

## НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(3)-25

УДК: 616.13-089+616.14-089+616.151.511

### ПРОБЛЕМА ПОШИРЕНOSTI, ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ ТА ДІАГНОСТИЧНИХ СТРАТЕГІЙ ТРОМБОЕМБОЛІЙ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19

*Петрушенко В. В., Войстрик В. І., Гребенюк Д. І., Левадний О. В.*

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: Doctor.Svo@gmail.com

Статтю отримано 02 травня 2022 р.; прийнято до друку 07 червня 2022 р.

**Анотація.** Коронавірусна інфекція асоціюється з великою кількістю ускладнень, серед яких надзвичайно важкі - тромбоемболії різної локалізації. Дана стаття демонструє огляд сучасних літературних даних щодо проблематики поширеності, необхідності тромбопрофілактики та стратегічних діагностичних цілей у пацієнтів, що на фоні захворювання на COVID-19, перенесли тромбоемболії різних судин. З баз даних PubMed, ScienceDirect, UpToDate, Web of science, Scopus було обрано та розглянуто 30 джерел, що відповідали умовам запиту: найновіші публікації (за останні 5 років), або останні публікації з даної проблеми (незалежно від давності). Тромбоемболічні ускладнення, що виникають при COVID-19, корелюють зі збільшенням тяжкості захворювання та погіршенням результатів лікування. Пацієнти з COVID-19 мали високий ризик венозних тромбоемболічних подій (ВТЕП) (значну частку становлять тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та тромбоз глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок), на противагу гетерогенності розвитку артеріальних тромбоемболічних подій (АТЕП) (невисокі показники частоти розвитку інфаркту міокарда та інсульту). Важливе значення має запровадження діагностично-пошукових стратегій для раннього виявлення тромбоемболій у пацієнтів, що страждають на коронавірусну інфекцію. До того ж, за думкою більшості авторів, кількість тромбоемболічних подій зменшується на фоні прийому первинної тромбопрофілактики, що підтверджується зниженням відсотку розвитку тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з встановленим діагнозом інфекції SARS-CoV-2. Тому проведення більш скептичної оцінки можливості розвитку ВТЕП має важливе значення для попередження виникнення ускладнень коронавірусної інфекції. Дослідження даних проблематик дозволяє в подальшому більш детально та обґрунтовано використовувати набуті знання з розвитку тромбоемболічних подій у пацієнтів на фоні захворюваності на COVID-19 та, відповідно, удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики даних ускладнень.

**Ключові слова:** тромбоемболії; тромбоз; COVID-19; тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА); тромбопрофілактика; тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок (ТГВ).

#### Вступ

Станом на березень 2022 року пандемія COVID-19 не втратила свого епідеміологічного значення. Відповідно до даних ВООЗ, число хворих у всьому світі складає більше 460 млн. осіб, а кількість смертей пройшла межу в 6 млн. чоловік. Коронавірусна інфекція асоціюється з великою кількістю ускладнень, серед яких надзвичайно важкі - тромбоемболії різної локалізації. Тромбоемболічні ускладнення, що виникають при COVID-19, корелюють зі збільшенням тяжкості захворювання та погіршенням результатів лікування. Патофізіологічна основа розвитку даних ускладнень пов'язана з різними механізмами: запалення ендотелію, порушення міжклітинних з'єднань, утворення мікротромбів, збільшення кількості цитокінів та активацією тромбоцитів, ендотелію та комплементу. Все вище перераховане стає прозапальним середовищем, що призводить до імунотромбозу, як захисного механізму організму [14].

**Мета** дослідження - виявити закономірності поширення тромбоемболій, необхідності тромбопрофілактики та діагностики їх у пацієнтів з COVID-19.

#### Матеріали та методи

Ретроспективний аналіз літератури було проведено на основі баз PubMed, ScienceDirect, UpToDate, Web of

science, Scopus. Під час пошуку інформації з вивчення поширеності, профілактики та діагностичних методів виявлення тромбоемболій різної локалізації у хворих на коронавірусну інфекцію, було застосовано різні комбінації наступних ключових слів: "thromboembolism", "thrombosis" COVID-19", "pulmonary embolism", "thromboprophylaxis", "deep vein thrombosis of the lower extremities". Опрацьовуючи результати пошуку, обирали або найновіші публікації (за останні 5 років), або останні публікації з даної проблематики (незалежно від давності). Провівши огляд анотацій статей та ознайомившись з їх повним текстом, було відібрано 30 джерел, що відповідали умовам запиту. Нижче наведено огляд і детальний аналіз оригінальних статей щодо досліджуваної проблеми.

