

# ДЪЛБОКА ВЕНОЗНА ТРОМБОЗА



д-р Николай Вълчев

Клиника по съдова хирургия, Аджигадем Сити Клиник, УМБАЛ Токуга

Венозният тромбоемболизъм (ВТЕ), който клинично се манифестира като дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна тромбоемболия (БТЕ), е третият по честота остър сърдечно-съдов инцидент в световен мащаб след инфаркта на миокарда и инсулта. Голямата честота на първи епизод на ДВТ сред възрастното население е 50-100 на 100 000 души. Като включим към тази бройка и пациентите с БТЕ, честотата на ВТЕ се увеличава допълнително с 25%<sup>[1,2]</sup>. Честотата на дълбоката венозна тромбоза е малко по-висока при жените на възраст между 25-40 год., но мъжете страдат от заболяването по-често на възраст между 45-60 год. Генерално мъжете са по-засегнатият пол, ако не броим специфичните за жените рискови фактори като бременност и прием на орални контрацептиви<sup>[3]</sup>. Честотата на ДВТ се увеличава двукратно при изминаване на всеки 10 години, като всеки един на 12 души ще преживее венозен тромбоемболизъм през оставащия му живот. Също така е вярно, че около 65% от всички венозни инциденти настъпват при пациенти на възраст над 65 години.

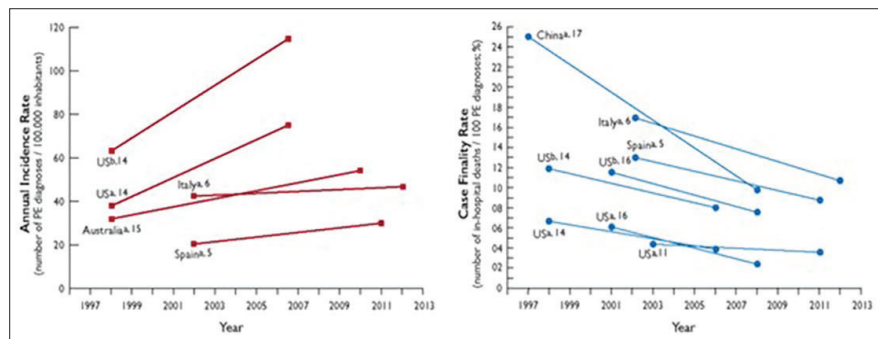
**Ключови думи:**

дълбока венозна тромбоза, белодробна тромбоемболия, диагностика, лечение, кръвене, антикоагулант

Често заболяванията се разделят на социалнозначими и социално незначими. Социалнозначими са заболявания, които засягат изключително голям брой пациенти, които оставени без лечение, водят до значител-

**ЦЕЛТА НА СТАТИЯТА Е ДА ЗАПОЗНАЕ АУДИТОРИЯТА** с основните аспекти от патофизиологията, клинична картина, диагностиката и лечението на пациентите с дълбока венозна тромбоза.

Венозният тромбоемболизъм (ВТЕ), който клинично се манифестира като дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна тромбоемболия (БТЕ), е третият по честота остър сърдечно-съдов инцидент в световен мащаб след инфаркта на миокарда и инсулта. Оставено без лечение, заболяването може да доведе до значителна инвалидизация и смърт. Рисковите фактори за развитие на ДВТ са състояния, които са свързани със застой на венозното кръвообращение, увреждане на венозната стена и наличие на тромбофилии или други заболявания, които водят до хиперкоагулабилитет. Диагностиката на дълбоката венозна тромбоза се извършва от съдов специалист при внимателен анализ на клиничните данни, анамнезата, лабораторните и образни изследвания. Консервативното лечение на ДВТ се извършва най-често в амбулаторни условия с директен орален антикоагулант при внимателна оценка на рисковете от кръвене. Важно е да се отдиференцира провокираната от непровокираната дълбока венозна тромбоза, което има отношение както към начина, така и към продължителността на лечението.



