



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.2.006>
УДК 616.98:578.834.1SARS-CoV-2-06:616.131-005.6/.7-036.88(048.8)



Хрыщанович В.Я.✉, Скобелева Н.Я., Нелипович Е.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Влияние венозных тромботических осложнений на показатели летальности у пациентов с COVID-19: систематический обзор литературы и метаанализ

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хрыщанович В.Я. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Скобелева Н.Я., Нелипович Е.В. – сбор и обработка материала, статистический анализ; Хрыщанович В.Я., Скобелева Н.Я. – написание текста.

Финансирование: финансовой поддержки со стороны компаний-производителей изделий медицинского назначения и лекарственных средств авторы не получали.

Подана: 13.03.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: vladimirkh77@mail.ru

Резюме

Введение. Тяжелое течение коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) связано с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Однако влияние ВТЭ на показатели летальности у пациентов с COVID-19 остается недостаточно изученным.

Цель. Определение частоты встречаемости ВТЭ и установление взаимосвязи между ВТЭ и летальностью у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Систематический обзор публикаций, размещенных в наукометрических базах PubMed/EMBASE до декабря 2021 года, предполагал селекцию исследований, связанных с оценкой распространенности ВТЭ путем скрининга всей выборки стационарных пациентов с COVID-19 на наличие тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Первичной конечной точкой исследования являлся уровень летальных исходов, выраженный как отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. В результате проведенного поиска было обнаружено 17 релевантных обсервационных исследований. Популяционная частота встречаемости ВТЭ, ТЭЛА и ТГВ у госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 23,3%, 10,4% и 12,9% соответственно. В 13 исследованиях сообщалось о применении как минимум профилактической антикоагуляции у большинства пациентов. Совокупный показатель ОШ летальности у пациентов с COVID-19 и ВТЭ при сравнении с пациентами без ВТЭ (17 исследований, $n=3066$) составил 2,41 (95% ДИ: 1,34–4,32, $P=0,003$; $I^2=74\%$). Метаанализ 8 исследований обнаружил повышенный риск смертельных исходов у пациентов с COVID-19 и ВТЭ, которые получали лечение в отделениях интенсивной терапии (ОШ=2,97, 95% ДИ, 1,12–7,86, $P=0,03$; $I^2=76\%$), в то время как вероятность смерти была неприемлемо высокой у пациентов с ВТЭ в отсутствие тромбопрофилактики (ОШ=20,74, 95% ДИ, 7,09–60,71, $P<0,00001$; $I^2=7\%$).

Закключение. Госпитализированные пациенты с тяжелым течением COVID-19 подвержены высокому риску возникновения ВТЭ, несмотря на профилактическую антикоагуляцию. Сочетание COVID-19 и ВТЭ повышает вероятность смертельного исхода

по сравнению с пациентами без ВТЭ. Существует настоятельная необходимость в проведении крупных клинических исследований для оценки индивидуального риска ВТЭ у пациентов с COVID-19 и определения оптимальной антитромботической стратегии.

Ключевые слова: летальность, распространенность, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, SARS-CoV-2

Khryshchanovich V.✉, Skobeleva N., Nelipovich E.
Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

Effect of Venous Thrombotic Complications on Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Khryshchanovich V. – concept and design of the study, editing; Skobeleva N., Nelipovich E. – material collection and processing, statistical analysis; Khryshchanovich V., Skobeleva N. – text writing.

Funding: the authors did not receive financial support from medical device and pharmaceutical companies.

Submitted: 13.03.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: vladimirkh77@mail.ru

Abstract

Introduction. Severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with increased risk of venous thromboembolism events (VTE). However, the relationship between VTE and mortality in patients with COVID-19 is still unclear.

Purpose. To determine the incidence of VTE and evaluate relationship between VTE and mortality in patients with COVID-19.

Materials and methods. We performed a systematic review in PubMed/EMBASE of studies reporting the prevalence of VTE in patients with COVID-19 who were totally screened/assessed for deep vein thrombosis (DVT) and/or for pulmonary embolism (PE) from inception until December 2021. The primary endpoint of the study was rate of mortality events, which was expressed as odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI).

Results. After a database search, 17 observational studies (7 on PE incidence and 10 on DVT prevalence) were included. The pooled incidence rates of VTE, PE, and DVT in hospitalized COVID-19 patients were 23.3%, 10.4%, and 12.9%, respectively. A total of 13 studies reported the use of at least prophylactic antithrombotic treatment in the majority of their patients. The pooled odds ratio for death in hospitalized patients with COVID-19 and VTE versus those without VTE (17 studies, $n=3066$) was 2.41 (95% CI: 1.34–4.32, $P=0.003$; $I^2=74\%$). A meta-analysis of eight studies found that COVID-19 and VTE was associated with an increased risk of mortality in intensive care unit patients (OR=2.97, 95% CI, 1.12–7.86, $P=0.03$; $I^2=76\%$), while the risk of mortality was unacceptably high in patients with VTE who did not receive thromboprophylaxis (OR=20.74, 95% CI, 7.09–60.71, $P<0.00001$; $I^2=7\%$).

