

COVID-19 INFEKCIJOS SUKELTA ŪMINĖ GALŪNĖS IŠEMIJA: KLINIKINIS ATVEJIS

Rugilė Bružienė³, Gintautas Virketis^{1,2}, Darius Brazys²

¹Klaipėdos universitetas, ²Klaipėdos universitetinė ligoninė,

³Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: arterinė trombozė, COVID-19 liga, kvėpavimo funkcijos nepakankamumas (KFN), komplikacijos, ūminė galūnės išemija.

Santrauka

COVID-19 infekcijai būdingas platus klinikinės išraiškos spektras. Trombozinės komplikacijos veninėje sistemoje – dažniausios sergant COVID-19 liga, tačiau arterinėje sistemoje jos kelia didelę galūnių amputacijos riziką ir didina mirštamumą. Straipsnyje pristatomas COVID-19 ligos sukeltas ūminės galūnės išemijos klinikinis atvejis su galūnės amputacija ir letalia baigtimi, aptariami šios būklės išsivystymo, diagnostikos ir gydymo ypatumai. Straipsnyje apžvelgiama kitų autorių patirtis, gydant COVID-19 liga sergančius pacientus, aptariami šios infekcijos paveiktame organizme vykstantys patofiziologiniai mechanizmai, sukelti kraujo krešėjimo, sisteminio uždegiminio atsako, imuninės sistemos pakitimus ir trombozines komplikacijas.

Išvados. Ilgalaikis sisteminio heparino vartojimas gali pagerinti chirurginio gydymo efektyvumą, galūnių išsaugojimą ir sumažinti mirštamumą. Siekiant sumažinti trombozines komplikacijas stacionare gydomiems sergantiesiems vidutine ir sunkia COVID-19 ligos forma, rekomenduojama skirti tromboprolifaktinį gydymą mažos molekulinės masės ar nefrakcionuotu heparinu.

Įvadas

Per daugiau nei metus išplitęs sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2 (SARS-CoV-2) sukėlė koronaviruso ligos (COVID-19) pandemiją, dėl kurios sergamumas ir mirtingumas visame pasaulyje didėja. 2021 m. rugpjūčio mėnesio duomenimis, šia infekcija sirgo daugiau nei 200 mln. žmonių ir ji nusinešė daugiau nei 4 milijonus gyvybių pasaulyje [1]. COVID-19 infekcijai būdingas platus klinikinės išraiškos spektras, nuo besimptomės ar lengvos ligos formos iki kvėpavimo nepakankamumo, ko-

agulopatijos, dauginio organų nepakankamumo ir mirties [2]. Didžiausia rizika, susijusi su naujuoju koronavirusu, yra arterinės ar veninės sistemos trombozinės komplikacijos, kurių dažnis siekia net 35-45 procentus [3]. Arterinės kraujotakos komplikacijos sudaro 4 proc. visų trombozinių komplikacijų [4]. Manoma, kad arterijose trombų susidaro rečiau dėl tam tikrų ypatumų: kraujotaka arterijose yra greitesnė, spaudimas didesnis, todėl kraujui sunkiau krešėti [5]. Ūminė galūnių išemija – būklė, išsivysčiusi dėl arterinės kraujotakos sutrikimo – reta, tačiau pavojinga COVID-19 ligos komplikacija, susijusi su dideliu mirštamumu ir ypač didele galūnės amputacijos rizika. Įrodyta, kad koronaviruso liga sergančių pacientų revaskuliarizacijos sėkmingumas yra žymiai mažesnis, nei neinfekuotų pacientų, tačiau, nepaisant sėkmingo išemijos gydymo, galūnių amputacija reikalinga iki trečdaliai sergančiųjų, o mirštamumas yra didesnis nei 45 procentai [6].

Tyrimo tikslas – pristatyti COVID-19 ligos sukeltą pavojingą arterinės trombozės komplikacijos klinikinį atvejį bei apžvelgti šios ligos išsivystymo, diagnostikos ir gydymo ypatumus.

