

Матвійчук Богдан Олегович,

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

bmatviyuchuk@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-5495-2838>

м. Львів, Україна

Федчишин Назар Романович,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

fednaz@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0003-0232-2778>

м. Львів, Україна

Бохонко Роман Любомирович,

кандидат медичних наук,

асистент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

romanbokhonko@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3859-0635>

м. Львів, Україна

Федоришин Тарас Михайлович,

лікар-хірург,

ВП «Лікарня святого Пантелеймона» КНП ІТМО

fedoryshyn.tm@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8683-1221>

м. Львів, Україна

Шеремета Ігор Михайлович,

лікар-хірург,

ВП «Лікарня святого Пантелеймона» КНП ІТМО

sheremetai@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-0235-789X>

м. Львів, Україна

Місце венозного тромбоемболізму в структурі госпітальної летальності у пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією та COVID-19

Вступ. Профілактика тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у хворих гострою хірургічною абдомінальною патологією в умовах глобальної пандемії COVID-19 є актуальною проблемою. Згідно з метааналізом 2021 року баз даних MEDLINE (n=635), EMBASE (n=731), Cochrane library (n=23), SSRN (n=61) та Medrxiv (n=196), частота ТГВ у хворих з коронавірусною інфекцією (КІ) сягає 14,8% пацієнтів, а частота ТЕЛА – 16,5% відповідно.

Мета дослідження. Вивчити особливості та структуру летальності у пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією з супутньою коронавірусною інфекцією (КІ) та оцінити динаміку ВТ у хворих наведеної групи з початку пандемії COVID-19.

Методологія та методи. Одноцентрове ретроспективне контрольоване за подіями не рандомізоване дослідження виконано в центрі хірургії багатопрофільній лікарні святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання. Системою електронних медичних записів бази даних Doctor Eleks EHealth лікувального закладу проведено пошук по ключовим параметрам: невідкладна операція з приводу абдомінальної хірургічної патології та наявність за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) тесту на SARS-CoV-2 і/або характерні зміни на спіральній комп'ютерній томографії (СКТ) грудної клітки на момент стаціонарного лікування.

Методом тотальної вибірки за період з квітня 2020 по вересень 2022 років охоплено 124 карти патолого-анатомічного розтину пацієнтів. Середній вік пацієнтів склав – 62,8±11,5 роки, частка працездатного віку становила – 41,3%. Переважали чоловіки – 62,5%. Операційні втручання виконано в усіх пацієнтів, середня тривалість – 122,4±31,3 хв. Тяжкість вірусної пневмонії за даними СКТ-СО-RADS 4-6 ступеня.

Критерії включення у дослідження: гостра хірургічна абдомінальна патологія, наявність результату ПЛР на SARS-CoV-2, операційне втручання до 12 годин з моменту надходження в стаціонар.

Детально аналізовано 54 карти патолого-анатомічного розтину, що проводились з приводу гострої хірургічної патології органів черевної порожнини, з них у 19 (35,5%) прижиттєво діагностовано COVID-19.

В ході наукового дослідження встановлено, що тромбоемболі в системі легеневих артерій та венах малого тазу і нижніх кінцівок на автопсії виявлено у 21 (38,9%) пацієнтів, в тому числі у 9 (16,7%) діагностовано їх фатальний вплив на танатогенез. ТГВ виявлено у 14 (25,9%) препаратів, проте слід зазначити три факти: тільки у третини пацієнтів при розтині досліджували судини нижніх кінцівок, не у всіх пацієнтів з ТЕЛА був виявлений ТГВ, у більшості пацієнтів з ТГВ діагностовано тромбоемболі у легеневих артеріях різного калібру.

Результати та їх обговорення. Реальні масштаби ВТ від початку пандемії COVID-19 залишаються недооціненими дотепер. Драматизму додає перебіг КІ у пацієнтів з важким перебігом основного захворювання такими як онкологія, тяжка абдомінальна інфекція чи інші гострі захворювання черевної порожнини. Операційне втручання часто виконано в умовах обмежених можливостей компенсації гомеостазу пацієнта на фоні важкої дихальної недостатності, необхідністю постійної оксигенотерапії, утрудненої адекватної оцінки факторів ризику тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), як правило на фоні гіперкоагуляції та ін.

