

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.137-004.6:612.231

А.Н. Казанцев¹✉, А.В. Коротких², К.П. Черных¹, Н.Э. Заркуа^{1,3}, А.С. Жарова³,
Р.Ю. Лидер⁴, Б.М. Тайц³, Д.Б. Тайц⁵, В.А. Луценко⁶, Р.В. Султанов⁶

Выбор антикоагулянтной и дезагрегантной терапии у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии из артерий нижних конечностей

¹ ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России, Благовещенск, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация

⁵ ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница» имени С.В. Беляева, Кемерово, Российская Федерация

✉ Казанцев Антон Николаевич, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-1115-609X, e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Коротких Александр Владимирович, главный врач, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-9709-1097

Черных Константин Петрович, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-5089-5549

Заркуа Нонна Энриковна, канд. мед. наук, доцент, хирург; orcid.org/0000-0002-7457-3149

Жарова Алина Сергеевна, студент; orcid.org/0000-0001-9474-4972

Лидер Роман Юрьевич, студент; orcid.org/0000-0002-3844-2715

Тайц Борис Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой; orcid.org/0000-0002-4609-129X

Тайц Денис Борисович, студент; orcid.org/0000-0001-6604-8611

Луценко Виктор Анатольевич, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0003-3188-2790

Султанов Роман Владимирович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением; orcid.org/0000-0003-2888-1797

Резюме

Цель. Анализ частоты повторных тромбозов после тромбэктомии из артерий нижних конечностей при назначении различных схем антикоагулянтной и дезагрегантной терапии у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. В настоящее многоцентровое ретроспективное, сравнительное, открытое исследование за период с 1 апреля 2020 г. по 1 мая 2021 г. вошли 362 пациента с тромбозом артерий нижних конечностей на фоне течения COVID-19. Всем больным была выполнена экстренная тромбэктомия. В зависимости от антикоагулянтно-дезагрегантной терапии в госпитальном послеоперационном периоде были сформированы 3 группы: 1-я группа (n = 103) – гепарин 7500 ЕД 4 раза в день подкожно + 75 мг клопидогрела 1 раз в день; 2-я группа (n = 136) – гепарин 7500 ЕД 4 раза в день подкожно + 125 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) 1 раз в день; 3-я группа (n = 123) – гепарин 7500 ЕД 4 раза в день подкожно + 75 мг клопидогрела + 125 мг АСК 1 раз в день. Тромбэктомию выполняли по стандартной методике с применением катетеров Фогарти размером 3F, 5F, 6F.

Результаты. В послеоперационном периоде группы были сопоставимы по частоте всех осложнений. Инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения, кровотечений выявлено не было. Однако более чем в трети случаев развился летальный исход (1-я группа – 34,9%; n = 36; 2-я группа – 38,2%; n = 52; 3-я группа – 34,1%; n = 42; p = 0,76) ввиду прогрессирования системной полиорганной недостаточности, интоксикационного и воспалительного синдромов. Повторный тромбоз зоны операции был визуализирован в каждой группе в сопоставимых количествах (1-я группа – 52,4% (n = 54); 2-я группа – 50,7% (n = 69); 3-я группа – 41,5% (n = 51); p = 0,19). При этом после ретромбэктомии практически всегда развивался ретромбоз (1-я группа – 46,6% (n = 48); 2-я группа – 46,3% (n = 63); 3-я группа – 36,6% (n = 45); p = 0,19) с развитием необратимой ишемии и ампутацией конечности. Необходимо отметить, что все случаи ретромбоза после ретромбэктомии закончились летальным исходом спустя 3,5±1,5 сут после операции.

Заключение. Применение монотерапии АСК и клопидогрелом, двойной дезагрегантной терапии (АСК+клопидогрел) в комбинации с гепаринотерапией характеризуется сопоставимой частотой развития повторных тромбозов, ампутаций и летальных исходов у больных после тромбэктомии из артерий нижних конечностей на фоне COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, коронавирус, пандемия, тромбоз, тромбэктомия, ретромбэктомия, цитокиновый шторм, ампутация, SARS-CoV-2, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, цилостазол

Для цитирования: Казанцев А.Н., Коротких А.В., Черных К.П., Заркуа Н.Э., Жарова А.С., Лидер Р.Ю., Тайц Б.М., Тайц Д.Б., Луценко В.А., Султанов Р.В. Выбор антикоагулянтной и дезагрегантной терапии у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии из артерий нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021; 63 (6): 557–64. DOI: 10.24022/0236-2791-2021-63-6-557-564

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.11.2021

Поступила после рецензирования 02.12.2021

Принята к печати 07.12.2021

A.N. Kazantsev¹✉, A.V. Korotkikh¹, K.P. Chernykh¹, N.E. Zarkua^{1,3}, A.S. Zharova³,
R.Yu. Lider⁴, B.M. Tayts³, D.B. Tayts⁵, V.A. Lutsenko⁶, R.V. Sultanov⁶

The choice of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with COVID-19 after thrombectomy from the arteries of the lower extremities

¹ City Alexander Hospital, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Clinic of cardiac surgery of the Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁶ Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaeva, Kemerovo, Russian Federation