Conclusion. In conclusion, hospitalized patients with severe COVID-19 are at high VTE risk despite prophylactic anticoagulation. Patients with COVID-19 and VTE had a higher risk for death compared to those without VTE. Clinical trials are urgently needed to determine the individualized VTE risk of patients with COVID-19 and the optimal preventive antithrombotic strategy.

Keywords: deep vein thrombosis, mortality, prevalence, pulmonary embolism, SARS-CoV-2

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что возбудителем коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) является респираторный вирус SARS-CoV-2, в ряде случаев патология сопровождается поражением других органов-мишеней. Имеющиеся данные указывают на четкую взаимосвязь тяжелых форм COVID-19 с возникновением коагулопатии и протромботического статуса, которые увеличивают риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и летальности [1–3]. При этом клинические варианты тромботических событий отличаются большим разнообразием и могут быть представлены изолированным тромбозом глубоких вен (ТГВ) или тромбозом/эмболией легочной артерии (ТЭЛА), а также сочетанием ТГВ и ТЭЛА, в то время как распространенность ВТЭ в популяции заболевших COVID-19 по-прежнему остается недостаточно изученной [2]. Предварительные результаты исследований свидетельствуют о преимуществах антикоагулянтной терапии в части выживаемости пациентов с тяжелым течением COVID-19 [4, 5]. Международные сообщества уделяют все большее внимание указанной проблеме и настоятельно рекомендуют рутинное применение тромбопрофилактики в условиях стационара [6–9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение частоты встречаемости венозных тромботических осложнений и установление взаимосвязи между венозной тромбоэмболией и летальностью у пациентов с COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ подготовлены в соответствии с основными принципами руководства PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [10]. Стратегия поиска предполагала селекцию всех релевантных исследований в наукометрических базах данных Pubmed и EMBASE, опубликованных в полнотекстовом варианте до 31 декабря 2021 года. Библиографический поиск осуществляли с использованием следующих ключевых терминов или их аббревиатур: ('coronavirus 2019' OR '2019-nCoV' OR 'SARS-CoV-2' OR 'COVID-19') AND ('thrombosis' OR 'thromboembolism' OR 'VTE' OR 'venous thromboembolism' OR 'DVT' OR 'venous thrombosis' OR 'deep venous thrombosis' OR 'PE' OR 'pulmonary embolism' AND ('mortality' OR 'outcomes' OR 'deaths')). Принимались во внимание библиографические ссылки из отобранных статей, наиболее близкие к изучаемой тематике. Исследования, не соответствующие цели настоящего систематического обзора, исключались из дальнейшего анализа посредством ознакомления с заголовками и резюме

научных публикаций. Оставшиеся работы оценивались на предмет соответствия следующим критериям: изучаемый объект – стационарные пациенты с COVID-19 и подтвержденными ТГВ или ТЭЛА (по данным скрининга ультразвукографии (УСГ) или компьютерной томографической пульмоноангиографии (КТПА)); статистические показатели – количество смертельных исходов в группах пациентов с COVID-19 и ВТЭ и без венозных тромботических событий. Конечной точкой исследования являлся совокупный показатель отношения шансов (ОШ) летальности с 95% доверительным интервалом (ДИ) между анализируемыми когортами пациентов.

Авторы статьи независимо друг от друга производили выборку следующих данных: фамилия и инициалы первого соавтора, год публикации, дизайн и исходные характеристики исследования, вид антикоагуляции, количество наблюдений, профиль стационара, метод диагностики COVID-19. Возможные расхождения в части полученных данных авторы разрешали посредством обсуждения и дополнительной проверки соответствующего источника информации. Определение риска систематических ошибок и методологический анализ отобранных работ проводили при помощи оценочного листа Downs и Black [11]. При сумме баллов ≥ 20 уровень качества исследования считался удовлетворительным.

Статистическая гетерогенность оценивалась с помощью критерия χ^2 с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех включенных в метаанализ исследованиях. Значение $P < 0,1$ указывало на наличие статистически значимой гетерогенности. Также рассчитывался индекс гетерогенности I^2 . Для проведения статистического анализа и вычисления ОШ и 95% ДИ использовали программу Review Manager v5.4.1 (Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания) [12].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Блок-схема отбора публикаций по PRISMA представлена на рис. 1. В процессе библиографического поиска было обнаружено 3439 литературных источников, из которых после удаления дубликатов осталось 2064. После ознакомления с заголовками и резюме 933 публикации оказались нерелевантными. Оставшиеся 1132 полнотекстовые статьи оценивались на приемлемость, в итоге из последующего анализа были исключены 1115 работ, которые носили обзорный характер ($n=620$), являлись случаями из практики или небольшой серией клинических наблюдений ($n=441$), не предполагали полный скрининг ВТЭ ($n=51$) и включали нецелевую популяцию пациентов ($n=3$). Последовательное изучение литературных ссылок в отобранных тематических статьях не выявило соответствия обозначенным выше критериям. Таким образом, семнадцать оригинальных публикаций были признаны соответствующими для включения в метаанализ (табл. 1) [13–29].