Фигура 1: Честота на ВТЕ/смъртност (European society of Cardiology 2019)

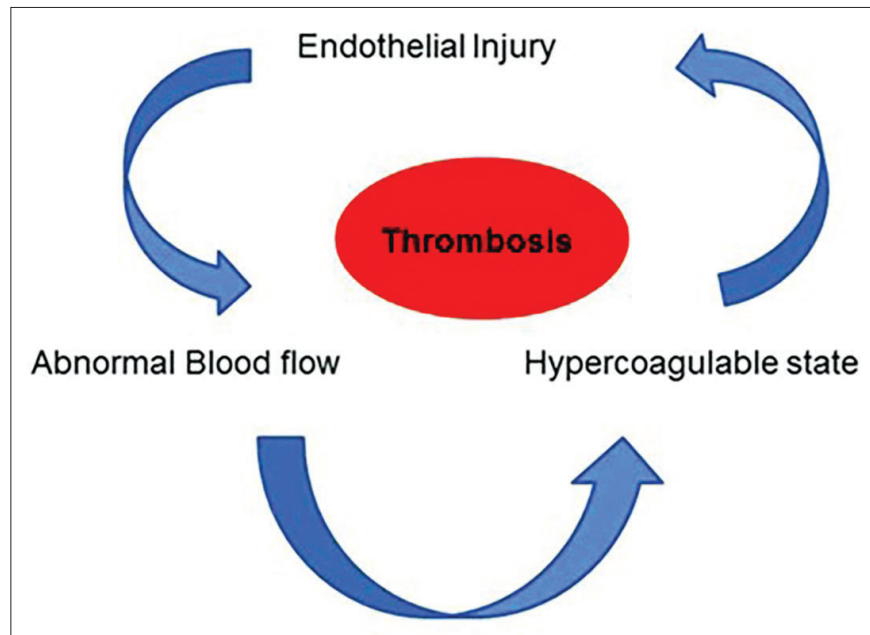
на заболяемост и смъртност, за които се отделят значителни ресурси така както за лечение на основното заболяване, така и за лечение

на усложненията и които изискват намесата на високоспециализиран персонал и техника. Венозният тромбоемболизъм със сигурност

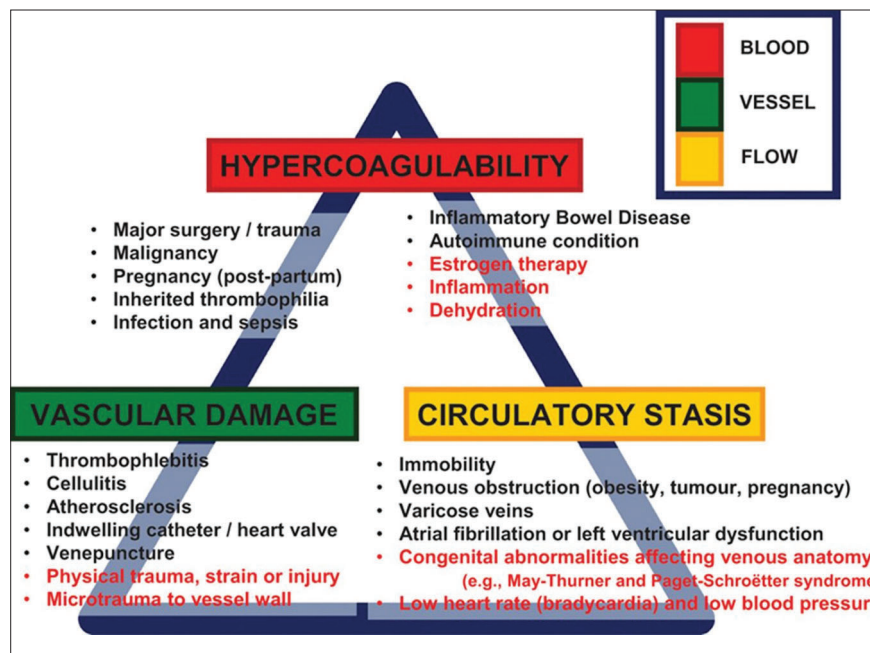
попада в графата на социалнозначимите заболявания както поради високата си честота, така и поради разходите, свързани с лечението му, а именно: икономически анализ от 2014 г. показва, че годишните разходи, свързани с ВТЕ за всички членки на Европейския съюз, са между 1.5 и 13 млрд. долара. В САЩ, където годишната честотата на заболяването е около 375 000-425 000 души, разходите варират между 7-10 млрд. долара. Същото проучване изчислява, че разходите, които могат да бъдат спестени при по-задълбочена профилактика и лекуване на повечето пациенти в амбулаторни условия, са между 0.5-7 млрд. долара годишно<sup>[4]</sup>. Статистиките показват (Фиг. 1), че честотата на заболяването през последните години има тенденция да се покачва, вероятно поради по-добрите възможности за диагностика, но за сметка на това има ясна тенденция за намаляване на смъртността, свързана с по-навременно и съвременно лечение и сформирането на високоспециализирани мултидисциплинарни екипи в някои държави (PERT – Pulmonary Embolism Response Team), които най-често включват съдов хирург, кардиохирург, инвазивен кардиолог, рентгенолог и пулмолог.

