

COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ТРОМБОЗ

О. НЕЪМАТЗОДА¹, А.Д. ГАИБОВ², Е.Л. КАЛМЫКОВ³, А.К. БАРАТОВ¹¹ Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан² Кафедра хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан³ Университетская клиника «Хелиос», Вупперталь, Германия

Цель: изучение особенностей течения, диагностики и лечения острого артериального тромбоза у больных, перенёвших или страдающих COVID-19.

Материал и методы: проведён поиск научных работ, опубликованных в базе данных PubMed до 12 февраля 2021 года, посвящённых различным аспектам поражения артериальной системы при SARS-CoV-2. Ключевыми словами для поиска явились: arterial thrombosis, COVID-19, SARS-CoV-2, endothelial dysfunction. Всего в указанной базе данных было найдено 373 статьи, посвящённые сочетанию COVID-19 и тромботическим осложнениям (включая артериальные и венозные). Среди них (после исключения венозных тромбозов) 54 соответствовали заданным параметрам поиска и были анализированы по следующим направлениям: частота встречаемости острых тромботических поражений периферических артерий на фоне COVID-19, механизмы изменения параметров свёртывающей системы крови в зависимости от влияния коронавирусной инфекции и современные принципы лечения.

Результаты: анализ зарубежной литературы показал, что частота острой артериальной непроходимости (ОАН) встречается от 0,39% до 11,1%. По данным большинства исследований основными факторами риска развития ОАН явились мужской пол, пожилой возраст и наличие сопутствующей патологии. В диагностике острых тромботических поражений периферических сосудов применение инвазивных визуализирующих методов исследования ограничено как из-за тяжести состояния пациентов и невозможности их транспортировки, так и риска распространения инфекции в относительно «чистых» зонах других медучреждений. В лечении пациентов авторы придерживаются различных подходов, порою не согласующихся с принятыми стандартами и консенсусами по лечению ОАН у «нековидных» пациентов. Однако у всех авторов складывается единое мнение о важности и эффективности антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в лечении острого артериального тромбоза на фоне коронавирусной инфекции.

Заключение: в настоящее время многие аспекты острого артериального тромбоза на фоне COVID-19 требуют дальнейшего изучения. Пандемия новой коронавирусной инфекции нанесла огромный ущерб всем направлениям медицины, в том числе и службе сосудистой хирургии, явившись причиной уменьшения количества плановых ангиохирургических операций. Ковид-ассоциированный артериальный тромбоз характеризуется тем, что требуются колоссальные усилия для улучшения результатов лечения и увеличения выживаемости пациентов. Проведение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии является самым эффективным методом как профилактики, так и лечения пациентов с артериальным тромбозом на фоне коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: артериальный тромбоз, COVID-19, SARS-CoV-2, эпидемиология, диагностика, антикоагулянтная терапия, тромбэктомия.

Для цитирования: Неъматзода О, Гаибов АД, Калмыков ЕЛ, Баратов АК. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз. *Вестник Авиценны.* 2021;23(1):85-94. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-1-85-94>

COVID-19-RELATED ARTERIAL THROMBOSIS

O. NEMATZODA¹, A.D. GAIBOV², E.L. KALMYKOV³, A.K. BARATOV¹¹ Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan² Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan³ Vascular and Endovascular Surgery Clinic, Helios University Hospital, Wuppertal, Germany

Objective: To study of the features of the course, diagnosis and treatment of acute arterial thrombosis in patients who have undergone or are suffering from COVID-19.

Methods: A search was carried out for research papers published in the PubMed database before February 12, 2021, devoted to various aspects of the COVID-19-related lesions of the arterial system. Search keywords were: arterial thrombosis, COVID-19, SARS-CoV-2, endothelial dysfunction. In total, 373 articles were found in this database on the combination of COVID-19 and thrombotic complications (including arterial and venous). Among them (after excluding venous thrombosis), 54 corresponded to the specified search parameters and were analyzed in the following areas: the incidence of acute peripheral arterial thrombosis in COVID-19, the mechanisms of hemocoagulation changes depending on the effect of coronavirus infection, and modern principles of treatment.

Results: The analysis of literature data has shown that acute arterial obstruction (AOA) rate occurs from 0.39% to 11.1%. According to most studies, the main risk factors for the development of AOA were the male gender, old age and comorbidity. The use of invasive imaging methods for diagnosis of acute arterial thrombosis is limited both due to the severity of the patient's status, the impossibility of transporting them, and the risk of infection spreading in relatively «safe» areas of other medical facilities. The authors adhere to different approaches, which sometimes do not correspond with the accepted standards and consensus for the treatment of AOA in «non-COVID» patients. However, all researchers agree on the importance and effectiveness of therapeutic anticoagulation and antiplatelet therapy for the arterial thrombosis in COVID-19 patients.

Conclusions: Currently, many aspects of COVID-19-related arterial thrombosis require further study. COVID-19 pandemic has caused enormous damage to all areas of medicine, including the vascular surgery service, causing a decrease in the number of planned vascular operations. COVID-19-related arterial thrombosis is characterized by the enormous effort required to improve treatment outcomes and increase patient survival. Anticoagulation and antiplatelet therapy is the most effective method for both prevention and treatment of patients with arterial thrombosis associated with coronavirus infection.

Keywords: Arterial thrombosis, COVID-19, SARS-CoV-2, epidemiology, diagnostics, anticoagulant therapy, thrombectomy.

For citation: Nematzoda O, Gaibov AD, Kalmykov EL, Baratov AK. COVID-19-assotsiirovannyi arterial'nyy tromboz [COVID-19-related arterial thrombosis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2021;23(1):85-94. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-1-85-94>

ВВЕДЕНИЕ

31 декабря 2019 года было сообщено о появлении новой коронавирусной инфекции – SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), относящейся к опасным инфекционным вирусным заболеваниям, поражающей большинство органов и систем человека [1]. В начале пандемии все имели единогласное мнение, что COVID-19 является тяжёлым, сугубо респираторным, заболеванием. Однако европейские исследователи, изучив аутопсийный материал, доказали, что острый респираторный синдром развивается вследствие поражения сосудов лёгких, и вирус имеет тропность к эндотелию сосудов [2]. Данное научное открытие коренным образом изменило представления учёных о SARS-CoV-2, и повсеместно в клинических рекомендациях были внесены изменения с добавлением антикоагулянтной и анти-тромбоцитарной терапии [3-5].