✉ Anton N. Kazantsev, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-1115-609X, e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Aleksandr V. Korotkikh, Chief Physician, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-9709-1097

Konstantin P. Chernykh, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-5089-5549

Nonna E. Zarkua, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Surgeon; orcid.org/0000-0002-7457-3149

Alina S. Zharova, Student; orcid.org/0000-0001-9474-4972

Roman Yu. Lider, Student; orcid.org/0000-0002-3844-2715

Boris M. Tayts, Dr. Med. Sci., Professor, Chief of Chair; orcid.org/0000-0002-4609-129X

Denis B. Tayts, Student; orcid.org/0000-0001-6604-8611

Viktor A. Lutsenko, Cand. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0003-3188-2790

Roman V. Sultanov, Cand. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon, Head of Department; orcid.org/0000-0003-2888-1797

Abstract

Objective. Analysis of the frequency of recurrent thrombosis after thrombectomy from the arteries of the lower extremities when prescribing various anticoagulant and antiplatelet therapy regimens in patients with COVID-19.

Material and methods. This multicenter, retrospective, comparative, open-label study for the period from April 1, 2020 to May 1, 2021 included 362 patients with thrombosis of the arteries of the lower extremities against the background of the course of COVID-19. All patients underwent emergency thrombectomy. Depending on the anticoagulant-disaggregant therapy in the hospital postoperative period, three groups were formed: Group 1 (n = 103) – heparin 7500 IU 4 times a day sc + 75 mg clopidogrel 1 time a day; Group 2 (n = 136) – heparin 7500 IU 4 times a day s / c + 125 mg of acetylsalicylic acid (ASA) 1 time per day; Group 3 (n = 123) – heparin 7500 IU 4 times a day sc + 75 mg clopidogrel + 125 mg ASA once a day. Thrombectomy was performed according to the standard technique using 3F, 5F, 6F Fogarty catheters.

Results. In the postoperative period, the groups were comparable in terms of the incidence of all complications. Myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, bleeding were not detected. However, more than a third of cases developed a lethal outcome (group 1 = 34.9% (n = 36); group 2 = 38.2% (n = 52); group 3 = 34.1% (n = 42); p = 0.76) in view of the progression of systemic multiple organ failure, intoxication and inflammatory syndromes. Recurrent thrombosis of the operation area was visualized in each group in comparable amounts (group 1 = 52.4% (n = 54); group 2 = 50.7% (n = 69); group 3 = 41.5% (n = 51); p = 0.19). Moreover, after retrombectomy, retrombosis almost always developed (group 1 = 46.6% (n = 48); group 2 = 46.3% (n = 63); group 3 = 36.6% (n = 45); p = 0.19) with the development of irreversible ischemia and limb amputation. It should be noted that all cases of retrombosis after retrombectomy were fatal 3.5 ± 1.5 days after surgery.

Conclusion. The use of monotherapy with ASA and clopidogrel, dual antiplatelet therapy (ASA + clopidogrel) in combination with heparin therapy is characterized by a comparable incidence of repeated thrombosis, amputation and death in patients after thrombectomy from the arteries of the lower extremities against the background of COVID-19.

Keywords: COVID-19, novel coronavirus infection, coronavirus, pandemic, thrombosis, thrombectomy, retrombectomy, cytokine storm, amputation, SARS-CoV-2, clopidogrel, acetylsalicylic acid, cilostazol

For citation: Kazantsev A.N., Korotkikh A.V., Chernykh K.P., Zarkua N.E., Zharova A.S., Lider R.Yu., Tayts B.M., Tayts D.B., Lutsenko V.A., Sultanov R.V. The choice of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with COVID-19 after thrombectomy from the arteries of the lower extremities. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021; 63 (6): 557–64 (in Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2021-63-6-557-564

Acknowledgements. The reported study was funded by RFBR and Novosibirsk region according to the research project № 19-415-543001.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received November 12, 2021

Revised December 02, 2021

Accepted December 07, 2021

Введение

Вопросы реваскуляризации пациентов с ишемией нижних конечностей всегда находились в центре внимания сосудистых хирургов [1–3]. При этом особую когорту этой патологии составляют больные с острым артериальным тромбозом [4]. В Российской Федерации действуют несколько докумен-

тов, позволяющих определять стратегию лечения этого состояния: 1) Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Заболевания артерий нижних конечностей» от 2016 г.; 2) Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей от 2019 г. На европейском уровне в свою очередь были приняты Рекомендации Евро-

пейского общества кардиологов и Европейского общества сосудистых хирургов 2017 г. Основные принципы лечения больных с острой ишемией конечностей на фоне артериального тромбоза, изложенные в перечисленных документах, сводятся к немедленному введению гепарина, анальгезирующих препаратов и экстренной реваскуляризации. Такой подход, как правило, сопряжен с низким риском развития повторных тромбозов и ампутаций [4–6].

