

SERGANČIŲ COVID-19 INFEKCIJA PLAUČIŲ ARTERIJOS TROMBEMBOLIJA

Šarūnė Maksvytytė¹, Pranas Šerpytis^{1,2}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Raktažodžiai: COVID-19, plaučių arterijos trombembolija, paplitimas, patogenezė, antikoaguliacija, gliukokortikoidai.

Santrauka

Koronavirusinė infekcija (COVID-19) – tai grėsminga visuomenės problema. Remiantis 2021 m. balandžio mėnesio duomenimis, ši infekcija nusinešė daugiau nei 3 milijonus gyvybių. Dažniausia COVID-19 pacientų trombotinė komplikacija – plaučių arterijos trombembolija (PATE) siejama su dideliu sergamumu ir mirštamumu, reikalaujanti kuo ankstyvesnės diagnostikos ir gydymo. Tyrimo tikslas – atlikti mokslinių straipsnių, nagrinėjančių PATE paplitimą, patogenezę, diagnostiką ir gydymą COVID-19 infekcija sergančių pacientų populiacijoje, analizę. Literatūros apžvalgai naudoti 2020-2021 m. straipsniai. Remiantis atlikta apžvalga, pastebėta: PATE yra dažna pacientams, sergantiems sunkia COVID-19 sukelta pneumonija ar ūminiu respiracinio distreso sindromu (ŪRDS); šios būklės paplitimas yra didesnis, nei asmenų, sergančių kitų virusinių infekcijų sukelta pneumonija ar ŪRDS; didesnis PATE paplitimas galimai susijęs su SARS-CoV-2 sukeliama imunotromboze; žymus D-dimerų koncentracijos padidėjimas gali būti stebimas ir PATE nekomplikuotos sunkios COVID-19 infekcijos atveju; šiuo metu trūksta duomenų apie optimalią profilaktinę antikoaguliaciją bei uždegimą slopinančių vaistų poveikį hemostazei COVID-19 pacientų populiacijoje.

Įvadas

Koronavirusinė infekcija (COVID-19) – tai grėsminga visuomenės problema, nusinešusi daugiau nei 3 milijonus gyvybių pasaulyje. Plaučių arterijos trombembolija yra dažniausia COVID-19 infekcija sergančių asmenų trombotinė komplikacija [1], susijusi su dideliu sergamumu ir mirštamumu, todėl reikalinga ankstyvos diagnostikos ir gydymo. Šioje literatūros apžvalgoje analizuojami moksliniai šaltiniai, kuriuose nagrinėjamas su COVID-19 infekcija susijusios PATE paplitimas, patogenezė, diagnostika ir gydymas.

Tyrimo tikslas – atlikti ne vėliau nei prieš dvejus metus publikuotų mokslinių straipsnių, nagrinėjančių plaučių arterijos trombembolijos paplitimą, patogenezę, diagnostiką ir gydymą COVID-19 infekcija sergančių pacientų populiacijoje, analizę.

Tyrimo objektas ir metodika

Duomenys buvo renkami PubMed duomenų bazėje. Analizei naudoti visateksčiai straipsniai, kurių pavadinimas, santrauka ir raktažodžiai atitiko apžvalgos tikslą. Analizuotos anglų kalba skelbtos 2020-2021 m. publikacijos. Literatūros apžvalgai atrinkti 9 straipsniai.

Rezultatai

Pastaruoju metu atlikta nemažai tyrimų, kuriuose analizuojamas PATE paplitimas tarp SARS-CoV-2 infekcija sergančių pacientų. G. Longchamp ir kt. sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje [2], kurioje dalyvavo 4009 57-69 m. COVID-19 pacientai, veninės trombembolijos (VTE) paplitimas tarp intensyviosios terapijos skyriaus (ITS) pacientų siekė net 21 proc., nors didžiojoje dalyje į tyrimą įtrauktų studijų taikyta farmakologinė trombozės profilaktika. Ne ITS ligonių minėta būklė sudarė tik apie 2 proc. atvejų. Galimai toks paplitimo skirtumas sietinas su stipresniu uždegiminiu atsaku ir dažnesniu klasikinių rizikos veiksnių pasireiškimu ar ilgesne šių veiksnių poveikio trukme ITS pacientų populiacijose. Y. Suh ir kt. sisteminė apžvalga ir metaanalizė [3], į kurią įtraukti 3342 50-70 m. tiriamieji, parodė, kad tarp COVID-19 sirgusiųjų 16,5 proc. turėjo PATE ir 14,8 proc. – giliųjų venų trombozę (GVT). Didžiajai daliai pacientų trombų lokalizacija buvo stebima periferinėse plaučių arterijų dalyse. Tyrime didesnis PATE dažnis (24,7 %) stebėtas tarp ITS gydytų COVID-19 ligonių. Nepaisant dažno PATE pasireišimo, GVT paplitimas tarp COVID-19 pacientų atliktoje studijoje buvo mažesnis, nei bendrojoje PATE sergančiųjų populiacijoje, todėl dažnesnis aptariamos būklės paplitimas galimai sietinas su specifinių SARS-CoV-2 infekcijai patofiziologinių mechanizmų, kitaip įvardijamų kaip COVID-19 sukelta imunotrombozė, poveikiu [4]. Tai galimai