Результаты отобранных исследований были опубликованы в течение последних 2 лет (2020–2021) и включали всего 3066 пациентов, 713 (23,3%) из которых имели подтвержденный диагноз ВТЭ, у остальных 2353 (76,7%) венозные тромботические события были исключены. В отделении интенсивной терапии (ОИТ) лечение проходили 685 (22,3%) пациентов. В 13 публикациях имелись указания о применении как минимум профилактической антикоагуляции в большинстве наблюдений. По дизайну исследования распределились следующим образом: 6 – проспективные [14, 15, 17, 25, 28, 29] и 11 – ретроспективные обсервационные когортные [13, 16, 18–24, 26, 27], 2 из которых являлись многоцентровыми [18, 27]. Размер анализируемых когорт

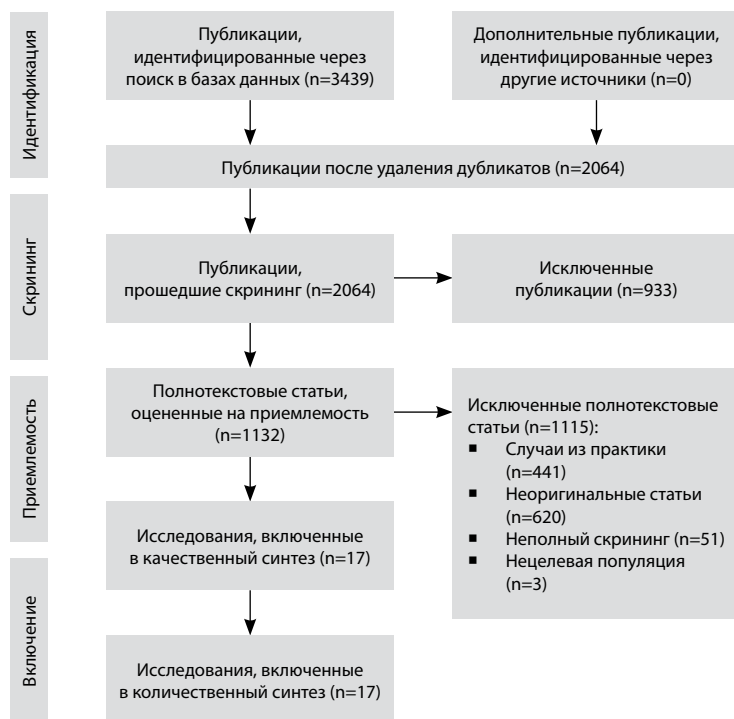


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций по PRISMA
Fig. 1. PRISMA flow diagram showing the articles selection

пациентов с COVID-19 варьировал от 25 до 1240 человек, средний возраст которых находился в пределах 56–71 года. В 7 сообщениях была представлена информация о частоте встречаемости ТЭЛА [13, 17, 19, 20, 23, 26, 27], в то время как в 10 публикациях – о распространенности ТГВ [14–16, 18, 21, 22, 24, 25, 28, 29]. По уровню качества 13 исследований соответствовали категории «удовлетворительное».

В отобранных публикациях частота встречаемости тромботических событий отличалась значительной вариабельностью как в группе скрининга ТЭЛА (8–50%), так и в группе пациентов, обследованных на предмет ТГВ (13–85%). Возникновение ТЭЛА и ТГВ в обозначенные авторами сроки было отмечено у 318 (15,3%) из 2072 и 395 (39,7%) из 994 участников исследований соответственно. Сводная информация об удельном весе тромботических эпизодов и уровне летальности в сообщениях, включенных в систематический обзор, представлена в табл. 1 и 2.

Метаанализ 17 исследований продемонстрировал более высокий уровень летальности в когорте пациентов с COVID-19 и ВТЭ (ОШ: 2,41; 95% ДИ: 1,34–4,32, $P=0,003$; рис. 2), однако результаты статистической оценки указали на существенную гетерогенность ($I^2=74\%$, $P<0,00001$). Субанализ серий клинических наблюдений, в которых пациенты с COVID-19 получали лечение преимущественно в условиях ОИТ, указал на повышенный риск летальности в случаях наличия ВТЭ (ОШ: 2,97; 95% ДИ: 1,12–7,86, $P=0,03$; рис. 3), при этом полученные данные характеризовались значимой

Таблица 1
Характеристика исследований, включенных в метаанализ
Table 1
Characteristics of included studies