Один из тяжёлых ударов при коронавирусной инфекции приходится на сосудистую систему, как из-за повреждения эндотелия самих сосудов, так и развития тромботических осложнений, в том числе в артериальной системе [6]. Последние в основном встречаются при средней и тяжёлой формах заболевания, и в настоящее время этому вопросу посвящено малое количество рандомизированных клинических исследований неоднозначного и, порою, противоречивого характера [6, 7].

Проведение первых широкомасштабных научных клинических и фундаментальных исследований, с целью более углублённого изучения поражения сосудов на фоне COVID-19, в настоящее время считается весьма актуальным [6]. До настоящего времени нет обобщающих работ, имеющих высокую доказательную базу по этому вопросу [7]. В связи с этим, в рамках настоящей работы нами проведён анализ доступных литературных данных по важнейшим аспектам патогенеза, особенностям течения, диагностики и лечения острого артериального тромбоза у больных, перенёсших или страдающих COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Первично был проведён поиск научных работ, опубликованных в базе данных National Center for Biotechnology Information – PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) до 20 сентября 2020 года, посвящённых различным аспектам поражения артериальной системы при SARS-CoV-2. Ключевыми словами для поиска явились: arterial thrombosis, COVID-19, SARS-CoV-2, endothelial dysfunction. В поиске литературы участвовали все авторы, независимо друг от друга. На момент завершения поиска была найдена 41 статья, соответствующая тематике. По итогам рецензирования настоящей рукописи было решено продолжить поиск и анализ новых работ, включая статьи, опубликованные в 2021 году, которые были завершены к 12 февраля 2021 года. К этому моменту в указанной базе данных было найдено 373 статьи, посвящённые сочетанию COVID-19 и тромботическим осложнениям (включая артериальные и венозные). Среди них (после исключения венозных тромбозов) 54 соответствовали заданным параметрам поиска и были анализированы по следующим направлениям: частота встречаемости острых тромботических

поражений периферических артерий на фоне COVID-19, механизмы изменения параметров свёртывающей системы крови в зависимости от влияния коронавирусной инфекции и современные принципы лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патогенез повреждения стенки сосудов и коагулопатии

Инвазия SARS-CoV-2 в организм осуществляется посредством эндотелиальных клеток путём эндоцитоза и опосредуется взаимодействием ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) и трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS-2) со спайк-белком (S-белок) вируса [1, 5, 7, 8]. Необходимо отметить, что ACE2, кроме лёгочной ткани, также присутствует и на поверхности эндотелия сосудов, сердца, кишечника и почек, в связи с чем вирус может поражать и эти органы [1, 3, 8].

После заражения инфицированная эндотелиальная клетка теряет свои физиологические функции. Дисфункция эндотелия, в свою очередь, приводит к уменьшению содержания оксида азота (NO), выбросу провоспалительных цитокинов и нарушению проницаемости стенки сосуда, и всё это работает по принципу «замкнутого круга», тем самым способствуя прогрессированию нарушенных функций эндотелия [1, 2, 8]. В последующем развивается гемофагоцитарный лимфоцитоз с синдромом активации макрофагов, нарушается регуляция тонуса сосудов, происходит отёк, адгезия лейкоцитов и тромбоцитов, и усугубляются процессы воспаления [1, 2]. За этим следует заметное снижение анти-тромботической активности поверхности эндотелия, и развивается иммунотромбоз капилляров [7].

Одной из особенностей ковид-ассоциированной коагулопатии является активация фактора Виллебранда (ФВ), VIII фактора свёртывающей системы крови и ангиопоэтина 2 [5, 7, 9]. По мнению Smadja DM et al (2020), это является результатом ответа эндотелия сосудов на повреждающее действие SARS-CoV-2 [9]. Согласно данным Streetley J et al (2019) ФВ, VIII фактор и ангиопоэтин 2 накапливаются в тельцах Вейбеля-Паладе эндотелиальных клеток и высвобождаются в ответ на инфекционное повреждение, что было доказано авторами при электронной и флуоресцентной микроскопии [10].

Также имеются гипотезы о роли волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидного синдрома и антикардиолипина в генезе ковид-ассоциированной коагулопатии, однако значимых исследований, имеющих высокую доказательную базу, до настоящего времени нет [11-13].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что окончательная причинно-следственная связь COVID-19 с артериальным тромбозом на сегодняшний день не установлена, что требует дальнейших поисков. Несмотря на широкое применение антикоагулянтов, трудно или, порой, почти невозможно предупредить возникновение артериального тромбоза [11], и механизм его развития при COVID-19 на фоне антикоагулянтной терапии остаётся загадкой.

Эпидемиология острой артериальной непроходимости

Частота встречаемости острой артериальной непроходимости

мости при COVID-19 в зависимости от локализации тромботического процесса, пола, возраста, факторов риска и летальных исходов представлена в табл. 1.

Анализ литературных данных показал, что частота встречаемости острых артериальных тромботических событий периферических сосудов варьирует от 0,39% до 11,1% [14-22], при этом

Таблица 1 Частота встречаемости острой артериальной непроходимости при COVID-19 по данным различных авторов

