kalmykov EL, et al. COVID-19-associated arterial thrombosis. *Avicenna Bulletin*. 2021;23(1):85-94. (In Russ.) Нематзода О., Гаибов А.Д., Калмыков Е.Л. и др. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз. *Вестник Авиценны*. 2021;23(1):85-94. doi:10.25005/2074-0581-2021-23-1-85-94.
7. Ladozhskaya-Gapeenko EE, Khrapov KN, et al. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2021;18(4):7-19. (In Russ.) Ладожская-Гапеевко Е.Е., Храпов К.Н. и др. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(4):7-19. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19.
8. Fahad AM, Al-Khalidi HA, Altamimi YQM. Surgical thrombectomy versus conservative treatment in cases of acute limb ischemia with COVID-19 pneumonia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2885. (In Russ.) Fahad AM, Al-Khalidi HA, Altamimi YQM. Сравнительный анализ результатов применения тромбэктомии и консервативного лечения при острой ишемии конечностей у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2885. doi:10.15829/1728-8800-2021-2885.
9. Pasko VG, Kutepov DE, Gavrilov SV, et al. Analysis of the effectiveness of treatment of patients with new coronavirus infection COVID-19. *Treatment and prevention*. 2020;10(3):5-10. (In Russ.) Пасько В.Г., Кутепов Д.Е., Гаврилов С.В. и др. Анализ эффективности лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Лечение и профилактика*. 2020;10(3):5-10.
10. Alekseeva EI, Tepaev RF, Shilkrot IYu, et al. COVID-19-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (cytokine storm syndrome). *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):51-66. (In Russ.) Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю. и др. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром "цитокинового шторма"). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):51-66. doi:10.15690/vramn1410.
11. Anisenkova AYU, Vologzhanin DA, Golota AS, et al. Cytokine storm in COVID-19 (scientific review). *Preventive and clinical medicine*. 2021;78(1):89-95. (In Russ.) Анисенкова А.Ю., Вологжанин Д.А., Голота А.С. и др. Цитокиновый шторм при COVID-19 (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2021;78(1):89-95. doi:10.47843/2074-9120\_2021\_1\_89.
12. Yakubtsevich RE, Rakashevich DN, Protasevich PP, et al. Use of the anticytokine properties of the domestic hemosorbent "hemo-proteasorb" for "cytokine storm" in patients with severe COVID-19. *Journal of Grodno State Medical University*. 2021;19(2):159-65. (In Russ.) Якубцевич Р.Э., Ракашевич Д.Н., Протасевич П.П. и др. Использование антицитокиновых свойств отечественного гемосорбента "гемо-протеазосорб" при "цитокиновом шторме" у пациентов с тяжелым течением COVID-19. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021;19(2):159-65. doi:10.25298/2221-8785-2021-19-2-159-165.