

Thromboemboliás szövődmények COVID-19-betegekben

Bozóky Géza dr.¹ ■ Ruby Éva dr.¹ ■ Mohos Andrea dr.¹
Bozóky István dr.¹ ■ Göcző Katalin dr.²

¹Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház, Tüdőbelgyógyászati Osztály, Kecskemét

²Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház, Központi Radiológiai Osztály, Kecskemét

Bevezetés: A koronavírus-2 által okozott fertőzések igen gyakran súlyos, akut légzőszervi károsodás kialakulásához vezetnek, melynek következtében légzési elégtelenség manifesztálódik. A pneumóniák kialakulásának kezdete (2019. december) óta igen sok beteg szorult kórházi kezelésre. A súlyos tüdőgyulladások ellátása során igazolódott, hogy a légzőszervi gyulladásos folyamatok során a betegek jelentős részében vénás, ritkábban artériás thrombosisok alakulnak ki, tovább súlyosbítva a klinikai állapotot.

Célkitűzés: A 2020. szeptember és 2021. március közötti időszakban 1590, koronavírus-2 által megfertőzött, tüdőgyulladással szövődött beteget láttunk el osztályunkon. Betegeinkben azt vizsgáltuk, hogy milyen jellegű és arányú a thromboemboliás szövődmények előfordulása.

Módszer: Az 1590, koronavírus-2 által fertőzött beteg mindegyikében meghatároztuk a pneumonia súlyosságát; klinikai gyanú eseteiben alsó végtagi Doppler-ultrahangvizsgálatot, valamint komputertomográfiával végzett tüdőangiográfiát végeztünk.

Eredmények: A képalkotó vizsgálatok eredményei azt igazolták, hogy a koronavírus-2 által okozott tüdőgyulladással kezeltékben 13%-os gyakorisággal fordult elő mélyvénás thrombosis; akut tüdőembóliát a betegek 17%-ában kórisméztünk.

Következtetés: A koronavírus-2 által okozott fertőzésekben elsősorban a tüdőben, de egyéb szervekben is (szív, vese, máj) súlyos gyulladással járó kórfolyamatok alakulhatnak ki, amelyek hatására fokozott thrombosiskészség jelentkezik a gyulladásos és koagulációs rendszer interakciója következtében. A fokozott thrombosis hajlam végeredményeként vénás és ritkábban artériás thrombosisok kialakulása súlyosbítja a betegek klinikai állapotát, s kedvezőtlen hatást gyakorol az életkilátásra.

Orv Hetil. 2021; 162(43): 1710–1716.

Kulcsszavak: koronavírus-2-fertőzés, súlyos légzőszervi gyulladás, fokozott thrombosiskészség, vénás és artériás thrombosisok

Thromboembolic complications in COVID-19 patients

Introduction: The infections caused by coronavirus-2 very often lead to severe, acute respiratory damages, because of which respiratory insufficiency is manifested. As a result, since the development of pneumonias (December, 2019), many patients have required hospitalization. When treating the severe pneumonia cases, it was proved that in a significant number of patients with respiratory inflammatory processes, venous, less often arterial thrombosis occurred, making the clinical state even more severe.

Objective: We treated 1590 coronavirus-2 infected, pneumonia-connected patients between September, 2020 and March, 2021 at our department. We examined the nature and the proportion of the thromboembolic complications.

Method: We determined the severity of pneumonia in the 1590 coronavirus-2 infected patients; when clinically suspected, they had lower limb Doppler ultrasound examination and angiography carried out with computer tomograph.

Results: The result of imaging examinations proved that in 13% of cases deep vein thrombosis occurred; in 17% of cases acute pulmonary embolism occurred with pneumonia caused by coronavirus-2.

Conclusion: In coronavirus-2 infected cases, mainly in the lung, but also in other organs (heart, kidney, liver), severe inflammatory disease-processes may occur, as a result of which increased thrombosis tendency shows because of the interaction of the inflammatory and coagulatory system. As a result of the increased thrombosis tendency, venous and less often arterial thrombosis worsen the clinical state of patients, and have unfavourable effect on life expectancy.

Keywords: coronavirus-2 induced infection, severe acute respiratory infection, hypercoagulability, venous and arterial thrombosis

Bozóky G, Ruby É, Mohos A, Bozóky I, Göcző K. [Thromboembolic complications in COVID-19 patients]. *Orv Hetil.* 2021; 162(43): 1710–1716.

(Beérkezett: 2021. június 28.; elfogadva: 2021. július 27.)

Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; ARDS = (adult respiratory distress syndrome) felnőttkori légzőszervi distressz szindróma; COPD = (chronic obstructive pulmonary disease) krónikus obstruktív tüdőbetegség; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT-AG = (computed tomography angiography) komputertomográfiai angiográfia; DIC = (disseminated intravascular coagulation) disszeminált intravasculáris koaguláció; DOAC = (direct oral anticoagulant) direkt hatású orális véralvadástgátló; EKG = elektrokardiográfia; ISTH = (International Society on Thrombosis and Haemostasis) Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság; LMWH = (low-molecular-weight heparin) kis molekulatömegű heparin; MODS = (multiple organ dysfunction syndrome) sokszervi funkciózavar szindróma; PAI = plazminogénaktivátor-inhibitor; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; PSI = (pneumonia severity index) pneumoniasúlyossági index; RAM = (risk assessment model) kockázatbecslő modell; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SIC = szepszisindukált coagulopathia; UFH = (unfractionated heparin) nem frakcionált heparin

Számos szerzett klinikai kórforma ismeretes, amely a haemostasisrendszer kóros irányú befolyásolása révén fokozott thrombosiskészséget (hiperkoagulabilitás) okoz, s ennek következményeként elsősorban vénás, ritkábban artériás lokalizációjú thrombosisok, valamint akut tüdőembolia alakulhat ki. A klinikai gyakorlatban a különböző solid malignus megbetegedések hiperkoagulabilitást okozó hatása a leggyakoribb [1–3]: számos kórkép (thrombophlebitis, szepthikus thrombosis) mellett a leginkább mélyvénás thrombosis és akut tüdőembolia fordul elő közel 20%-os gyakorisággal ebben a kórformában.

A thromboemboliás szövődmények kialakulásának tekintetében a szepsziszhez vezető súlyos infekciók is hajlamosító tényezőt jelentenek [4–8]; az infekzív mikroorganizmus és a szervezet immun-, gyulladási és koagulációs rendszere közötti kölcsönhatás okozza a fokozott thrombosiskészséget. A trombocyták aktiválódnak, és a macrophagokra, monocytákra és leukocytákra kifejtett hatás a proinflammatoricus, inflammatoricus citokinek fokozott termeléséhez (cytokine release) vezet – emiatt károsodnak a kiserek endothelsejtjei, és a szöveti faktor fokozott expressziójának hatására a koagulációs kaskád-rendszer aktiválódik. Mindezen folyamatok követ-

kezményeként microvascularis thrombosisok alakulnak ki, és a különböző életfontosságú szervekben sokszervi funkciózavart (MODS) idéznek elő [4, 9–12].

2019. december óta okoz súlyos világvárványt (COVID-19) az újonnan felfedezett koronavírus-2 (SARS-CoV-2), melynek következtében gyakran súlyos, több tüdőlebenyt is érintő, sokszor kétoldali lokalizációjú pneumonia alakul ki légzési elégtelenséggel [4–6, 8, 13–15]. A SARS-CoV-2 okozta tüdőgyulladásban szenvedő betegek kórházi ellátása során nyert tapasztalatok alapján vált egyre nyilvánvalóbbá, hogy a pneumonia mellett gyakran alakulnak ki thromboemboliás szövődmények, elsősorban mélyvénás thrombosis és akut tüdőembolia, ritkábban artériás lokalizációjú thrombosisok. Súlyos, szepszis manifesztációjával járó betegekben a SARS-CoV-2-fertőzés endothelkárosodást okoz, melynek hatására interleukin-6, illetve egyéb citokinek fokozott felszabadulása („citokinvihar-szindróma”) következik be: immunvasculitis kialakulása és a koagulációs rendszer aktivációja következtében szepszisindukált coagulopathia (SIC) és disszeminált intravasculáris koaguláció (DIC) tünetei jelentkezhetnek [7]. A szakirodalomban egyre nagyobb számban jelentek meg tudományos publikációk, melyek egyértelműen igazolták a klinikai tapasztalatokat, s egyben felhívták a figyelmet arra, hogy a SARS-CoV-2 általi fertőzés okozta mortalitást igen kedvezőtlenül befolyásolja az akut tüdőembolia [4, 6, 9, 13, 15, 16].

2020. szeptember és 2021. március között osztályunkon 1590, PCR-tesztvizsgálattal igazolt és tüdőgyulladással szövődményes COVID-19-ben szenvedő beteget láttunk el (1. táblázat). A vizsgált időszakban arra kerestünk választ, hogy klinikai gyanújelek esetén elvégzett kompressziós color-Doppler-ultrahangvizsgálattal, illetve CT-AG-val milyen gyakorisággal tudunk igazolni mélyvénás thrombosisot, illetve akut tüdőemboliát. Munkánkban feldolgozzuk az eredményeket, kitérünk a gyulladásos folyamatok és a koagulációs rendszer közötti interakció patogenetikai jelentőségére és a kezelés fő szempontjaira.