Автор	Количество пациентов	Локализация тромбоза	Пол		Возраст, лет	Факторы риска	Летальный исход	
			м n (%)	ж n (%)			n	%
Etkin Y et al (2021) [14]	49	Аорто-подвздошный сегмент – 8 Бедренные артерии – 12 Подколенная артерия – 15 Подключичная, подмышечная и плечевая артерии – 4 Артерии предплечья – 3 Верхняя брыжеечная артерия – 2 Почечная артерия – 5 Селезёночная артерия – 3 Сонные артерии – 5 Бессимптомный тромбоз грудной аорты – 1 Множественные тромбозы артерий – 6	37 (76%)	12 (24%)	67 (58-75)	АГ (53%), СД (35%), ХОБЛ (6%), ИБС (16%), ХБП (4%), ФП (14%), курение (18%), ЗО (14%), коморбидность (45%)	21	46
Sánchez JB et al (2020) [15]	30	Нижние конечности – 22 (73,3%) Верхние конечности – 8 (26,7%)	23 (76,7%)	7 (23,3%)	60±15	АГ (33,3%), Ожирение (33,3%), СД (26,2%)	7	23,3
Bellosta R et al (2020) [16]	20	Аорто-подвздошный сегмент – 3 Инфраингвинальные сосуды – 16 Сосуды верхней конечности – 1	18 (90%)	2 (10%)	75±9	АГ (55%), ФЖ (25%), ХБП (20%), ЗПС (20%); ожирение (20%), ХОБЛ (10%), СД (15%), ИБС (10%)	8	40
Indes JE et al (2021) [17]	15	Каротидно-verteбральный бассейн – 2 Аорто-подвздошный сегмент – 5 Бедренно-подколенный сегмент – 6 Берцово-педальный сегмент – 2 Верхняя конечность – 3	10 (66,7%)	5 (33,3%)	64,0 (54,5-65,5)	МС (71,4%), АГ (80%), СД (53,3%), ЗПС (26,7%)	6	40
Cantador E et al (2020) [18]	14	Головной мозг – 8 Коронарные артерии – 3 Нижняя конечность – 3	11 (78,6%)	3 (21,4%)	73,2±7,3	АГ (92,9%); СД (35,7%); ГХ (64,3%); курение (50%); инсульт в анамнезе (14,2%); ЗО в анамнезе (35,7%)	4	28,6
Kashi M et al (2020) [19]	7	Аорта – 2 Бедренно-подколенный сегмент – 5	4 (57,1%)	3 (42,9%)	64-82	СД (28,6%), АГ (85,7%), ХОБЛ (14,3%), ФЖ (14,3%), инсульт (14,3%), ХБП (14,3%)	нет данных	
Gomez-Arbelaez D et al (2020) [20]	4	Аорто-подвздошный сегмент – 2 Артерии головного мозга – 1 Дуга аорты – 1	3 (75%)	1 (25%)	65,5 (50-76)	АГ (50%), дислипидемия (25%)	1	25

Примечание: АГ – артериальная гипертония; ГХ – гиперхолестеринемия; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; ФП – фибрилляция предсердий; ЗО – злокачественные опухоли; ЗПС – заболевания периферических сосудов

точные цифры остаются неизвестными из-за отсутствия крупных эпидемиологических исследований [21]. Согласно недавно опубликованной работе Etkin Y et al (2021) за 11-недельный период оказания помощи 12630 пациентам с COVID-19 острая артериальная непроходимость отмечена в 49 случаях, что составило 0,39% [14].

По данным 7 недельной деятельности отделения сосудистой хирургии Ломбардии (Италия) во время пандемии COVID-19, частота госпитализации пациентов с острой ишемией конечностей из общего числа поступивших составила 26,7%, в том числе у 48,8% пациентов её причиной явился гиперкоагуляционный синдром на фоне COVID-19 [23]. По данным этого исследования у 90,3% больных отмечался острый тромбоз непоражённых атеросклерозом артерий, у 93,5% пациентов конечности были сохранены, а у 6,5% – ампутированы по поводу рецидивирующего тромбоза с необратимым некрозом. Смертность среди этих больных составила 6,5%. При этом авторы отмечают, что в основном тромбоз встречался среди пациентов с тяжёлым течением COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии, с признаками острой дыхательной недостаточности. Большинство из них имело тяжёлые сопутствующие заболевания, такие как ИБС, ХОБЛ, СД, АГ.

Во французском исследовании с участием 531 пациента с COVID-19 артериальный тромбоз был зарегистрирован в 5,6% наблюдений, при этом риск смерти увеличился в 3 раза (ОШ 2,96; 95% ДИ: 1,4-4,7; $p=0,002$) [24].

Согласно результатам ретроспективного многоцентрового французско-итальянского исследования, проведённого под руководством de Roquetaillade C et al (2021), частота острых артериальных тромбозэмболических событий составила 9,6%, которые были представлены в основном острым коронарным синдромом, инсультом, тромбозом аорты, артерий нижних конечностей, селезёночной и верхней брыжеечной артерий. Авторы отмечают, что у 20% пациентов отмечались множественные артериальные тромбозы, у 30% – сопутствующее венозное тромбозэмболическое событие (тромбозэмболия лёгочной артерии или тромбоз глубоких вен нижних конечностей), 50% пациентам до развития острого тромботического процесса была проведена тромбопрофилактика, 10% была назначена лечебная доза антикоагулянтов и 25% получали антитромбоцитарную терапию [25].

По данным Нью-Йоркского исследования, проведённого под руководством Bilaloglu S et al (2020), среди 3334 госпитализированных пациентов с COVID-19 (медиана возраста 64 [51; 75] лет; 39,6% женщины) у 365 (11,1%) отмечались артериальные тромбозы, в том числе у 1,6% в каротидном и 8,9% коронарном бассейнах. Среди 829 пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, артериальные тромбозы встречались гораздо чаще, чем у 2505 больных, получивших лечение в общих палатах (18,6% и 8,4% соответственно; $p<0,001$). Авторы отмечают, что возраст (ОШ 2,71; 95% ДИ: 1,65-4,43), женский пол (ОШ 2,00; 95% ДИ: 1,54-2,60), наличие ишемической болезни сердца (ОШ 2,00; 95% ДИ: 1,54-2,60) и более высокие уровни D-димера (5000-9999) при госпитализации (ОШ 2,95; 95% ДИ: 1,63-5,32) имели высокую ассоциацию с тромботическим событием. Вместе с тем, избыточная масса тела (ОШ 0,81; 95% ДИ: 0,59-1,12), курение (ОШ 0,86; 95% ДИ: 0,67-1,10) и сахарный диабет (ОШ 0,97; 95% ДИ: 0,77-1,23) оказали незначимое влияние на развитие острых артериальных тромбозов [26].

В ретроспективное исследование Goldman IA et al (2020) были включены 16 пациентов с положительным и 32 пациента с отрицательным тестом на SARS-CoV-2, которым была проведена

КТ-ангиография. При этом было отмечено значимое увеличение числа артериальных тромбозов у COVID-позитивных больных (100% против 69%; $p=0,02$). Также авторы отметили, что 50% пациентов с COVID-19 не имели хронической патологии сосудистой системы, являющейся причиной острого тромбоза, т.е. тромбогенных фоновых заболеваний. Исследование показало, что чаще на фоне коронавирусной инфекции имеют место проксимальные тромбозы (94% против 47%; $p<0,001$), ампутации конечности (25% против 3,1%; $p<0,001$) и летальные исходы (25% против 3,1%) [27].