С началом пандемии COVID-19 в мировой литературе появляются сообщения о высокой частоте артериальных тромбозов различной локализации в этой когорте больных [7–9]. Причинами данного процесса стали: непосредственное влияние SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов, повышение концентрации D-димера, маркеров воспаления, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [7–10]. Классические подходы к лечению и послеоперационному ведению этих пациентов, изложенные в действующих рекомендациях, не показали своей эффективности и безопасности ввиду того, что они разрабатывались для больных, не инфицированных COVID-19 [7, 11–13]. Так, частота повторных тромбозов и ампутаций у пациентов с выявленным SARS-CoV-2, по разным сообщениям, стала достигать 50% [7, 11–13]. В последней 10-й версии (от 08.02.2021 г.) Временных методических рекомендаций профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации, по которой осуществляется работа инфекционных стационаров, нет информации о выборе оптимальной тактики ведения больных после тромбэктомии на базе инфекционного стационара. Однако отдельное внимание уделяется важности антикоагулянтной терапии [14, 15]. При этом значимость дезагрегантов в этих условиях практически не рассматривается. Они также не входят ни в одну из схем лечения пациентов с COVID-19. В работах, представленных в российской (www.elibrary.ru) и международной (www.pubmed.gov) электронных библиотеках, отсутствует информация об эффективности/неэффективности антиагрегантных препаратов для профилактики повторных артериальных тромбозов у больных с COVID-19.

Целью настоящего исследования стал анализ частоты повторных тромбозов после тромбэктомии из артерий нижних конечностей при назначении различных схем антикоагулянтной и дезагрегантной терапии у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В настоящее многоцентровое ретроспективное, сравнительное, открытое исследование за период с 1 апреля 2020 г. по 1 мая 2021 г. вошли 362 пациента с тромбозом артерий нижних конечностей на фоне течения COVID-19 (в острую фазу, на 1–3-и сутки после госпитализации в стационар). Визуализация тромбоза производилась при помощи цве-

тового дуплексного сканирования (ЦДС) и мультиспиральной компьютерной томографии с ангиографией. Всем больным была выполнена экстренная открытая тромбэктомия.

В действующих отечественных и зарубежных рекомендациях, на основании которых осуществляется ангиохирургическая помощь населению 1) клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Заболевания артерий нижних конечностей» от 2016 г.; 2) национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей от 2019 г.; 3) рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества сосудистых хирургов 2017 г.), не содержится информации о точных дозировках и видах антикоагулянтных препаратов для периоперационного сопровождения больных с острыми периферическими артериальными тромбозами. Также не предлагается прием дезагрегантных препаратов для профилактики новых тромбозов. При этом указано, что для больных с «заболеваниями артерий нижних конечностей» (ЗАНК) после реваскуляризации «базисным препаратом» является ацетилсалициловая кислота (АСК) (не указано дозировок), но уточняется, что клопидогрел может обладать более выраженным эффектом. Во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации вообще не уделяется внимания антикоагулянтной/деагрегантной терапии пациентов после тромбэктомии из артерий нижних конечностей. Таким образом, при развитии острой ишемии нижней конечности показано введение гепарина. И если относить данное состояние к ЗАНК, то в дополнение к нему следует назначать АСК/клопидогрел. На основе данных заключений ретроспективно формировались следующие группы.

В зависимости от антикоагулянтно-деагрегантной терапии в госпитальном послеоперационном периоде были сформированы 3 группы:

- 1-я группа (n = 103) – получающие гепарин 7500 ЕД 4 раза в день подкожно + 75 мг клопидогрела 1 раз в день;

- 2-я группа (n = 136) – получающие гепарин 7500 ЕД 4 раза в день подкожно + 125 мг АСК 1 раз в день;

- 3-я группа (n = 123) – получающие гепарин 7500 ЕД 4 раза в день подкожно + 75 мг клопидогрела + 125 мг АСК 1 раз в день.

В госпитальном послеоперационном периоде в первые 3 сут после операции продолжалась непрерывная внутривенная инфузия гепарина (15 МЕ/кг массы тела) под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (анализ через каждые 4 ч с достижением значения, в 1,5–2,5 раза превышающего норму) с назначением дезагрегантных препаратов в зависимости от группы больных. На 4-е сутки производили пере-

вод на подкожное введение гепарина в дозировке 7500 ЕД 4 раза в день (под контролем АЧТВ) с продолжением реализуемой дезагрегантной терапии. На протяжении всего периода госпитализации достигнуть заданных значений АЧТВ удалось во всех случаях.

Формирование групп производилось следующим образом. В начале пандемии и первые 3 мес мы придерживались терапии: гепарин 7500 ЕД 4 раза в день подкожно + 125 мг АСК 1 раз в день. Далее, получая неудовлетворительные результаты, решено было вместо АСК назначать 75 мг клопидогрела. В дальнейшем, через 2 мес наблюдения результаты по-прежнему оставались неудовлетворительными, ввиду чего по настоящее время назначают следующую схему послеоперационного лечения: гепарин 7500 ЕД 4 раза в день подкожно + 75 мг клопидогрела + 125 мг АСК 1 раз в день.