Прихований перебіг ТГВ та ТЕЛА, значні труднощі діагностики, зменшення частки автопсії пов'язаних з різким зростанням пацієнтів на Covid-19, військовою агресією РФ та інших причин, не дає можливість зробити коректні висновки щодо реальної частоти ВТ та ефективності профілактики у досліджуваного контингенту пацієнтів.

Аналізуючи медичні карти померлих пацієнтів встановлено значно вищий показник ТЕУ у пацієнтів з гострою невідкладною хірургічною патологією та супутньою КІ. Так, сумарна частота ВТ у пацієнтів з COVID-19 склала 47,4% випадків, з них 21,1% – фатальна ТЕЛА, на противагу групі без COVID-19 – 34,3% та 14,3% відповідно.

Специфічна профілактика ВТ полягала у підшкірному введенні гепарину як правило низької молекулярної маси. Всупереч тому, що у хворих з COVID-19 медикаментозна профілактика проведена у всіх пацієнтів відповідно до протокольних документів, кількість епізодів ТЕУ в тому числі фатальних ТЕЛА у пацієнтів з КІ є у 1,5 раза більше.

Значна кількість проблемних питань може бути вирішеною шляхом опрацювання та впровадження у клінічну практику національного стандарту профілактики ВТ у хворих з невідкладною абдомінальною хірургічною патологією та COVID-19.

Висновки.

1. Венозні тромбози і емболії – одне з найтяжчих післяопераційних ускладнень в ургентній хірургії, особливо на фоні пандемії COVID-19.

2. Реальний ризик тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з гострою абдомінальною хірургічною патологією та супутньою коронавірусною інфекцією є недооцінений у зв'язку з об'єктивними причинами (поява нових штамів вірусу SARS-CoV-2, неадекватна статистика у зв'язку з військовою агресією та ін.).

3. Фатальна тромбоемболія легеневої артерії у померлих гострою хірургічною абдомінальною патологією та COVID-19 спостерігається у 21,1 %, що є у 1,5 рази вищим показником ніж у пацієнтів в яких корона вірусна інфекція відсутня.

4. Профілактика венозного тромбоемболізму згідно існуючих рекомендацій не дає повного захисту від фатальної ТЕЛА у пацієнтів з невідкладною хірургічною патологією та COVID-19 і потребує подальшого вивчення.

Matviychuk Bohdan Olehovych, Doctor of Medicine, Full Member of European Society of Surgery, Professor, Chief of Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, bmatviychuk@yahoo.com, <http://orcid.org/0000-0002-5495-2838>, Lviv, Ukraine

Fedchyshyn Nazar Romanovych, PHD, Associate Professor at the Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, fednaz@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-0232-2778>, Lviv, Ukraine

Bokhonko Roman Liubomyrovych, PhD, Assistant at the Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, romanbokhonko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3859-0635>, Lviv, Ukraine

Fedoryshyn Taras Mykhailovych, Doctor surgeon for Hospital of St. Panteleimon of the 1st Territorial Medical Union of Lviv, fedoryshyn.tm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8683-1221>, Lviv, Ukraine

Sheremeta Igor Mykhailovych, Doctor surgeon for Hospital of St. Panteleimon of the 1st Territorial Medical Union of Lviv, sheremetai@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-0235-789X>, Lviv, Ukraine

Place of venous thromboembolism in the structure of hospital mortality in patients with acute surgical abdominal pathology and COVID-19

Introduction. Prevention of deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities and pulmonary artery thromboembolism (PATE) in patients with acute surgical abdominal pathology during global COVID-19 pandemic is an urgent problem. According to 2021 meta-analysis of MEDLINE (n=635), EMBASE (n=731), Cochrane library (n=23), SSRN (n=61) and Medrxiv (n=196) databases, the frequency of DVT in patients with coronavirus infection (CI) reaches 14.8% and the frequency of PATE – 16.5%, respectively.

Aim of the research. To study the characteristics and structure of mortality in patients with acute surgical abdominal pathology with concomitant CI and to evaluate the dynamics of venous thromboembolism (VTE) in patients of given group since the beginning of the COVID-19 pandemic.

