

Белодробна емболия при млади пациенти: обзор и собствено клинично проучване I част: Обзор

Д-р Наталия Стоева

Пулмологично отделение, Клиника по вътрешни болести, Токуда Болница, София

Резюме

Честотата на белодробната емболия нараства с възрастта. При млади пациенти белодробната емболия най-често е непровокирана („идиопатична“) и се дължи на вродени или придобити тромбофилии. Най-честите от тях са генетични мутации, като мутацията на фактор V на Leiden, протромбин G20210A, PAI-1. Мъжкият пол е застрашен повече от генетичните тромбофилии от женския и има двукратно по-висок риск от рецидив на заболяването. Съвременната контрацепция двукратно увеличава риска от белодробна емболия. Постпарталният период е по-рисков за белодробна емболия в сравнение с бременността.

Ключови думи: белодробна емболия, тромбофилии, млади хора, полови различия.

Pulmonary embolism in young adults: review and „real life“ study I part: review

Natalia Stoeva

Pulmonary department, Internal diseases clinic, Tokuda Hospital Sofia

Abstract

The frequency of pulmonary embolism increases with age. In young patients, pulmonary embolism is often unprovoked („idiopathic“) and is due to inherited or acquired thrombophilias. The most common of them are genetic mutations such as Factor V Leiden, Prothrombin G20210A, PAI-1 mutations. The male gender is more susceptible to genetic thrombophilias and has a 2-fold higher risk of disease recurrence than the female. Modern contraception increases the risk of pulmonary embolism 2-fold. Postpartum period is more risky for pulmonary embolism than pregnancy.

Key words: pulmonary embolism, thrombophilias, young people, gender differences.

Белодробната емболия се възприема като заболяване, свързано с възрастта. Честотата на заболяването нараства експоненциално с възрастта, особено след 40 години.¹⁻⁵ Честотата на венозния тромбемболизъм във възрастовата група 25–35 години е ~30/100 000, докато над 80 години достига до 300/100 000.⁴ Затова някои от моделите^{6,7} за калкулиране на клиничната вероятност за БТЕ включват индекс за възраст.

Въпреки релативно ниската честота в млада възраст, венозният тромбемболизъм (ВТЕ), и в частност белодробната емболия (БТЕ), имат съществена медицинска и социална значимост.⁸ Това е така поради факта, че страдат първично здрави хора в трудоспособна и хетерогна възраст. Белодробната емболия е една от най-честите некардиологични причини за внезапна смърт при млади хора⁹ и в развитите страни е водеща при-

чина за майчина смърт по време на бременността и в постпарталния период.¹⁰

Кои са основните акценти в темата за белодробната емболия при млади хора? Това са **Вродените и придобитите тромбофилии; половите различия** при белодробна емболия и емболичният риск при **контрацепция и бременност**.

Вродени и придобити тромбофилии

През последните 2 десетилетия станаха известни много вродени и придобити тромбофилии, даващи обяснение за възникването на т. нар. „идиопатични“ форми на БТЕ. Тромбофилиите се дефинират като болести на хемостазата, които предразполагат към възникване на тромбози.¹¹ Повечето вродени тромбофилии представляват генетични мутации, водещи до намалена или повишена секреция на белтъци или секреция на дефектни белтъци, които имат пряко или косвено отношение към кръвосъсирването. Като цяло, тромбофилиите се разделят на такива с ясно доказан тромбофилен риск и такива с все още дискутируем или несигурен тромбофилен риск (табл. 1).

Най-широко разпространеният дефект сред известните досега вродени тромбофилии е **мутацията на фактор V на Leiden**. Честотата на носителство на хетерозиготната форма за

бялата раса е 2–15% и създава 3–8 пъти по-голям риск за БТЕ. Честотата на носителство на хомозиготната форма за бялата раса е 0.02–0.1% и увеличава риска за БТЕ 80 пъти.^{12–15}

Мутацията на протромбин G20210A е втората по честота генетична тромбофилия с честота на разпространение 1–4%. От клинични проучвания е направено заключение, че тази генетична мутация е свързана с 3-кратно повишен риск от белодробна емболия.¹⁴ Счита се, че останалите тромбофилии имат по-малко клинично значение, но дори и релативната значимост на мутациите на фактор V на Leiden и на протромбин G20210A все още се уточнява.¹⁶

Значението на мутацията на **PAI-1** като предразполагащ фактор за белодробна емболия е неуточнено. Съвременните проучвания са концентрирани по-скоро върху генетичния полиморфизъм (4G/5G) в протомера на PAI-1 гена. Данните, дали този полиморфизъм е свързан с повишен риск от венозен тромбемболем, са разнопосочни.^{17, 18} Доминира становището, че полиморфизмът PAI-1 4G/5G е честа генетична вариация при бялата раса и не е свързан с повишаване на риска от белодробна емболия.