Критериями включения в исследование стали: 1) наличие острого тромбоза артерий нижних конечностей; 2) положительный результат полимеразной цепной реакции на наличие SARS-CoV-2; 3) вирусная пневмония по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки; 4) отсутствие противопоказаний для приема клопидогрела и АСК; 5) среднетяжелая степень течения COVID-19.

Критерии исключения из исследования: 1) окклюзионно-стенозические поражения артерий нижних конечностей (атеросклероз как причина тромбоза); 2) выраженный неврологический дефицит (сопор, кома); 3) системная полиорганная недостаточность; 4) сепсис; 5) нестабильная гемодинамика, требующая инотропной поддержки; 6) острый коронарный синдром; 7) наличие бактериальной или бактериально-вирусной пневмонии; 8) тяжелая степень течения COVID-19; 9) фибрилляция предсердий (по данным электрокардиографии и анамнестически); 10) наличие тромбов в полостях сердца; 11) наличие вегетаций на аортальном и/или митральном клапанах.

Окклюзионно-стенозические поражения артерий нижних конечностей исключались анамнестически (информация из выписных эпикризов предыдущих госпитализаций, жалоб больного), на основе скринингового ЦДС артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий и эхокардиографии при поступлении в реанимацию.

Определение схемы лечения (исходная терапия) пациента производилось врачебной комиссией на основании актуальной версии Временных методических рекомендаций профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тромбэктомию выполняли по стандартной методике с применением катетеров Фогарти размером 3F, 5F, 6F. Удаленные тромбы отправляли на гистологическое исследование, по данным которого исключали эмболическую природу последних.

Госпитальный послеоперационный период в общей выборке составил $17,5 \pm 2,5$ сут. Конечными точками стали: летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ретромбоз, повторный тромбоз после ретромбэктомии, ампутация, кровотечения различной локализации.

Все пациенты подписали письменное согласие на участие в исследовании, а также добровольное информированное согласие гражданина на применение терапии препаратами «вне инструкции» («off-label»). Работу выполняли в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, работа не противоречила Федеральному закону Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Статистический анализ

Определение типа распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение групп проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и Краскела–Уоллиса. Различия оценивались как значимые при $p < 0,05$. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism (www.graphpad.com).

По всем клинико-анамнестическим характеристикам группы были сопоставимы. Подавляющее большинство относилось к пожилому возрасту и мужскому полу. Каждый десятый страдал сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких. В единичных случаях в анамнезе отмечалась реваскуляризация головного мозга и/или миокарда. Поражение легочной ткани, по данным МСКТ (на момент госпитализации в стационар), чаще всего соответствовало 3-й степени (КТ-3). Перед тромбэктомией показатели SpO_2 колебались в пределах 85–95%, дыхание пациентов осуществлялось следующим образом: 1) самостоятельное с кислородной поддержкой через носовые канюли (инсуффляция O_2 со скоростью от 5 до 10 л/мин) в 1-й группе: $n = 63$ (61,2%), во 2-й группе: $n = 85$ (62,5%), в 3-й группе: $n = 88$ (71,5%); 2) неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ) аппаратом Hamilton-G5 в 1-й группе: $n = 18$ (17,5%), во 2-й группе: $n = 20$ (14,7%), в 3-й группе: $n = 9$ (7,1%); 3) искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в каждом пятом случае (табл. 1).

Пациенты с НИВЛ и ИВЛ проходили лечение на базе отделения реанимации и интенсивной терапии, с кислородной поддержкой – в условиях инфекционных отделений.

По данным лабораторных исследований диагностировали характерные для течения COVID-19 из-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика

Table 1. Clinical and anamnesic characteristics

Показатель	1-я группа, гепарин + клопидогрел (n = 103)	2-я группа, гепарин + АСК (n = 136)	3-я группа, гепарин + клопидогрел + АСК (n = 123)	p
Возраст, М±m, годы	65,9±4,7	66,3±4,1	64,2±3,8	0,28
Мужской пол, n (%)	65 (63,1)	84 (61,7)	76 (61,8)	0,97
СД, n (%)	7 (6,8)	13 (9,5)	10 (8,1)	0,74
ХОБЛ, n (%)	8 (7,7)	15 (11,0)	12 (9,7)	0,26
ХПН, n (%)	2 (1,9)	3 (2,2)	1 (0,8)	0,65
ЧКВ в анамнезе, n (%)	2 (1,9)	1 (0,7)	1 (0,8)	0,62
КШ в анамнезе, n (%)	0	1 (0,7)	1 (0,8)	0,66
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	1 (0,9)	1 (0,7)	1 (0,8)	0,98
КЭЭ в анамнезе, n (%)	1 (0,9)	0	1 (0,8)	0,53
Поражение легочной ткани, М±m, %	52,2±24,8	54,1±21,6	56,2±22,4	0,25
SpO ₂ , М±m, %	88,5±5,2	86,8±5,7	87,4±6,8	0,82
ИВЛ, n (%)	22 (21,3)	31 (22,8)	26 (21,1)	0,94

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота; 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 эндартерэктомия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

менения: лейкоцитоз, снижение уровня тромбоцитов, повышение ферритина, D-димера, С-реактивного белка и интерлейкина-6. По этим показателям группы также не различались (табл. 2).

