

Тромбоз глибоких вен і легенева емболія: схожі, але різні. Специфічність проявів за COVID-19

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) і легенева емболія (ЛЕ) є проявами одного захворювання під назвою венозна тромбоемболія (ВТЕ), яка становить серйозну проблему для охорони здоров'я й залишається предметом обговорення в клінічній медицині, що зачіпає лікарів усіх спеціальностей. Щорічна частота венозних тромбозів становить 0,1-0,3% на рік, у європейській популяції вони трапляються в 1-2 осіб на 1000 випадків [1-6]. Симптоматичну тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) має приблизно третина пацієнтів із венозним тромбозом [7].

ЛЕ – найсерйозніший прояв ТГВ, адже є тяжким і потенційно смертельним захворюванням. Вживання через 3 міс після випадку ЛЕ становить лише 62,8%, що набагато нижче, ніж після ТГВ (91,9%) [8]. Летальність протягом 30 днів у пацієнтів із ЛЕ вища за таку в пацієнтів із ТГВ (9,7% проти 4,6% відповідно). Найчастіше ЛЕ виникає як ускладнення вираженого клінічного прояву чи «тихого» ТГВ нижніх кінцівок. Епідеміологію ЛЕ важко визначити, бо вона може залишатися безсимптомною й бути діагностованою випадково.

Історичні аспекти

Давно було відомо, що кров людини може утворювати згустки, виходячи з кровоносного руслу. На це звертали увагу у своїх працях давньогрецький лікар і філософ Гіппократ (близько 460-377 рр. до н. е.) та давньоримський медик Клавдій Гален (130-200 рр. н. е.). У трактаті «Про частини тварин» геніальний давньогрецький філософ Аристотель (384-322 рр. до н. е.) вказує на елементи, з яких складаються тварини, зокрема на волокна, під якими мається на увазі фібрин, що утворюється при зсіданні крові. Основоположник патологічної анатомії Джованні Баттіста Моргані (1682-1771) у класичній праці «Про місцезнаходження та причини хвороб, виявлених анатомом» першим описав згустки крові, утворені всередині судини та припустив, що існує взаємозв'язок між легеневою патологією й ураженням. Подібні дослідження проводили шотландський хірург Джон Гантер (1728-1793), французький патологоанатом Жан Крювельє (1791-1874) й австрійський лікар Карл фон Роки-танський (1804-1878). У роботі видатного французького медика Рене Лаеннека (1781-1826) було описано геморагічний інфаркт легень та висловлено припущення, що тромби нижніх кінцівок є джерелом тромбоемболії в легеневій артерії. Це експериментально довів німецький учений Рудольф Вірхов (1821-1902). Тріадою Вірхова описуються чинники ризику ВТЕ. Припускають, що венозний тромбоз є результатом принаймні одного з трьох етіологічних чинників: гіперкоагуляції, гемодинамічних змін (застій, турбулентність), пошкодження/дисфункція ендотелію. Від 75 до 96% пацієнтів із ВТЕ мають хоча б один із цих чинників.

Захворюваність і смертність

Захворюваність на ВТЕ у світі становить близько 10 млн випадків на рік. Є дані, які показують: щорічно понад пів мільйона смертей у Європі та понад 300 тис. у США пов'язані з венозним тромбозом. Але є підстави вважати, що рівень захворюваності та загальна кількість випадків можуть бути значно вищими. ТГВ сам собою не часто призводить до смерті, що підтверджують звіти Національного центру статистики охорони здоров'я США, тоді як ЛЕ відповідає за набагато більше смертей [9, 10]. ЛЕ часто не діагностується й тому справжня смертність, очевидно, суттєво вища. Дані епідеміологічних досліджень на рівні угруповань показують, що приблизно кожна п'ята людина помирає від ЛЕ практично відразу, а 40% – протягом 3 міс [11, 12]. Багато хто з пацієнтів, які вижили, страждатимуть усе життя з ризиком виникнення ще одного епізоду. У 30% тих, у кого було зафіксовано ТГВ,

є ймовірність повторення епізоду в найближчі 10 років із найбільшим ризиком у перші 2 роки [13, 14]. Рецидив ймовірніший, якщо початковий епізод був «спонтанним», тобто не спровокованим (часто разові події). Пацієнти із симптоматичною ЛЕ схильні до вищого ризику рецидиву ВТЕ порівняно з пацієнтами із симптомами лише ТГВ [15]. Із досі незрозумілих причин ризик рецидиву ВТЕ вищий у чоловіків, аніж у жінок.