Betegek és módszer

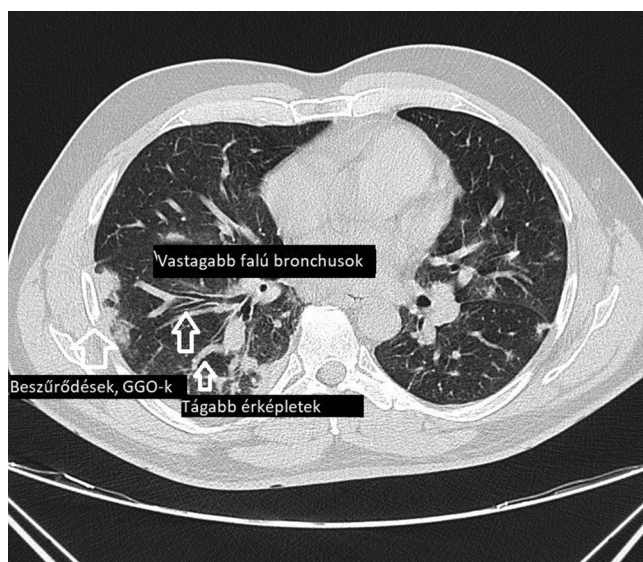
1590, PCR-teszt elvégzésével bizonyított COVID-19-betegben igazoltunk pneumóniát. Jellemzően a nehézlégzés uralta a klinikai képet, de a mellkasi fájdalom, a köhögés, a nagyfokú fizikai gyengeség és a fejfájás is igen

1. táblázat | Betegünk jellemzői

Klinikai jellemzők	Betegszám, n/%
Összes beteg	1590
PCR-teszt-pozitivitás	1590
Férfi	890
Nő	700
Átlagéletkor	72 (56–86) év
Tünetek	
Mellkasi fájdalom	1310/82
Nehézlégzés	1590/87
Köhögés	1180/74
Haemoptoe	328/20
Gyengeség, elesettség	1460/92
Tudatzavar	296/19
Fejfájás	425/27

PCR = polimeráz-lánreakció

gyakori volt (1. táblázat). A kétirányú mellkasröntgenfelvételek alapján a betegek közel kétharmadában igen kiterjedt, több tüdőlebenyt érintő pneumonia igazolódott (n = 1060 beteg). A pneumonia kórismézésével egyidejűleg meghatároztuk a folyamat súlyossági fokozatát a PSI-érték alapján (2. táblázat) [17]. A PSI elemzése alapján betegünk 40%-a (636) a mérsékelt súlyos, II–III. stádiumú (70–90 pont) csoportba tartozott, 60%-a (954) pedig súlyosabb, IV–V. (91–130 pont) stádiumú volt (1. ábra). A súlyos klinikai stádiumú betegek közül 284 esetben (18%) szepszist igazoltunk a jellegze-



1. ábra | CT-angiográfias felvételen perifériásan mindkét oldalon subpleuralis lokalizációban beszűrődések, tejuvegszerű homály, megvastagodott falú bronchusok, a perifériáig követhető tágabb érkepletek (tüdőablakkal készült metszet)

GGO = tejuvegszerű homály

2. táblázat | Kockázati tényezők és rizikócsoportok

Rizikófaktorok	Pontok
Demográfiai adatok	
Kor: férfi	Évek száma
Kor: nő	Évek száma – 10
Ápolási otthonban lakók	+ 10
Társbetegségek	
Malignus megbetegedés	+ 30
Májbetegségek	+ 20
Szívelégtelenség	+ 10
Stroke	+ 10
Vesebetegség	+ 10
Fizikális status	
Alterált tudatállapot	+ 20
Légzésszám >30/min	+ 20
Systolés vérnyomás <90 Hgmm	+ 20
Teshőmérséklet <35 C° vagy >40 C°	+ 15
Pulzus >125/min	+ 10
Laboratóriumi és radiológiai leletek	
Artériás pH <7,35	+ 30
Karbamidnitrogén >11 mmol/l	+ 20
Glükóz >8 mmol/l	+ 10
Szérumnátrium <130 mmol/l	+ 10
Hematokrit <30%	+ 10
PaO ₂ <60 Hgmm	+ 10
Pleuralis fluidum	+ 10
Értékelés/Pontok	
I. rizikócsoport	<51
II. rizikócsoport	51–70 PaO ₂
III. rizikócsoport	1–90
IV. rizikócsoport	91–130
V. rizikócsoport	>130