Klinikinis atvejis

77 metų pacientė stacionarizuota į Klaipėdos universitetinės ligoninės COVID-19 skyrių dėl ryškaus dusulio, karščiavimo iki 38,5 °C, kosulio ir didelio bendro silpnumo. Iš anamnezės sužinota, kad pirmieji simptomai atsirado prieš dvi savaites, COVID-19 infekcija patvirtinta prieš 11 dienų iki patekimo į ligoninę. Atvykus būklė vidutinio sunkumo, nustatyti kvėpavimo funkcijos nepakankamumo (KFN) požymiai – lūpų cianozė, kvėpavimo dažnis (KD) – 22 k/min., deguonies įsotinimas (SpO₂) – 87 proc. be papildomo deguonies (O₂), širdies veikla ritmiška, arterinis kraujospūdis (AKS) – 160/80 mmHg, širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) – 82 k/min. Pacientė daug metų serga pirmine arterine hipertenzija, glaukoma, pastoviai vartoja tab. Perindoprilį 5 mg 1 k/d. ryte, akių lašus. Operacijų, alergijos nenurodė.

Atliktuose kraujo tyrimuose stebėta nežymi anemija (Hgb – 120 g/l), trombocitozė (PLT – 474*10e9/l), padidėję uždegiminiai rodikliai: CRB – 159,8 mg/l (norma 0,00 – 5,00), PCT – 0,11 µg/ml (norma < 0,05). Kiti tyrimai: feritinas – 582,90 µg/l (norma 10.00 – 200.00), d-dimerai – 2,47 µg/ml (norma 0,00 – 0,50), fibrinogenas – 7,32 g/l (norma 2,00 – 4,00). Arterinio kraujo dujų tyrimo be papildomo deguonies duomenys, būdingi hipokseminiam kvėpavimo funkcijos nepakankamumui: pH – 7,388, pO₂ – 51,3 mmHg, pCO₂ – 26,8 mmHg. Krūtinės ląstos rentgenogramoje abipus plaučiuose smulkūs „matinio stiklo“ plotai, dešinėje ir kairėje apatinėje dalyje infiltraciniai pakitimai.

Paskyrus gydymą O₂ per veido kaukę iki 8 l/min., infuzoterapiją, mažos molekulinės masės heparinus (MMM) *sol. Fraxiparini* 0,6 ml 2 k/d., infuziją su deksametazonu 8 mg 1 k/d., antibiotikoterapiją *cefuroksimu* 1,5 g 3 k/d. 5 gydymo stacionare dieną progresavo KFN požymiai, sustiprėjo dusulys ir ramybės metu, padidėjo O₂ poreikis: SpO₂ svyravo – 90- 92 proc. ribose, padidinus O₂ srautą iki 12 l/min. per veido kaukę su rezervuaru. Atlikus krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT), pleuros ertmėje dešinėje nustatytas 0,8 cm skysčio ruožas. Abipus plaučiuose matinio stiklo zonos ir židiniai, apimantys iki 90 proc. parenchimos ploto. Tarpuplautyje iki 1,0 cm skersmens limfmazgiai. Plautiniame kamieno, abipus pulmonalinėse arterijose bei segmentinėse šakose kontrastinės medžiagos prisipildymo defektų nema-



1 pav. Angiograma: *A. iliaca communis dextra* matomas embolas (pažymėtas rodykle)

tyti – už plaučių arterijos trombemboliją (PATE) duomenų nepakanka.

Šeštą gydymo stacionare dieną pacientė staiga pasiskundė dešinėsios kojos, ypač pėdos, skausmu ir jutimo sutrikimu. Apžiūrint dešinioji blauzda ir pėda blyškios, palpuojant nejautri pėda, oda šalta, *a. dorsalis pedis* ir *a. poplitea* pulsai nečiuopiami, *a. femoralis* pulsas – silpnas. Atliktas ultragarsinis tyrimas – stebima *a. femoralis* trombozė. Atlikus dešinėsios kojos KT angiografiją, nustatyta: *a. iliaca dextra* flotuojantis, spindį apie 90 proc. obturuojantis embolas (1 pav.).

Distaliniame *a. femoralis superficialis* (AFS) *dextra* segmente trombozė, besitęsianti žemyn į pakinklio (blauzdos) arterijas, kurios fragmentiškai užsipildo iš negausių kolateralių (2 pav.).