Дефицит на протеин С и протеин S. Наличието на тези дефицити са ясно утвърдени, но редки причини за БТЕ. Протеин С е естествен антикоагулант, а протеин S е негов ко-фактор. Описани са над сто мутации в гените, кодиращи тези протеини. Започването на антикоагулантна терапия с орални антикоагуанти (варфарин, синтром) рязко намалява нивото на протеин С и създава риск от хиперсъсирваемост, особено когато се използват високи натоварващи дози.

Антифосфолипидният синдром е най-честата придобита тромбофилия, предизвикана от антифосфолипидни антитела, причиняващи артериални и венозни тромбози и рецидивиращи аборти.

Честотата на антифосфолипидните антитела в общата популация е между 1% и 5%. Тромботичният риск, асоцииран с тези антитела, е неясен, но с относително по-явно значение при млади хора. Докладвана е честота на тромбемболемизма от 6% до 8% в иначе напълно здрави пациенти, носители на лупусен

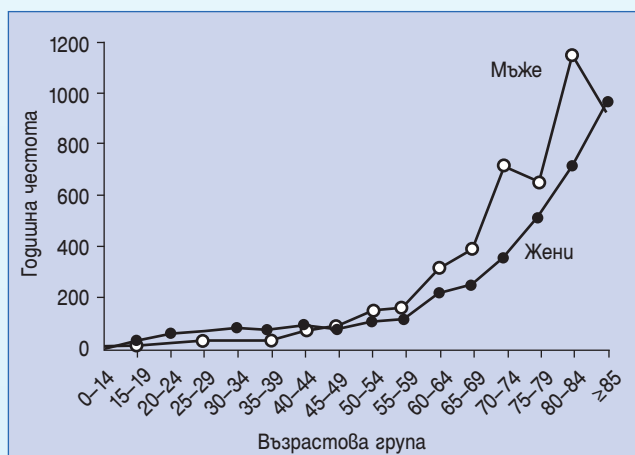
Силно тромбофилни фактори	Слаби или несигурни тромбофилни фактори
Вродени (първични или фамилни) тромбофилии	Хиперхомоцистеинемия поради дефицит на метилентетрахидрофолат-редуктазата (MTHFR)
Дефицит на AT III	Повишение на инхибитор 1 на плазминогеновия активатор (PAI)-1, свързано с генна мутация
Дефицит на протеин С	Повишение на фибриногена и фактори II, VIII, IX, XI
Дефицит на протеин S	Полиморфизъм на фактор XIII
Резистентност на активирания протеин С	Дефицит на активатора на тъканния плазминоген
Мутация на фактор V на Leiden	Хипофибринолиза
Мутация на протромбин G20210A	Намаление на протеин Z или зависими протеазни инхибитори
Придобити тромбофилии	
Антифосфолипиден синдром	
Хиперхомоцистеинемия	

Табл. 1. Вродени и придобити тромбофилии: клинична значимост

антикоагулант.¹⁹ В контролирано проучване³ при пациенти с висок титър на антикардиолипинови антитела, 5.3 пъти е повишен рискът от развитие на ВТЕ за 5-годишен период.

Хиперхомоцистеинемията е вродено (генетични дефекти на метилентетрахидрофолат-редуктазата (MTHFR)) или придобито (прием на фолатни или В6 антагонисти – метотрексат, фенохион, естрогени, теофилин) нарушение в хомоцистеиновия метаболитен кръг, което води до повишено ниво на хомоцистеина. Повишените нива на хомоцистеина са независим рисков фактор за белодробна емболия.

Диагностика на тромбофилията: кога да се прави? Няма единомислие и утвърдени ръководства. Предлагаме препоръките на един от най-изявените съвременни изследователи на темата John A. Heit.¹² Той препоръчва изследване за вродени и придобити тромбофилии при „идиопатичен“ или рецидивиращ венозен тромбемболизъм (ВТЕ); при млади хора на възраст под 40 години; при фамилен анамнез за ВТЕ; при ВТЕ с необичайна локализация (мозъчна, чернодробна, мезентериална, бъбречна), при фулминантна неонатална пурпура, при варфарин-индуцирана кожна некроза.



Фиг. 1. Честота на белодробната емболия по пол и възраст⁴

Полови различия при белодробната емболия у млади хора

Общоприетото виждане към момента е, че честотата на белодробната емболия при млади мъже и жени е сходна. Най-често цитираното основание е 25-годишно лонгитудинално проучване на Silverstein et al.⁴ (фиг. 1), подкрепено впоследствие от редица сходни заключения.²¹⁻²³

Върху тези обзорни схващания обаче все повече се нанасят допълнителни корекции. Така напр. още преди 20 години в JAMA е публикувано проучване, застъпващо твърдението, че жените под 50-годишна възраст имат двукратно по-ниска честота на белодробната емболия в сравнение с мъжете на същата възраст.²⁴ По-късно друго голямо епидемиологично проучване в Дания²⁵ излиза с твърдението, че генетичната предрасположеност към БТЕ играе много по-силна роля при мъжете, отколкото при жените. Постепенно се оформят много данни^{5, 8, 26, 27} за това, че рискът от рецидив на белодробната емболия при мъже е около 2-кратно по-висок от тези при жени (независимо от усилващи фактори като прием на контрацептиви и бременност), обобщени в съвременен метаанализ.²⁸ От него става ясно, че за 5 години честотата на рецидивите на белодробната емболия при млади мъже с „идиопатична“ (непровокирана) белодробна емболия достига 50% (табл. 2). Заключенията имат съществено практическо значение, касаещо продължителността на антикоагулантната терапия при различни пациентски групи.