įrodo ir kai kurios COVID-19 pacientų su PATE autopsinės studijos, kuriose stebėtas dažnas mikrotrombozių mažose ar vidutinio dydžio plaučių arterijos šakose pasireiškimas [5], bei kai kurie mažos apimties tyrimai, parodę didesnę PATE paplitimą tarp ITS skyriuose dėl COVID-19 sukeltos pneumonijos ar ūmaus respiracinio distreso sindromo gydytų pacientų, lyginant su pacientais, gydytais dėl gripo sukeltos pneumonijos ar ŪRDS [1, 2].

Virchovo triados veiksniai – endotelio pažeidimas, hiperkoaguliacija ir stazė priskiriami tradiciniams trombo-genęzė sukeliantiems veiksniams. SARS-CoV-2 sukėlėjas jungiasi prie AKF-2 receptorių, randamų ne tik kvėpavimo takų epitelyje, bet ir kraujagyslių endotelioje, aktyvindamas renino-angiotenzino-aldosterono sistemą, trombocitų agregaciją ir skatindamas citokinų IL-2, IL-6 ir IL-10, TNF- α hiperprodukciją [4, 6]. Virusų invazija į ląsteles nulemia tiesioginį endotelio pažeidimą, pasireiškiantį von Willebrand faktoriaus bei makrofagų ir neutrofilų aktyvacija. Tai gali suaktyvinti neutrofilų ekstraceliulinį spąstų (angl. neutrophil extracellular traps, NET) formavimąsi ir sukelti COVID-19 infekcijai specifiskos imunotrombozės smulkesnę plaučių arterijų šakose vystymąsi [3,7]. Yra duomenų, kad hiperkoaguliaciją COVID-19 infekcijos atveju skatina ir sukėlėjo gebėjimas aktyvuoti piroptozę (uždegimo indukuotą programuotos ląstelės mirtį) bei su plaučių pažeidimu susijusi hipoksinė būklė [4]. Dėl uždegiminio proceso sergančių COVID-19 infekcija plaučiuose vystosi stazė, dar labiau didinanti trombozinių įvykių riziką. Didelę įtaką dažnesniam PATE pasireiškimui tarp ITS gydomų COVID-19 pacientų su ŪRDS turi ir kiti veiksniai, tokie kaip ilgą imobilizaciją, ilgalaikis raumenų relaksantų vartojimas, gretutinės ligos ar kateterių buvimas [2,8].

COVID-19 infekcijos sukeliamiems simptomams būdinga sanklota su nespecifiniais PATE simptomais, sunkinanti aptariamą būklės diagnostiką. Įtariant veninę trombemboliją, atkreiptinas dėmesys į tokius požymius, kaip staigiai didėjanti hipoksemija, neproporcingai didelis deguonies poreikis (lyginant su rentgenologiniu pneumonijos vaizdu), staigus kraujospūdžio kritimas, naujai atsiradusi EKG registruojama tachikardija ar GVT būdingi požymiai [7]. Esant neryškiems PATE simptomams, naudotinos specifinės (*Padua* ar *Caprini*) PATE predikcijos skalės [8]. Nors D-dimerų koncentracijos padidėjimas dažniausiai siejamas su didesne PATE rizika ir prastesne prognoze, tačiau šių žymenų koncentracijos kraujyje padidėjimą gali nulemti ir sunki nekomplikuota PATE COVID-19 pneumonija [9], todėl PATE rizikos vertinimui svarbu atsižvelgti ir į bendrą laboratorinių tyrimų ir klinikinių simptomų kontekstą. Pacientams įtarus GVT, turėtų būti atliekama kompresinė venų ultrasonografija. KT angiografija (KTA) yra laikoma tiksliausiu, tačiau, kaip

parodė kai kurios studijos, nepakankamai dažnai taikomu plaučių trombembolijos diagnostikos metodu [8]. Retas KTA taikymas susijęs su mažesniu šio metodo prieinamumu ir sunkia pacientų, kuriems įtariama PATE, būkle (DPV, pronacija, IFN), sunkinančia šio diagnostikos metodo atlikimą.