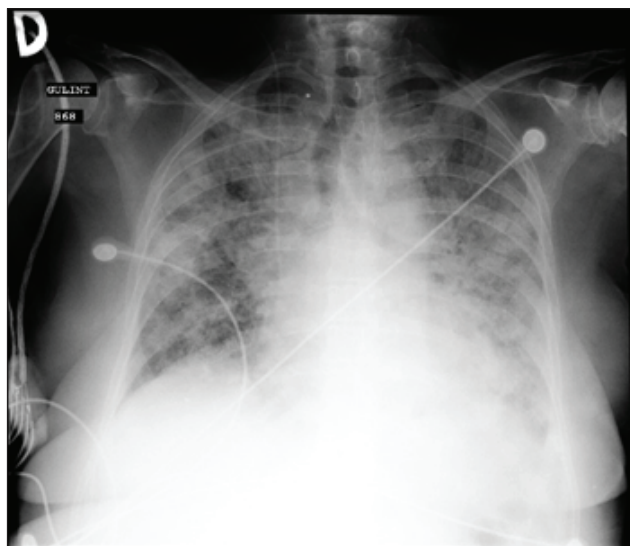
KT angiografijos metu nustatyta *a. profunda femoralis dextra* trombozė. Spinalinėje nejautoje atlikta *a. iliaca dextra* trombektomija. Po operacijos būklė pagerėjo: kraujotaka atsikūrė, galūnė šilta, skausmas išnyko. 8 gydymo stacionare dieną pakilo kūno temperatūra ir staiga pasikar-tojo dešinėsios kojos skausmas. Apžiūrint dešinioji pėda



2 pav. Angiograma: *a. femoralis superficialis dextra* distalinio segmento bei *a. poplitea dextra* trombozė, kontrastinės medžiagos nutrūkimas ties kelio sąnariu, žemiau matomos smulkios kolateralinės arterijos

ir apatinis blauzdos trečdalis pabalęs, kiek vėsesnis, pulsas neužčiuopiamas. Atlikta pakartotinė tromboektomija, kraujotaka atkurta, tačiau po keleto valandų vėl pasikartoję išemijos požymiai. Pacientei progresavo KFN, skausminis sindromas. Gydomas tęstas Reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje (RITS). Atliktas dešinėsios kojos arterijų ultragarsinis tyrimas: stebima kolateralinė kraujotaka, AFS *dextra* trombozė. Stebima pakartotinė dešinėsios kojos blauzdos arterijos trombozė, sukelta distalinės retrogradinės trombozės. Taikytas operacinis gydymas nedavė efekto. Dėl sunkios pacientės būklės konsiliumo sprendimu rekomenduota atlikti dešinėsios kojos amputaciją šlaunies lygyje. Pacientė operacinio gydymo atsisakė. 9 gydymo dieną atliktų tyrimų rezultatai: leukocitozė (WBC- 13,38*10e9/l), anemija (Hgb-88 g/l), trombocitopenija (PLT-135*10e9/l), padidėję uždegiminiai rodikliai (CRB-163,5 mg/l, PCT-0,17 μg/ml), išliko padidėjusi feritino koncentracija (493,30 μg/l), padidėję d-dimerai (d-dimerai >4,0 μg/ml), ryškiai padidėjusios laktathidrogenazės ir kreatinkinazės koncentracijos (LDH-1199 U/l, CK-908 U/l). Kontrolinėje krūtinės ląstos rentgenogramoje stebima neigiama dinamika: infiltracinės (konsolidacinės) sritys abipus plaučiuose didesnės apimties, plaučių oringumas sumažėjęs (3 pav).

Kraujagyslių chirurgo kartotinės apžiūros metu kojos išemija neprogresavo, tačiau teigiamos dinamikos nebuvo, pėdos kraujotaka išliko sutrikusi, mikrocirkuliacija vangiai, judesiai per čiurnos sąnarį negalimi. 11 gydymo dieną, pacientei sutikus, buvo atlikta dešinėsios kojos amputacija ties apatiniu šlaunies trečdaliu. Pacientės būklė išliko labai sunki



3 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma RITS 11-ą gydymo dieną

dėl audinių nekrozės, vis didėjančios bendros organizmo intoksikacijos ir progresuojančio KFN. Praėjus kelioms valandoms po operacijos, vazopresorių fone, įvyko asistolija, reanimacinės priemonės nebuvo efektyvios, pacientė mirė.