Наиболее часто развитие тромбоза отмечалось локально в поверхностной бедренной артерии (ПБА), подколенной артерии (ПКА) и ПБА + ПКА (табл. 3).

Таблица 2

Лабораторные показатели

Table 2. Laboratory indicators

Показатель	1-я группа, гепарин + клопидогрел (n = 103)	2-я группа, гепарин + АСК (n = 136)	3-я группа, гепарин + клопидогрел + АСК (n = 123)	p
Лейкоциты, М±m, 10 ⁹ Ед/л	25,3±1,7	25,5±2,0	26,1±1,6	0,43
Тромбоциты, М±m, 10 ⁹ Ед/л	113,7±6,5	112,5±8,3	114,2±6,8	0,29
Ферритин, М±m, нг/мл	633,5±81,4	605,2±74,8	642,3±71,9	0,11
D-димер, М±m, нг/мл	1839±482,1	1923,6±481,2	1842,8±311,5	0,74
С-реактивный белок, М±m, мг/л	142,5±16,7	149,2±14,3	151,4±15,2	0,5
Интерлейкин-6, М±m, пг/мл	176,5±63,9	169,8±76,1	166,5±70,3	0,32

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота.

Таблица 3

Развитие тромбоза

Table 3. Development of thrombosis

Показатель	1-я группа, гепарин + клопидогрел (n = 103)	2-я группа, гепарин + АСК (n = 136)	3-я группа, гепарин + клопидогрел + АСК (n = 123)	p
ОБА, n (%)	3 (2,9)	5 (3,7)	2 (1,6)	0,59
ПБА, n (%)	34 (33,0)	39 (28,7)	39 (31,7)	0,75
ПКА, n (%)	21 (20,4)	38 (27,9)	36 (29,2)	0,27
ОБА + ГБА, n (%)	5 (4,8)	2 (1,5)	1 (0,8)	0,09
ПБА + ПКА, n (%)	34 (33,0)	44 (32,3)	38 (30,9)	0,93
ОБА + ГБА + ПБА + ПКА, n (%)	1 (0,97)	3 (2,2)	2 (1,6)	0,75
ПКА + ЗББА + ПББА, n (%)	2 (1,94)	4 (2,9)	4 (3,2)	0,82
ОБА + ПБА + ПКА + ЗББА + ПББА, n (%)	3 (2,9)	1 (0,7)	1 (0,8)	0,28

Примечание. ОБА – общая бедренная артерия; ПБА – поверхностная бедренная артерия; ПКА – подколенная артерия; ГБА – глубокая бедренная артерия; ПББА – передняя большеберцовая артерия; ЗББА – задняя большеберцовая артерия.

Госпитальные осложнения

Table 4. Hospital complications

Показатель	1-я группа, гепарин + клопидогрел (n = 103)	2-я группа, гепарин + АСК (n = 136)	3-я группа, гепарин + клопидогрел + АСК (n = 123)	p
Летальный исход, n (%)	36 (34,9)	52 (38,2)	42 (34,1)	0,76
ИМ, n (%)	0	0	0	–
ОНМК, n (%)	0	0	0	–
Кровотечение, n (%)	0	0	0	–
Ретромбоз, что потребовало незапланированной реваскуляризации, n (%)	54 (52,4)	69 (50,7)	51 (41,5)	0,19
Тромбоз после ретромбэктомии, n (%)	48 (46,6)	63 (46,3)	45 (36,6)	0,19
Ампутация, n (%)	48 (46,6)	63 (46,3)	45 (36,6)	0,19

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

В послеоперационном периоде группы были сопоставимы по частоте всех осложнений. ИМ, ОНМК выявлено не было. Однако более чем в трети случаев развился летальный исход из-за прогрессирования системной полиорганной недостаточности, интоксикационного и воспалительного синдромов. Повторный тромбоз зоны операции был визуализирован в каждой группе в сопоставимых количествах в первые сутки после тромбэктомии. При этом после ретромбэктомии практически всегда развивался ретромбоз с необратимой ишемией, что вело к ампутации конечности (табл. 4). Необходимо отметить, что все случаи летального исхода сопровождалась ретромбозом после ретромбэктомии и сформировались на $3,5 \pm 1,5$ сутки после операции.

Обсуждение

За первый год пандемии COVID-19 вышло 10 версий временных рекомендаций лечения этой патологии. Ни одна из них не рассматривала особенности лечения данной когорты больных после тромбэктомии из артерий нижних конечностей. Такие неблагоприятные факторы послеоперационного течения, как повышение D-димера, ДВС-синдром, выраженный системный воспалительный ответ, цитокиновый шторм по определению сопряжены с риском развития повторных тромбозов, что может манифестировать как ампутация конечности [16, 17]. Однако 10-я версия временных рекомендаций разрешает применение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью («off-label»), что позволяет использовать те медикаменты, которые не создавались для лечения пациентов с COVID-19. Такие допущения открывают возможности для реализации новых схем консервативного сопровождения больных после тромбэктомии, не указанных в настоящем документе. Таким образом, внедрение различных вариантов антикоагулянтно-дезагрегантной терапии может реализовываться при соблюдении основного постулата данного документа – обязательная гепаринотерапия.