Первый автор, год	Профиль отделения, страна	Размер выборки, n	ОИТ (%)	Мужчины (%)	Средний возраст, лет	ПЦР-диагноз COVID-19 (%)	Исследуемое тромботическое событие	Симптомы ВТЭ (%)	Антикоагуляция (%)	Частота (%)	
										ТГВ	ТЭЛА
Ventura-Díaz, 2020 [13]	Радиология, Испания	242	НД	62	66	НД	ТЭЛА	100	НД	-	30
Avruscio, 2020 [14]	Терапия, ОИТ, Италия	85	48	72	67	100	ТГВ	НД	Профилактическая (69)	42	-
Torres-Machorro, 2020 [15]	ОИТ, Мексика	30	100	77	57	НД	ТГВ	0	Промежуточная (43) Терапевтическая (57)	30	-
Yu, 2020 [16]	Радиология, Китай	142	58	57	62	НД	ТГВ	НД	Не проводилась (74)	35	-
Alonso-Fernández, 2020 [17]	Терапия, ОИТ, Испания	30	37	63	64	100	ТЭЛА	НД	Профилактическая (87)	-	50
Le Jeune, 2021 [18]	Терапия, Франция	42	0	55	65	79	ТГВ	0	Профилактическая (59) Промежуточная (24) Терапевтическая (17)	19	-
Chen-1, 2020 [19]	Радиология, Китай	25	НД	60	64	60	ТЭЛА	100	Терапевтическая (80)	-	40
Fauvel, 2020 [20]	Терапия, ОИТ, Франция	1240	15	58	64	91	ТЭЛА	100	Профилактическая (63) Промежуточная (8) Терапевтическая (11)	-	8
Chen-2, 2021 [21]	ОИТ, Китай	88	100	61	63	НД	ТГВ	13	Профилактическая (100)	45	-
Koleilat, 2021 [22]	Терапия, США	135	0	53	63	100	ТГВ	НД	Не проводилась (19) Профилактическая (63) Терапевтическая (18)	13	-
Gervaise, 2020 [23]	Радиология, Франция	72	НД	75	62	80	ТЭЛА	100	НД	-	18

Окончание таблицы 1 / Table 1 end

Первый автор, год	Профиль отделения, страна	Размер выборки, n	ОИТ (%)	Мужчины (%)	Средний возраст, лет	ПЦР-диагноз COVID-19 (%)	Изучаемое тромботическое событие	Симптомы ВТЭ (%)	Антикоагуляция (%)	Частота (%)	
										ТГВ	ТЭЛА
Zhang, 2020 [24]	Терапия, Китай	143	0	52	63	НД	ТГВ	НД	Профилактическая (37)	46	–
Ren, 2020 [25]	ОИТ, Китай	48	100	54	71	НД	ТГВ	НД	Профилактическая (98)	85	–
Rojadji, 2020 [26]	Радиология, США	328	25	46	61	100	ТЭЛА	НД	Профилактическая (37)	–	22
Womrard, 2020 [27]	Радиология, Франция	135	18	70	65	НД	ТЭЛА	100	Пациенты ОИТ Профилактическая или промежуточная (100)	–	24
Cui, 2020 [28]	ОИТ, Китай	81	100	46	60	100	ТГВ	НД	Не проводилась	25	–
Pereira, 2021 [29]	ОИТ, Бразилия	200	100	НД	56	100	ТГВ	100	НД	50	–

Примечания: ОИТ – отделение интенсивной терапии; ПЦР – полимеразная цепная реакция; НД – нет данных; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ВТЭ – венозная тромбоземболия; ТГВ – тромбоз глубоких вен

Таблица 2
Сводная информация о летальности в исследованиях, включенных в метаанализ
Table 2
Summary of relevant fatal outcomes in the included studies

Первый автор, год	Летальность		Р-оценка
	Без ВТЭ	С ВТЭ	
	% (n = событий / общее количество пациентов)		
Ventura-Díaz, 2020 [13]	13% (22/169)	23,3% (17/73)	0,1
Avruscio, 2020 [14]	0% (0/42)	18,6% (8/43)	0,15
Torres-Machorro, 2020 [15]	14% (3/21)	33% (3/9)	0,329
Yu, 2020 [16]	6,5% (6/92)	54% (27/50)	<0,000
Alonso-Fernández, 2020 [17]	0% (0/15)	0% (0/15)	–
Le Jeune, 2021 [18]	0% (0/34)	25% (2/8)	–
Chen-1, 2020 [19]	27% (4/15)	20% (2/10)	–
Fauvel, 2020 [20]	12,5% (142/1137)	8,7% (9/103)	0,338
Chen-2, 2021 [21]	17% (8/48)	30% (12/40)	0,137
Koleilat, 2021 [22]	16,4% (18/117)	11,1% (2/18)	0,83
Gervaise, 2020 [23]	13% (8/59)	23% (3/13)	0,405
Zhang, 2020 [24]	11,7% (9/77)	34,8% (23/66)	0,001
Ren, 2020 [25]	28,6% (2/7)	31,7% (13/41)	0,43
Poyiadji, 2020 [26]	10% (25/256)	6% (4/72)	0,23
Bompard, 2020 [27]	11,7% (12/103)	12,5% (4/32)	–
Cui, 2020 [28]	0% (0/61)	40% (8/20)	–
Pereira, 2021 [29]	31% (31/100)	67% (67/100)	0,0001

Примечания: ВТЭ – венозная тромбоземболия; НД – нет данных.