#### Результати. Обговорення

Загальна поширеність тромбоемболічних подій. За даними дослідження Boun Kim Tan et al. (2021), що ґрунтувалося на мета-аналізі 102 досліджень (64 503 пацієнта) задля встановлення закономірності поширення венозних та артеріальних тромбоемболій у пацієнтів з коронавірусною інфекцією, серед усіх пацієнтів частота ВТЕП складала 14,7% (серед 16 507 пацієнтів), ТЕЛА - 7,8%

(серед 23 117 пацієнтів), ТГВ нижніх кінцівок - 11,2% (серед 13 824 пацієнтів). Частота загальної кількості АТП, гострого коронарного синдрому та інсульту була 3,9% (серед 7 939 пацієнтів), 1,6% (серед 40 597 пацієнтів) та 0,9% (серед 20 139 пацієнтів) відповідно [24].

F. A. Klok et al. (2020) оцінили стан 184 пацієнтів відділень реанімації з підтвердженою пневмонією COVID-19. Кожен з них приймав мінімальні стандартні дози тромбoproфілактики. За допомогою КТ-ангіографії легеневої артерії (ЛА) та/або УЗД підтвердили наявність ВТП у 27% і АТП у 3,7%. Найбільш частим тромботичним ускладненням була ТЕЛА (n=25,81%). Відповідно кількість випадків тромботичних ускладнень у пацієнтів відділень реанімації з COVID-19 є надзвичайно високою (31%) [10].

За даними одноцентрового ретроспективного дослідження, що відображало дослідження пацієнтів з клінічною підозрою на тромбоз, серед усіх 63 пацієнтів з COVID-19, включених до дослідження, 5 пацієнтів мали ТЕЛА, 2 мали інфаркт міокарда та 1 мав тромбоз яремної вени. Кумулятивна оцінка захворюваності на ВТЕ становила 27%, артеріальний тромбоз 4% і композиційний результат склав 29% [26].

Огляд Fatimah Al-Ani et al. (2020) мав на меті оцінку частоти розвитку тромботичних явищ у пацієнтів з різним ступенем важкості інфікованості SARS-CoV-2. Дослідження повідомляли про виникнення ВТЕ та інсульту приблизно у 20% та 3% пацієнтів відповідно. За висновком авторів, ризик тромбозу підвищений, незважаючи на застосування антикоагулянтної профілактики, але оптимальні дози антикоагулянтів ще потребують уточнення [2].

Враховуючи вище наведені дані щодо загальної поширеності тромбоемболічних подій у пацієнтів з коронавірусною інфекцією, можна зробити висновок, що ці ускладнення виникали з частотою в діапазоні від 23% до 31% випадків. Середній показник - близько 29%.

*Венозні тромбоемболічні події.* Michael J.R. Desborough et al. (2020) провели оцінку поширеності та факторів ризику для візуально підтверджених імунотромбозів і венозної тромбоемболії (ВТЕ) у пацієнтів, які поступили в реанімацію з COVID-19. У дослідженні взяли участь 66 пацієнтів, серед яких усі (100%) пацієнти отримували тромбoproфілактику із застосуванням далтепарину 1 раз на добу. Встановлено, що у 10(15%) пацієнтів був принаймні один епізод тромбоемболії, серед яких шість (9%) мали тромбоз глибоких вен (ТГВ) та п'ять (8%) пацієнтів зі змінами на КТ-ангіографії ЛА. Також було відмічено, що існувала суттєва різниця між рівнями D-димеру в плазмі під час надходження до реанімаційного відділення між тими, хто переніс ВТЕ (медіана 69,1 мг/л) та тими, хто її не мав (медіана 2,1 мг/л) [5].