Methodology and methods. A single-center, retrospective, event-controlled, non-randomized study was performed at the Surgery center of the St. Panteleimon multidisciplinary hospital of the First territorial medical union. Using the Doctor Eleks EHealth database, we searched for key parameters: emergency surgery for abdominal surgical pathology and presence of a SARS-CoV-2 using the polymerase chain reaction (PCR) and/or characteristic changes on the spiral computed tomography (SCT) of the chest at the time of inpatient treatment.

Total sampling method from April 2020 to September 2022 had covered 124 protocols of autopsy. Average age of the patients was 62.8±11.5, those of working age were 41.3%. Men predominated – 62.5%. Surgical interventions were performed in all patients, average duration was 122.4±31.3 min. Severity of viral pneumonia according to SCT was CO-RADS grade 4–6.

Criteria for inclusion in the study were: acute surgical abdominal pathology, presence of positive PCR result for SARS-CoV-2, surgical intervention within 12 hours from the admission to the hospital.

Detailed analysis of 54 autopsy protocols had shown that 19 (35.5%) patients were diagnosed with COVID-19 while alive.

In the course of research, it was established that thromboemboli in the system of pulmonary arteries and veins of the pelvis and lower extremities were found at autopsy in 21 (38.9%) patient, including 9 (16.7%) whose fatal impact on thanatogenesis was diagnosed. DVT was detected in 14 (25.9%) deceased patients, but 3 facts should be noted: only in a third of patients, the vessels of the lower extremities were examined at autopsy; not all patients with PATE had DVT; in most patients with DVT, thromboemboli were diagnosed in the pulmonary arteries of various types and caliber.

Results and discussion. The real scale of VTE since the beginning of the COVID-19 pandemic remains underestimated until now. The course of CI in patients with severe course of the concomitant disease, such as oncological, severe abdominal infection or other acute diseases of the abdominal cavity, adds drama. Surgical intervention was often performed in conditions of limited opportunities to compensate the patient's homeostasis on the background of severe respiratory failure, need for constant oxygen therapy, difficulties of adequate assessment of risk factors for thromboembolic complications (TEC), usually during hypercoagulation etc.

Hidden course of DVT and PATE, significant difficulties of diagnostics, decrease in the number of autopsies related to sharp increase of amount of patients with COVID-19, military aggression of Russian Federation and other reasons, does not make it possible to draw correct conclusions about the real frequency of VTE and effectiveness of prevention in the studied contingent of patients.

Analyzing the medical cases of deceased patients, a significantly higher rate of TEC was stated in those with acute urgent surgical pathology and concomitant CI. Total frequency of VTE in patients with COVID-19 was 47.4%, of which 21.1% were fatal PATE, in contrast to the group without COVID-19 – 34.3% and 14.3%, respectively.

Specific prevention of VTE consisted in subcutaneous administration of heparin, as a rule, of low molecular weight. Contrary to the fact that in patients with COVID-19, medical prophylaxis was carried out in all patients in accordance with the protocol documents, the number of TEC episodes, including fatal PATE, in patients with CI was 1.5 times higher.

A substantial number of problematic issues can be solved by working out and implementing into clinical practice a national standard for the prevention of VTE in patients with emergency abdominal surgical pathology and COVID-19.

Conclusions.

1. Venous thrombosis and embolism are one of the most serious postoperative complications in emergency surgery, especially on the background of the COVID-19 pandemic.
2. The real risk of thromboembolic complications in patients with acute abdominal surgical pathology and concomitant coronavirus infection is underestimated due to objective reasons (emergence of new strains of the SARS-CoV-2, inadequate statistics due to military aggression etc.)
3. Fatal thromboembolism of the pulmonary artery in patients with acute surgical abdominal pathology and COVID-19 is observed in 21.1%, being 1.5 times higher than in patients without COVID-19.
4. Prevention of venous thromboembolism according to existing recommendations does not provide complete protection against fatal PATE in patients with emergency surgical pathology and COVID-19 and needs further study.

Вступ. Профілактика тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у хворих гострою хірургічною абдомінальною патологією в умовах глобальної пандемії COVID-19 є актуальною проблемою. Згідно з мета-аналізом 2021 року [1; 3; 5; 6] баз даних MEDLINE (n=635), EMBASE (n=731), Cochrane library (n=23), SSRN (n=61) та Medrxiv (n=196), частота ТГВ у хворих з коронавірусною інфекцією (КІ) сягає 14,8% пацієнтів, а частота ТЕЛА – 16,5% відповідно. Проаналізувавши дані літератури за 2020–2022 роки [2; 4; 8; 10] відмічено тенденцію до різкого зростання венозного тромбоемболізму (ВТ) у пацієнтів хірургічного профілю та супутнім COVID-19 у яких виконано ургентне операційне втручання.