неоднородностью ($I^2=76\%$, $P=0,0003$). Анализ подгруппы, в которой проводили целенаправленный скрининг ТЭЛА, показал тенденцию в сторону большего количества летальных исходов у пациентов с легочной эмболией (ОШ: 1,04; 95% ДИ: 0,62–1,73,

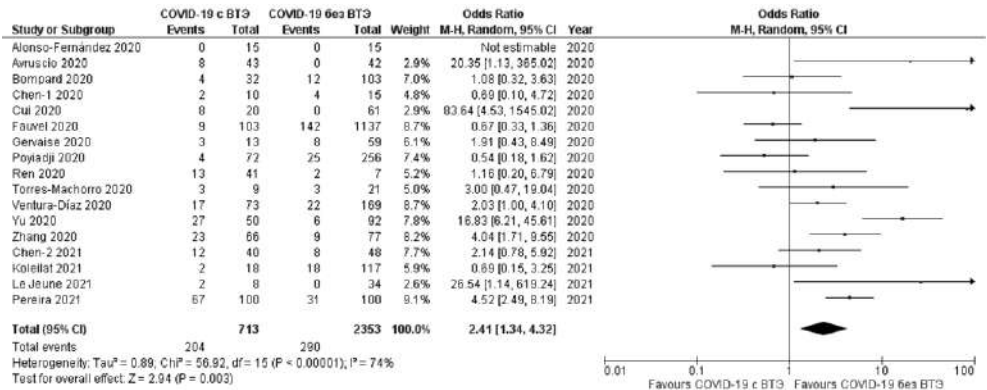


Рис. 2. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов с COVID-19 и венозной тромбоземболией (ВТЭ) и без ВТЭ
Fig. 2. Forest plot of odds ratios for death in patients with COVID-19 and venous thromboembolism (VTE) versus those without VTE

$P=0,88$, $I^2=30\%$; рис. 4), в то время как аналогичный показатель был достоверно выше при COVID-19 с ТГВ (ОШ: 4,47; 95% ДИ: 2,24–8,91, $P<0,0001$). Следует отметить, что в последнем случае результаты отличались выраженной гетерогенностью ($I^2=61\%$, $P=0,006$; рис. 5).



Рис. 3. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов отделения интенсивной терапии с COVID-19 и венозной тромбоземболией (ВТЭ) и без ВТЭ
Fig. 3. Forest plot of odds ratios for death in ICU patients with COVID-19 and venous thromboembolism (VTE) versus those without VTE

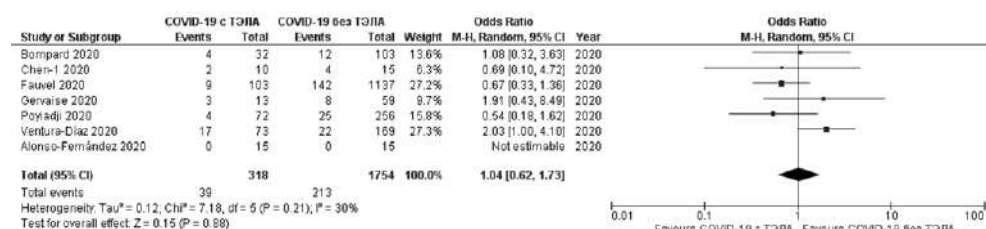


Рис. 4. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов с COVID-19 и легочной тромбоземболией (ТЭЛА) и без ТЭЛА
Fig. 4. Forest plot of odds ratios for death in patients with COVID-19 and pulmonary thromboembolism (PE) versus those without PE

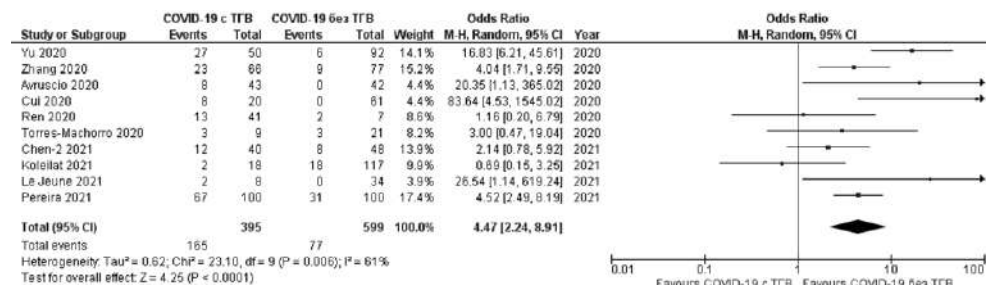


Рис. 5. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов с COVID-19 и тромбозом глубоких вен (ТГВ) и без ТГВ
Fig. 5. Forest plot of odds ratios for death in patients with COVID-19 and deep vein thrombosis (DVT) versus those without DVT

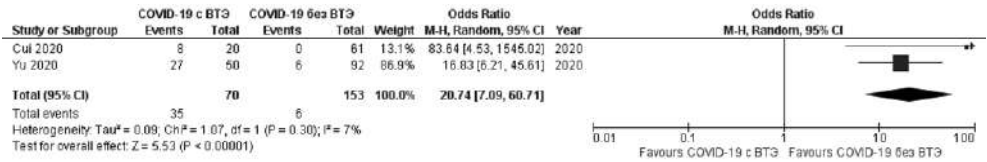


Рис. 6. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов с COVID-19 и венозной тромбоземболией (ВТЭ) и без ВТЭ в отсутствие антикоагуляции
Fig. 6. Forest plot of odds ratios for death in patients with COVID-19 and venous thromboembolism (VTE) versus those without VTE in the absence of anticoagulation