Сложности организации оказания помощи пациентам с сосудистой патологией в период COVID-19

Литературные данные показывают, что острая сосудистая патология при пандемии COVID-19 встречается гораздо чаще, а занятость основных коечных фондов больниц, в связи с лечением непрофильных «ковидных» пациентов, оказывает существенное негативное влияние на оказание специализированной ангиохирургической помощи населению [21, 28-30]. Так, по данным Mouawad NJ et al (2020), изучивших влияние пандемии COVID-19 на деятельность службы сосудистой хирургии в США, подавляющее большинство сосудистых хирургов (91,7%) отменили выполнение плановых операций, а из всех госпитализированных – 42,9% пациентов получили лечение по поводу критической ишемии конечности, 39,9% – по поводу наложения артериовенозной фистулы для проведения срочного диализа [28].

Такие данные приводят и Lancaster EM et al (2020), где авторы отметили, что хирургическая активность отделения сосудистой хирургии уменьшилась на 46% от исходного уровня в первую неделю и на 74% от исходного уровня в ближайшие 2 недели от начала пандемии. Кроме того, авторы подчеркнули, что у пациентов с хронической ишемией конечности, отмечались более тяжёлые инфекции стопы и частое развитие декомпенсации кровообращения, потребовавшие ампутации конечности, по сравнению с 6 месяцами ранее [29].

По данным Johnson AP et al (2020), при опросе сосудистых хирургов отмечено существенное изменение графика их работы в период пандемии. Так, 91% из них сообщили об отмене плановых процедур, 82% – об изменении расписания вызовов, 24% – об обязанностях, не связанных с сосудистой хирургией, 24% – об участии в оказании амбулаторной помощи, 78% респондентов продолжали работу после окончания основного рабочего времени [30].

COVID-19: факторы риска и сопутствующие заболевания

В большинстве проанализированных нами источников было указано о частом развитии острых артериальных тромбозов у лиц мужского пола среднего и пожилого возраста [14-16, 18-20]. Сообщаемый возраст этих пациентов, по данным источников, включённых в табл. 1, варьировал от 30 до 86 лет. Напротив, Veure F et al (2020) наблюдали 24-летнего мужчину с тромбозом бедренной артерии после нетяжёлой формы коронавирусной инфекции и отметили, что других этиологических факторов тромботического поражения сосудов у пациента не было. Тромботический процесс развивался в интактном сосуде, в связи с чем, авторы рекомендуют продлённую антикоагулянтную терапию, даже, если инфекция не является тяжёлой, и пациенты являются молодыми [31]. Такие данные приводят и Sánchez JB et al (2020), где 16,7% больных с тромбозами периферических сосудов конечностей явились лицами молодого возраста (31-45 лет) без исходных сосудистых заболеваний [17].

Анализ большинства литературных данных демонстрирует высокую ассоциацию артериальных тромбозов со значимыми сердечно-сосудистыми (фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), хроническими почечными и лёгочными (хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма) заболеваниями, сахарным диабетом, онкопатологией и метаболическим синдромом [11, 14-16, 18-20, 32].

Вместе с тем, по данным Sánchez JB et al (2020), 60% пациентов имели только один из факторов риска или последние отсутствовали, в связи с чем авторы отмечают, что механизм развития артериального тромбоза напрямую не связан с вышеупомянутыми факторами риска [15]. Схожие данные приводят и Ilonzo N et al (2020), где все пациенты молодого возраста не имели значимых факторов риска тромбоза, в том числе и хронической патологии периферических сосудов, а также антифосфолипидного синдрома [33].

Зависимость развития артериального тромбоза от степени тяжести COVID-19 остаётся предметом дискуссии. В большинстве исследований отмечается, что тромботические поражения чаще развиваются при средней и тяжёлой формах коронавирусной инфекции [5-7, 11, 14-16], в других – острая ишемия может иметь место и при лёгкой форме COVID-19 [17, 33]. Согласно исследованиям Klok FA et al (2020) 31% пациентов с COVID-19, находившихся в отделениях реанимации, больше подвержены развитию тромботических осложнений [21].

Подобные данные были получены в ходе многоцентрового наблюдательного когортного исследования, проведённого Piazza G et al (2020), где среди пациентов, находившихся в режиме интенсивной терапии (n=170), общей палаты (n=229) и амбулаторно (n=715), частота «больших» артериальных или венозных тромбозов, серьёзных сердечно-сосудистых осложнений и симптоматической венозной тромбоземболии была самой высокой в группе больных, пребывавших в палатах интенсивной терапии (35,3%, 45,9% и 27,0% соответственно), по сравнению с пациентами, госпитализированными в общих палатах (2,6%, 6,1% и 2,2% соответственно). У лиц, получавших амбулаторное лечение, тромботические осложнения не отмечены, что свидетельствует о зависимости частоты тромботических осложнений от тяжести течения COVID-19 [34].

Вместе с тем, по данным Sánchez JB у 23,3% пациентов с артериальным тромбозом отмечено бессимптомное течение, у 10% – лёгкие и у 13,3% – умеренные симптомы коронавирусной инфекции, и большинство из них лечилось амбулаторно или находилось в общих палатах. В связи с этим, авторы отмечают существование, возможно, других пока неизвестных патофизиологических механизмов развития повышенной тромботической «готовности», связанной с COVID-19, исключая тяжёлое состояние пациентов, находившихся в реанимации [15]. Такого же мнения придерживаются и Ilonzo N et al (2020), которые не выявили корреляцию между развитием артериальных тромбозов и тяжестью инфекционного процесса и отметили, что у пациентов с COVID-19 возможен другой механизм гиперкоагуляции, что требует уточнения [33].

Veerasuri S et al (2021), сообщившие о случае острого двустороннего тромбоза артерий нижних конечностей у вылечившегося пациента с лёгкими симптомами COVID-19, подчёркивают, что больные с более лёгкими симптомами COVID-19 также могут быть в группе риска развития острого тромбоза [35].