Dabartiniu laikotarpiu visiems pacientams, hospitalizuotiems dėl COVID-19 infekcijos, rekomenduojamas profilaktinis antikoagulantų skyrimas, tačiau kol kas nepakanka duomenų apie optimalią trombotrombolitiko strategiją aptariamoje populiacijoje [7,9]. Nepaisant didėjančio tyrimų, rodančių didesnę trombozinių komplikacijų riziką tarp COVID-19 pacientų, skaičiaus, duomenys apie dvigubai didesnės ar vidutinės mažos molekulinės masės heparinų dozių naudą vertinami nevienareikšmiškai [7]. Skiriant profilaktinę antikoaguliaciją, pirmenybė teiktina mažos molekulinės masės heparinams dėl parenterinio jų vartojimo ir galimybės skirti vienkartinę dienos dozę. Sergančiųjų COVID-19 infekcijos su diagnozuota PATE gydymas remiasi standartinėmis gairėmis, nukreiptomis į makrovaskulinės trombozės, tačiau ne į viruso indukuotos koagulopatijos ir mikrovaskulinės trombozės gydymą [7]. Nors kai kurie tyrimai parodė, kad virusą slopinantis vaistas remdesiviras pagreitina hospitalizuotųjų dėl COVID-19 sveikimo trukmę [10], kol kas neaišku, ar šis vaistas mažina trombotinių komplikacijų riziką. Gliukokortikoidų ir IL-6 inhibitoriaus tocilizumabo nauda COVID-19 sergantiems pacientams įvairiose studijose vertinama skirtingai [7]; vis dar trūksta duomenų, kuriuose nagrinėjamas šių vaistų poveikis COVID-19 infekcija sergančių pacientų hemostazei. 2021 m. A. Sarfraz ir kt. sisteminė apžvalga ir metaanalizė [6] parodė, kad gliukokortikoidų skyrimas susijęs su didesne veninės trombembolijos rizika, tačiau atkreiptinas dėmesys, kad dėl į studiją įtrauktų tyrimų heterogeniškumo ir skirtingų kortikosteroidų režimų nėra pakankamo pagrindo daryti vienareikšmiškas išvadas.

Išvados

1. PATE yra dažna tarp pacientų, sergančių sunkia COVID-19 sukelta pneumonija ar ŪRDS.
2. PATE paplitimas ITS tarp COVID-19 pacientų didesnis, nei tarp sergančiųjų, ITS gydomų dėl kitų virusinių infekcijų.
3. Dažnesnis PATE pasireiškimas COVID-19 sergančiųjų populiacijoje siejamas su SARS-CoV-2 sukeliama *in situ* imunotromboze.
4. Žymus D-dimerų koncentracijos padidėjimas gali būti susijęs ir su PATE nekomplikuota COVID-19 infekcija.
5. Šiuo metu trūksta duomenų apie optimalią COVID-19 pacientų profilaktinę antikoaguliaciją bei specifinio antivirusinio gydymo poveikį hemostazei COVID-19 pacientų populiacijoje.

Literatūra

1. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res* 2020;127(4):571-87.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317447>
2. Longchamp G, Manzocchi-Besson S, Longchamp A, Righini M, Robert-Ebadi H, Blondon M. Proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2021;19(1):15.
<https://doi.org/10.1186/s12959-021-00266-x>
3. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2020;298(2):E70-80.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557>
4. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection: viral macro- and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021;26(1):12-24.
<https://doi.org/10.1177/1074248420958973>
5. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Kolblinger C, et al. Pulmonary arterial thrombosis in covid-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med* 2020.
<https://doi.org/10.2139/ssrn.3586685>
6. Sarfraz A, Sarfraz Z, Razzack AA, Patel G, Sarfraz M. Venous thromboembolism, corticosteroids and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb* 2021;27:1076029621993573.
<https://doi.org/10.1177/1076029621993573>
7. Kaptein FHJ, Stals MAM, Huisman MV, Klok FA. Prophylaxis and treatment of COVID-19 related venous thromboembolism. *Postgrad Med* 2021;1-9.
<https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1891788>
8. 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;82:29-37.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.006>
9. BTS guidance on venous thromboembolic disease in patients with COVID-19. British Thoracic Society, pdf 2021.
10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-1826.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

PULMONARY EMBOLISM AMONG PATIENTS PRESENTING WITH COVID-19 INFECTION

Š. Maksvytytė, P. Šerpytis

Keywords: COVID-19, pulmonary embolism, prevalence, pathogenesis, anticoagulation, glucocorticoids.

Summary

Coronavirus disease (also known as COVID-19) is a global public threat, according to the newest data from April 2021, resulting in more than 3 million deaths worldwide. Pulmonary embolism (PE), which is thought to be the most prevalent thrombotic complication among COVID-19 patients, is associated with high morbidity and mortality rates thus requiring early diagnosis and treatment. The aim of this literature review is to analyse the literature about prevalence, pathogenesis, diagnostics, and treatment of COVID-19 related PE. The articles from 2020 to 2021 were used for the literature review. Based on the review, it was observed that PE is prevalent among COVID-19 patients with severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) and more prevalent than among patients presenting with pneumonia or ARDS associated with other viral infections; higher frequency of PE is probably related to SARS-CoV-2 ability to induce immunothrombosis; high D-dimer concentrations can also be found in non-PE COVID-19 cases; there is not enough data regarding thromboprophylaxis and impact of anti-inflammatory drugs on hemostasis in COVID-19 population.

Correspondence to: sarune25@gmail.com

Gauta 2021-04-28