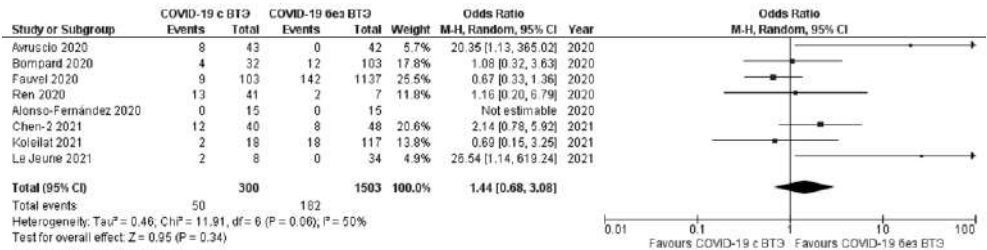


Рис. 7. Диаграмма, демонстрирующая отношение шансов летальности у пациентов с COVID-19 и венозной тромбоземболией (ВТЭ) и без ВТЭ на фоне применения профилактической или промежуточной антикоагуляции
Fig. 7. Forest plot of odds ratios for death in patients with COVID-19 and venous thromboembolism (VTE) versus those without VTE on prophylactic or intermediate anticoagulation

Риск летальности оказался неприемлемо высоким в когорте пациентов с ВТЭ, не получавших антикоагулянты (ОШ: 20,74; 95% ДИ: 7,09–60,71, $P < 0,00001$, $I^2 = 7\%$; рис. 6), тогда как применение гепаринов в профилактических или промежуточных дозах существенным образом влияло на снижение ОШ смертельных исходов при COVID-19-ассоциированной ВТЭ (ОШ: 1,44; 95% ДИ: 0,68–3,08, $P = 0,34$, $I^2 = 50\%$; рис. 7). В двух исследованиях более половины пациентов с COVID-19 получали терапевтическую антикоагуляцию, однако в части ОШ летальности межгрупповые различия не являлись статистически достоверными (ОШ: 1,47; 95% ДИ: 0,35–6,25, $P = 0,6$, $I^2 = 15\%$) [15, 19].

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевые результаты настоящего метаанализа заключаются в установлении общей распространенности COVID-19-ассоциированной ВТЭ, которая после скрининга популяции стационарных пациентов составила ~30%, однако полученные сведения характеризовались выраженной неоднородностью. В свою очередь проводимая тромбопрофилактика не исключала возникновения тромботических событий, в то время как более высокая частота встречаемости ТЭЛА/ТГВ была присуща когортам, в которых антикоагулянтную терапию получали менее 50% пациентов. Наконец, в группу повышенного риска по количеству смертельных исходов вошли пациенты с COVID-19 и ВТЭ, причем наибольшие показатели летальности были зафиксированы у пациентов, находившихся в ОИТ и не получавших тромбопрофилактику.

Как известно, любая госпитализация по поводу острой соматической патологии существенно увеличивает риск развития ВТЭ. У пациентов в критическом состоянии вероятность ВТЭ возрастает многократно в связи с особенностями пребывания в ОИТ (иммобилизацией, седативной и вазопрессорной терапией, катетеризацией центральных вен) и индивидуальными факторами риска (возрастом, избыточным весом, ВТЭ в анамнезе, онкологическим заболеванием, сепсисом, сердечной или легочной недостаточностью, беременностью, инсультом, недавней травмой или хирургическим вмешательством) [1, 2, 30]. По этой причине все стационарные пациенты, особенно пребывающие в условиях ОИТ, подлежат рутинной и динамической оценке риска ВТЭ и часто нуждаются в назначении фармакологической тромбопрофилактики.

До настоящего времени недостаточно изученной остается взаимосвязь COVID-19 с более высокой распространенностью ВТЭ по сравнению с другими инфекциями. Вслед за первыми сообщениями о случаях ВТЭ у пациентов с COVID-19 последовали публикации серий клинических наблюдений, которые продемонстрировали повышенную частоту ВТЭ на фоне COVID-19, в особенности при тяжелом течении заболевания [13–33]. Предположительно, вирус SARS-CoV-2 вызывает сверхсильный воспалительный ответ посредством цитокинового шторма, который в сочетании с повреждением эндотелия и формированием микротромбов приводит к существенному возрастанию риска ВТЭ, главным образом ТЭЛА [1–9]. Результаты аутопсийных исследований указали на диффузную тромботическую микроангиопатию легочной ткани и высокую распространенность ТГВ, а также подтвердили роль ТЭЛА в качестве непосредственной причины смерти SARS-CoV-2-инфицированных пациентов [34, 35].

Представленный систематический обзор продемонстрировал вероятность возникновения венозных тромботических осложнений приблизительно у $1/3$ стационарных пациентов с COVID-19, несмотря на то что большинство из них получали парентеральную тромбопрофилактику. Вместе с тем на сегодняшний день практически отсутствуют методологически выверенные исследования, в которых проводится прямое сравнение частоты встречаемости ВТЭ между группами пациентов, госпитализированных с COVID-19 и по другим причинам. Только в двух работах имеются указания на более высокую распространенность ВТЭ у пациентов с COVID-19 по сравнению с другими пациентами (без инфекции SARS-CoV-2), которые проходили лечение в ОИТ в разные временные промежутки [36, 37]. Полученные данные до определенной степени подтверждают предположение о взаимосвязи тяжелого течения COVID-19 с повышенным риском ВТЭ, в отличие от иных заболеваний, требующих госпитализации в ОИТ, однако для получения более убедительных доказательств требуется проведение масштабных исследований.