PaO₂ = parciális oxigénnyomás az artériás vérben

tes klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések alapján (dyspnoe, tachypnoe, tachycardia, hypotensio, emelkedett CRP, leukocytosis, balra tolt vérkép, pozitív procalcitoninérték) (3. táblázat). A 79 (5%), szepszissal járó (artériás hypoxaemia, dekompenzált metabolikus acidosis, tachycardia, hypotensio, romló sokszervi elégtelenségre utaló paraméterek) levő beteg intenzív osztályra került áthelyezésre gépi légzéstámogató kezelés szükségessége miatt. Az akut pulmonalis embóliában szenvedő betegek mindegyikében emelkedett D-dimerértéket észleltünk: betegünk nagyobb hányadában 2–4× volt magasabb a normálértéknél, a szepszissal járó esetekben pedig többszörös D-dimer-érték-emelkedést észleltünk. Betegünkben a részletes laboratóriumi

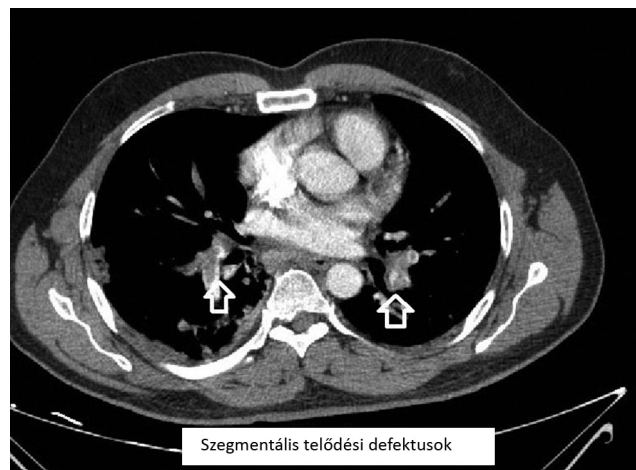
3. táblázat | A tüdőgyulladás és az emboliás szövődmények gyakorisága

A pneumonia súlyossága	Betegszám, n/%
Mérsékelten súlyos	636/40
Igen súlyos	954/60
Szeepszis	284/15
Szeptikus sokk szindróma	79/5
Thromboemboliák	
Mélyvénás thrombosis	207/13
Akut tüdőembolia	270/17

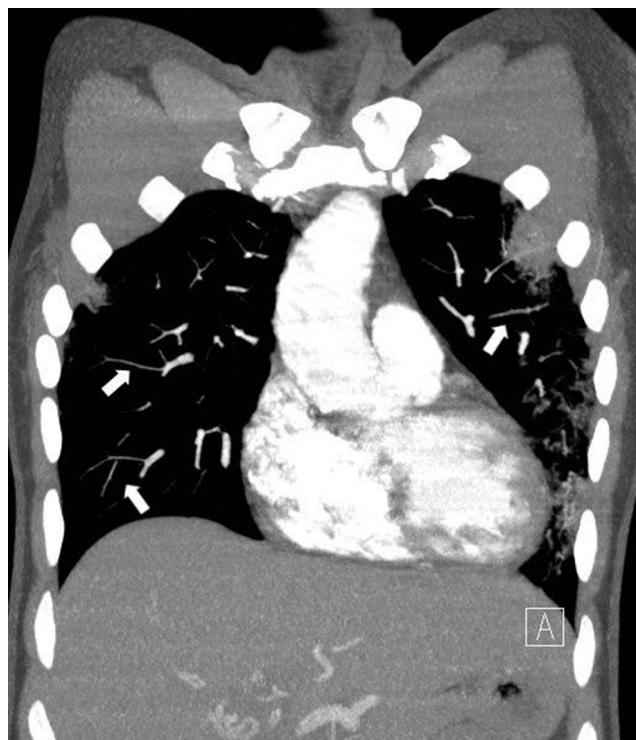
vizsgálatok (CRP, teljes vércép, vércukor és szérumelektrolitek, részletes máj- és vesefunkció) mellett fokozottan figyeltük az alvadási paraméterek (protrombinidő, aktívált parciális tromboplastinidő, szérumfibrinogén, trombocytaszám) változását is. A tüdőgyulladással szövődött COVID-19-ben szenvedő betegekben a klinikai gyanújelek eseteiben kompressziós color-Doppler-ultrahangvizsgálatot végeztünk. Progresszív radiológiai eltérések, haemoptoe, EKG-eltérések (tartósan fennálló sinustachycardia, a jobbszívfél-terhelés jelei, pitvarfibrilláció), emelkedett D-dimer-értékek alapján CT-AG történt. A hemodinamikailag instabil betegekben is minden esetben CT-AG-t végeztünk. Az akut tüdőemboliás betegek utánkövetése a klinikai tünetek, a laboratóriumi eltérések (a D-dimer és az alvadási paraméterek folyamatos monitorizálása), a vérgázértékek és a radiológiai kép változása, EKG alapján történt.

