

# Venų tromboembolijos patogenezė ir prognozė

Doc. dr. Skaidrius Miliauskas, Guoda Pilkauskaitė, doc. dr. Marius Žemaitis

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** venų tromboembolija, giliųjų venų trombozė, plaučių arterijos trombinė embolija, patogenezė.

**Santrauka.** Straipsnyje apžvelgiami klinikinėje praktikoje svarbūs venų tromboembolijos patogenezės ir prognozės aspektai.

Venų tromboembolija (VTE) yra viena dažniausių stacionare gydomų ligonių mirties priežasčių, kurios galima išvengti. Šis terminas apima giliųjų venų trombozę (GVT) bei plaučių arterijos trombinę emboliją (PATE) [1]. Hospitalizavimas dėl ūminės ligos aštuonis kartus padidina VTE riziką. 2008 m. publikuota ENDORSE studija, apibendrinusi 358 ligoninių duomenis, rodo, kad net 42 proc. pacientų, kurie buvo hospitalizuoti dėl chirurginės arba kitos ūminės patologijos, priklausė VTE rizikos grupei, tačiau tik pusei šių pacientų buvo skirta VTE profilaktika [2]. Šiame straipsnyje apžvelgiami VTE patogenezės bei prognozės aspektai, kurie galėtų būti svarbūs klinikinėje praktikoje.

Dar XIX amžiuje vokiečių mokslininkas Rudolf Virchow (1821–1902) išskyrė tris trombozės atsiradimo mechanizmų grupes, kurios iki šiol gerai žinomos kaip Virchowo triada [3]. Ši triada gali būti apibendrinta taip:

- kraujagyslių sienelių pažeidimas arba disfunkcija;
- kraujo tėkmės pokyčiai (sąstovis, turbulencija);
- kraujo sudėties pokyčiai (hiperkoaguliacija, trombofilija), kurie sąlygoja trombozę.

VTE atsirasti svarbesnės dvi pirmosios grupės. Nors nuo Virchow laikų supratimas apie trombozę pakito, dauguma dabartinių duomenų gali būti moderniai interpretuojami remiantis Virchow triada. Pavyzdžiui, sergant vėžiu, veikiamos visos trys grandys: 1) sąstovis – nejudantys, gulintys ligoniai, bloga funkcinė būklė, infekcijos, chirurginis gydymas; 2) padidėja kraujo krešėjimas – vėžio ląstelės gamina audinių faktorių (angl. *Tissue factor, TF*) ir vėžinį prokoagulantą (angl. *Cancer procoagulant, CP*). TF, transmembraninis glikoproteinas (paviršinis receptorių ir faktoriaus VIIa kofaktorių),

aktyvina kraujo krešėjimą prisijungdamas VIIa faktorių, o CP – X faktorių; 3) kraujagyslių sienelės pažeidimas (chirurgija, chemoterapija, kraujagyslių kateteriai).

Chemoterapijos sąlygoti trombozės mechanizmai yra daugiaveiksmiai. Vienoje studijoje nustatytos sumažėjusios baltymų C ir S koncentracijos pacientams, gydomiems ciklofosfamidu, metotreksatu bei floururacilu [4]. Chemoterapija, matyt, sukelia endotelio ląstelių pažeidimus. Dėl estrogenams agonistinio poveikio tamoksifenas sąlygoja trombozes [5]. Vis plačiau tyrinėjami patogenezės mechanizmai, lemiantys PATE moterims, vartojančioms kontraceptikus. Tai siejama su estrogenų apykaita, o rizika didėja moterims, turinčioms įgimtų krešėjimo sistemos defektų. Dažnai sunku PATE atskirti nuo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) paūmėjimo. Nustatyta, kad PATE dažnumas paūmėjus LOPL esti didesnis. Tai siejama su endotelio disfunkcija LOPL atvejais, o prisidėjusi infekcija dar labiau suaktyvina pirmąją Virchow triados grandį, ypač plaučių kraujagyslėse [6]. Tinkama trombozių profilaktika gali išgelbėti šiuos pacientus [7].

Trombozė paprastai prasideda smulkiosiose blauzdų venose ir užkemša jų spindį. Aukštyn pro užsikimšusią vietą veninis kraujas negali tekėti, ir kraujo stulpas, besitęsiantis iki kito proksimalinio venos išsišakojimo, per 3–4 val. virsta raudonuoju trombu.