Визначення понять

ТГВ передбачає утворення одного або кількох згустків крові (тромбів), що утворюються в одній із великих вен, найчастіше в нижніх кінцівках [16]. Згустки можуть спричинити часткове або повне припинення циркуляції у вені, що призводить до набряку, болю в ногах, зміни кольору або почервоніння ураженої ділянки, виразок [17-20]. Найсерйознішим ускладненням, яке виникає внаслідок ТГВ, є ТЕЛА, що трапляється більш ніж у третини пацієнтів [21]. Ембол – це будь-який сторонній матеріал у судинній системі, який може застрягти в судині та блокувати її просвіт. До них належать атероматозні бляшки, розростання на серцевих клапанах, фрагменти пухлини, навколоплідні води, повітря та жир. Понад 90% великих емболів походять із тромбів. Емболія виникає, коли ембол блокує кровообіг. Симптоми тромбозу й емболії можуть відрізнятися залежно від локалізації та типу закупорювання тромбом глибоких вен.

Утворення тромбів

Згусток крові утворюється тоді, коли клітини накопичуються на стінці пошкодженої кровоносної судини, щоб захистити її та зупинити кровотечу. У фізіологічних умовах після загоєння рани тромб розчиняється. В іншому випадку згусток може відірватися й порушити прохідність судини. Подеколи тромби утворюються випадково. Сформований тромб може відокремлюватися від місця свого утворення й переноситися током крові спочатку в нижню порожнисту вену, потім у праве передсердя, правий шлуночок і, нарешті, обтурувати структури артеріального русла легень. Основним джерелом тромбів є система

нижньої порожнистої вени (близько 85%). Значно рідше тромби утворюються в системі верхньої порожнистої вени (1,3-1,7%). Найчастіше місцем утворення тромбу служать вени гомілки. Найбільшу небезпеку становлять так звані флотувальні (англ. floating – плавальні) тромби (рис. 1).

Поінформованість громадськості про ВТЕ залишається досить низькою. Деякі мають лише базові знання про її симптоми та чинники ризику порівняно з іншими основними судинними захворюваннями, як-от інфаркт міокарда й інсульт. Знання чинників, що спричиняють виникнення ВТЕ, дасть можливість надалі здійснювати цілеспрямовану профілактику та призначати адекватне лікування.

Чинники ризику ТГВ

- Тромбоз і тромбоемболія в анамнезі, тромбофілія: люди із сімейним анамнезом тромбоемболії можуть мати вищий ризик їх розвитку. Крім того, наявність одного тромбу збільшує ймовірність розвитку іншого.
- Травми: серйозне ушкодження глибокої кровоносної судини. Наприклад, після перелому кістки або автомобільної аварії.
- Імобілізація (у зв'язку з госпіталізацією, відновленням після травми, тривалого постільного режиму або паралічу): люди, які протягом довгого часу ведуть малорухливий спосіб життя, мають вищий ризик.
- Вагітність: вагітні вразливіші до утворення тромбів. Окрім того, дуже рідко може розвинути такий небезпечний для життя стан, як емболія навколоплідними водами. Ризик найвищий у III триместрі вагітності та через 6 тиж після пологів (у 60 разів вище через 3 міс після пологів, якщо порівнювати з невагітними). Екстракорпоральне запліднення збільшує ризик розвитку ВТЕ.
- Гормональна замісна терапія: в жінок у постменопаузі, які отримують замісну гормональну терапію.
- Рак: є добре відомим чинником ризику ВТЕ. Найвища ймовірність ВТЕ для онкогематології, раку легень, шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози, а також головного мозку. Загальний ризик ВТЕ в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями в 4 рази вищий, аніж у популяції. Пацієнти, які отримують хіміотерапію, мають у 6 разів вищий ризик ВТЕ порівняно зі здоровою популяцією.
- Хірургія та пов'язані з нею стани: хірургічні процедури, особливо операції на стегні, тазі чи коліні, підвищують ризик утворення тромбу.
- Деякі лікарські препарати (протизапальні пігулки, замісна гормональна терапія, тамоксифен, еритропоєтин).
- Літній вік: особливо особи віком понад 65 років.
- Нефротичний синдром.
- Серцева недостатність.