Dominic Wichmann et al. (2020) провели розтини 12 послідовних пацієнтів, що померли від COVID-19. Роз-

тин виявив тромбоз глибоких вен у 7 з 12 пацієнтів (58%), у яких перед смертю не підозрювали ВТЕ, а ТЕЛА була безпосередньою причиною смерті у 4 (33%) пацієнтів [27].

Одноцентровий ретроспективний огляд 138 пацієнтів, показав, що ТГВ був діагностований у 4 пацієнтів (2,9%). Загалом 15 пацієнтів були тяжко хворими, що означало, що в цьому невеликому розмірі вибірки ВТП були присутніми у 20%. Усі 4 пацієнти приймали звичайну тромбoproфілактику за допомогою низькомолекулярних гепаринів (НМГ) або нефракціонованого гепарину (НФГ) [29].

Julien Poissy et al. (2020) проаналізували 107 послідовних пацієнтів із COVID-19. На момент аналізу 22(20,6%) пацієнта з COVID-19 мали ТЕЛА. Сумарна захворюваність на ТЕЛА за 15 днів у популяції COVID-19 становила 20,4%. З 22 пацієнтів з діагнозом ТЕЛА 20 отримували профілактичні дози НМГ або НФГ [22].

William J. Jenner et al. (2021) оприлюднили систематичний огляд, 28 досліджень, що включали 2 928 пацієнтів. Тромботичні ускладнення виникли у 34% пацієнтів, які перебували у відділенні реанімації. Серед них тромбоз глибоких вен був виявлений у 16,1% і ТЕЛА у 12,6% пацієнтів, незважаючи на антикоагулянтну тромбoproфілактику, і були пов'язані з високою смертністю [9].

Saskia Middeldorp et al. (2020), провівши одноцентрове когортне дослідження 198 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, встановили наступні закономірності розвитку тромбоемболічних подій: у 39 пацієнтів (20%) було діагностовано ВТП, з яких у 25 (13%) були симптоматичні ВТП, незважаючи на звичайну профілактику тромбозу [15].

У дослідження Julie Helms et al. (2020) було включено 150 пацієнтів із COVID-19. У 64 пацієнтів діагностовано клінічно значущі тромботичні ускладнення (16,7%), переважно - ТЕЛА. Більшість пацієнтів (>95%) мали підвищений D-димер і фібриноген. Порівняння пацієнтів з гострим респіраторним дистрес синдромом (ГРДС), але без COVID-19 (n=145) підтвердило, що у пацієнтів з ГРДС, але хворих на COVID-19 (n=77), тромботичні ускладнення розвивалися значно частіше, головним чином за рахунок ТЕЛА (11,7% проти 2,1%). Незважаючи на прийом антикоагулянтів, у великій кількості пацієнтів із ГРДС (на фоні COVID-19), виникали тромботичні ускладнення, що загрожують життю [7].

Jean-Francois Litjens et al. (2020) здійснили систематичну оцінку розвитку ВТП, використовуючи повне дуплексне ультразвукове дослідження у пацієнтів із COVID-19, що приймають антикоагулянти. 26 пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 пройшли скринінг на ВТП. Усі пацієнти (31%) отримували профілактичну антикоагулянтну терапію, тоді як 18 пацієнтів (69%) лікували терапевтичними антикоагулянтами. Загальна частота ВТП у пацієнтів становила 69%. Частка ВТП була значно вищою у пацієнтів, які отримували профілактичні антикоа-

гулянти (100% проти 56%). У пацієнтів з COVID-19, які отримували терапевтичні антикоагулянтні препарати, частота ВТП становила 56%, до того ж виявлено у 6 пацієнтів (23%) ТЕЛА [12].

Було проведено ретроспективне дослідження Songping Cui et al. (2020) із залученням 81 пацієнта, у якому зібрано та проаналізовано результати параметрів коагуляції та УЗД вен нижніх кінцівок. Захворюваність на ВТП у цих пацієнтів становила 25% (20). Значне збільшення D-димеру у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 є прогностично важливим показником для визначення груп високого ризику ВТП [4].

Ian Leonard-Lorant et al. (2020) провели дослідження, де було оцінено 106 підтверджених пацієнтів з COVID-19 за допомогою КТ ЛА. Із 106 пацієнтів у 32 (30%) виявлено ТЕЛА на КТ ЛА. Пацієнти з ТЕЛА, як правило, мали вищий рівень D-димеру, ніж ті, хто не мав змін [11].