Rezultatų aptarimas

COVID-19 ligos metu gali būti pažeidžiami visi organai, kurie ekspresuoja angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF-2) receptorių. AKF-2 receptorių yra plaučiuose, širdyje, žarnyno epitelyje, inkstuose bei kraujagyslėse [7,9]. SARS-CoV-2 virusas turi tam tikrą patofiziologinių mechanizmų, labai susijusių su krešėjimo sistemos pakitimais. Sergantieji COVID-19 liga, sutrikus kraujo krešėjimo rodikliams, linkę į tromboembolinius reiškinius. Koronaviruso ligai būdingos trys fazės: inkubacinis periodas, plaučių ligos ir pernelyg stiprus sisteminis imuninis atsakas. Pirmosios fazės metu virusas replikuoja, antrosios – vyksta lokalus uždegimas plaučiuose. Paskutinėje, labiausiai pavojingoje ligos stadijoje vystosi pernelyg stiprus imuninis atsakas, išsiskiria daug citokinų ir kitų uždegimų faktorių, o kai kuriais atvejais pažeidžiami ekstrapulmoniniai organai [8].

Sisteminio uždegiminio atsako sindromo vaidmuo, endotelio disfunkcija, krešėjimo kaskados aktyvacija, viruso sukeltas antrinis antifosfolipidinis sindromas, imunotrombozė, hipoksija moksliniuose šaltiniuose nurodomi kaip pagrindiniai patofiziologiniai mechanizmai, galintys paaiškinti ryšį tarp arterinių tromboembolinių įvykių ir COVID-19 ligos [9-15].

Panašiai į sepsio sukeltą endotelio disfunkciją, pasižyminti pertekline trombino gamyba ir sutrikusia fibrinolize, COVID-19 infekcijoje pasireiškia epiteliopatija, kuri prisideda prie mikrocirkuliacijos patofiziologinių pokyčių. SARS-CoV-2 sukėlėjas jungiasi prie AKF-2 receptorių, randamų ne tik kvėpavimo takų epitelyje, bet ir kraujagyslių endotelioje, aktyvindamas renino-angiotenzino-aldosterono sistemą, trombocitų agregaciją ir skatindamas interleukinų (IL) IL-2, IL-6 ir IL-10, naviko nekrozės faktoriaus α (TNF- α) hiperprodukciją. Virusas dauginimasis sukelia uždegiminę ląstelių infiltraciją, endotelio apoptozę ir mikrovaskulinius protrombotinius pokyčius. Virusams patekus į endotelio ląsteles, prasideda mononuklearų ir polimorfonuklearų infiltracija, kuri sukelia endotelio apoptozę. Šie mechanizmai sukelia mikrocirkuliacijos sutrikimus, kurie prisideda prie tolesnės patologijos eigos [9].

Kita COVID-19 infekcijos savybė yra prokoagulantų atsakas ūmioje fazėje, kai ūmios fazės reagentai tiesiogiai koreliuoja su padidėjusia trombozės rizika. Reikšmingas uždegimas būdingas pacientams, sergantiems sunkia COVID-19 ligos forma, atsižvelgiant į padidėjusį TNF- α , IL-1 ir IL-6, kiekį, padidėjusį CRB, eritrocitų nusėdimo greitį

ir fibrinogeną, tačiau pastebėta, kad šie sutrikimai labiau būdingi RITS gydomiems pacientams. TNF- α ir IL-1 yra pagrindiniai endogeninės krešėjimo kaskados slopinimo mediatoriai. Sergant sunkia COVID-19 ligos forma, randamas didelis kiekis uždegimą skatinančių citokinų ir chemokinų kiekis, sukeliantis citokinų audrą, nuo kurios neatsiejama ir imunotrombozė [10].