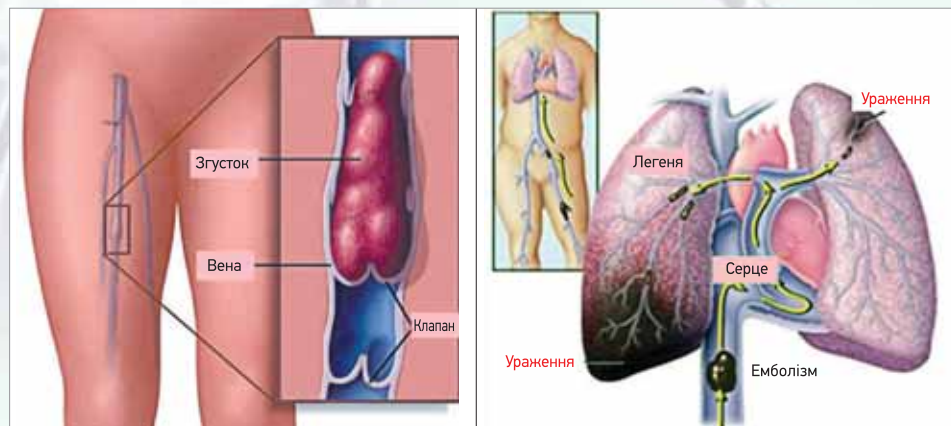


Рис. 1. Утворення тромбу у вені та його переміщення в серце та легені

- Попередні ТГВ чи ЛЕ.
- Ожиріння.
- Куріння.

Чинники ризику ЛЕ

● Повітря у вені: потрапляння повітря в кровоносну судину може спричинити утворення емболу.

● Сторонні предмети в організмі: будь-який сторонній предмет, наприклад уламок або куля, потенційно може потрапити в кровоносні судини та спричинити закупорювання.

● Інфекція: деякі інфекції можуть зумовлювати проникнення шкідливих патогенів і призводити до обтурації кровоносних судин.

● Септична емболія: септична емболія легеневого русла зазвичай пов'язана з ендокардитом у правих відділах серця. Чинники ризику включають внутрішньовенне введення препаратів та інфіковані катетери або електроди кардіостимуляторів. Інші причини включають септичні тромби з мигдалин, а також яремної, зубної й тазової ділянок.

● Жирова емболія: емболізація жировою тканиною відбувається практично в усіх пацієнтів із переломами таза чи трубчастих кісток. Окрім того, емболія може бути зумовлена інфузією ліпідних препаратів, жировою хворобою печінки, панкреатитом, ліпосакцією.

● Повітряна емболія: найчастіше це ускладнення маніпуляцій із центральними венозними та гемодіалітичними катетерами.

● Емболія амніотичної рідини: амніотична емболія – рідкісна, але дуже небезпечне ускладнення, унікальне для вагітності. Найімовірніший механізм полягає в тому, що при пологах амніотична рідина потрапляє у вени матки під тиском або коли плацента відшарована чи травмована втручанням. Наслідком цього є те, що легеневі судини закриваються клітинами й меконієм, спричиняючи запальну реакцію та виділення активних метаболітів. У більшості пацієнток розвиваються судоми. Відзначається висока смертність (близько 21%).

● Емболія тканиною пухлини: легеневі внутрішньосудинні пухлинні емболи виявляються у 26% автопсій пацієнтів із солідними новоутвореннями (діагноз рідко встановлюється прижиттєво). Найчастіші причини – рак простати, травневої системи, печінки та молочної залози. Хоча більшість ЛЕ відбувається у хворих на рак товстої кишки, легень і простати, найвищий відносний ризик ВТЕ при мієломній хворобі, раку головного мозку, підшлункової залози. У поодиноких випадках емболії створюються штучно, щоби зменшити приплив крові до ракової пухлини.