*V. cava inferior* baseine formuojasi ilgieji trombai. Jie sudaryti iš trijų dalių: galvos, kūno ir uodegos. Galvoje (baltasis trombas) randama vien trombocitų ir fibrino. Ši dalis būna tvirtai sukibusi su gyslos sienele ties pažeistu endotelium. Baltasis trombas gali formuotis ir venų vožtuvų kišenėse. Net ir atitrūkęs baltasis trom-

**1 lentelė.** HEMODINAMINIAI POKYČIAI IŠTIKUS ŪMINEI PLAUCIŲ ARTERIJOS TROMBINEI EMBOLIJAI

Hemodinaminiai padariniai	
<i>Plaučių hemodinamikos pokyčiai</i> Prekapiliarinė hipertenzija	Sumažėja kraujagyslių tinklas Bronchų konstrikcija Arteriolių konstrikcija
Kolateralinių kraujagyslių formavimasis	Bronchopulmoninės arterinės anastomozės Pulmoniniai arterioveniniai šuntai
Kraujo srovės pokyčiai	Kraujo srovės persiskirstymas Kraujo srovės atsitaisymas
<i>Sisteminės kraujotakos ir širdies funkcijos pokyčiai</i>	
Arterinė hipotenzija Tachikardija Dešiniojo skilvelio perkrova ir išsiplėtimas Didėja centrinis veninis spaudimas Kairiojo skilvelio geometriniai pokyčiai	
<i>Vainikinės kraujotakos pokyčiai</i>	
Sumažėjęs transkoronarinio slėgio gradientas	Aortinė hipotenzija Didėja slėgis dešiniajame prieširdyje
Mažėja kraujo tėkmė miokarde Santykinė dešiniojo skilvelio endokardo hipoperfuzija	

**2 lentelė.** RESPIRACINIAI ŪMINĖS PLAUCIŲ ARTERIJOS TROMBINĖS EMBOLIJOS PADARINIAI

Respiraciniai padariniai	
<i>Plaučių ventilacijos pokyčiai</i> Hiperventiliacija	Plaučių arterijos hipertenzija Mažėja suderinamumas ( <i>compliance</i> ) Atelektazė
Padidėjęs kvėpavimo takų pasipriešinimas	Lokali hipokapnija Cheminių mediatorių išsiskyrimas
<i>Alveolių ventilacijos pokyčiai</i>	
Alveolinė hiperventiliacija (hipokapnija, respiracinė alkalozė) ar santykinė alveolinė hipoventiliacija	
<i>Kvėpavimo mechanikos pokyčiai</i>	
Sumažėjęs dinaminis suderinamumas	Mažėja surfaktanto Atelektazė Bronchokonstrikcija
<i>Dujų difuzijos pokyčiai</i>	
Mažėja kapiliarinio kraujo tūris Mažėja membranų laidumas	
<i>Ventiliacijos ir perfuzijos santykio pokyčiai</i>	

bas jokių klinikinių reiškinių nesukelia. Kūnas yra mišrios sandaros – iš trombocitų ir eritrocitų. Uodega – tai raudonasis eritrocitinis trombas, dažnai laisvai plūduriuojantis venos spindyje. Dažniausiai atitrūkusi uodega ir virsta embolu [1].

GVT gali būti daugelyje vietų, dažniausia ji apatinių galūnių venose [8, 9, 10]. PATE šaltinis nustatomas

50–70 proc. atvejų. 70–90 proc. atvejų PATE šaltinis būna *v. cava inferior* baseine, dažniausiai šlaunies arba klubinės venose. Pastaruoju metu daugėja *v. cava superior* baseino trombozės atvejų dėl vis plačiau taikomų invazinių diagnostinių ir gydomųjų procedūrų (venų kateterizacijos, intraveninės chemoterapijos ir kt.). Rečiau trombozė nustatoma dešinėsios širdies, viršutinių galūnių, inkstų ar mezenterinėse venose.

Susidaręs trombas giliosiose venose gali iširti, plisti ar embolizuoti. Negydyta blauzdos venų trombozė, jei neplinta proksimaliai, neturi polinkio kartotis. Tačiau negydyta proksimalinių venų trombozė turi polinkį kartotis ir gali embolizuoti į plaučius.

Nereikėtų GVT painioti su paviršiniu tromboflebitu – gerybine liga, kuriai gydyti retai reikia antikoagulantų. Tipiniu atveju trombozė prasideda blauzdos venose ir kyla aukštyn. Kartais trombozė būna nusileidžianti – nėščiosioms, esant vėžiui ar Cockett sindromui. Jei trombozė giliosiose venose nerandama, greičiausiai jis visas virto embolu.

Nukeliauę į plaučius dideli embolai gali nusėsti plaučių arterijos arba skiltinių šakų šakojimosi vietoje ir sutrikdyti hemodinamiką. Plaučių infarktas ištinka tik apie 10 proc. atvejų. Dauguma embolų esti dauginiai ir trikdo apatinių plaučių skilčių kraujotaką [11].

Įvykus PATE, atsiranda hemodinaminių ir respiracinių pokyčių (1, 2 lentelės). Hemodinaminiai pokyčiai yra susiję su embolų skaičiumi, dydžiu ir prieš PATE buvusią širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemų būkle. Būtent plaučių arterijų okliuzijos dydis, buvusi širdies ar plaučių liga ir nulemia hemodinaminius pokyčius esant ūminei PATE: plaučių arterijos ir sisteminę kraujospūdį, spaudimą dešiniajame prieširdyje, širdies išstūmimo frakciją, plaučių kraujagyslių ir periferinę pasipriešinimą, taip pat ir vainikinių arterijų kraujotaką. Plaučių infarktas sergant PATE dažniausiai ištinka jau sergančius plaučių liga ar kairiosios širdies nepakankamumu. Alveolių hemoragija, pritekėjus kraujo iš bronchų arterijų dėl distalinių plaučių arterijų obstrukcijos, paprastai išnyksta nepasireiškus plaučių infarktui.