Подібне дослідження провели F. Grillet et al. (2020), де було проаналізовано дані про 280 пацієнтів з COVID-19, що були направлені на проведення КТ ЛА. Із 100 просканованих пацієнтів у 23 (23%) були позитивними ознаки ТЕЛА [6].

Christopher Hughes et al. (2020) вперше описав пацієнта з COVID-2019, у якого відбувся тромбоз венозного синусу головного мозку (ТВСГМ), як ознаку коронавірусної інфекції. Через, що автор робить висновки про те, що тромботичні явища (інсульт, ВТЕ, ТЕЛА) можуть бути початковим симптомом COVID-19 і вважає, що є необхідність враховувати ризик тромбозу у таких пацієнтів, включаючи профілактику та лікування після виписки [8].

Подібне спостереження провели Felix Nwajei et al. (2020), де описували 3 пацієнтів, у яких на фоні COVID-2019 розвинувся ТВСГМ. Враховуючи виявлені стани, вони стверджують, що враховуючи гіперкоагуляцію, пов'язану з інфекцією SARS-CoV-2, ТВСГМ слід розглядати в рамках диференційної діагностики у пацієнтів з COVID-19 з головним болем, енцефалопатією, судомами або вогнищевими неврологічними дефіцитами [16].

Mohamad Abdalkader et al. (2021) провели багаточислове перехресне ретроспективне дослідження 8 пацієнтів з діагнозом ТВСГМ та COVID-19. Протягом періоду дослідження було діагностовано 8 таких пацієнтів, що мали неспецифічні симптоми, такі як головний біль (50%), лихоманка (50%) та шлунково-кишкові симптоми (75%). У кількох пацієнтів виявлено вогнищевий неврологічний дефіцит (2/8, 25%) або порушення свідомості (2/8, 25%). D-димер і запальні біомаркери були значно підвищені щодо референтних діапазонів у пацієнтів з наявними лабораторними даними. Верхні сагітальні та поперечні пазухи були найчастішими місцями утворення гострого CVST (6/8, 75%). Враховуючи наявні дані, автор вважає, що є необхідність врахування ризику гострого ТВСГМ у пацієнтів, позитивних на COVID-19, особливо якщо розвиваються неврологічні симптоми [1].

Ще одне дослідження пацієнтів з комбінацією діаг-

нозів (ТВСГМ та COVID-19) проведено Vahid Reza Ostovan et al. (2021), де було оцінено 6 таких хворих. У п'яти пацієнтів одночасно розвинулися клінічні прояви обох захворювань. У трьох пацієнтів були відомі фактори, що сприяють розвитку ТВСГМ. Незважаючи на лікування, чотири пацієнти померли. Зважаючи на отримані дані, роль SARS-CoV-2 як "причини" проти "аддитивного фактора" ще до кінця не з'ясована [17].

Оцінюючи дані достатньої кількості наведеної вище інформації, можна зробити висновок, що поширеність ВТП серед хворих на COVID-19 лежить у діапазоні від 14,7 до 27% (в середньому - 20,6%), серед яких найчастіше зустрічаються ТЕЛА з поширеністю в межах від 7,8% до 30% (середнє значення складає 17,4%) та ТГВ нижніх кінцівок - від 9% до 16,1% (з середнім показником 12,1%). Також важливе місце в цій поширеності займає тромбоз венозного синусу головного мозку, що не виділяється значним поширенням, але попри те має особливості діагностики та важкості ускладнень, через що потребує додаткової уваги лікаря.

*Артеріальні тромбоемболічні події.* Isaac Cheruiyot et al. (2021) виконали систематичний огляд 27 досліджень (5 когорт, 5 серій випадків і 17 повідомлень про випадки), що описують артеріальні тромботичні події у 90 пацієнтів з COVID-19. Загальна частота АТП 4,4%. АТП був симптоматичним у >95% цих пацієнтів і включав враження одразу кількох артерій приблизно у 18% пацієнтів. Анатомічний розподіл АТП - широкий і відбувався в артеріях кінцівок (39%), церебральних артеріях (24%), великих судинах (аорта, загальна клубова, загальна сонна і плечеголовний стовбур; 19%), коронарних артеріях (9%) та у верхній брижовій артерії (8%) [3].