● Нетромботична ЛЕ: різні типи клітин, як-от адипоцити, гемопоетичні та пухлинні клітини, трофобласт, бактерії, гриби, паразити, чужорідні матеріали, газ.

Наслідки ЛЕ

● Масивна ЛЕ (зниження кровотоку >60%) – швидко призводить до смерті (раптова смерть). Зазвичай це довгі тромби, що потрапляють із вен ніг.

● Велика ЛЕ – ураження судин середнього розміру. Пацієнти із задишкою, кашлем, мокротинням із плямами крові, болем у грудях, запамороченням, непритомністю, шоком, колапсом.

● Мала ЛЕ – закупорювання дрібних периферичних легеневих артерій. Безсимптомна чи незначна задишка. Рецидивні незначні ЛЕ призводять до легеневої гіпертензії. Можуть залишитися непоміченими.

Чинники ризику ВТЕ диференціюють на сильні, проміжні та слабкі [22] (табл. 1).

Основні відмінності тромбозу й емболії представлено в таблиці 2.

Тромбоемболія та COVID-19

Коронавірусна хвороба (COVID-19) залишається глобальною пандемією з 2019 року зі зростанням показників смертності та захворюваності. Кількість виявлених у світі осіб, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, за даними американського Університету Джонса Гопкінса, на середину січня 2022 року становила 335 424 530. При цьому зафіксовано 5 573 790 летальних випадків [23].

Таблиця 1. Чинники ризику ВТЕ

Сильні	Проміжні	Слабкі
Перелом (стегна чи ноги)	Артроскопічна хірургія коліна	Постільний режим (понад 3 дні)
Хірургічна операція на стегні чи коліні	Хіміотерапія	Нерухомість через сидіння (наприклад, поїздка автомобілем понад 8 год)
Загальна хірургія	Хронічна серцева та дихальна недостатність	Вік
Пошкодження спинного мозку	Гормональна терапія	Лапароскопічна хірургія
	Рак	Ожиріння (індекс маси тіла – понад 40 кг/м²)
	Інсульт	Варикозне розширення вен
	Вагітність / післяпологовий період	Вагітність / допологовий період
	Попередня ВТЕ	
	Тромбофілія	

Таблиця 2. Порівняння тромбозу й емболії

Параметр порівняння	Тромбоз	Емболія
Значення	Тромб – це згусток крові, що утворюється всередині системи кровообігу, який може перешкоджати кровотоку. Тромбоз – це утворення тромбу в кровоносній судині, що призводить до блокування кровотоку. Тромбоз належить до утворення тромбів у ділянках, де тромби не потрібні з медичного погляду	Ембол – це згусток крові, жирові відкладення, пухирці повітря тощо, які переносяться кровотоком доти, доти не осідають у кровоносній судині. Емболія – це коли згусток крові (повний або його частина) відокремлюється від свого місця, що призводить до закупорювання іншої частини тіла. Емболія переважно належить до заблокованої кровоносної судини
Утворення	Згусток крові, який утворюється в системі кровообігу	Згусток крові, що переміщується кровоносними судинами. При емболії згусток проходить кровоносними судинами, перш ніж досягне судини меншого розміру
Кровообіг	У разі тромбозу кровообіг знижений	У разі емболії кровообіг повністю перекривається
Розмір	Тромбоз має великий розмір	Емболія менша, бо це частина тромбозу
Причини	Завжди спричиняється компонентами крові, як-от тромбоцити, фібрин і клітинні елементи	Емболія переважно спричиняється тромбозом (90% відбувається через тромб). Іншими причинами можуть бути повітря, інфекційні частинки та ін.
Маса	При тромбозі маса нерухома	При емболії маса вільно плаває
Типи	Артеріальний і венозний тромбоз, ТГВ. Артеріальний тромбоз може спричинити нестабільну стенокардію, ішемію периферичних артерій кінцівок, ішемічний інсульт і серцевий напад. Венозний тромбоз призводить до набряку, болючості в голі, почервоніння шкіри в задній частині ноги, а також відчуття тепла в шкірі	Залежно від локалізації може спостерігатися кілька типів емболії. Це тромбоемболія легеневої артерії, головного мозку та сітківки. ЛЕ – це закупорювання легеневої артерії емболом ТГВ. Емболія головного мозку може спричинити ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку в головному мозку. Емболія сітківки виникає через закупорювання артерій сітківки ока
Симптоми	Ускладне рух крові кровоносними судинами, зумовлюючи тромбоз. Закупорювання кровоносних судин тромбом може спричинити біль, почервоніння, набряк, нестабільну стенокардію, ішемію периферичних артерій кінцівок, ішемічний інсульт і серцевий напад	Емболії в кровоносних судинах головного мозку, серця чи легень можуть бути фатальними. Закупорювання кровоносної судини емболом може спричинити напад, задишку, надмірне потовиділення, нерегулярне серцебиття та біль у грудях