Не менее важным результатом проведенного метаанализа является обнаружение большего риска смертельных исходов у пациентов с COVID-19 и ВТЭ по сравнению с неосложненными формами инфекции SARS-CoV-2. Вместе с тем в проанализированных исследованиях не сообщается о конкретных причинах летальности – не совсем понятно, следует ли ее рассматривать как смертность от всех причин или только как ВТЭ-ассоциированную? Кроме того, в большинстве отобранных публикаций практически отсутствуют сведения об уровне геморрагических осложнений; лишь в трех работах авторы указывают на возникновение малого количества клинически значимых кровотечений [14, 15, 21].

Как показали предыдущие метаанализы, общая распространенность COVID-19-ассоциированной ВТЭ находилась в пределах 13–20%, однако подвергнутые оценке исследования характеризовались слабой методологической проработкой и не являлись скрининговыми [38, 39]. Напротив, Shi et al. продемонстрировали увеличение частоты встречаемости ТЭЛА с 8% до 28% в случае проведения сплошного популяционного скрининга [40]. Необходимо отметить, что регрессионный анализ указанного исследования обнаружил большее количество эпизодов ТЭЛА у пациентов ОИТ по сравнению с общесоматическими стационарами [40, 41]. Таким образом, в отличие от ранее опубликованных сообщений, собственные данные свидетельствуют о более высокой распространенности ВТЭ. Вероятно, это связано с методологическими отличиями включенных работ, которые предусматривали УСГ/КТПА скрининг всей выборки пациентов, что приобретало особую значимость в случаях бессимптомных тромботических событий.

Весьма примечательно, что несмотря на проводимую тромбопрофилактику в большинстве рассматриваемых когорт, количество выявленных COVID-19-ассоциированных тромбозов было достаточно внушительным. С другой стороны, в недавнем метаанализе Kollias et al. выявили меньшую распространенность ТГВ в исследованиях, связанных с применением различных режимов антикоагуляции более чем у 50% госпитальной популяции, по сравнению с исследованиями, в которых назначались стандартные профилактические дозы антикоагулянтов менее чем в 50% наблюдений [42]. Ретроспективная оценка результатов лечения >4000 стационарных пациентов с COVID-19 подтвердила преимущества антикоагулянтной терапии в части снижения уровня летальности и потребности в интубации [5]. Международные руководства рассматривают медикаментозную тромбопрофилактику в качестве обязательной опции у всех госпитализированных пациентов с COVID-19, однако в большинстве своем указанные рекомендации основаны на мнении экспертов и в меньшей степени опираются на доказательства высокого уровня [6–9]. По-прежнему остается нерешенным вопрос относительно выбора оптимальных режимов дозирования и продолжительности профилактической антикоагуляции.