В зависимости от бассейна поражения наиболее часто тромботический процесс отмечается в мозговых, коронарных и

периферических сосудах конечностей. Как видно из представленной табл. 1, другим важным бассейном, который наиболее часто вовлекается при COVID-19, является верхняя брыжеечная артерия. В литературе также описаны случаи поражения и других артериальных бассейнов, в частности дуги и грудного отдела аорты, почечной [36] и селезёночной артерий [14] и даже глазничной артерии [37].

В некоторых исследованиях продемонстрированы случаи системного артериального тромбоза с поражением нескольких жизненно важных сосудистых бассейнов [38-40]. Так, Azouz E et al (2020), наблюдавшие 56-летнего пациента, поступившего с острым ишемическим инсультом на почве окклюзии правой средней мозговой артерии, отметили, что после госпитализации и интенсивного лечения на следующий день у больного имела место картина тромбоза верхней брыжеечной артерии. На КТ авторы, кроме того, диагностировали бессимптомный тромбоз дуги аорты, тогда как никаких признаков атеросклероза аорты у больного не имелось. Пациенту выполнена эндоваскулярная тромбэктомия из аорты и лапаротомия с резекцией тонкой кишки [39].

Интересным является клиническое наблюдение, описанное de Barry O et al (2020), которые диагностировали сочетанный артериальный и венозный тромбоз воротной вены и брыжеечной артерии. Пациентке в экстренном порядке была проведена лапаротомия с резекцией подвздошной и тощей кишки и тромбэктомия из верхней брыжеечной артерии. Через 4 дня отмечен летальный исход [40].

В клиническом плане также представляет интерес описанный Del Castillo-García S et al (2020) случай сочетанного множественного артериального и венозного тромбоза у 70-летней женщины. Авторы отмечают, что на фоне тяжёлой двусторонней ковидной пневмонии у больной развилась тромбоземболия лёгочной артерии, острый тромбоз брюшной аорты и острая тромботическая окклюзия правой общей подвздошной артерии. Выполненная экстренная тромбэктомия и антикоагулянтная терапия не увенчались успехом, и пациентке была выполнена ампутация правой нижней конечности с последующим выздоровлением [41].

Диагностика артериальных тромбозов, по данным большинства исследователей, проводилась на основании данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования [14-20]. Вместе с тем, в некоторых научных исследованиях лучевые методы диагностики применялись реже как из-за ограниченной их доступности, так и в связи с риском распространения инфекции, заражения медперсонала, тяжёлым состоянием пациентов. Так, по данным Bilaloglu S et al (2020), среди 365 пациентов с артериальными тромбозами диагностика заболевания проведена на основании субъективных и объективных данных без применения визуализирующих лучевых методов исследования [26].

Согласно «Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19» врачам рекомендуется знать основные симптомы и клинические признаки заболеваний периферических сосудов и систематически проводить ангиологическое обследование при посещении пациентов на дому, особенно пожилых людей, курильщиков и пациентов с диабетом. Также в рамках этого документа при экстренной сосудистой патологии, с целью защиты медперсонала от инфекции, рекомендуется использование ультразвуковых методов исследования, все остальные инвазивные методики должны выполняться выборочно с целью облегчения обработки и дезинфекции медоборудования. Ведение пациентов с острыми

неотложными состояниями (расслоение аорты, разрыв аневризмы и т.д.) должно проводиться согласно существующим протоколам [42].

Гиперкоагуляционный синдром – диагностика

В диагностике гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с артериальным тромбозом и COVID-19 важнейшая роль принадлежит лабораторным методам диагностики, в частности изучению показателей коагулограммы, D-димера, фибриногена, ферритина и т.д., результаты которых, по данным некоторых авторов [43-47], представлены в табл. 2.

Во всех этих исследованиях подтверждалось наличие тяжёлой коагулопатии у больных за счёт повышения уровней D-димера, что имеет прогностическое значение в развитии как тромботических осложнений, так и летальных исходов. Вместе с тем, большинство исследователей при проведении динамического мониторинга уровня тромбоцитов, ПТВ и АЧТВ у госпитализированных пациентов с COVID-19 не выявили значимого их отклонения от нормы, что свидетельствует о другом генезе ковид-ассоциированной коагулопатии. По мнению этих учёных необходимо продолжение более углублённых научных исследований по уточнению патогенеза повышенной свёртываемости у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [43-47].

Тактика лечения пациентов с ковид-ассоциированным артериальным тромбозом остаётся дискуссионной и, главным образом, зависит не только от состояния ишемизированного участка, но и от общего статуса пациентов и важнейших жизненных показателей [14-21, 27, 31]. Так, в недавно опубликованном многоцентровом проспективном наблюдательном когортном исследовании San Norberto EM et al (2021), где проанализированы данные о 75 пациентах с инфекцией COVID-19, перенёвших сосудистые операции в 17 больницах Испании и Андорры, было показано, что, несмотря на адекватно проведённые оперативные вмешательства и интенсивную терапию, в 20% случаев понадобились повторные операции, в 17,3% – проведены большие ампутации, а 30 дневная летальность составила 37,3%. При этом авторы отмечают, что, если в первую неделю после операции смертность составила 22,7%, тогда как с 8 по 30 сутки она уменьшилась до 14,7% [48].

По данным Etkin Y et al (2021), частота ампутаций составила 18%, госпитальная летальность – 46%, при этом смертность у пациентов с ишемией нижних конечностей составила 50%, а при мезентериальном тромбозе – 100% [14].

Исследованием Gonzalez-Fajardo JA et al (2021) было продемонстрировано, что риск развития венозных тромбозов

событий у пациентов с COVID-19 гораздо выше по сравнению с артериальным, однако артериальные тромбозы были связаны с высоким уровнем смертности, нежели чем тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия лёгочной артерии [49].

Одним из ключевых вопросов в лечении пациентов с артериальным тромбозом является выбор дозировки и продолжительности антикоагулянтной терапии, по поводу чего до сих пор нет единого согласительного стандарта, и различными авторами и профильными ассоциациями рекомендуются разные схемы.

Становится понятно, что антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия при ковид-ассоциированных тромбозах должна быть патогенетически обоснованной и преследовать цель профилактики и лечения тромботических осложнений [1, 5, 6, 50]. Из-за высокой степени ингибирования образования тромбина нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярная его форма (НМГ) и пероральные антикоагулянты прямого действия (ПАПД) рекомендуются широко применять в качестве препаратов первой линии [5, 31, 34]. Вместе с тем, важным является изучение взаимодействия указанных антикоагулянтов при комбинированном применении их с противовирусными препаратами. Лекарственное взаимодействие антикоагулянтов и противовирусных препаратов, по данным Bikdeli B et al (2020), представлено в табл. 3 [50].