Eredmények

Color-Doppler-ultrahangvizsgálat során 207 betegben igazoltunk mélyvénás thrombosit, ami 13%-os gyakoriságnak felel meg. CT-AG 17%-ban, 270 betegben igazolt akut pulmonális emboliát (3 táblázat). Míg a mélyvénás thrombosis a fiatalabb és az idősebb korosztályban, valamint a kevésbé súlyos pneumoniával kezeltékben egyaránt előfordult, addig az akut pulmonális embolia minden esetben a súlyosnak minősített klinikai állapotban levő betegekben lépett fel. Az akut tüdőembolia kialakulása szempontjából fokozott kockázatot jelentett az időskor és a komorbid betegségek (a cardiovascularis rendszer betegségei, anamnesztikus malignus megbetegedések, évek óta inzulinval kezelt diabetes mellitus, stroke utáni állapot, COPD, neurológiai kórfolyamatok fennállása). Az általunk észlelt 270, akut tüdőemboliás beteg közül 28 beteget veszítettünk el, ami 10%-nak felel meg. Ezen 28 beteg mindegyikében több komorbiditás volt észlelhető, a 75 év feletti korosztályba tartoztak, s már a kórházi felvételnél is súlyos, elesett klinikai állapotban voltak. A halálesetek annak ellenére bekövetkeztek, hogy minden betegben terápiás dózisban alkalmaztunk kis molekulatömegű heparint (LMWH) az akut pulmonális embolia kórismézése idején. Azt megelőzően



2. ábra | Mindkét oldalon a szegmentális artériákban kontrasztelődési defektusok láthatók (mediastinalis ablakkal készült metszet)



3. ábra | A szubszegmentális arteria pulmonalisban telődési defektus látható (mediastinalis ablakkal készült metszet)

minden COVID-19-pneumonia esetében profilaktikus dózisz LMWH-t adtunk. Nem frakcionált heparin (UFH) alkalmazására 18 betegben került sor veseelégtelenség kialakulása miatt. Az eredményesen kezelt betegek otthoni alvadásgátló kezelését direkt orális antikoaguláns (DOAC) alkalmazásával folytattuk hónapokig. A CT-AG-s felvételek analízise azt mutatta, hogy az akut tüdőemboliás betegek többségében a szegmentális és szubszegmentális pulmonális artériákban egyaránt látszottak thromboticus eltérések, s az esetek néhány százalékában izoláltan a perifériás, szubszegmentális ágakban fordultak elő thrombusok (2. és 3. ábra).

Megbeszélés

A SARS-CoV-2 által okozott fertőzések elsődlegesen a légzőszervet támadják meg: számos esetben teljes tünetmentességet lehet észlelni, sok esetben azonban súlyos tünetekkel járó tüdőinfiltrátum alakul ki, s nemritkán életet veszélyeztető tüdőgyulladás jelentkezik [18]. 2020 elején kerültek publikálásra a koronavírus által okozott tüdőgyulladásban szenvedő betegek ellátásának első tapasztalatai [5, 14, 18, 19]: a SARS-CoV-2 által okozott fertőzések gyors terjedése következtében egyre több betegben alakult ki súlyos tüdőgyulladás, mely miatt a kórházban kezelték száma is vészesen növekedett. A Kínában észlelt, igen nagy számú beteg ellátásának tapasztalatait *Wu és mtsai* [20] foglalták össze. Munkájukban három súlyossági fokozatot határoztak meg: (1) enyhe megbetegedés felső légúti fertőzés tüneteivel, 81%; (2) súlyos klinikai tüneteket okozó, progrediáló pneumonia nehézlégzéssel, hypoxaemiával, 14%; (3) szepszis sokk tüneteivel járó esetek, 5%. A kórházi kezelésre szoruló betegek vizsgálata alapján minden kétséget kizáróan kiderült, hogy a gyulladással együtt járó klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések mellett a koagulációs rendszer káros irányú változásának is szerepe van a súlyos pneumonia, illetve következményeinek kialakulásában [6, 9, 12, 15, 21]. *Tang és mtsai* elsőként hívták fel a figyelmet arra, hogy a SARS-CoV-2 okozta pneumóniák eseteiben az abnormális koaguláció, a fokozott thrombosis hajlam is felelős a kedvezőtlen prognózisért [16]. Rövid idő elteltével már bizonyítottá vált, hogy a thromboemboliás szövődmények gyakrabban fordulnak elő COVID-19-ben [8, 10, 11, 12, 14, 18, 21].