Патофизиологията на дълбоката венозна тромбоза варира при различните пациенти, но на практика има три основни предпоставки за образуване на тромби в дълбоките вени, а именно: повишен коагулабилитет, увреда на венозната стена и венозна стаза. Тези фактори са описани преди повече от 100 години от немския лекар Рудолф Вирхов и носят неговото име: триада на Вирхов (Фиг. 2, 3).

Венозната стаза настъпва най-чес-



Фигура 2:  
Триада на Вирхов



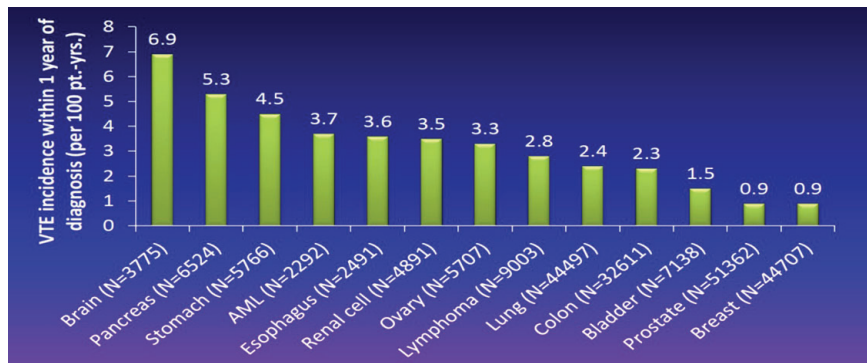
Фигура 3:  
Триада на Вирхов – рискови фактори

то при външна компресия от наличие на големи аневризми и тумори. Добре познати са няколко компресивни синдрома като безспорно най-често срещаният от тях е синдромът на Мей Търнър. При него най-често дясната илиачна артерия притиска лявата илиачна вена и

води до фиброзиране и задебеляване на венозната стена, което в последствие води до забавяне на кръвотока в илиачната вена и образуване на тромбоза. Пациентите се оплакват от оток и болка в лява подбедрица, които могат да засегнат и бедрото. Оплакванията се подобряват

**Фигура 4:**

Wun T and White  
RH. Cancer Invest  
2009; 27:63–74



при отминаване на възпалителната реакция и частичната реканализация на засегнатата вена. Спонтанна реканализация се наблюдава при 80% от пациентите с дълбока венозна тромбоза, засягаща тибиялните вени и само в 20% при засягане на илиачните вени. Продължителното наличие на тромб в дълбоките вени води до хронична увреждане на венозните клапи и поява на рефлукс дори и след реканализация на вената. Наличието на рефлукс и проксимална ДВТ води често до поява на така наречения посттромботичен синдром (ПТС)<sup>[5]</sup>, който обичайно настъпва около 3 месеца след появата на дълбоката венозна тромбоза и се характеризира със силно изразен оток на подбедриците, кожни промени, поява на венозни язви и изключително влошено качество на живот. Антикоагулантната терапия се използва, за да намали честотата на белодробната емболия и прогресията на ДВТ, но истината е, че реканализацията на вената зависи основно от вътрешната фибринолитична система на организма.