Цитокиновый шторм, аутоиммунное воспаление, коагулопатия, развитие почечной и печёночной дисфункции у пациентов также играют роль в получении положительных или отрицательных эффектов проводимой антикоагулянтной терапии [50], в том числе гипокоагуляцию с развитием кровотечений, которая, по данным Shah A et al (2020), встречалась у 8% пациентов [51].

Некоторые исследователи рекомендуют использовать НМГ или фондапаринукс в качестве тромбопрофилактики в стандартных дозировках [5, 50, 52]. При этом применение НФГ считается нецелесообразным из-за увеличения числа контактов медперсонала с больным вследствие частых инъекций (6 раз в сутки) по сравнению с НМГ [52]. Также не рекомендуется широкое применение НФГ во избежание псевдорезистентности к гепарину или гепарин-индуцированной тромбоцитопении, приводящей к кровотечениям [5, 52].

Согласно данным недавно проведённого Кохреновского исследования, цель которого заключалась в оценке влияния профилактических доз антикоагулянтов на смертность и потребность в респираторной поддержке у пациентов с COVID-19, были получены неоднозначные данные. Так, только в одном исследовании сообщалось о снижении смертности от всех причин (ОШ

Таблица 2 Показатели гемостаза у пациентов с артериальным тромбозом и COVID-19

Авторы	Кол-во больных	D-димер (референсные значения <0,55 мг/л)	Тромбоциты (референсные значения 125-350×10 ⁹)	Протромбиновое время (референсные значения 10-13,5 секунд)	АЧТВ (референсные значения 22-36 секунд)
Wu C et al (2020) [43]	201	0,61 [0,35-1,28]	180,0 [137,0-241,5]	11,1 [10,2-11,9]	28,7 [23,3-33,7]
Zhou F et al (2020) [44]	191	0,8 [0,4-3,2]	206,0 [155,0-262,0]	11,6 [10,6-13,0]	Нет данных
Yang W et al (2020) [45]	149	0,22	174,5±78,25	12,2±1,53	33,29±4,98
Chen N et al (2020) [46]	99	0,99 [0,5-2,8]	213,15±79,1	11,3±1,9	27,3±10,2
Huang C et al (2020) [47]	41	0,5 [0,3-1,3]	164,5 [131,5-263,0]	11,1 [10,1-12,4]	27,0 [24,2-34,1]

Таблица 3 Лекарственные взаимодействия между антикоагулянтами и препаратами, применяемыми при лечении COVID-19

	Пероральные антикоагулянты			
	Антагонисты витамина К	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Тоцилизумаб	Индукция цитохрома РС9: может снизить концентрацию в плазме; отрегулировать дозу в зависимости от МНО	Ингибирование гликопротеина Р: может быть повышение концентрации в плазме. Коррекция дозы не рекомендуется	Ингибирование цитохрома Р3А4 и гликопротеина Р: рекомендуется 50% суточной дозировки (не изменять, если начальная доза составляет 2,5 мг два раза в день)	Ингибирование цитохрома Р3А4 и гликопротеина Р: не рекомендуется совместное применение
Интерферон	Механизм неизвестен: можно снижать дозу	-	-	-
Рибавирин	Механизм недостаточно изучен: возможно снижение абсорбции варфарина в присутствии рибавирина; может потребоваться увеличение дозы	-	-	-
Метилпреднизолон	Механизм неизвестен: может потребоваться снижение дозировки	-	-	-
Сарилумаб	-	-	Увеличение экспрессии цитохрома Р3А4: коррекция дозы не рекомендуется	Увеличение экспрессии цитохрома Р3А4: коррекция дозы не рекомендуется
Азитромицин	Механизм неизвестен: может потребоваться снижение дозы	Ингибирование гликопротеина Р: может повышаться концентрация в плазме; коррекция дозы не рекомендуется	-	-
Гидроксихлорохин/ Хлорохин	-	-	-	-

0,42; 95% ДИ: 0,26-0,66), в трёх исследованиях не сообщалось о различиях в смертности (ОШ 1,64; 95% ДИ: 0,92-2,92). Было также отмечено, что назначение антикоагулянтов в терапевтических дозах по сравнению с антикоагулянтами в профилактических дозах в одном из исследований способствовало снижению общей смертности (частота летальных исходов 34,2% и 53% соответственно; ОШ 0,21; 95% ДИ: 0,10-0,46; $p < 0,001$) [53].

Вместе с тем, по данным совместно проведённого мета-анализа учёных США, Таиланда и Израиля с включением 35 исследований было показано, что частота тромбозов была ниже у госпитализированных пациентов с COVID-19, которым проводилась фармакологическая тромбопрофилактика. Частота тромбозов и кровотечений у пациентов, получавших антикоагулянты в профилактических дозировках, не имела значимых различий по сравнению с назначением антикоагулянтов в терапевтических дозировках [54].

Вопрос продлённой антикоагулянтной терапии также остаётся предметом дискуссии. Некоторые авторы отмечают, что при выписке пациентов приём пероральных антикоагулянтов прямого действия или антагонистов витамина К является приемлемым вариантом долгосрочного лечения [5, 50, 54]. Вместе с тем, по

данным Flumignan RL et al (2020), окончательный вывод о выборе типа антикоагулянтов, их дозировке и длительности применения может быть сделан после завершения проводимых 9 клинических исследований, восемь из которых планируется закончить в июле 2021 года (8512 участников) и одно – в декабре 2021 года (256 участников) [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор данных литературы показывает, что многие аспекты острого артериального тромбоза на фоне COVID-19 требуют дальнейшего изучения. Пандемия новой коронавирусной инфекции нанесла огромный ущерб по всем направлениям медицины, в том числе и службе сосудистой хирургии, явившись причиной снижения количества плановых ангиохирургических операций. Частота острой артериальной непроходимости варьирует от 0,3% до 11%, что требует колоссальных усилий для улучшения результатов лечения и увеличения выживаемости пациентов. Основными факторами риска развития артериального тромбоза являются мужской пол, пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний. В диагностике острых тромботи-