Az elmúlt fél év során igen nagy számú publikáció jelent meg ezzel kapcsolatban, s a világ számos intézményében végzett megfigyelések összegzése alapján evidenciának tekinthető, hogy a SARS-CoV-2 okozta fertőzésekben a folyamat súlyosságával egyenes arányban gyakrabban fordulnak elő thromboemboliás szövődmények [4–6, 8, 9, 15]. A hazai szakirodalomban elsőként *Gadó és Domján* foglalta össze a COVID-19 és a thromboemboliás szövődmények aktuális kérdéseit [22]. A vénás thromboemboliák mellett az artériás thrombosisok is gyakoribbak: akut myocardialis infarctus, sztentthrombosis, alsó végtagi artériás keringési zavar, stroke fordulhat elő 5%-os gyakoriságban [13]. Terhesség során a placenta kisereinek thrombosisáról is beszámoltak [7].

Metaanalízisek eredményei alapján a mélyvénás thrombosis 14,8%-os, az akut pulmonalis embolia pedig 16,5%-os gyakoriságú, míg ezen szövődmények együttes incidenciája 10,3% [4, 5, 7–9, 11, 13]. Több közlemény vizsgálati eredményei azt igazolják, hogy a gyulladással járó folyamat súlyosságával párhuzamosan növekszik a thromboemboliák előfordulása; az intenzív osztályon kezelt betegekben az akut tüdőembolia 24%, ami jelentősen magasabb, mint az egyéb vírusfertőzésben, illetve nem koronavírus okozta ARDS-ben [4, 6, 8, 9, 15].

Az akut tüdőembolia felismerése COVID-19-ben nem minden esetben egyszerű klinikai feladat, mivel egyrészt a betegek jelentős hányadában tünetszegényen zajlik (acute silent non-massive pulmonary embolism) [23], másrészt a hemodinamikai instabilitás, dyspnoe, mellkasi fájdalom, haemoptoe, syncope átfedést mutat a COVID-19-fertőzés tüneteivel [7, 10, 11, 24]. Az irodalmi adatok és a klinikai megfigyelések szerint az időskor, a magas CRP- és D-dimer-, az emelkedett szérumb-fibrinogén-szint, a súlyos klinikai tünetekkel együtt járó magas láz, a tachypnoe, a tartós immobilizáció figyelemre méltó jelnek tekinthető thromboemboliás szövődmények kialakulására [8, 10]. A hypoxaemia, a jobbszívfélterhelésre utaló EKG-eltérések, a pitvarfibrilláció meglehetősen nem tekinthető specifikus jellemzőnek az akut tüdőembolia eseteiben, mivel egyéb, SARS-CoV-2 okozta komplikáció során is megfigyelhetők ezen tünetek [7, 8, 12]. A transthoracalis echokardiográfia által igazolt jobbkamra-terhelés akut tüdőembolia kialakulása mellett értékelhető [12, 24]. Az emelkedett szérumtroponin-szint sem tekinthető specifikus eltérésnek, mivel akut cardialis történések során, valamint a COVID-19 eseteiben is emelkedett értéket kapunk [9, 11, 15]. A D-dimer-érték szenzitivitása igen nagy a thromboemboliás szövődményekben (90%), specificitása azonban meglehetősen alacsony, 10–24% körüli [12]. Számos klinikai megfigyelés igazolja, hogy az igen magas D-dimer-szint (500–1000 µg/l) a COVID-19-ben akut tüdőembolia kialakulására utal [4, 12, 13], s egyben kedvezőtlen prognózist is jelezhet [19]. Hemodinamikai instabilitással járó, hypoxaemiát okozó súlyos klinikai állapotú COVID-19 eseteiben indokolt a CT-AG elvégzése, mivel magas az akut tüdőembolia kialakulásának kockázata [5–7, 9, 11].

Koronavírus-fertőzés hatására a szervezetben a celluláris és a humorális immunitás együttes hatása komplex szisztémás gyulladással járó válaszreakciót vált ki: a koagulációs rendszer aktivációja következik be, amely tromboinflammációt idéz elő (thromboinflammatio), s az egymást erősítő folyamatok interakciója révén multiplex microvascularis thrombosisok alakulnak ki, MODS-t, nemritkán sokszervi elégtelen működést előidézve [7, 11, 21, 24].

A SARS-CoV-2 eseteiben a koronavírusok a bronchialis sejtek felületén expresszáldó angiotenzin-konvertáló enzim (ACE2) révén jutnak a sejtekbe, ahol aktív replikáció következik be [7, 10]. Ennek hatására az epithel- és endothelialis sejtek, valamint az alveolaris macrophagok aktivációja proinflammatoricus és inflammatoricus citokinek felszabadulásához vezet [7, 8]. A SARS-CoV-2 által indukált súlyos gyulladással járó folyamat hatására a károsodott endothelialis sejtek, valamint a subendotheliumban levő trombocyták és leukocyták aktivációja a szöveti faktor felszabadulását idézi elő, s ezáltal a koagulációs kaskád-rendszer fokozott működése a trombin-képződés aktivációjához vezet [7, 8]. A fokozott thrombosis-készség létrejöttében nem kizárólag a gyulladás által

aktivált koagulációs rendszer szerepe igazolt, hanem a fibrinolysis gátlása is lényeges [5, 12]: SARS-CoV-2-infekciókban a plazminogénaktivátor inhibitora (PAI1) fokozottan gátolja a fibrinolysis folyamatát.