Ретроспективне дослідження даних про спалах COVID-19 в Ухані (Китай), показало, що захворюваність на інсульт серед госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 становила приблизно 5% за двотижневий період у хворих віком менше 50 років (6 пацієнтів з 214 досліджуваних). Для порівняння були подані дані, кожні 2 тижні протягом попередніх 12 місяців кількість хворих з інсультом в середньому становила 0,73 пацієнта молодше 50 років [18].

У дослідженні Y. Zhang et al. (2020) описано 7 тяжкохворих пацієнтів з COVID-2019, при цьому у всіх були прояви акрошемії, включаючи ціаноз пальців рук/ніг, булу шкіри та суху гангрену, а також лабораторно підтвержене значне збільшення показників, що вказують на гіперкоагуляцію. 6 пацієнтів отримували лікування НМГ, після чого показники коагулограми зменшилися, але значного поліпшення клінічних симптомів не відбулося [30].

Відповідно до наведених даних з досліджень, що націлені на встановлення поширеності артеріальних тромбоемболічних подій, можна говорити про наступні дані: загальна частота АТП коливається в межах 3,7-4,4% (з середнім показником у 4%), серед яких гострий коронарний синдром виникав в діапазоні від 1,1% до

1,6% (середнє значення - 1,4%), а інсульт - від 0,9% до 3% (з середнім значенням в 2,1%).

**Діагностика і профілактика.** Дослідження Mauro Panigada et al. (2020), що включало проведення 30 спостережень (24 пацієнтів) за допомогою тромбоеластографії (ТЕГ), як методу контролю стану пацієнтів з COVID-19, показало узгодження параметрів ТЕГ зі станом гіперкоагуляції. До того ж, у всіх пацієнтів була збільшена кількість фібриногену, D-димеру, С-реактивного білка, фактору згортання VIII та фактору фон Віллебранда (n=11), натомість антитромбін (n=11) був незначно знижений. Тому, гіперкоагуляція на додаток до клінічних проявів ТЕЛА та/або ТГВ нижніх кінцівок, що спостерігається у деяких пацієнтів з COVID-19, дозволяє поставити антитромботичну профілактику НМГ або НФГ на одне з чільних місць у лікуванні коронавірусної інфекції [19].

Franklin Wright et al. (2020) у своєму дослідженні, щодо кореляції у припиненні фібринолізу у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 та розвитком тромботичних ускладнень, оцінили за допомогою ТЕГ лабораторні показники 44 пацієнтів. Були підтверджені порушення коагуляції, включаючи підвищення D-димеру, фібриногену, протромбінового часу (ПЧ) та часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Вимірювання показали підвищену максимальну амплітуду та низький лізис згустку через 30 хвилин. Повна відсутність лізису згустку через 30 хвилин спостерігалася у 57% пацієнтів і передбачала ВТП. Загалом, у пацієнтів без лізису згустку через 30 хвилин і з D-димером >2600 нг/мл частота венозної тромбоемболії становила 50% порівняно з 0% у пацієнтів без жодного фактора ризику (p=0,008). Тому, автор робить висновок про те, що припинення фібринолізу, що підтверджується підвищенням D-димеру та повним припиненням лізису згустку через 30 хвилин під час ТЕГ, передбачає тромбоемболічні явища у важкохворих пацієнтів із COVID-19 [28].

Спостереження за 2 773 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, серед яких 786 (28%) отримували системну дозу антикоагулянтів (АК) протягом госпітального курсу (в середньому діапазон складав від 3 до 8 днів) показало, що внутрішньолікарняна смертність для пацієнтів, які отримували АК, становила 22,5% із медіаною виживаності 21 день, порівняно з 22,8% та медіаною виживаності 14 днів у пацієнтів, які не отримували дозування АК. Разом з тим, було відмічено суттєве збільшення ПЧ, АЧТЧ, лактатдегідрогенази, феритину, С-реактивного білка та D-димеру серед осіб, які отримували АК у стаціонарі порівняно з тими, хто не отримував [20].