У наших публікаціях звертали увагу на зростання ризику тромбоутворення у пацієнтів з гострою хірургічною патологією та COVID-19 пов'язане із гіперкоагуляцією на фоні цитокінового дистресу, гіпоксії та ендотелінової дисфункції. Проте більш вагомим вважаємо факт операційного втручання, декомпенсація роботи внутрішніх органів та систем, подовження післяопераційного періоду, в тому числі перебування у відділенні інтенсивної терапії, гіподинамією та ін. [3; 11; 12].

Згідно з даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я [6; 8] України достеменно кількість хворих на COVID-19 які оперовані з приводу гострої хірургічної абдомінальної патології після 25 лютого 2022 не відома. Враховуючи це, ми провели наукове дослідження у багатопрофільній лікарні інтен-

сивних методів лікування з метою встановлення реальної частоти ТГВ та ТЕЛА у зазначених пацієнтів.

Мета дослідження. Вивчити особливості та структуру летальності у пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією з супутньою коронавірусною інфекцією (КІ) та оцінити динаміку ВТ у хворих наведеної групи з початку пандемії COVID-19.

Методологія та методи. Одноцентрове ретроспективне контрольоване за подіями не рандомізоване дослідження виконано в центрі хірургії багатопрофільній лікарні святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання. Системою електронних медичних записів бази даних Doctor Eleks EHealth лікувального закладу проведено пошук по ключовим параметрам: невідкладна операція з приводу абдомінальної хірургічної патології та наявність за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) тесту на SARS-CoV-2 і/або характерні зміни на спіральній комп'ютерній томографії (СКТ) грудної клітки на момент стаціонарного лікування.

Методом тотальної вибірки за період з квітня 2020 по вересень 2022 років охоплено 124 карти патолого-анатомічного розтину пацієнтів. Середній вік пацієнтів склав – 62,8±11,5 роки, частка працездатного віку становила – 41,3%. Переважали чоловіки – 62,5%. Операційні втручання виконано в усіх пацієнтів, середня тривалість – 122,4±31,3 хв. Тяжкість вірусної пневмонії за даними СКТ-CO-RADS 4-6 ступеня.

Критерії включення у дослідження: гостра хірургічна абдомінальна патологія, наявність результату ПЛР на SARS-CoV-2, операційне втручання до 12 годин з моменту надходження в стаціонар.

Детально аналізовано 54 карти паталого-анатомічного розтину, що проводились з приводу гострої хірургічної патології органів черевної порожнини, з них у 19 (35,5%) прижиттєво діагностовано COVID-19.

Так, з гострою непрохідністю кишок оперовано 15 (27,8%) пацієнти, в тому числі з обструктивним раком – 5 (9,3%), тромбозом мезентерійних судин – 4 (7,4%), неспецифічним виразковим колітом – 3 (5,6%) та флегмоною товстої кишки – 3 (5,6%); гострим холециститом – 9 (16,7%), в тому числі з патологією позапечінкових жовчних шляхів – 7 (13,0%), защемленою грижею – 7 (13,0%); гострим перфораційним дивертикулітом ободової кишки – 5 (9,3%); гострим панкреатитом – 4 (7,4%); раком шлунка ускладненим кровотечею – 4 (7,4%); гострим деструктивним апендицитом – (5,6%); перфораційною виразкою шлунка або 12-палої кишки – 3 (5,6%); декомпенсованим стенозом пілоричного відділу шлунка – 2 (3,7%) та іншими гнійними ускладненнями черевної порожнини – 2 (3,7%).

У 28 (51,9%) випадках гостре хірургічне захворювання ускладнилось перитонітом, у 8 (14,8%) – абдомінальним сепсисом. Втручання виконано впродовж 12 годин під ендотрахеальним наркозом чи епідуральним знечуленням.

Встановлено, що домінуючою причиною смерті були гнійно-септичні ускладнення, поліорганна, передовсім серцево-легенева недостатність та ТЕЛА.