Из-за отсутствия рандомизированных исследований и определенности в действующих рекомендациях эффективная тактика медикаментозной профилактики повторных тромбозов у больных с COVID-19 не разработана [12–15, 17]. В отечественной литературе отсутствуют сообщения о важности дезагрегантной терапии для этой категории пациентов [7–9, 14, 15]. Однако за рубежом опубликовано 4 исследования, отображающих эффективность и безопасность применения АСК для профилактики первичных тромбозов на фоне COVID-19 [18–21]. Известно, что в ряде случаев диагностируется резистентность к этой группе препаратов [18–21]. Поэтому некоторые исследования, особенно посвященные ведению больных после чрескожного коронарного вмешательства, сообщают о большей эффективности клопидогрела, а также двойной дезагрегантной терапии (АСК + клопидогрел) в профилактике тромботических осложнений [22]. Но исследования эффективности монотерапии этими препаратами и двойной дезагрегантной терапии у больных после тромбэктомии на фоне COVID-19 на сегодня не проводились. Таким образом, наша работа является первым актуальным сообщением в мировой литературе на эту тему.

Однако полученные результаты пессимистичны. Было показано, что ни одна из реализуемых схем лечения не привела к снижению частоты ретромбозов и повторных ампутаций конечности. Предполагая причины данных исходов, нужно заметить, что пациенты, включенные в настоящее исследование, не имели окклюзионно-стенотических поражений артерий нижних конечностей. Артериальный тромбоз развивался в так называемых «чистых сосудах», что подчеркивает нетривиальный многофакторный генез заболевания. И в первую очередь следует учесть влияние SARS-CoV-2 на эндотелий сосуда.

Следует заметить, что с 1 апреля 2020 г. по 1 июля 2021 г. мы назначали только гепарин + АСК. Далее, со 2 июля 2021 г. по 1 сентября 2021 г., получая неудовлетворительные исходы, АСК мы заменили на клопидогрел. Далее по такому же принципу

со 2 сентября по настоящий день назначали гепарин + АСК + клопидогрел. Таким образом, ретроспективно были сформированы 3 группы.

В недавнем исследовании М.А. Abosheasha, А.Н. El-Gowili было доказано, что АСК и клопидогрел обладают меньшей эффективностью профилактики тромбозов у больных с COVID-19 [23]. При этом наибольшим плеiotропным действием на функцию эндотелия характеризовался цилостазол [23]. В настоящее время неоднократно была доказана бóльшая эффективность этого препарата относительно АСК, клопидогрела, пентоксифиллина у больных с перемежающейся хромотой, после чрескожного коронарного вмешательства, каротидной ангиопластики со стентированием и т. д. [24, 25]. Таким образом, новые исследования могут быть направлены на изучение результатов применения цилостазола у больных после тромбэктомии из артерий нижних конечностей на фоне COVID-19.

Ограничения исследования: 1) для подкожного введения пациентам после тромбэктомии на фоне COVID-19 использовали нефракционированный гепарин, а не низкомолекулярный гепарин, что не противоречит Национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей от 2019 г., а также Временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2) ретроспективный характер исследования.

Заключение

Применение монотерапии АСК и клопидогрелом, двойной дезагрегантной терапии (АСК+клопидогрел) в комбинации с гепаринотерапией характеризуется сопоставимой частотой развития повторных тромбозов, ампутаций и летальных исходов у больных после тромбэктомии из артерий нижних конечностей на фоне COVID-19.