Ретроспективний аналіз Ning Tang et al. (2020) показав, що з 449 пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, 99 з яких отримували гепарин (в основному низькомолекулярний) протягом 7 днів і довше, мали підвищення показників D-димеру, протромбінового часу, а також зменшення кількості тромбоцитів, що корелюють з показником 28-денної смертності. Не було виявлено

різниць в 28-денній смертності між пацієнтами, які приймали гепарин, і тими, хто не вживав (30,3% проти 29,7%), але був нижчим у пацієнтів із показником SIC (сепсис-індукована коагулопатія)  $\geq 4$  (40,0% проти 64,2%) або D-димером >6 разів від верхньої межі норми (32,8% проти 52,4%). Тому, антикоагулянтна терапія переважно НМГ пов'язана з кращим прогнозом у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які відповідають критеріям SIC, або із значним підвищенням D-димеру [25].

Giorgio Prouse et al. (2021) провели дослідження надійності SOFA Score як інструмента для виявлення високого ризику ВТП у пацієнтів із SARS-CoV-2. SOFA Score включала наступні показники: рівень PaO<sub>2</sub> та FiO<sub>2</sub>, кількість тромбоцитів, оцінка за шкалою Глазго, наявність штучної вентиляції легень, рівень білірубіну, середній артеріальний тиск або необхідність введення вазоактивних речовин, рівень креатиніну та підтвердження наявності коронавірусної інфекції. Результати дослідження показали, що пацієнти з балами SOFA 1 або 2 мають низький ризик розвитку ТГВ і не потребують антикоагулянтної терапії у терапевтичних дозах. І навпаки, пацієнти з балами  $\geq 3$  мають високий ризик розвитку ТГВ. Загалом із 96 досліджених пацієнтів у 37% був виявлений ТГВ [23].

Corrado Lodigiani et al. (2020) у своєму дослідженні, де було оцінено 388 пацієнтів з підтвердженим COVID-19, щодо тромбоемболічних ускладнень, зазначає, що 79% (306 пацієнтів) отримували первинну тромбoproфілактику (НМГ), з них лише у 7,7% (28 пацієнтів) розвинулися тромбоемболічні явища. Також повідомляється про високий рівень позитивних тестів на візуалізацію, де 36% (серед 44 досліджених) мали ВТП, 63% (із 16 досліджених) - ТЕЛА, 2,5% та 1,1% - інсульт і гострий коронарний синдром відповідно (серед всіх пацієнтів) [13].

Опис одного пацієнта з підтвердженою коронавірусною інфекцією (S. D. Patel, et al., 2020), заслуговує на увагу, оскільки у пацієнта розвинувся ішемічний інсульт на фоні терапевтичної антикоагулянтної терапії (яку було розпочато з приводу підвищення рівня D-димеру та фібриногену). Тому, автор вказує, що ризик тромбозу залишається підвищеним навіть при стандартній антикоагулянтній терапії, що ставить питання визначення оптимальних доз і засобів, що використовуються в якості антикоагулянтів, особливо в когорті з ішемічним інсультом [21].

Вище вказані дані з приводу діагностичних стратегій виявлення тромбоемболічних подій у пацієнтів з коронавірусною інфекцією мають важливе значення. Виявлення стану гіперкоагуляції з метою попередження тромбозів є неодмінною складовою, на яку має звернути увагу лікар, при лікуванні COVID-19. З цією метою використовують тромбоеластографію, визначення кількості фібриногену, D-димеру, С-реактивного білка, фактору згортання VIII та фактору фон Віллебранда, антитромбіну, ПЧ, АЧТЧ, шкалу SOFA, КТ-ангіографію

ЛА, УЗД судин. Питання використання тромбoproфілактики різняться у різних авторів, що потребує додаткового клінічного дослідження даного питання, хоча більшість сходиться на думці щодо необхідності використання антикоагулянтів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Враховуючи результати досліджень, можна стверджувати, що пацієнти з COVID-19 мали високий ризик ВТП (значну частку становлять ТЕЛА та ТГВ нижніх кінцівок), на противагу гетерогенності розвитку АТП (невисокі показники частоти розвитку інфаркту міокарда та інсульту). Важливе значення має запровадження діагностично-пошукових стратегій для раннього виявлення тромбоемболій у пацієнтів, що страждають на коронав-

ірусну інфекцію. До того ж, за думкою більшості авторів, кількість тромбоемболічних подій зменшується на фоні прийому первинної тромбoproфілактики, що підтверджується зниженням відсотку розвитку тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з встановленим діагнозом інфекції SARS-CoV-2. Тому проведення більш скептичної оцінки можливості розвитку ВТП має важливе значення для попередження виникнення ускладнень коронавірусної інфекції.