Рис. 2. Можливі патофізіологічні механізми, що лежать в основі порушення гемостазу в пацієнтів із COVID-19

Продовження на стор. 16.

Тромбоз глибоких вен і легенева емболія: схожі, але різні. Специфічність проявів за COVID-19

Продовження. Початок на стор. 14.

На початку пандемії пацієнти з COVID-19 (особливо у відділенні інтенсивної терапії) мали збільшення часу зсідання крові або тромбоз. Це проявлялось як ТГВ чи ТЕЛА. Крім венозних тромбів також було виявлено: в пацієнтів із COVID-19 відзначається тромбоз артерій головного мозку, що спричиняє інсульт й утворення тромбів у кровоносних судинах, які живлять серцевий м'яз. Тромбоемболічні ускладнення (ТГВ, ТЕЛА, тромбоз підшкірних вен) у період пандемії COVID-19 набули особливої актуальності не тільки як одні з ключових чинників тяжкого перебігу та несприятливого прогнозу у хворих, але й як новий чинник ризику ВТЕ після одужання. ВТЕ є найчастішим ускладненням COVID-асоційованої коагулопатії [24-27].

Механізми розвитку гіперкоагуляції при COVID-19

Виділяють два основні фенотипи пацієнтів із тромботичними ускладненнями при COVID-19:

- 1) пацієнти зі «звичайною» ВТЕ;
- 2) пацієнти з легеневою мікротромбозом, який може бути результатом локальної гіперкоагуляції. Механізми, що лежать в основі коагулопатії, індукованої COVID-19, можуть відрізнятися від тих, що спостерігаються в пацієнтів із гострим синдромом дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ) крові та сепсисом (табл. 3).

Прямі та непрямі патологічні наслідки COVID-19, як-от тяжка гіпоксія, супутні захворювання та пов'язана з ними органна дисфункція, спричиняють порушення гемостазу [28]:

- 1) гіпоксія (збільшення в'язкості крові);
- 2) ендотеліальна дисфункція (підвищення рівня фактора фон Віллебранда, активація Toll-подібних рецепторів, тканинного фактора, комплементу, вивільнення цитокінів);
- 3) «цитокіновий шторм» зумовлює активацію зсідання крові, підвищуючи ризик внутрішньосудинного мікротромбозу та вторинної коагулопатії, що спричиняють виникнення тромбоемболій (рис. 2).

Існує кілька механізмів, за допомогою яких вірус SARS-CoV-2 може спричинити тромбоз мікро- та макросудин, включаючи цитокіновий шторм з активацією лейкоцитів, ендотелію та тромбоцитів. Унаслідок цього відбуваються активація тканинного фактора, утворення тромбіну та фібрину, порушення коагуляції з дисбалансом PAI-1, інгібітора шляху тканинного фактора й активованого протеїну С, які стимулюють утворення фібрину й обмежують фібриноліз (рис. 3) [29].

Таблиця 3. Відмінності в лабораторних і клінічних даних у пацієнтів із COVID-19, гострим ДВЗ-синдромом і сепсисом

Лабораторні та клінічні дані	Коагулопатія при COVID-19	Гострий ДВЗ-синдром	Сепсис-індукована коагулопатія
Кількість тромбоцитів	↔	↓↓↓	↓↓
Активований частковий тромбопластиновий час (співвідношення)	↔	↑↑↑	↑
Протромбіновий час (співвідношення)	↔	↑↑↑	↑↑
Фібриноген (концентрація)	↑↑↑	↓↓↓	↓↓
D-димер (концентрація)	↑↑↑	↑↑	↑↑
Епізоди кровотечі	Дуже рідко	Поширені, часто серйозні	Рідко
Епізоди мікротромбозів	Дуже поширені, особливо в мікроциркуляторному тракті легень	Поширені в початковій фазі до коагулопатії споживання	Поширені, призводять до гіпоксії й органної недостатності
Ураження органів	Зазвичай уражаються лише легені	Поліорганна недостатність	Поліорганна недостатність