ческих поражений периферических сосудов применение инвазивных визуализирующих методов исследования ограничено как из-за тяжести состояния пациентов и невозможности их транспортировки, так и риска распространения инфекции в относительно «чистых» зонах медучреждений. В лечении пациентов авторы придерживаются различных тактических подходов,

порою выходящих за рамки принятых консенсусов по лечению острой артериальной непроходимости у «нековидных» пациентов. Тем не менее, у всех исследователей складывается единое мнение о важности и эффективности антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в лечении острого артериального тромбоза на фоне коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

- Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457-60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>
- Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection – an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med.* 2020;134(4):1275-84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-65. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14929>
- Bai C, Chotirmall SH, Rello J, Alba GA, Ginns LC, Krishnan JA, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev.* 2020;29(157):200287. Available from: <https://doi.org/10.1183/16000617.0287-2020>
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Muñoz-Rivas N, Abad-Motos A, Mestre-Gómez B, Sierra-Hidalgo F, Cortina-Camarero C, Lorente-Ramos RM, et al. Systemic thrombosis in a large cohort of COVID-19 patients despite thromboprophylaxis: A retrospective study. *Thromb Res.* 2021;199:132-42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.024>
- McBane RD 2nd. Arterial thrombosis and coronavirus disease 2019. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(2):274-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.009>
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic character-ization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
- Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis.* 2020;27:1-10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09730-0>
- Streetley J, Fonseca AV, Turner J, Kiskin NI, Knipe L, Rosenthal PB, Carter T. Stimulated release of intraluminal vesicles from Weibel-Palade bodies. *Blood.* 2019;133(25):2707-17. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-874552>
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Escher R, Breakey R, Lämmle B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and d-dimers in COVID-19 inpatients. *Thromb Res.* 2020;192:174-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.032>
- Connell NT, Battinelli EM, Connors JM. Coagulopathy of COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost.* 2020. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14893>
- Etkin Y, Conway AM, Silpe J, Qato K, Carroccio A, Manvar-Singh P, et al. Acute arterial thromboembolism in patients with COVID-19 in the New York City Area. *Ann Vasc Surg.* 2021;70:290-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.085>
- Sánchez JB, Cuipal Alcalde JD, Ramos Isidro R, Luna CZ, Cubas WS, Coaguila Charres A, et al. Acute limb ischemia in a Peruvian cohort infected by

REFERENCES

- COVID-19. *Ann Vasc Surg.* 2020;S0890-5096(20)31102-X. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.12.005>
- Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer MA, Attisani L, Cossu LG, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg.* 2020;72(6):1864-72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483>
- Indes JE, Koleilat I, Hatch AN, Choinski K, Jones DB, Aldailami H, et al. Early experience with arterial thromboembolic complications in patients with COVID-19. *J Vasc Surg.* 2021;73(2):381-9.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.07.089>
- Cantador E, Núñez A, Sobrino P, Espejo V, Fabia L, Vela L, et al. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):543-7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02176-7>
- Kashi M, Jacquin A, Dakhil B, Zaimi R, Mahé E, Tella E, et al. Severe arterial thrombosis associated with COVID-19 infection. *Thromb Res.* 2020;192:75-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.025>
- Gomez-Arbelaez D, Ibarra-Sanchez G, Garcia-Gutierrez A, Comanges-Yeboles A, Ansuategui-Vicente M, Gonzalez-Fajardo JA. COVID-19-related aortic thrombosis: A report of four cases. *Ann Vasc Surg.* 2020;67:10-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.05.031>
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
- Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantevêve G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24(1):275. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03025-y>
- Mascia D, Kahlberg A, Melloni A, Rinaldi E, Melissano G, Chiesa R. Single-center vascular hub experience after 7 weeks of COVID-19 pandemic in Lombardy (Italy). *Ann Vasc Surg.* 2020;69:90-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.07.022>
- Fournier M, Faille D, Dossier A, Mageau A, Nicaise Roland P, Ajzenberg N, et al. Arterial thrombotic events in adult inpatients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(2):295-303. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.11.018>
- de Roquetaillade C, Chousterman BG, Tomasoni D, Zeitouni M, Houdart E, Guedon A, et al. Unusual arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *Int J Cardiol.* 2021;323:281-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.103>
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020;324(8):799-801. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
- Goldman IA, Ye K, Scheinfeld MH. Lower-extremity arterial thrombosis associated with COVID-19 is characterized by greater thrombus burden and increased rate of amputation and death. *Radiology.* 2020;297(2):E263-E269. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202348>
- Mouawad NJ, Woo K, Malgor RD, Wohlaue MV, Johnson AP, Cuff RF, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on vascular surgery practice in the United States. *J Vasc Surg.* 2020;S0741-5214(20)31920-0. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.08.036>
- Lancaster EM, Wu B, Iannuzzi J, Oskowitz A, Gasper W, Vartanian S, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on an academic vascular practice and a multidisciplinary limb preservation program. *J*