Imunotrombozė – tai fiziologinis procesas, kurio metu su lokaliu patogenu kovoja nespecifinė imuninė sistema. Esant ūminei infekcinei būklei, tarp krešėjimo ir įgimtos imuninės sistemos vyksta kryžminis grįžtamasis ryšys, kuris ląstelių lygiu sukuria trombą, vadinamą imunotrombu. Aktyvinti įgimto imuniteto komponentai (imuninės ląstelės ir komplemento baltymai), sąveikoje su trombocitais ir koaguliacijos veiksniais, sukelia imunotrombozė. SARS-CoV-2, jungdamasis prie AKF-2 receptorių, pažeidžia kraujagyslių endotelio ląsteles, taip pritraukia trombocitus ir neutrofilus į pažaidos vietas. Suaktyvinti neutrofilai išspaudžia savo branduolinį turinį į ekstraląstelinę erdvę, kad sudarytų neutrofilų ekstraląstelinis spąstus (NET), kurie atrasti 2004 m., kaip svarbi imuninės sistemos dalis. NET yra struktūros, sudarytos iš neutrofilų ekstraląstelinės DNR, histonų ir kitų antimikrobinų baltymų. Vis daugiau įrodymų, kad trombocitai ir neutrofilai sąveikauja reguliuodami NET formavimąsi, kurių susidarymo padidėjimas susijęs su tromboziniu poveikiu. NET aktyvuoja trombocitus ir fibriną, sudarydami tvirtą imunotrombą. Tai imuninio atsako prieš patogeną dalis – suformuodamas trombą infekcijos vietoje, organizmas bando virusą inhibuoti ir stabdyti jo plitimą kituose audiniuose. Vis dėlto dalis aktyvuotos ir krešėjimą aktyvinančios imuninės sistemos trombogeninių komponentų išplinta kraujyje. Kilus diseminuotos vidukraujagyslinės koaguliacijos sindromui, kai visame organizme atsiranda dauginių trombų, sutrinka daugybės organų veikla [11,12].

Antifosfolipidiniai antikūnai buvo nustatyti daugeliui pacientų, sergančių COVID-19 liga. Šie antikūnai paprastai laikomi nepatogeniniais ir atspindi tik B ląstelių aktyvaciją, tačiau negalima atmesti jų vaidmens, skatinant arterijų trombozinius reiškinius COVID-19 metu [13].

Hipoksija, nustatyta esant sunkiai COVID-19 formai, gali padidinti kraujo klampumą ir nuo hipoksijos sukulto transkripcijos faktoriaus priklausomą signalizacijos kelią. Hipoksija prisideda prie koagulopatijos, konvertuodama įprastą endotelio fenotipą (atsparų tromboziniam aktyvumui) į protrombozinį fenotipą, padidindama ankstyvojo augimo atsako 1 geno ir hipoksija indukuojančio faktoriaus 1 transkripciją [14].

Pacientams arterinė trombozė dažniausiai pasireiškia ūmioje ligos fazėje, kuriems yra aktyvi COVID-19 liga ir nenormalūs uždegiminiai rodikliai. Endotelio pažeidimas iš-

lieka ir tiems pacientams, kuriems pasveikus nuo COVID-19 ligos, normalizavosi uždegiminiai rodikliai. Tai fenomenas, aprašytas A. Bozzani ir kt. [15], kai arterijų trombozė pasireiškė praėjus dviem savaitėms po COVID-19 ligos, greičiausiai dėl užsitęsios endotelio disfunkcijos net ir praėjus ūmiai COVID-19 ligos fazei.

Maždaug 20-50 proc. COVID-19 liga sergančių pacientų kraujo tyrimuose stebimi pakitimai: padidėjęs d-dimerų, fibrinogeno, laktatdehidrogenazės, feritino ir krešėjimo faktorių kiekis, įgyti antifosfolipidiniai antikūnai, sumažėjęs C ir S baltymų antitrombino kiekis, padidėjęs trombocitų ir neutrofilų aktyvumas bei limfopenija. Visi šie rodikliai gali padėti įvertinti hiperkoaguliacijos laipsnį. 46–63 proc. COVID-19 liga sergančių pacientų, kuriems išsivysto ūminė galūnės išemija, randamas padidėjęs d-dimerų kiekis, o staigus d-dimerų padidėjimas rodo ūminę trombozė [16]. Tai galima pastebėti ir mūsų klinikinio atveju. Atvykus pacientei stebėta trombocitozė (PLT- 474*10⁹/l), padidėję uždegiminiai rodikliai (CRB-159,8 mg/l, PCT-0,11 µg/ml), padidėjusi feritino koncentracija (582,90 µg/l), padidėję d-dimerai ir fibrinogeno koncentracija (d-dimerai – 2,47 µg/ml, fibrinogenas – 7,32 g/l), o išsivysčius ūminei išemijai stebėtas staigus d-dimerų padidėjimas (d-dimerai – >4,0 µg/ml). N. Tang ir kt. įrodė, kad pacientų, sergančių sunkia COVID-19 ligos forma su plaučių uždegimu, mirties rizika buvo didesnė, esant žymiai padidėjusiems d-dimerų ir fibrinogeno kiekiams, nei pacientų, kurių šios koncentracijos buvo normalios. D-dimerų koncentracija ir jų didėjimas tiesiogiai koreliuoja su mirties rizika: D-dimerų koncentracijai viršijant 1 µg/ml, rizika mirti padidėja 18 kartų [17].