В ході наукового дослідження встановлено, що тромбоемболи в системі легеневих артерій та венах малого тазу і нижніх кінцівок на автопсії виявлено у 21 (38,9%) пацієнтів, в тому числі у 9 (16,7%) діагностовано їх фатальний вплив на танатогенез. ТГВ виявлено у 14 (25,9%) препаративних, проте слід зазначити три факти: тільки у третини пацієнтів при розтині досліджували судини нижніх кінцівок, не у всіх пацієнтів з ТЕЛА був виявлений ТГВ, у більшості пацієнтів

з ТГВ діагностовано тромбоемболи у легеневих артеріях різного калібру.

Результати та їх обговорення. Реальні масштаби ВТ від початку пандемії COVID-19 залишаються недооціненими дотепер. Драматизму додає перебіг КІ у пацієнтів з важким перебігом основного захворювання такими як онкологія, тяжка абдомінальна інфекція чи інші гострі захворювання черевної порожнини. Операційне втручання часто виконано в умовах обмежених можливостей компенсації гомеостазу пацієнта на фоні важкої дихальної недостатності, необхідністю постійної оксигенотерапії, утрудненої адекватної оцінки факторів ризику тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), як правило на фоні гіперкоагуляції та ін.

Прихований перебіг ТГВ та ТЕЛА, значні труднощі діагностики, зменшення частки автопсії пов'язаних з різким зростанням пацієнтів на COVID-19, військовою агресією РФ та інших причин, не дає можливість зробити коректні висновки щодо реальної частоти ВТ та ефективності профілактики у досліджуваного контингенту пацієнтів.

Аналізуючи медичні карти померлих пацієнтів встановлено значно вищий показник ТЕУ у пацієнтів з гострою невідкладною хірургічною патологією та супутньою КІ. Так, сумарна частота ВТ у пацієнтів з COVID-19 склала 47,4% випадків, з них 21,1% – фатальна ТЕЛА, на противагу групі без COVID-19 – 34,3% та 14,3% відповідно (Рис. 1 або Табл. 1).

Досліджуючи висновки паталого-анатомічного розтину пацієнтів встановлено, що виявлення факторів ризику ВТ було показанням до застосування превентивних профілактичних заходів. Неспецифічна профілактика ТГВ полягала в еластичному бандажуванні нижніх кінцівок перед транспортуванням хворого в операційну та ранній активізації хворого після хірургічного втручання. Відновленню рухової актив-

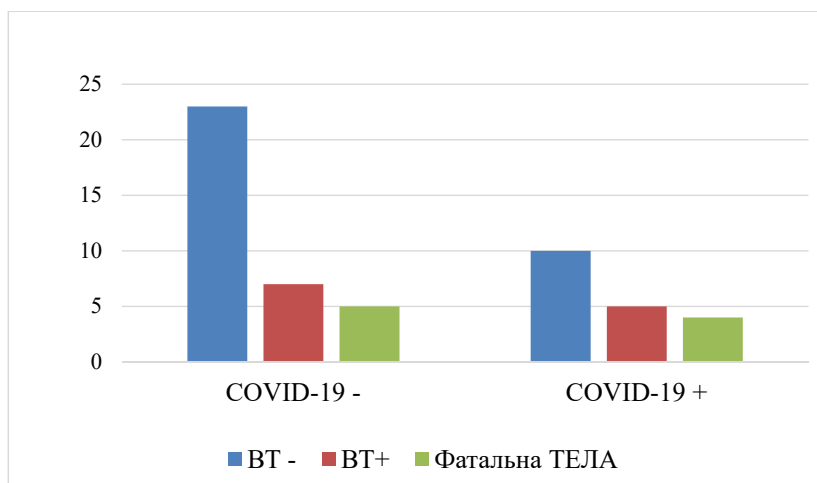


Рис. 1. Частота ВТ в залежності від COVID-19

Таблиця 1

Частота ВТ в залежності від COVID-19

	VT -	VT+	ФВТ+
COVID-19 -	23 (12,4%)	7 (3,8%)	5 (2,7%)
COVID-19 +	10 (5,4%)	5 (2,7%)	4 (2,2%)

ності сприяли адекватне знеболення та допомога молодшого медичного персоналу.

