

Белодробна емболия при млади пациенти: обзор и собствено клинично наблюдение

II част: собствено клинично наблюдение

Д-р Наталия Стоева

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

Резюме

Целта на това проучване е да се изследват клиничните прояви на БТЕ при млади хора и да се сравнят тези при възрастни. Ние представяме ретроспективен анализ на 154 пациенти, хоспитализирани за периода 01.02.2007–30.06.2011, при които чрез мултидетекторна компютърно-томографска пулмоангиография е била диагностицирана БТЕ. 28 (18.3%) от тези пациенти са на възраст ≤ 40 години (млада група), а останалите 126 са над 40 години (възрастна група). 21 пациенти (75%) от младата група са мъже и 7 (25%) – жени (срещу 63 мъже и 63 жени във възрастната група). 21 (75%) от младите пациенти нямат подлежащи заболявания и отключващи фактори. При 15 от изследваните 19 млади пациенти (78.94%) са установени наследствени и придобити тромбофилии. Честотата на основните симптоми (диспнея – 82.14% срещу 92.75%; болки в гърдите – 60.71% срещу 46.82%; кашлица – 50% срещу 41.4%) не се различава статистически в млада и възрастна група. Wells score за оценка на клиничната вероятност в младата група е статистически по-висок ($p=0.04$) в сравнение с възрастната група (5.21 ± 2.11 срещу 4.11 ± 2.64). Честотата на DVT при млади и възрастни е сходна – 46.42% спрямо 40.47%. Повече от половината (53.57%) от младите пациенти имат масивна PE, ангажираща повече от 50% на белодробната циркулация. Ние заключаваме, че в повечето случаи БТЕ при млади хора възниква спонтанно и се дължи на наследствени и придобити тромбофилии, засяга повече мъже, отколкото жени. Оценката на клиничната вероятност чрез Wells score при млади хора е по-ефективна, отколкото при възрастни.

Ключови думи: белодробна емболия, тромбофилии, клинична вероятност, тромботичен товар.

Pulmonary embolism in young adults: review and real life study Part II: real life study

Natalia Stoeva

Pulmonary department, Internal diseases clinic, Tokuda Hospital, Sofia

Abstract

The aim of this study is to analyze clinical presentations of PE in young (under 40 years) adults and to compare it with those older than 40. We retrospectively analyze 154 hospitalized adult patients for the period 01 Feb 2007–30 June 2011 in whom PE was diagnosed by multidetector computer pulmoangiography. 28 (18.3%) of them are ≤ 40 years old (Young group) and the remaining 126 – older than 40 (Old group). 21 patients (75%) of the Young group are males and 7 (25%) – females (vs. 63 males – 50% and 63 females in the Old group). 21 (75%) of Young group have no underlying diseases and triggering events. In 15 of examined 19 Young patients (78.94%) inherited and acquired thrombophilias were found. The frequency of the main symptoms (dyspnea 82.14% vs. 92.75%; chest pain 60.71% vs. 46.82%; cough – 50% vs. 41.4%) do not differ statistically in Young and Old group. In Young group mean Wells probability score is statistically higher ($p=0.04$) than in Old group (5.21 ± 2.11 vs. 4.11 ± 2.64) group. DVT in Young and Old group have the

same frequency – 46.42% vs. 40.47%. More than half (15–53.57%) of the Young patients have massive PE, understood as involvement of more than 50% of pulmonary circulation.

We conclude that PE in young adults in most cases arises spontaneously, is due to inherited and acquired thrombophilias, and affects more men than women. Wells probability score in young adults is more useful than in older adults.

Key words: pulmonary embolism, thrombophilias, clinical probability, thrombotic burden.

Поради факта, че белодробната емболия (БТЕ) е заболяване, нарастващо с възрастта, клиничните наблюдения са насочени предимно към по-възрастните пациентски групи. Белодробната емболия при млади хора има свои особености, които са описани в първата част¹ на тази работа.

Целта на това проучване е да се изследват клиничните особености на белодробната емболия при млади хора и да се сравнят с тези при възрастни.

Материал и метод

Ние представяме данните от ретроспективно изследване на 154 пациенти, хоспитализирани в периода март 2007 – юни 2011г., при които чрез компютъртомографска пулмоангиография е доказана белодробна емболия. Пациентите са разделени на 2 групи според възрастта: млади пациенти – 18 до 40 години, и възрастни пациенти >40-годишна възраст. Преди хоспитализацията всички са скорирани по Wells² и Ревизиран Geneva³ score и е изследван количествено D-dimer (immunoturbidimetric assay, Innovance, Siemens). През първите 24 часа от престоя е осъществена дуплекс ехография (US) за дълбока венозна тромбоза (ДВТ) на долните крайници, ехокардиография с измерване на систолното белодробно налягане (РАР) и 64-slice мултидетекторна компютър-томографска пулмоангиография, която финализира диагностичния процес. Резултатите от образното изследване са отчитани от рентгенолог, опитен в областта на белодробната патология. Степента на тромботичната маса (товар) е оценявана по критериите на Mastora score.⁴ Mastora score представлява пулмоангиографски индекс за калкулиране на процента на емболичната обструкция на белодробната циркулация. В зависимост от тежестта на съговата обструкция, пациентите са разделени на 3 групи: група 1 (немасивна) БТЕ с ангажиране на белодробната циркулация $\leq 25\%$; група 2 (субмасивна) с ангажиране на белодробната циркулация $>25\%$, но $<50\%$, и група 3 (тежка) с ангажиране на белодробната циркулация $\geq 50\%$. 19 от групата на младите пациенти са изследвани за вродени и придобити тромбофилии: мутация на фактор V Leiden

(FVL), мутация на протромбинов фактор II (FII G20210A), мутации C677T и A1298C на метилентетрахидрофолат-редуктазата (MTHFR), мутация на инхибитор 1 на плазминогеновия активатор (PAI-1) дефицит на протеин С, дефицит на протеин S и на антитромбин III (АТIII); антифосфолипидни антитела.