Ūminė galūnių išemija apibrėžiama kaip staigus kraujotakos sumažėjimas, keliantis grėsmę galūnės gyvybingumui. Galūnės audiniai patiria ūminę išemiją, kurios vyraujantys simptomai yra skausmas, odos pabalimas, šaltumas, parestizijos, arterijų pulsacijos nebuvimas. Ūminės galūnių išemijos klinikinis pasireiškimas pacientams, sergantiems COVID-19 liga, yra sunkiai nuspėjamas ir nebūtinai susijęs su ligos sunkumu ar viruso aktyvumu. Nustatyta, kad vyrai dažniau serga nei moterys ir pacientams dažnai randamos dauginės trombozės, kurios paprastai pasireiškia apatinėse galūnėse. Femoropoplitinis segmentas – dažniausia trombo vieta, kaip ir mūsų pristatytu atveju. Pacientai, kuriems pasireiškė tik kojų išemijos simptomai, dažniau išvengė amputacijos ar mirties nei pacientai, turėję plaučių ar kitų sisteminių simptomų. Pastebėta, jog praėjus 5-7 dienoms po KFN pablogėjimo, ūminė galūnės išemija pasireiškia dažniau [18].

Standartinis ūminės galūnių išemijos gydymas – revaskuliarizacija kartu su antitrombocitinėmis ir antikoaguliacinėmis priemonėmis. Hiperuždegiminės būsenos, endotelito ir su tuo susijusio endotelio pažeidimo poveikis svarbus ne

tik ūminei, bet ir pakartotinei trombozei po chirurginės ar endovaskulinės intervencijos. Tai patvirtina dažnas nesėkmingų atvejų skaičius dėl nesėkmingos revaskuliarizacijos. Nepaisant antikoaguliacijos, retrombozės rizika yra didelė dėl viruso sukeliama nuolatinio endotelio pažeidimo, o pacientams, kuriems atlikta trombektomija, retrombozės rizika dar didesnė dėl patiriamo endotelio pažeidimo intervencijos metu. Konservatyvusis gydymas pasižymi didesne mirštimumo rizika, negu intervencinis, nors amputacijos rizika yra panaši. Dėl tokių išvadų ūminės galūnės išemijos gydymo protokolas buvo koreguotas, įtraukiant gydymą intravenine trombolize, daugiausia dėmesio skiriant nenutrūkstamo intraveninio heparino vartojimui po revaskuliarizacijos. Nors pooperacinis intraveninio heparino vartojimas su sėkminga revaskuliarizacija nebuvo reikšmingai susijęs, tačiau nei vienam pacientui, gavusiam į veną heparino, pakartotinė intervencija nebuvo reikalinga ir stebėtas didesnis pacientų išgyvenamumas. Gydymas heparinu veiksmingas ne tik koagulopatijos gydymui. Jo uždegimo slopinamosios bei antivirusinės savybės pasirodė naudingos pacientams, sergantiems COVID-19 liga. Tarpinė heparino dozė, paskirta tarp profilaktinių ir terapinių dozių, gali sumažinti COVID-19 pacientų trombozės atvejus. Žinoma, kad heparinas slopina citokinių audros vystymąsi, kuris yra tipiškas COVID-19 viruso patogenetinis procesas. Jau įrodyta, kad heparinas suriša ir sukelia konformacinių SARS baltymo receptorių surišimo domeno (S1 RBD) pokytį. Ši sąveika yra susijusi su heparino slopinimu SARS-CoV-2 ląstelių invazijai, priklausomai nuo dozės, o tai žymiai sumažina patogeno aktyvumą, kuris prisijungia prie heparino molekulių, užuot atakavęs organizmo ląsteles, slopindamas ląstelių įsiskverbimą [19,20].