Литература/References

1. Бурков Н.Н., Казанцев А.Н., Ануфриев А.И., Данилович А.И., Смирнов К.В., Лидер Р.Ю. и др. Результаты бедренно-подколенной реконструкции биологическим протезом «Кемангиопротез». *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020; 13 (1): 29–35. DOI: 10.17116/kardio202013011129
2. Бурков Н.Н., Казанцев А.Н., Тарасов Р.С. Госпитальные исходы реконструктивных вмешательств на аорто-бедренном сегменте у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018; 24 (2): 139–45. Burkov N.N., Kazantsev A.N., Tarasov R.S. Hospital outcomes of reconstructive interventions on the aorto-femoral segment in patients with multifocal atherosclerosis. *Angiology and Vascular Surgery*. 2018; 24 (2): 139–45 (in Russ.).
3. Бурков Н.Н., Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Ануфриев А.И., Барбараш Л.С. Результаты реконструктивных вмешательств на аортобедеренном сегменте у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018; 5: 13–8. DOI: 10.17116/hirurgia2018513-18
4. Черных К.П., Казанцев А.Н., Андрейчук К.А., Багдавадзе Г.Ш. Вывих коленного сустава, осложненный тромбозом подколенной артерии и острой ишемией III степени. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020; 13 (5): 463–7. DOI: 10.17116/kardio202013051463
5. Черныkh К.П., Казанцев А.Н., Андрейчук К.А., Багдавадзе Г.Ш. Dislocation of the knee joint, complicated by thrombosis of the popliteal artery and acute ischemia of the III degree. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020; 13 (5): 463–7 (in Russ.). DOI: 10.17116/kardio202013051463
6. Лысенко Е.Р., Амирова А.В., Азарян А.С., Грязнов О.Г., Бушуева Е.В. Сравнение эффективности ривароксабана и варфарина после открытых операций на инфраингиноальном сегменте. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019; 25 (4): 35–9. DOI: 10.33529/ANGIO2019406
7. Lysenko E.R., Amirova A.V., Azaryan A.S., Gryaznov O.G., Bushueva E.V. Comparison of the efficacy of rivaroxaban and warfarin after open surgery on the infrainguinal segment. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019; 25 (4): 35–9 (in Russ.). DOI: 10.33529/ANGIO2019406
8. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Лепшоков М.К., Мамедова Н.М. Значение глубокой артерии бедра при повторных реконструкциях. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020; 26 (4): 98–107. DOI: 10.33529/ANGIO2020403
9. Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Lepshokov M.K., Mamedova N.M. Significance of the deep femoral artery in repeated reconstructions. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020; 26 (4): 98–107 (in Russ.). DOI: 10.33529/ANGIO2020403
10. Казанцев А.Н. Тромбэктомия vs консервативное лечение у больных с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (4): 2931. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2931
11. Kazantsev A.N. Thrombectomy vs conservative treatment in patients with COVID-19. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021; 20 (4): 2931 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2931
12. Дорохина Е.В., Салухов В.В. Методология комплексной оценки коагуляционных осложнений и коррекции антикоагулянтной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021; 40 (S1-3): 85–92.
13. Dorokhina E.V., Salukhov V.V. 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.).
14. Казанцев А.Н., Артюхов С.В., Черных К.П., Шаббаев А.Р., Багдавадзе Г.Ш., Чикин А.Е. и др. Экстренная каротидная эндартерэктомия при тромбозе внутренней сонной артерии на фоне COVID-19. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2021; 10 (3): 477–83. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-477-483
15. Kazantsev A.N., Artyukhov S.V., Chernykh K.P., Shabaev A.R., Bagdavadze G.Sh., Chikin A.E. et al. Emergency carotid endarterectomy for internal carotid artery thrombosis in the presence of COVID-19. *Journal them. N.V. Sklifosovsky. Emergency Medical Care*. 2021; 10 (3): 477–83 (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-477-483
16. Казанцев А.Н., Черных К.П., Хацимов К.А., Багдавадзе Г.Ш. Накопленный опыт лечения COVID-19. Собственные наблюдения и мировые данные. Обзор литературы. *Медицина в Кузбассе*. 2021; 2: 20–8. DOI: 10.24411/2687-0053-2021-10016
17. Kazantsev A.N., Chernykh K.P., Khatsimov K.A., Bagdavadze G.Sh. Accumulated experience in COVID-19 treatment. Own observations and world data. Literature review. *Medicine in Kuzbass*. 2021; 2: 20–8 (in Russ.). DOI: 10.24411/2687-0053-2021-10016