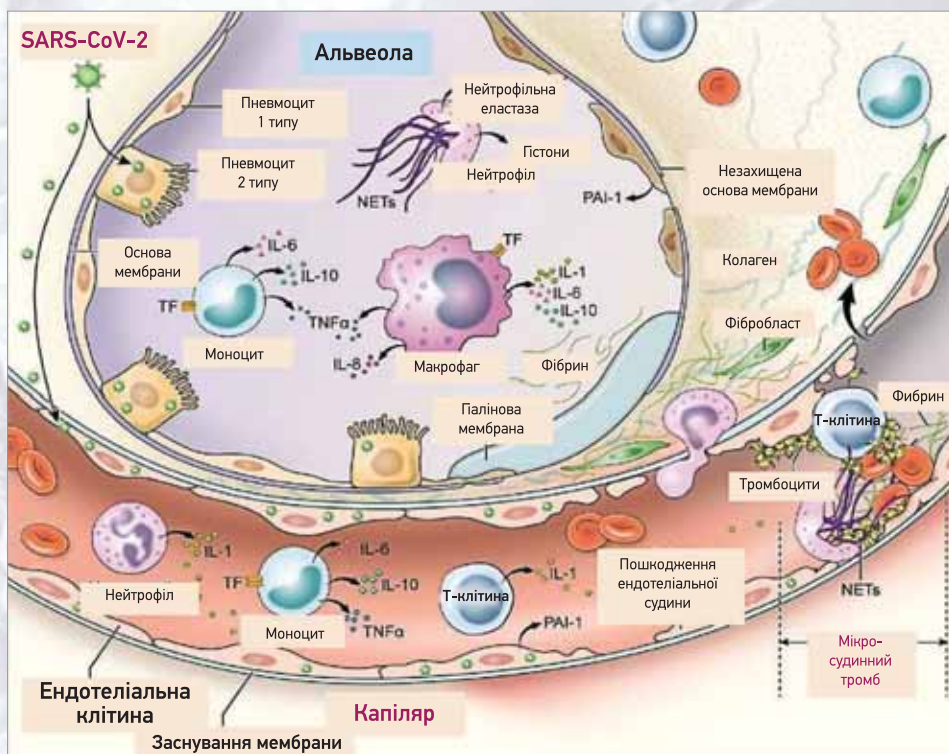


Рис. 3. Механізми коагулопатії й імунної активації при COVID-19

Висновки

- ➡ Схожість між тромбом та емболом:
 - 1) належать до згустків крові;
 - 2) виникають усередині кровоносної системи;
 - 3) можуть блокувати просвіт кровоносних судин.

- ➡ Основні відмінності між тромбозом та емболією:

- при тромбозі тромб утворюється в кровоносній судині, котра блокує кровообіг, тоді як у разі емболії або весь згусток крові, або його частина відокремлюється від фактичного місця, що призводить до закупорювання іншої частини тіла;
- тромбоз триває кілька днів, емболія триває кілька хвилин;
- симптоми тромбозу менш серйозні на відміну від емболії;
- при тромбозі кровообіг зменшується, натомість у разі емболії кровообіг повністю припиняється;
- тромбоз більший за розміром порівняно з емболією;
- при тромбозі тромб утворюється всередині системи кровообігу, тоді як у разі емболії згусток крові проходить кровоносними судинами.

COVID-19 супроводжується серйозними порушеннями зсідання крові, що реалізуються тромботичними епізодами в різних відділах судинного русла. Тромботичні ускладнення COVID-19 включають ВТЕ, мікрovasкулярні тромбози. Потенційний механізм полягає в пошкодженні ендотелію, гіперкоагуляції та запаленні. Тяжкий перебіг COVID-19 істотно збільшує ризик тромбозів порівняно з іншою патологією.

Список літератури знаходиться в редакції.