Результаты настоящего обзора следует интерпретировать с учетом нескольких ограничений. Во-первых, включенные в метаанализ исследования отличались значительной разнородностью, в них отсутствовала информация, касающаяся индивидуального риска ВТЭ и некоторых особенностей антикоагулянтной терапии (времени начала, режимов дозирования), которые в свою очередь могли оказывать влияние на исходы лечения. Во-вторых, в процессе оценки риска систематических ошибок в отобранных публикациях отмечалась тенденция в сторону более высокой распространенности ТЭЛА в небольших исследованиях, в то время как в отношении ТГВ подобный тренд не был столь очевиден. Кроме того, в значительной части анализируемых сообщений отсутствовали сведения о применении полимеразной цепной реакции или иных критериев (лабораторных, визуализирующих) для диагностики COVID-19. Наконец, в большинстве рассматриваемых статей не были предоставлены данные о геморрагических осложнениях. Вместе с тем вполне вероятно, что необходимые требования к наблюдательным исследованиям были реализованы авторами, однако упоминание о них не вошло в текст публикации. Так, по мнению экспертов Cochrane Collaboration, судить о внутренней валидности и предвзятости исследования только на основании суммы баллов оценочных листов следует с большой осторожностью.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематический обзор и метаанализ, основанные на данных реальной клинической практики и результатах наблюдательных исследований, убедительно продемонстрировали высокую распространенность венозных тромботических событий у стационарных пациентов с COVID-19, а также их негативное влияние на показатели внутригоспитальной летальности. При этом вероятность неблагоприятных исходов была значительно выше у пациентов с венозной тромбозомболией и COVID-19, которые находились в отделении интенсивной терапии и не получали тромбопрофилактику. С целью изучения индивидуального риска тромботических осложнений у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и патогенетических механизмов COVID-19-ассоциированного тромбоза, а также для определения оптимальной стратегии профилактической антикоагуляции требуется проведение крупных хорошо спланированных исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID19 patients: Emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):846–7. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>.
2. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stergiou GS, Syrigos K. Heterogeneity in reporting venous thromboembolic phenotypes in COVID19: Methodological issues and clinical implications. *Br J Haematol*. 2020 Aug;190(4):529–32. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjh.16993>.
3. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Aug;46(8):1603–6. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>.
4. 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 May;18(5):1094–9. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
5. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 20;76(16):1815–26. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041>.
6. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023–6. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
7. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75(23):2950–73. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
8. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McCloud T, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):E216–E222. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020.201629>.
9. Gerotziakas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/ Vascular Medicine. *Thromb Haemost*. 2020 Dec;120(12):1597–628. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798>.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339: b2535. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>.
11. Downs S, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998 Jun;52(6):377–84. Available at: <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>.
12. Review Manager (RevMan). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
13. Ventura-Díaz S, Quintana-Pérez JV, Gil-Boronat A, Herrero-Huertas M, Gorospe-Sarasúa L, Montilla J, et al. A higher D-dimer threshold for predicting pulmonary embolism in patients with COVID-19: A retrospective study. *Emerg Radiol*. 2020 Dec;27(6):679–89. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01859-1>.
14. Avruscio G, Camporese G, Campello E, Bernardi E, Persona P, Passarella C, et al. COVID-19 and venous thromboembolism in intensive care or medical ward. *Clin Transl Sci*. 2020 Nov;13(6):1108–14. Available at: <https://doi.org/10.1111/cts.12907>.
15. Torres-Machorro A, Anguiano-Álvarez VM, Grimaldo-Gómez FA, Rodríguez-Zanella H, Cortina de la Rosa E, Mora-Canela S, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis in critically ill COVID-19 patients despite therapeutic levels of anti-Xa activity. *Thromb Res*. 2020 Dec; 196:268–71. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.043>.
16. Yu Y, Tu J, Lei B, Shu H, Zou X, Li R, et al. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec; 26:1076029620953217. Available at: <https://doi.org/10.1177/1076029620953217>.
17. Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, Cosío BG, Millán A, Calvo N, Ramón L, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study. *PLoS One*. 2020 Aug 25;15(8): e0238216. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238216>.
18. Le Jeune S, Suhl J, Benainous R, Minvielle F, Purser C, Foudi F, et al. High prevalence of early asymptomatic venous thromboembolism in anticoagulated COVID-19 patients hospitalized in general wards. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Apr;51(3):637–41. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02246-w>.

19. Chen J, Wang X, Zhang S, Lin B, Wu X, Wang Y, et al. Characteristics of acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 associated pneumonia from the City of Wuhan. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620936772. Available at: <https://doi.org/10.1177/1076029620936772>.
20. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020 Jul 1;41(32):3058–68. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500>.
21. Chen S, Zhang D, Zheng T, Yu Y, Jiang J. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jan;51(1):33–9. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02181-w>.
22. Koleilat I, Galen B, Choiniski K, Hatch AN, Jones DB, Billett H, et al. Clinical characteristics of acute lower extremity deep venous thrombosis diagnosed by duplex in patients hospitalized for coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Jan;9(1):36–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.06.012>.
23. Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6170–7. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06977-5>.
24. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):114–28. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>.
25. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):181–3. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>.
26. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020 Dec;297(3):E335–E338. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201955>.
27. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020 Jul 30;56(1):2001365. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>.
28. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1421–4. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
29. Pereira de Godoy JM, Russeff GJDS, Costa CH, Sato DY, Silva DFDF, Guerreiro Godoy MF, et al. Mortality of patients infected by COVID-19 with and without deep-vein thrombosis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Nov 29;100(12):e275. Available at: <https://doi.org/10.1093/medicine/100.12.0275>.
30. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: Main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015 Aug 18;19(1):287. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1003-9>.
31. Jimenez-Guiu X, Huici-Sánchez M, Rmiera-Villegas A, Izquierdo-Miranda A, Sancho-Cerro A, Vila-Coll R. Deep vein thrombosis in non-critically ill patients with coronavirus disease 2019 pneumonia: Deep vein thrombosis in non-intensive care unit patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 May;9(3):592–6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.08.028>.
32. Alharthy A, Faqih F, Abuhamdah M, Noor A, Naseem N, Balhamar A, et al. Prospective longitudinal evaluation of point-of-care lung ultrasound in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Ultrasound Med*. 2021 Mar;40(3):443–56. Available at: <https://doi.org/10.1002/jum.15417>.
33. Chen S, Zhang D, Zheng T, Yu Y, Jiang J. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jan;51(1):33–9. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02181-w>.
34. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120–8. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
35. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):268–77. Available at: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
36. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089–98. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
37. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: Awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):184–6. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
38. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and venous thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Oct;46(7):763–71. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715456>.
39. Lu YF, Pan LY, Zhang WW, Cheng F, Hu SS, Zhang X, et al. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:34–41. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.023>.
40. Shi L, Xu J, Duan G, Yang H, Wang Y. The pooled prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Nov;46(11):2089–91. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06235-8>.
41. Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020 Dec;82:29–37. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.006>.
42. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2021 Aug;26(4):415–25. Available at: <https://doi.org/10.1177/1358863X21995566>.