Друг компонент от триадата на Вирхов включва повишената склонност за образуване на тромби или хиперкоагулабилитет. Това състояние се наблюдава при пациенти с активни онкологични заболявания,

големи операции или травми, бременност, тромбофилии, инфекции и сепсис, аутоимунни заболявания, хормонални терапии и дехидратация (Фиг. 3). Докато повечето рискови фактори са очевидни при клиничния преглед и анамнеза, то онкологичните заболявания и тромбофилиите са по-трудни за диагностициране, изискват задълбочена теоретична подготовка на лекуващия лекар и възможност за провеждане както на генетични изследвания, така и на високотехнологични образни изследвания. Честотата на пациентите с ДВТ, които имат недиагностицирано онкологично заболяване, е около 4-12%<sup>[6-9]</sup>. Този висок процент довежда до множество дискусии дали да се въведе задължителен задълбочен скрининг за туморни заболявания при всички пациенти с ДВТ. Няколко клинични проучвания сравняват задълбоченото изследване за онкологични заболявания при пациенти с първи епизод на непровокирана дълбока венозна тромбоза с базисно изследване. Задълбоченият скрининг включва ректално изследване, изследване за окултно кървене, компютър-томографско изследване на гръден кош, позитронно емисионна томография, мамография и скенер на малък таз при жени. В групата пациенти с базисно изследване е снета подробна

анамнеза, пълни кръвни изследвания и понякога са изследвани маркери за половоспецифични онкологични заболявания като простатно-специфичен антиген (PSA) при съмнение за рак на простатата при мъже. След обработка на резултатите става ясно, че при групата със задълбочен скрининг са открити повече пациенти с онкологично заболяване (7.5% vs. 6.1%; relative risk [RR] 1.22; 95% CI 0.90 e 1.65), но това не води до значително намаляване на общата смъртност (RR 0.86; 95% CI 0.58 e 1.27) или на смъртността, свързана с туморното заболяване (RR 0.86 [95% CI 0.46 e 1.62]<sup>[11]</sup>). Анализирайки резултатите от клиничните проучвания, Европейското дружество по съдова хирургия излезе със следната препоръка с най-висока степен на доказателствена сила: “При пациенти с непровокирана дълбока венозна тромбоза се препоръчва клиничен преглед и тестване за половоспецифични онкологични заболявания, отколкото рутинен задълбочен скрининг”.

Честотата на пациенти с туморни заболявания е най-висока в групата над 60 год., като рискът от ВТЕ е най-висок при хоспитализацията на пациента и постепенно намалява при провеждане на химиотерапия и влизане в ремисия Освен това не всички онкологични заболявания имат еднакъв шанс за развитие на ДВТ. За щастие, едни от най-разпространените онкологични заболявания (като рака на гърдата, на простатата и на белия гроб) крият по-малък риск от тромбоза в сравнение с рака на панкреаса и мозъка (Фиг. 4).

Клиничната картина на дълбоката венозна тромбоза е добре позната на повечето лекари и включва оток и напрежение в засегнатия крайник,



което е внезапно настъпило. Често се наблюдава зачервяване и болезненост при палпация, както и облекчаване на оплакванията при декливно положение на крайника. Симптомите на заболяването зависят до голяма степен от това на какво ниво е тромботичният стоп. Според локацията си ДВТ се дели на проксимална (илифеморална) и дистална (феморопоплитеална и флеботромбоза на тибиялните вени). По правило илифеморалната флеботромбоза е с най-изразени симптоми и включва болка в кръста, оток на целия крак с поява на изпъкнали повърхностни вени.

Поставянето на диагнозата дълбока венозна тромбоза се основава на задълбочен клиничен преглед, лабораторни показатели и образни изследвания. В клиничната практика е въведен един достъпен и добре проучен въпросник, на базата на който лекуващият лекар сменя анамнеза и поставя оценка от -2 до 8 точки на база на находките от прегледа. Критериите, по които се оценява пациентът, са: активно онкологично заболяване, скорошна принудителна имобилизация, скорошна голяма операция, подуване на целия крак, палпаторна болезненост, оток на крайника по-голям от 3 cm спрямо здравия крак, видими колатерални вени (не варикозни), предишен епизод на ДВТ, алтернативна диагноза, която да обяснява оплакванията на пациента. Наличието на всички изброени фактори дава по 1 точка, а наличието на алтернативна диагноза отнема 2 точки. При резултат от -2 до 0 т., вероятността на пациента да има ДВТ е ниска, при 1-2 т. съществува умерен риск, а при резултат 3-8 т. диагнозата е много вероятна (Фиг. 5).