A COVID-19 által okozott tüdőgyulladás kialakulásában jelentős patogenetikai szerepe van az endothelitisnek is. Autopsziás vizsgálatok és elektronmikroszkópos felvételek igazolják a koronavírus jelenlétét és az ezzel kapcsolatos gyulladásos sejtes infiltrációt: ennek következtében egyrészt a különböző szervekben (szív, vese, máj) endothelkárosodás következik be, másrészt az arteria pulmonalis kis és közepes nagyságrendű ágaiban *in situ* microthrombusok (immunthrombosis) alakulnak ki [13, 25]. Mindezen komplex kóros folyamatok is hozzájárulnak a MODS kialakulásához, s a tüdőben a perifériás lokalizációjú microthrombosisok jelenléte következtében károsodik a pulmonalis perfúzió, súlyosbítva az artériás hypoxaemiát [6, 11, 24].

Az általunk kezelt, COVID-19-ben szenvedő betegek közel kétharmadában igen súlyos, légzési elégtelenséghez vezető tüdőgyulladást kórisméztünk (3. táblázat). A thromboemboliás komplikációk kialakulásának gyakorisága nem mutatott lényegi eltérést a szakirodalomban publikált eredményekhez viszonyítva. A 270 betegben kórismézett akut pulmonalis embolia minden esetben a súlyosnak minősíthető tüdőgyulladásban fordult elő. Az akut tüdőembolia fennállását minden esetben a CT-AG igazolta. A D-dimer-szint akut tüdőemboliás betegeink mindegyikében emelkedett értéket adott, extrém magas D-dimer-érték a septicus jellegű kórfolyamatokban volt észlelhető. A 275 beteg közül közel 200 esetben különböző alapbetegséget észleltünk, a leggyakoribbnak a cardiovascularis betegségek, az anamnézisben szereplő malignus megbetegedések, a COPD, a diabetes mellitus, valamint a neurológiai kórképek bizonyultak. Akut tüdőemboliás betegeinkben a légzési elégtelenség (SARS-CoV-2) mellett a hemodinamikai instabilitás és a pitvarfibrillációs tachyarrhythmia volt a leggyakoribb klinikai eltérés, amelyek felhívták a figyelmet az akut tüdőembolia kialakulására. Masszív (major) centrális lokalizációjú akut pulmonalis embolia és artériás thrombosis eseteinkben nem fordult elő. Mélyvénás thrombosis az akut tüdőembolia kialakulásával egyidejűleg mindössze 30%-ban észleltünk.

A COVID-19-ben szenvedő betegek észlelése, kezelése, valamint az ellátott betegekkel kapcsolatos publikációk alapján számos következtetés adódik: a gyulladásos, az immunológiai és a koagulációs rendszer között igen szoros patogenetikai kapcsolat igazolható, amelyek együttes hatása fokozott thrombosiskészséget okoz; a thromboemboliás szövődmények gyakori előfordulása (10%) COVID-19-betegeken; a tüdőgyulladás súlyosságával arányosan növekszik a thromboemboliás szövődmények előfordulása; a D-dimer-érték emelkedő tendenciája, valamint az igen magas D-dimer a thromboemboliás komplikációk kialakulása szempontjából kedvezőtlen

prognosztikai tényezőnek tekinthető; az akut tüdőembolia eseteiben gyakran alakulnak ki microthrombosisok az arteria pulmonalis szubszegmentális ágaiban; súlyos pneumoniával szövődött, hemodinamikai instabilitással járó COVID-19-ben indokolt a CT-AG elvégzése.