Специфічна профілактика ВТ полягала у підшкірному введенні гепарину як правило низької молекулярної маси. Всупереч тому, що у хворих з COVID-19 медикаментозна профілактика проведена у всіх пацієнтів відповідно до протокольних документів, кількість епізодів ТЕУ в тому числі фатальних ТЕЛА у пацієнтів з КІ є у 1,5 раза більше.

Невирішеними питаннями, які стали на перешкоді оптимізації профілактики ТГВ та ТЕЛА у пацієнтів з невідкладною хірургічною абдомінальною патологією в цілому, є недостатність настороженості лікарів до проблеми ТЕУ, об'єктивні труднощі оцінки ризику ВТ при наявності багатьох факторів, складність прогнозу важкості хірургічного захворювання та тривалості операційного втручання, оцінка стану гемостазу пацієнта та ін. При супутній КІ у даній когорти пацієнтів оцінка реального ризику ТЕУ посилюється в рази. Невизначеності додає періодична поява нових, не вивчених та більш вірулентних штамів SARS-CoV-2, прикладом чого є ідентифікований новий мутований підвид ВА.5. «Омікрон» – BQ.1 «Цербер» на момент проведення дослідження.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи:

Матвійчук Б.О. – розробка концепції і дизайну дослідження, редагування, аналіз отриманих даних;

Федчишин Н.Р. – збір матеріалу, підготовка тексту аналіз отриманих даних;

Бохонко Р.Л. – збір матеріалу, аналіз отриманих даних;

Федоришин Т.М. – збір матеріалу, аналіз отриманих даних;

Шеремета І.М. – аналіз отриманих даних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemostasis*. 2020;18(7):1559–61. DOI 10.1111/jth.14849
2. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemostasis*. 2020;18(7):1747–51. DOI 10.1111/jth.14854
3. Hulshof AM, Brüggemann RAG, Mulder MMG, Berg TW, Sels JEM, Olie RH, et al. Serial EXTEM, FIBTEM, and tPA rotational thromboelastometry observations in the Maastricht intensive care COVID cohort-persistence of hypercoagulability and hypofibrinolysis despite anticoagulation. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:654174. DOI 10.3389/fcvm.2021.654174
4. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):872–88. DOI 10.1182/bloodadvances.2020003763
5. Streng AS, Delnoij TSR, Mulder MMG, Sels J, Wetzels RJH, Verhezen PWM, et al. Monitoring of unfractionated heparin in severe COVID-19: an observational study of patients on CRRT and ECMO. *TH Open*. 2020;4(4):e365–75. DOI 10.1055/s-0040-1719083
6. Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, Connors JM, Warkentin TE, Ortel TL, et al. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J. Thromb. Haemostasis*. 2020;18(9):2138–44. DOI 10.1111/jth.15004
7. Levy JH, Connors JM. Heparin resistance – clinical perspectives and management strategies. *N. Engl. J. Med*. 2021;385(9):826–32. DOI 10.1056/NEJMr2104091
8. Berg TW, Hulshof AM, Nagy M, Oerle R, Sels JW, Bussel B, et al. Suggestions for global coagulation assays for the assessment of COVID-19 associated hypercoagulability. *Thromb. Res*. 2021;84–89. DOI 10.1016/j.thromres.2021.02.026
9. Tas J, Gassel RJJ, Heines SJH, Mulder MMG, Heijnen NFL, Acampode MJ, et al. Serial measurements in COVID-19-induced acute respiratory disease to unravel heterogeneity of the disease course: design of the Maastricht Intensive Care COVID cohort (Maastricht). *BMJ Open*. 2020;10(9):e040175. DOI 10.1136/bmjopen-2020-040175

10. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J. Med. Virol.* 2020;92(6):538–39. DOI 10.1002/jmv.25721.
11. Toulon P, Smahi M, Pooter N. APTT therapeutic range for monitoring unfractionated heparin therapy. Significant impact of the anti-Xa reagent used for correlation. *J. Thromb. Haemostasis.* 2021;19(8):2002–2006. DOI 10.1111/jth.15264.
12. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033–40. DOI 10.1182/blood.202060
13. Samama MM, Gerotziafas GT. Comparative pharmacokinetics of LMWHs, *Semin. Thromb. Hemost.* 2000;26(1):31–38. DOI 10.1055/s-2000-9497