PATE gali būti vienkartinė arba kartotis. Ūminėje fazėje net ir pirmoji PATE gali būti mirtina, pasireikšti lengva klinicine simptomatika arba būti visiškai besimptomė. Pavojaingesni yra didesni embolai. Retais atvejais vien tik periferinių šakų trombiniai embolai gali sąlygoti labai sunkią būklę ir netgi staigią mirtį. Didžiausia PATE kartojimosi rizika yra per 4–6 savaites po pirmojo epizodo neskiriant antikoagulantų. Prognozė ūminiu periodu bei iš karto po jo priklauso nuo diagnozės ir tinkamo nepavėluoto gydymo. Rizika nėra didesnė net ir esant nustatytiems plūduriuojantiems trombams. Prieš masyvią PATE paprastai kartojasi smulkios („signalinės“) PATE, kurios dažnai būna nepastebimos. Po ūminės fazės prognozė priklauso nuo krešulių išstipimo, revaskuliarizacijos plaučių arterijose bei giliosiose venose, nuo to, ar yra paveldima

trombofilija ir nuolatinių rizikos veiksnių [12], gydymo antikoagulantais veiksmingumo. Jeigu ligoniai išgyvena ūminį PATE epizodą, ilgalaikė prognozė siejama su ligomis, sukėlusiomis PATE.

Mirštamumas nuo negydomos PATE yra apie 30 procentų, pirmiausia dėl pasikartojančios VTE, o tiksli diagnostika ir efektyvus gydymas antikoagulantais sumažina mirštamumą iki 2–8 procentų [13–16].

Veiksniai, susiję su didesniu mirtingumu nuo PATE yra šie: vyresnis amžius, vyriškoji lytis, onkologinės ligos, insultas ar kita neurologinė liga, širdies ir plaučių ligos, PATE pasireiškusį gulint ligoninėje ar slaugos namuose bei mažas kūno masės indeksas. Taip pat išskiriama sinkopė ir arterinė hipotenzija. Dešiniojo skilvelio perkrova ir nepakankamumo požymiai (nustatomi remiantis klinikiniais duomenimis, kraujo plazmos žymenimis: troponinu T, smegenų natriurezinu peptidu (SNP), ir echokardiografija) yra blogos prognozės rodikliai pacientams, kurių arterinis kraujo spaudimas normalus.

30 proc. visų atvejų VTE pasikartoja per 10 metų, daugiausia vėl sergama per 6–12 mėn., o didesnė rizika lieka visą gyvenimą. Nepriklausomi VTE kartojimosi rizikos veiksniai yra amžius, didėjantis kūno masės indeksas, neurologinė liga su galūnių pareze, aktyvi onkologinė liga. Papildomi veiksniai: idiopatinė VTE, *lupus* antikoaguliantas arba antifosfolipidinis sindromas, antitrombino, C ar S baltymų stoka, išliekanti GVT.

#### ETIOPATHOGENESIS AND PROGNOSIS OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM

SKAIDRIUS MILIAUSKAS, GUODA PILKAUSKAITĖ, MARIUS ŽEMAITIS  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and pathogenesis.

**Summary.** Clinically important aspects of venous thromboembolism are reviewed in this article.

#### LITERATŪRA

- Haemostasis et thrombosis. Basic principles and clinical practice. Colman RW. 5th edition. 2006.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FA Jr; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387-394.
- Dvorak HF, Riekles FR. Malignancy and hemostasis. Haemostasis et thrombosis. Basic principles and clinical practice. Colman RW. 5th edition. 2006.
- Rogers JS, Murgu AJ, Fontana JA et al. Chemotherapy for breast cancer decreases plasma protein C and protein S. *J Clin Oncol* 1988;6(2):276-281.
- Prithard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thrombotic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomised trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2731-3737.
- Voelkel NF, Cool CD. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl. 46, 28s-32s.
- Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.*, published online before print November 19, 2009.
- Kistner, RL, Ball, JJ, Nordyke, RA, Freeman, GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Am J Surg* 1972;124:169.
- Moser, KM, LeMoine, JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981; 94:439.
- Weinmann, EE, Salzman, EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1630.
- Moser, KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:235.
- Miliauskas S, Žemaitis M, Sakalauskas R. Venų tromboembolijos rizikos veiksniai. *PIA* 2009;1(5):7-10.
- Horlander, KT, Mannino, DM, Leeper, KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003; 163:1711.
- Carson, JL, Kelley, MA, Duff, A, et al. The clinical course of pulmonary embolism: One year follow-up of PIOPED patients. *N Engl J Med* 1992; 326:1240.
- Goldhaber, SZ, Visani, L, De Rosa, M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386.
- Nijkeuter, M, Sohne, M, Tick, LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest* 2007; 131:517.