A tüdőgyulladással szövődött COVID-19 eseteiben alkalmazandó kezelésekkel kapcsolatosan igen nagy számú publikáció jelent meg [5, 7, 8, 11–13], amelyek alapján elsősorban a különböző szakmai szervezetek ajánlása tekinthető mérvadónak. A hatékony kezelés megválasztásában alapvető jelentőségű, hogy a COVID-19-fertőzésekben fokozott thrombosiskészség áll fenn, melynek következtében, elsősorban a tüdőgyulladással szövődött súlyos kórformákban, jelentős számban alakulnak ki thromboticus komplikációk [4–7, 13, 15, 23]. A kockázatbecslő modell (RAM = risk assessment model) alkalmazása pontosabban jelezheti a thromboticus folyamat kialakulásának veszélyét [26]. Az alvadási paraméterek (protrombinidő, aktivált parciális tromboplastinidő, szérumbfibrinogén-szint, thrombocytaszám) meghatározása mellett a D-dimer gyakori meghatározásának van különös jelentősége, mivel ezen érték emelkedő tendenciája a thromboticus szövődmények kialakulásának fokozott kockázatára utal [7, 10, 12, 13, 23]. Az International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ajánlása alapján valamennyi, pneumoniával szövődött COVID-19 esetén gyógyszeres tromboprofilaxist indokolt alkalmazni az abszolút kontraindikációk figyelembevételével [17]. Erre a célra a legalkalmasabb az LMWH, amely megbízható, egyszerűen alkalmazható, nem igényel laboratóriumi ellenőrzést, gyulladáscsökkentő és endothelvédő hatással is rendelkezik [13, 17, 22]. UFH adása veseelégtelenségben tanácsolt. Az LMWH dózisének meghatározásában több szerző azon a véleményen van, hogy tromboprofilaxis során a terápiás dózis felét kell alkalmazni, naponta két injekció formájában [13, 17, 22]. Thromboemboliás komplikációk kialakulásakor teljes terápiás LMWH-dózis alkalmazása indokolt, súlyos obesitas esetén emelt terápiás adagban [17, 22]. Tekintettel arra, hogy COVID-19-fertőzést követően még hónapokig fokozott thrombosiskészség áll fenn, a betegek kórházból való távozása után is indokolt folytatni a tromboprofilaxist: ezen betegeken a DOAC-ok alkalmazása jön szóba [7, 13, 17, 22].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. G.: A kézirat teljes feldolgozása. R. É., M. A.: Adatgyűjtés és a klinikai adatok feldolgozása. B. I.: A kézirat áttekintése. G. K.: A radiológiai vizsgálatok értékelése és feldolgozása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Bozóky G, Ruby É, Góhér I, et al. Disorders of hemostatic system in patients with malignant disease, especially in view of venous thromboembolism. [A haemostasisrendszer kóros irányú eltérései szolid malignus kórosokban, különös tekintettel a vénás thromboemboliák kialakulására.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 1691–1697. [Hungarian]
- [2] Falanga A. Mechanism of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis* 1998; 28(Suppl 3): 50–60.
- [3] Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanism, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 380.
- [4] Aujesky D, Fine MJ. The pneumonia severity index: a decade after the initial derivation and validation. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(Suppl 3): S133–S139.
- [5] Price LC, McCabe C, Garfield B, et al. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2001608.
- [6] Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9–14.
- [7] Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol.* 2020; 39: 2529–2543.
- [8] Tal S, Spectre G, Kornowski R, et al. Venous thromboembolism complicated with COVID-19: what do we know so far? *Acta Haematol.* 2020; 143: 417–424.
- [9] Boonyawat K, Chanrathammachart P, Numthavaj P, et al. Incidence of thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Thrombosis J.* 2020; 18: 34.
- [10] Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020; 29–30: 100639.
- [11] Mazzaccaro D, Giacomazzi F, Gianetta M, et al. Non-overt coagulopathy in non-ICU patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia. *J Clin Med.* 2020; 9: 1781.
- [12] Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID 19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2021; 298: E70–E80.
- [13] Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, et al. Coronavirus disease 2019 associated thrombosis and coagulopathy: review of the pathophysiological characteristics and implications for anti-thrombotic management. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10: e019650.
- [14] Chen Z, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–513.
- [15] Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2001365.
- [16] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844–847.
- [17] Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1023–1026.
- [18] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. [Erratum: *Lancet* 2020; 395: 496.]
- [19] Vadukul P, Sharma DS, Vincent P. Massive pulmonary embolism following recovery from COVID-19 infection: inflammation, thrombosis and the role of extended thromboprophylaxis. *BMJ Case Rep.* 2020; 13: e238168.
- [20] Wu Z, McGoogan JM. Characteristic of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–1242.
- [21] Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1421–1424.
- [22] Gadó K, Domján Gy. COVID-19 and the haemostatic system. [A COVID-19 és a véralvadás.] *Orvostovábbk Szle.* 2020; 27: 50–54.
- [23] Bozóky G, Ruby É. Acute silent non-massive (submassive) pulmonary embolism. *Am J Angiol Surg.* 2018; 1: 001–003.
- [24] Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135: 2033–2040.
- [25] Hariri LP, North CM, Shih AR, et al. Lung histopathology in COVID-19 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systemic review. *Chest* 2021; 159: 73–84.
- [26] Greene MT, Spyropoulos AC, Chopra V, et al. Validation of risk assessment models of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Am J Med.* 2016; 129: 1001.e9–1001.e18.

(Bozóky Géza dr.,
Kecskemét, Nyíri út 38., 6000
e-mail: bozokyg@freemail.hu)