Pacientams, kurių padidėjęs d-dimerų kiekis, naudinga antikoaguliacinė terapija, ypač MMMH. Pagal mokslines rekomendacijas, kaip išvengti COVID-19 sukeltos trombozės, jei nėra kontraindikacijų, stacionaro pacientams turėtų būti skiriamas antikoaguliacinis tromboprofilaktinis gydymas mažos molekulinės masės ar nefrakcionuotu heparinu. Baigus aktyvų gydymą stacionare, toliau tęsti tromboprofilaktinį gydymą geriamaisiais antikoagulantais ir K vitamino antagonistais dar bent 3 mėnesius. Ambulatoriškai gydomiems COVID-19 pacientams venų ar arterijų trombozės profilaktikai antikoagulantų ir antitrombocitinių vaistų naudoti nerekomenduojama [20].

Išvados

1. Šis klinikinis atvejis parodo, jog ūminė galūnės išemija dėl arterinės trombozės yra pavojinga COVID-19 ligos komplikacija, dažniausiai susijusi su nepalankiais intervencinio gydymo rezultatais, didele galūnės amputacijos rizika ir dideliu mirštimumu.

2. Po revaskuliarizacijos ilgalaikis sisteminio heparino vartojimas gali pagerinti chirurginio gydymo efektyvumą, galūnių išsaugojimą ir svarbiausia – sumažinti mirštimumą.

3. Siekiant sumažinti stacionare gydomų vidutine ir sunkia COVID-19 ligos forma sergančių pacientų trombozines komplikacijas, nesant kontraindikacijų, rekomenduotinas antikoaguliacinis tromboprofilaktinis gydymas mažos molekulinės masės ar nefrakcionuotu heparinu.

Literatūra

1. Worldometer. COVID-19 Data. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. *Clin Imaging* 2020;66:35-41. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.05.013>
3. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:438-440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
4. Klok F, Kruip M, van der Meer N, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
5. Abou-Ismael MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* 2020;194:101-115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
6. Etkin Y, Conway AM, Silpe J. Acute arterial thromboembolism in patients with COVID-19 in the new york city area. *Ann Vasc Surg* 2021;70:290-294. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.085>
7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
8. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.e278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
10. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
11. Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombo-

- sis – at the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol* 2016;28(6):561-569.
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.10.010>
12. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:34-45.
<https://doi.org/10.1038/nri3345>
 13. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med* 2021;16(2):309-312.
<https://doi.org/10.1007/s11739-020-02601-y>
 14. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-1099.
<https://doi.org/10.1111/jth.14817>
 15. Bozzani A, Arici V, Tavazzi G. Acute thrombosis of lower limbs arteries in the acute phase and after recovery from COVID-19. *Ann Surg* 2021;273(4):e159-e160.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004700>
 16. Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, management, and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19. *JAMA* 2020;324(24):2548-2549.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.23422>
 17. 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:E263-E269.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020202348>
 18. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer MP, Attisani L, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg* 2020;72(6):1864-1872.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483>
 19. Mycroft-West C J, Su D, Elli S. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 receptor binding domain undergoes conformational change upon heparin binding. *bioRxiv* 2020. Accessed November 1, 2020.
<https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971093>
 20. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest* 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>

A CLINICAL CASE OF COVID-19 ASSOCIATED ACUTE LIMB ISCHEMIA

R. Bružienė, G. Virketis, D. Brazys

Keywords: arterial thrombosis, COVID-19, respiratory failure, complications, acute limb ischemia.

Summary

COVID-19 infection is characterized by a wide range of clinical manifestations. Venous thrombotic complications are the most common in COVID-19 disease, but arterial thrombotic complications are associated with a high risk of limb amputation and increased mortality. The article presents a clinical case of acute limb ischemia caused by COVID-19 disease with limb amputation and fatal outcome, and discusses the mechanisms of the development, diagnosis and treatment of this condition. The article reviews the experience of other authors in the treatment of patients with COVID-19 infection, discusses the pathophysiological mechanisms in the body affected by COVID-19 infection, causing blood clotting, systemic inflammatory response, immune system changes, which caused thrombotic complications.

Conclusions. Long-term use of systemic heparin can improve the effectiveness of surgical treatment, preserve limbs, and reduce mortality. To reduce thrombotic complications, low-molecular-weight or unfractionated heparin is recommended for inpatients with moderate to severe COVID-19.

Correspondence to: virketis@kul.lt

Gauta 2021-09-28