Изследването на Д-димер е друг леснодостъпен метод, който помага за

## DVT RISK STRATIFICATION: Wells score

Clinical feature	Points
Active cancer (treatment ongoing, within 6 months, or palliative)	1
Paralysis, paresis or recent plaster immobilisation of the lower extremities	1
Recently bedridden for 3 days or more or major surgery within 12 weeks requiring general or regional anaesthesia	1
Localised tenderness along the distribution of the deep venous system	1
Entire leg swollen	1
Calf swelling at least 3 cm larger than asymptomatic side	1
Pitting oedema confined to the symptomatic leg	1
Collateral superficial veins (non-varicose)	1
Previously documented DVT	1
An alternative diagnosis is at least as likely as DVT	-2
Clinical probability simplified score	
DVT likely	2 points or more
DVT unlikely	1 point or less

\* Adapted from Wells PS et al. (2003) Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine* 349: 1227-35

Table 13. Cumulative incidence for recurrent venous thromboembolism (VTE) after stopping anticoagulation in men and women with unprovoked VTE<sup>10</sup>

Follow up after stopping anticoagulation	Cumulative incidence of recurrent venous thromboembolism (95% confidence interval) – %	
	Men	Women
In the first year	11.9 (9.6–14.4)	8.6 (6.8–11.3)
2 y	18.3 (14.4–22.5)	13.6 (10.1–17.5)
5 y	28.6 (22.3–35.0)	21.2 (14.4–28.6)
10 y	41.2 (28.4–55.6)	28.8 (19.8–38.4)

Table 14. Pooled rates of recurrent venous thromboembolism after stopping anticoagulant treatment in patients with unprovoked proximal deep vein thrombosis<sup>12,3</sup>

Length of treatment – mo	Recurrent episodes of venous thromboembolism within 2 y		
	per 100 patient y	95% CI	Events/patient y
1 or 1.5	14.2	10.3–19.6	37/261
3	10.2	7.9–13.3	57/558
6	10.2	7.2–14.4	32/314
12 or 27	8.9	6.0–13.3	24/269

CI = confidence interval.

диагностиката на пациенти с ДВТ. Д-димерът е малък протеинозв фрагмент, присъстващ в кръвта след разграждане на тромботична маса чрез фибринолиза. Показателят има висока чувствителност около 95% и е особено ценен поради негативната си предиктивна стойност, която достига до 99-100%<sup>[10]</sup>. Д-димерът има ниска специфичност (35-55%) и често има фалшиво-положителни резултати. Стойностите на този показател се повишават при редица състояния като бременност, инфекция, онкологични заболявания, травми, пушене в постоперативния период и други. Всичко това показва, че завишените стойности на Д-димер не могат да се използват самостоятелно за поставяне на диагнозата ДВТ, а могат да се интерпретират само заедно със задълбочения клиничен преглед и образните изследвания.

Най-достъпното образно изследване за диагностицирането на ДВТ е

цветнокодираният дуплекс сонография. Този неинвазивен метод дава възможност да се оценят проходимостта на повърхностните и дълбоките вени по голните крайници и малкия таз, както и да се даде обосновано предположение за давността на тромбозата и е особено ценен за проследяване на прогресията на заболяването. Останалите високотехнологични методи за диагностика включват СТ-венография, магнитно резонансна венография и използвана в миналото като златен стандарт – класическа венография.

Лечението на пациентите с ДВТ се извършва в голямата си част амбулаторно. Този факт стана възможен поради въвеждането на нискомолекулярните хепарини (НМХ) в клиничната практика през 90-те години на миналия век. Въвеждането в практиката на директните орални антикоагуланти допълнително подсили тази тенденция<sup>[11-13]</sup>. Съществуват някои изключения, при които се пре-

Фигура 5:  
Wells score

Фигура 6:  
Риск от рецидив на ДВТ при спиране на антикоагулантното лечение (European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis)

поръчва хоспитализация на пациентите и наблюдение в болнична среда, а това са: рецидивираща ДВТ, БТЕ или висок риск от развитие на БТЕ, бременност, контраиндикации за провеждане на антикоагулантно лечение, изразена коморбидност и други фактори от социално естество.