- Vasc Surg.* 2020;72(6):1850-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.08.132>
30. Johnson AP, Wohlaer MV, Mouawad NJ, Malgor RD, Coogan SM, Sheahan MG 3rd, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on vascular surgery trainees in the United States. *Ann Vasc Surg.* 2020;S0890-5096(20)30918-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.09.045>
 31. 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;69:85-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.07.013>
 32. Pillai P, Joseph JP, Fadzillah NHM, Mahmod M. COVID-19 and major organ thromboembolism: Manifestations in neurovascular and cardiovascular systems. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(1):105427. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105427>
 33. Ilonzo N, Rao A, Berger K, Phair J, Vouyouka A, Ravin R, et al. Acute thrombotic events as initial presentation of patients with COVID-19 infection. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2020;6(3):381-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2020.05.011>
 34. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB, et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2060-72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.070>
 35. Veerasuri S, Kulkarni SR, Wilson WR, Paravastu SCV. Bilateral acute lower limb ischemia secondary to COVID-19. *Vasc Endovasc Surg.* 2021;55(2):196-9. Available from: <https://doi.org/10.1177/1538574420954301>
 36. El Shamy O, Munoz-Casablanca N, Coca S, Sharma S, Lookstein R, Uribarri J. Bilateral renal artery thrombosis in a patient with COVID-19. *Kidney Med.* 2021;3(1):116-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.07.010>
 37. Dumitrascu OM, Volod O, Bose S, Wang Y, Biousse V, Lyden PD. Acute ophthalmic artery occlusion in a COVID-19 patient on apixaban. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104982. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104982>
 38. Madani MH, Leung ANC, Becker HC, Chan FP, Fleischmann D. Aorto-iliac/right leg arterial thrombosis necessitating limb amputation, pulmonary arterial, intracardiac, and ilio-caval venous thrombosis in a 40-year-old with COVID-19. *Clin Imaging.* 2021;75:1-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.12.036>
 39. Azouz E, Yang S, Monnier-Cholley L, Arrivé L. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1464-5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06079-2>
 40. de Barry O, Mekki A, Diffre C, Seror M, El Hajjam M, Carlier RY. Arterial and venous abdominal thrombosis in a 79-year-old woman with COVID-19 pneumonia. *Radiol Case Rep.* 2020;15(7):1054-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.04.055>
 41. Del Castillo-García S, Minguito-Carazo C, Echarte JC, Rodríguez-Santamarta M, González TB, Seara ST, et al. A case report of arterial and venous thromboembolism in a patient with severe COVID-19 pneumonia. *Eur Heart J Case Rep.* 2020;4(6):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa350>
 42. Gerotziapas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: Position paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1597-628. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798>
 43. 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;180(7):934-43. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
 44. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 45. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020;80(4):388-93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.01>
 46. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
 47. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 48. San Norberto EM, De Haro J, Peña R, Riera L, Fernández-Caballero D, Sesma A, Rodríguez-Cabeza P, et al. Outcomes after vascular surgery procedures in patients with COVID-19 infection: A national multicenter cohort study (COVID-VAS). *Ann Vasc Surg.* 2021;S0890-5096(21)00054-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.01.054>
 49. Gonzalez-Fajardo JA, Ansuategui M, Romero C, Comanges A, Gómez-Arbeláez D, Ibarra G, Garcia-Gutierrez A. Mortality of COVID-19 patients with vascular thrombotic complications. *Med Clin (Engl Ed).* 2021;156(3):112-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.10.008>
 50. Bickdeli B, Madhavan MV, 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: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
 51. Shah A, Donovan K, McHugh A, Pandey M, Aaron L, Bradbury CA, et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: A multicentre observational study. *Crit Care.* 2020;24(1):561. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03260-3>
 52. Marietta M, Vandelli P, Mighali P, Vicini R, Coluccio V, D'Amico R; COVID-19 HD Study Group. Randomised controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low low-molecular weight heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID-19 HD): a structured summary of a study protocol. *Trials.* 2020;21(1):574. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04475-z>
 53. Flumignan RL, Tinôco JDS, Pascoal PI, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MI, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD013739. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013739>
 54. Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic thromboprophylaxis and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2021;121(1):76-85. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721664>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Неъматзода Окилджон, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии
Researcher ID: F-8729-2018
Scopus ID: 56469644700
ORCID ID: 0000-0001-7602-7611
SPIN-код: 2408-9107
Author ID: 929575
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

Nematzoda Okildzhon, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery
Researcher ID: F-8729-2018
Scopus ID: 56469644700
ORCID ID: 0000-0001-7602-7611
SPIN: 2408-9107
Author ID: 929575
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

Гаиров Алиджон Джураевич, член-корр. Национальной академии наук Таджикистана, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 2 им. акад. Н.У. Усманова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Researcher ID: AAC-9879-2020
Scopus ID: 6602514987
ORCID ID: 0000-0002-3889-368X
SPIN-код: 5152-0785
Author ID: 293421
E-mail: gaibov_a.d@mail.ru

Калмыков Еган Леонидович, кандидат медицинских наук, ангиохирург клиники сосудистой и эндоваскулярной хирургии Университетской клиники Хелиос
Researcher ID: K-9827-2013
Scopus ID: 36172240400
ORCID ID: 0000-0001-6784-2243
SPIN-код: 8623-8897
Author ID: 843609
E-mail: egan0428@mail.ru

Баратов Алишер Кенджаевич, кандидат медицинских наук, доцент, рентгенохирург отделения рентгеноэндоваскулярной хирургии, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии
Researcher ID: AAE-6818-2019
Scopus ID: 8249648700
ORCID ID: 0000-0002-8072-5751
SPIN-код: 6576-1680
Author ID: 268956
E-mail: alishbar@rambler.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили

Конфликт интересов: отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ньёматзода Окилджон

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Санои, 33
Тел.: +992 (915) 250055
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: НО, ГАД, БАК
Сбор материала: НО, ГАД, КЕЛ, БАК
Анализ полученных данных: НО, БАК
Подготовка текста: НО, КЕЛ
Редактирование: ГАД, БАК
Общая ответственность: НО

Поступила 21.09.2020
Принята в печать 29.03.2021

Gaibov Alidzhon Dzhuraevich, Corresponding Member of National Academy of Sciences of the Tajikistan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases № 2 named after Academician N.U. Usmanov, Avicenna Tajik State Medical University
Researcher ID: AAC-9879-2020
Scopus ID: 6602514987
ORCID ID: 0000-0002-3889-368X
SPIN: 5152-0785
Author ID: 293421
E-mail: gaibov_a.d@mail.ru

Kalmykov Egan Leonidovich, Candidate of Medical Sciences, Vascular Surgeon, Vascular and Endovascular Surgery Clinic, Helios University Hospital
Researcher ID: K-9827-2013
Scopus ID: 36172240400
ORCID ID: 0000-0001-6784-2243
SPIN: 8623-8897
Author ID: 843609
E-mail: egan0428@mail.ru

Baratov Alisher Kenjaevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Endovascular Surgeon, Department of Endovascular Surgery, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery
Researcher ID: AAE-6818-2019
Scopus ID: 8249648700
ORCID ID: 0000-0002-8072-5751
SPIN: 6576-1680
Author ID: 268956
E-mail: alishbar@rambler.ru

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Nematzoda Okildzhon

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sanoi Str., 33
Tel.: +992 (915) 250055
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: NO, GAD, BAK
Data collection: NO, GAD, KEL, BAK
Analysis and interpretation: NO, BAK
Writing the article: NO, KEL
Critical revision of the article: GAD, BAK
Overall responsibility: NO

Submitted 21.09.2020
Accepted 29.03.2021