Белодробна емболия при контрацепция и бременност

Съвременната контрацепция е все по-безопасна, но въпреки това приемът на контрацептиви двукратно увеличава риска от БТЕ²⁹ (табл. 3).

Време след спиране на антикоагулантната терапия	Всички мъже	Всички жени	Мъже с „идиопатична“ БТЕ	Жени с „идиопатична“ БТЕ, приемали хормонална терапия	Жени с „идиопатична“ БТЕ, не приемали хормонална терапия
1 година	9.5 (7.9–11%)	5.3 (4.1–6.7%)	10.4 (8.6–12.8%)	5.6 (4.3–7.3%)	6.7 (4.9–9.2%)
2 години	14.1 (11.9–16.6%)	7.9 (6.4–9.8%)	15.8 (13.2–18.8%)	8.3 (6.6–10.5%)	10.6 (8.1–13.8%)
3 години	19.7 (16.5–23.4%)	9.1 (7.3–11.3%)	22.5 (18.8–27%)	9.1 (7.2–11.6%)	10.6 (8.1–13.8%)
5 години	36.3 (28.7–50.9%)	11.1 (8.6–14.4%)	43.1 (33.8–55.1%)	11.5 (8.7–15.2%)	12.2 (9.3–16.2%)

Табл.2. Кумулативна честота на рецидивите на БТЕ според пола и предшестваща хормонална терапия²⁸

Популация	ВТЕ/100 000
Небременни, неизползващи контрацептиви	44
Drospirenone-съдържащи контрацептиви	91
Levonorgestrel-съдържащи орални контрацептиви	80
Бременни, неизползващи контрацептиви	291

Табл. 3. Риск от ВТЕ при приемащи комбинирани орални контрацептиви – EURAS study²⁹

Бременността е свързана с 3- до 4-кратно повишен риск от ВТЕ и е основна причина за перипартална смърт.²¹ Белогробната емболия е относително рядка по време на бременността и нараства ~15 пъти в постпарталния период. За периода от последните 30 години белогробната емболия по време на бременност е константна величина, а постпарталната БТЕ е намаляла 2 пъти.³⁰ 40% от инцидентите на ВТЕ са в първия триместър, 13% във втория и 30% в 3 триместър.³¹

Заклучение

Белогробната емболия при млади хора има своя специфика в предразполагащите фактори, протичането, избора и продължителността на лечението, които трябва да се имат предвид при вземане на клиничните решения.

Литература

- White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(90231):4I–8.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143(10):697–706.
- Anderson FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(90231):9I–16.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158(6):585.
- Spencer FA, Emery C, Joffe SW, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2009; 28(4):401–409.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of internal medicine* 2006; 144(3):165.
- Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *The American journal of medicine* 2003; 114(3):173–179.
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21(1):23–29.
- Puranik R, Chow CK, Duflo JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm* 2005; 2(12):1277–1282.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(19):2025–2033.
- Anon. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114(3):512–528.
- Heit JA. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology* 2007; 2007(1):127.
- Caprini JA, Goldshteyn S, Glase CJ, Hathaway K. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30(5):550–555.
- Zöller B, García de Frutos P, Hillarp A, Dahlbäck B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 1999; 84(1):59–70.
- Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. The Association of Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation and Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS Med* 2010; 7(6).
- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation* 2011; 124(9):1012–1020.
- Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G, et al. The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Clin. Appl. Thromb. Hemost* 2003; 9(4):299–307.
- Mansilha A, Araújo F, Severo M, et al. The Association Between the 4G/5G Polymorphism in the Promoter of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene and Deep Venous Thrombosis in Young People. *Phlebology* 2005; 20(1):48–52.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346(10):752–763.
- Moore L, Bilello KL, Murin S. Sex and gender issues and venous thromboembolism. *Clinics in chest medicine* 2004; 25(2):281–298.
- Moysidis T, Kröger K, Moerchel C, Santosa F, Gröchenig E. Pulmonary embolism in young males and females in Germany: data from the federal statistical office. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2010; 21(6):511–515.
- Rathbun S. Venous thromboembolism in women. *Vascular Medicine* 2008; 13(3):255–266.
- Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, et al. A Prospective Investigation of Pulmonary Embolism in Women and Men. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1992; 268(13):1689–1696.
- Larsen TB, Sørensen HT, Skytthe A, et al. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. *Epidemiology* 2003; 328–332.
- Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *New England Journal of Medicine* 2004; 350(25):2558–2563.
- Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Archives of internal medicine* 2006; 166(7):729.
- Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75(5):344–354.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143(10):697–706.
- Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007; 97(2):186–190.