Дослідження даних проблематик дозволяє в подальшому більш детально та обґрунтовано використовувати набуті знання з розвитку тромбоемболічних подій у пацієнтів на фоні захворюваності на COVID-19 та, відповідно, удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики даних ускладнень.

### Список посилань - References

- [1] Abdalkader, M., Shaikh, S. P., Siegler, J. E., Cervantes-Arslanian, A. M., Tiu, C., Radu, R. A., ... & Jovin, T. G. (2021). Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 30(6), 105733. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105733>
- [2] Al-Ani, F., Chehade, S., & Lazo-Langner, A. (2020). Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis research*, 192, 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039>
- [3] Cheruyiot, I., Kipkorir, V., Ngure, B., Misiani, M., Munguti, J., & Ogeng'o, J. (2021). Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review. *Annals of vascular surgery*, 70, 273-281. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.087>
- [4] Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S., & Wang, F. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(6), 1421-1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
- [5] Desborough, M., Doyle, A. J., Griffiths, A., Retter, A., Breen, K. A., & Hunt, B. J. (2020). Image-proven thromboembolism in patients with severe COVID-19 in a tertiary critical care unit in the United Kingdom. *Thrombosis research*, 193, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.049>
- [6] Grillet, F., Behr, J., Calame, P., Aubry, S., & Delabrousse, E. (2020). Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*, 296(3), E186-E188. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>
- [7] Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., ... & Meziani, F. (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*, 46(6), 1089-1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- [8] Hughes, C., Nichols, T., Pike, M., Subbe, C., & Elghenzai, S. (2020). Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. *European journal of case reports in internal medicine*, 7(5), 001691. [https://doi.org/10.12890/2020\\_001691](https://doi.org/10.12890/2020_001691)
- [9] Jenner, W. J., Kanji, R., Mirsadraee, S., Gue, Y. X., Price, S., Prasad, S., & Gorog, D. A. (2021). Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 51(3), 595-607. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02394-7>
- [10] Klok, F. A., Kruij, M., van der Meer, N., Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145-147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- [11] Leonard-Lorant, I., Delabranche, X., Severac, F., Helms, J., Pauzet, C., Collange, O., ... & Ohana, M. (2020). Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*, 296(3), E189-E191. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>
- [12] Llitjos, J. F., Leclerc, M., Chochois, C., Monsallier, J. M., Ramakers, M., Auvray, M., & Merouani, K. (2020). High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(7), 1743-1746. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
- [13] Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., ... & Barco, S. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research*, 191, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- [14] Loo, J., Spittle, D. A., & Newnham, M. (2021). COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax*, 76, 412-420. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216243>
- [15] Middeldorp, S., Coppens, M., van Haaps, T. F., Foppen, M., Vlaar, A. P., Muller, M. C. A., ... & van, Es N. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.*, 18, 1995-2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- [16] Nwajei, F., Anand, P., Abdalkader, M., Andreu Arasa, V. C., Aparicio, H. J., Behbahani, ... & Cervantes-Arslanian, A. M. (2020). Cerebral Venous Sinus Thromboses in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Three Cases and a Review of the Literature. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 29(12), 105412. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105412>
- [17] Ostovan, V. R., Foroughi, R., Rostami, M., Almasi-Dooghaee, M., Esmaili, M., Bidaki, A. A., ... & Borhani-Haghighi, A. (2021). Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: a case series and literature review. *Journal of neurology*, 268(10), 3549-3560. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10450-8>
- [18] Oxley, T. J., Mocco, J., Majidi, S., Kellner, C. P., Shoirah, H., Singh, I. P., ... & Fifi, J. T. (2020). Large-Vessel Stroke as a

- Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *The New England journal of medicine*, 382(20), e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
- [19] Panigada, M., Bottino, N., Tagliabue, P., Grasselli, G., Novembrino, C., Chantarangkul, V., ... & Tripodi, A. (2020). Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(7), 1738-1742. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
- [20] Paranjpe, I., Fuster, V., Lala, A., Russak, A. J., Glicksberg, B. S., Levin, M. A., ... & Nadkarni, G. N. (2020). Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(1), 122-124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
- [21] Patel, S. D., Kollar, R., Troy, P., Song, X., Khaled, M., Parra, A., & Pervez, M. (2020). Malignant Cerebral Ischemia in A COVID-19 Infected Patient: Case Review and Histopathological Findings. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 29(11), 105231. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105231>
- [22] Poissy, J., Goutay, J., Caplan, M., Parmentier, E., Duburcq, T., Lassalle, F., ... & Susen, S. (2020). Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*, 142(2), 184-186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
- [23] Prouse, G., Ettore, L., Mongelli, F., Demundo, D., van den Berg, J. C., Catanese, C., ... & Giovannacci, L. (2021). SOFA Score as a Reliable Tool to Detect High Risk for Venous Thrombosis in Patients With Critical Stage SARS-CoV-2. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 729298. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.729298>
- [24] Tan, B.K., Mainbourg, S., Friggeri A., Bertoletti, L., Douplat, M., Dargaud, Y., ... & Lega, J-C. (2021). Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*, 76, 970-979. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215383>
- [25] Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(5), 1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- [26] Thomas, W., Varley, J., Johnston, A., Symington, E., Robinson, M., Sheares, K., Lavinio, A., & Besser, M. (2020). Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thrombosis research*, 191, 76-77. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.028>
- [27] Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lutgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., ... & Kluge, S. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 173(4), 268-277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- [28] Wright, F. L., Vogler, T. O., Moore, E. E., Moore, H. B., Wohlauer, M. V., Urban, S., ... & McIntyre, R. C., Jr (2020). Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Surgeons*, 231(2), 193-203.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>
- [29] Zhang, S., Liu, Y., Wang, X., Yang, L., Li, H., Wang, Y., ... & Hu, L. (2020). SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of hematology & oncology*, 13(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>
- [30] Zhang, Y., Cao, W., Xiao, M., Li, Y. J., Yang, Y., Zhao, J., ... & Li, T. S. (2020). *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*, 41(0), E006. Advance online publication. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006>

**THE PROBLEM OF PREVALENCE, THROMBOPROPHYLAXIS AND DIAGNOSTIC STRATEGIES OF THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH COVID-19**

**Petrushenko V. V., Vostryk V. I., Grebeniuk D. I., Levadnyi O. V.**

**Annotation.** *Coronavirus infection is associated with a large number of complications, among which thromboembolisms of various localization are extremely serious. This article presents an overview of current literature data on the prevalence, need for thromboprophylaxis and strategic diagnostic goals in patients who have experienced thromboembolism of various vessels against the background of COVID-19. From the PubMed, ScienceDirect, UpToDate, Web of science, Scopus databases, 30 sources were selected and reviewed that met the query conditions: the most recent publications (over the last 5 years) or the latest publications on this issue (regardless of the age). Thromboembolic complications arising from COVID-19 correlate with increased disease severity and worsening of treatment outcomes. Patients with COVID-19 had a high risk of venous thromboembolic events (VTE) (a significant proportion is pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities), in contrast to the heterogeneity of the development of arterial thromboembolic events (ATE) (low rates of development myocardial infarction and stroke). It is important to implement diagnostic and search strategies for early detection of thromboembolism in patients suffering from coronavirus infection. In addition, according to the opinion of most authors, the number of thromboembolic events decreases against the background of taking primary thromboprophylaxis, which is confirmed by a decrease in the percentage of thromboembolic complications in patients with a diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Therefore, conducting a more skeptical assessment of the possibility of the development of VTE is important for the prevention of complications of the coronavirus infection. The study of these problems allows us to use the acquired knowledge on the development of thromboembolic events in patients against the background of the incidence of COVID-19 in a more detailed and justified manner and, accordingly, to improve the methods of diagnosis, treatment and prevention of these complications.*

**Keywords:** *thromboembolism; thrombosis; COVID-19; pulmonary embolism (PE); thromboprophylaxis; deep vein thrombosis of the lower extremities (DVT).*