11. Осиков М.В., Зотов С.О., Антонов В.Н., Игнатова Г.Л. Современные представления о патофизиологии гемостаза при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2020; 1: 4–18. Osikov M.V., Zotov S.O., Antonov V.N., Ignatova G.L. Modern concepts of the pathophysiology of hemostasis in the new coronavirus infection COVID-19. *South Ural Medical Journal*. 2020; 1: 4–18 (in Russ.).
12. Неъматзода О., Гаибов А.Д., Калмыков Е.Л., Баратов А.К. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз. *Вестник Авиценны*. 2021; 23 (1): 85–94. DOI: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-85-94 Nematzoda O., Gaibov A.D., Kalmykov E.L., Baratov A.K. COVID-19-associated arterial thrombosis. *Avicenna Bulletin*. 2021; 23 (1): 85–94 (in Russ.). DOI: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-85-94
13. Ладожская-Гапеев Е.Е., Храпов К.Н., Полушин Ю.С., Шлык И.В., Петрищев Н.Н., Вартанова И.В. 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 Ladozhskaya-Gapeenko E.E., Khrapov K.N., Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Petrishchev N.N., Vartanova I.V. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2021; 18 (4): 7–19 (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19
14. Казанцев А.Н., Черных К.П., Багдавадзе Г.Ш., Заркуа Н.Э., Калинин Е.Ю., Артюхов С.В. и др. Экспресс-выделение подколенной артерии по А. Н. Казанцеву при остром тромбозе на фоне течения COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (5): 113–20. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4413 Kazantsev A.N., Chernykh K.P., Bagdavadze G.Sh., Zarkua N.E., Kalinin E.Yu., Artyukhov S.V., et al. Express-isolation of the popliteal artery according to A. N. Kazantsev in acute thrombosis against the background of the course of COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (5): 113–20 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4413
15. Еремеева Д.Р., Беженарь В.Ф., Зайнулина М.С., Глоба Ю.С. Патогенез COVID-19. Роль гепаринов в терапии тяжелых состояний у пациентов с COVID-19. *Акушерство и гинекология*. 2020; 12: 25–33. DOI: 10.18565/aig.2020.12.25-33 Eremeeva D.R., Bezhenar V.F., Zainulina M.S., Globa Yu.S. Pathogenesis of COVID-19. The role of heparins in the treatment of severe conditions in patients with COVID-19. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 12: 25–33 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.12.25-33
16. Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбозомболических событий у пациентов с COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2020; S4: 18–22. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-18-22 Otdelenov V.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Possibility of using direct oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events in patients with COVID-19. *Good Clinical Practice*. 2020; S4: 18–22 (in Russ.). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-18-22
17. 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
18. Khattab K., Kempa A.T., Atas R., Asani H., Ehab A. 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–S60. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_470_20
19. Sayed Ahmed H.A., Merrell E., Ismail M., Joudeh A.I., Riley J.B., Shawkat A. 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
20. Merzon E., Green I., Vinker S., Golan-Cohen A., Gorohovski A., Avramovich E. et al. The use of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease is associated with a lower likelihood of COVID-19 infection. *FEBS J*. 2021; 288 (17): 5179–89. DOI: 10.1111/febs.15784
21. Osborne T.F., Veigulis Z.P., Arreola D.M., Mahajan S.M., Rössli E., Curtin C.M. Association of mortality and aspirin prescription for COVID-19 patients at the Veterans Health Administration. *PLoS One*. 2021; 16 (2): e0246825. DOI: 10.1371/journal.pone.0246825
22. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., Волков А.Н., Грачев К.И., Яхнис Е.Я. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной энтерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019; 25 (1): 101–7. DOI: 10.33529/angio2019114 Kazantsev A.N., Tarasov R.S., Burkov N.N., Volkov A.N., Grachev K.I., Yakhnis E.Ya. et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged modes. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019; 25 (1): 101–7 (in Russ.). DOI: 10.33529/angio2019114
23. Abosheasha M.A., El-Gowily A.H. Superiority of cilostazol among antiplatelet FDA-approved drugs against COVID-19 Mpro and spike protein: Drug repurposing approach. *Drug Dev. Res.* 2021; 82 (2): 217–29. DOI: 10.1002/ddr.21743
24. Казанцев А.Н., Горюнов С.В., Ершова О.Б., Ерофеева С.Б., Гургенян Е.В. Рандомизированное исследование переносимости, безопасности и эффективности препарата Плетакс при перемежающейся хромоте. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2021; 27 (1): 7–16. DOI: 10.33529/ANGIO2020405 Kazantsev A.N., Goryunov S.V., Ershova O.B., Erofeeva S.B., Gurgenyani E.V. A randomized study of the tolerability, safety and efficacy of Pletax in intermittent claudication. *Angiology and Vascular Surgery*. 2021; 27 (1): 7–16 (in Russ.). DOI: 10.33529/ANGIO2020405
25. Xue Y., Feng Z.W., Li X.Y., Hu Z.H., Xu Q., Wang Z. et al. The efficacy and safety of cilostazol as an alternative to aspirin in Chinese patients with aspirin intolerance after coronary stent implantation: a combined clinical study and computational system pharmacology analysis. *Acta Pharmacol. Sin.* 2018; 39 (2): 205–12. DOI: 10.1038/aps.2017.85 Кузнецов М.Р., Решетов И.В., Сапелкин С.В., Яснопольская Н.В. Консервативное лечение пациентов с перемежающейся хромотой. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2021; 5 (4): 212–7. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-4-212-217 Kuznetsov M.R., Reshetov I.V., Sapelkin S.V., Yasnopolskaya N.V. Conservative treatment of patients with intermittent claudication. *Russian medical journal. Medical Review*. 2021; 5 (4): 212–7 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-4-212-217

Вклад авторов: Казанцев А.Н. – концепция и дизайн, написание статьи, выполнение операций; Коротких А.В. – концепция и дизайн, написание статьи, выполнение операций; Черных К.П. – концепция и дизайн, написание статьи, выполнение операций; Заркуа Н.Э. – обработка, анализ и интерпретация данных; Жарова А.С. – обзор публикаций по теме статьи; Лидер Р.Ю. – проверка критически важного содержания, Тайц Б.М. – проверка критически важного содержания; Тайц Д.Б. – отбор, обследование и лечение пациентов; Луценко В.А. – концепция и дизайн, отбор, обследование и лечение пациентов, выполнение операций; Султанов Р.В. – концепция и дизайн, отбор, обследование и лечение пациентов, выполнение операций.

Contribution: Kazantsev A.N. – concept and design, writing an article, performing operations; Korotkikh A.V. – concept and design, writing an article, performing operations; Chernykh K.P. – concept and design, writing an article, performing operations; Zarkua N.E. – data processing, analysis and interpretation; Zharova A.S. – review of publications on the topic of the article; Lider R.Yu. – review of critical content; Tayts B.M. – checking critical content; Tayts D.B. – selection, examination and treatment of patients; Lutsenko V.A. – concept and design, selection, examination and treatment of patients, performance of operations; Sultanov R.V. – concept and design, selection, examination and treatment of patients, operations.