Най-важно от клинична гледна точка е разделението на дълбоката венозна тромбоза на провокирана и непровокирана. Тази класификация дава възможност да се избере както видът на антикоагулантното лечение, така и продължителността на лечението и риска от рецидив на заболяването. Допълнително, провокираната ДВТ може да се дължи както на преходни провокиращи фактори (като травма или операция), така и на непреходни (като тромбофилии и туморни заболявания).

Винаги, когато се провежда антикоагулантна терапия, се прави равностметка за полза-риск или в този случай, от една страна – реканализация на вената и липса на рецидив, а от друга страна – клинично значимо кървене. В едно от значимите проучвания в тази сфера EINSTEIN-Extension и EINSTEIN CHOICE<sup>[14]</sup> се прави сравнение между три групи пациенти с непровокирана ДВТ, провокирана от голям рисков фактор и провокирана от преходен рисков фактор, като и трите групи получават ДОАК (Ривароксабан), Аспирин или плацебо. На края на първата година при пациентите в трите групи, които са получавали плацебо, се докладва рецидив на дълбоката венозна тромбоза съответно 10.0%, 10.7% и 7.1%. От друга страна, при пациентите, които са получавали лечение с антикоагулант, са докладвани рецидиви в трите групи, както следва: 2.0%, 2.4%, 0.4%. Друго проуч-

ване, касаещо продължителността на антикоагулантното лечение показва, че при пациенти с провокирана ДВТ от транзиторен рисков фактор, лечението с антикоагулант трябва да продължи минимум 3 месеца. При нужда от по-продължително лечение се прави внимателен анализ на ползите от лечението и рисковете от кървене.

Лечението на пациенти с непровокирана ДВТ е по-трудно, защото тези пациенти имат много по-висок риск от рецидив на флеботромбозата при спиране на антикоагулантната терапия. При проследяване на над 7000 пациенти с непровокирана ДВТ се документира рецидив на венозната тромбоза след 10-годишен период при 41% от мъжете и 28.8% от жените (Фиг. 6)<sup>[14]</sup>.

Пациентите с непровокирана ДВТ, които нямат значими рискови фактори за кървене, подлежат на продължителна антикоагулантна терапия с директен орален антикоагулант. През последните години се наложи в практиката да се използват регулирани дози от ДАОК за продължително лечение и профилактика след провеждане на основния терапевтичен курс. Тази практика се наложи след като се публикуваха резултатите от няколко клинични проучвания, които установиха, че приемът на ДАОК в регулирани дози води до съпоставим риск от рецидив на ДВТ като допълнително намалява рисковете от кървене.

Венозният тромбоемболизъм е социалнозначимо заболяване, което оставено без лечение, може да доведе до значителна инвалидизация и смърт. Диагностиката, лечението и проследяването на пациентите трябва се извършват от съдови

специалисти с богат опит в областта. Правилното и навременно поведение може да се окаже решаващо за крайния изход от заболяването. ■

#### Книгопис:

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3e14. 70 Stavros K, Kakkos et al.
2. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:401e9.
3. Roach RE, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *J Thromb Haemost* 2014;12: 1593e600.
4. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res* 2016;137:3e10.
5. Lee BB, Nicolaides AN, Myers K, Meissner M, Kalodiki E, Allegra C, et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol* 2016;35:236e352.
6. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128e 33.
7. Zhou M, Zhang L, Ding Y, Wang Y, Yan D, Lin C, et al. Extensive screening for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2017;157:147e53.
8. Klein A, Shepshelovich D, Spectre G, Goldvaser H, Raanani P, Gafter-Gvili A. Screening for occult cancer in idiopathic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2017;42:74e80.
9. Delluc A, Iannotti JC, Tromeur C, De Moreuil C, Couturaud F, Lacut K, et al. Real-world incidence of cancer following a first unprovoked venous thrombosis: results from the EPIGETBO study. *Thromb Res* 2018;164:79e84.
10. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589e602
11. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677e81.
12. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous lowmolecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682e7.
13. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1: CD003076.
14. The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499e510.