Ние сравняваме групата на младите и възрастните пациенти по пол, честота на основни клинични симптоми и по честота на DVT, средни показатели на Wells и ревизиран Geneva score, средни нива на D-dimer и систолно пулмонално налягане и по процент на ангажиране на белодробната циркулация от тромботичната маса (тромботичен товар).

Резултати

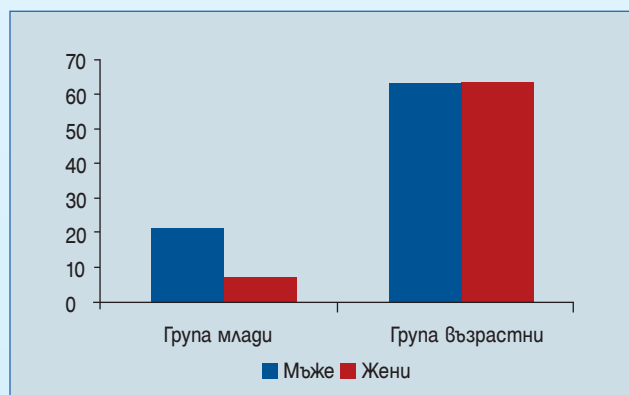
В групата на младите участват 28 болни (18.19%), а групата на възрастните се състои от 126 болни (81.81%).

Пол

В групата на младите доминира мъжкият пол: 21 пациенти – 75% са мъже и 7–25% – жени, което сигнификантно ($p < 0.001$) се различава от половото разпределение на БТЕ при възрастни (фиг. 1). Там двата пола са представени еднакво – по 63 пациенти (50%).

Предразполагащи фактори

Само 7 (25%) от младите пациенти имат предразполагащи фактори или заболявания, а 21 (75%) са с непровокирана („идиопатична“) белодробна емболия. В табл. 1 са представени най-чест



Фиг. 1. Полово разпределение на пациентите в младата и възрастната група

мите преградополагащи фактори в двете групи.

Тромбофилии

19 от младите пациенти с непровокирана белодробна емболия бяха изследвани за вродени и придобити тромбофилии. При 15 (78.94%) се установиха един или повече тромбофилии. При 6 пациенти (40%) се установява комбинация на 2 или повече (до 4) тромбофилни фактора. Най-честите тромбофилии в нашата група са: мутация на PAI-1: при 6 пациенти (40%) се установи хомозиготно носителство на мутантен ген (4G/4G) и при двама – хетерозиготно носителство (4G/5G), но в съчетание с други генетични нарушения; двама пациенти са с мутация на фактор V на Leiden (1 хомозигот и 1 хетерозигот), един е с генна мутация на протромбина, трима са с дефицит на протеин C, а двама – с повишени нива на антифосфолипидни антитела.

Клинична характеристика

В честотата на основните клинични симптоми – задух, гърдна болка, кашлица, кръвохрачене, липсват статистически значими разлики при **млади** и **възрастни** (табл. 2). Най-честият симптом е диспнеята, която се среща при ~82% от младите пациенти и при ~93% от възрастните, следван от гърдна болка, съответно с честота ~ 61% и 47%, и кашлица – с честота 50% и 41%. Кръвохраченето е налице съответно в 17% и 10%. Честотата на ДВТ в двете групи не се различава статистически ($p=0.566$) (табл. 2) и е 46.42% при млади и 40.47% при възрастни.

Повечето обективни измервания (сърдечна честота, ревизиран Geneva score, D-dimer и PAP) не се различават статистически в двете групи (табл. 3). Единствената значима разлика е средната стойност на Wells score. При младите пациенти той е сигнификантно по-висок в сравнение с възрастните ($p=0.04$) (табл. 3).

Компютъртомографска пулмоангиография

Всичките 154 пациенти имат компютъртомографски потвърдена остра белодробна емболия. Пациентите със субсегментни находки са изключени от проучването поради невисоката чувствителност на метода за тази локализация на емболията. За положителни са зачетени само находки от сегментно и проксимално на него ниво. Резултатите от разпределението на пациентите според тежестта на тромботичния товар са отразени на фиг. 2. Разпределението по тежест

	Млади		Възрастни	
	п	%	п	%
Сърдечна недостатъчност	1	3.57	43	34.13
Рак	0	0	29	23.06
Хирургия	4	14.28	19	15.08
ХОББ	0	0	14	11.11
Инсулт и парези	0	0	13	10.32
Други	ILD – 1, панкреатит – 1, контрацепция – 1			

Табл. 1. Честота на преградополагащите фактори за БТЕ

Симптоми	Групи	п	%	P
Диспнея	млади	23	82.14	0.359
	възрастни	117	92.75	
Гърдна болка	млади	17	60.71	0.186
	възрастни	59	46.82	
Кашлица	млади	14	50.00	0.447
	възрастни	53	41.40	
Кръвохрак	млади	5	17.85	0.344
	възрастни	13	10.31	
DVT	млади	13	46.42	0.566
	възрастни	51	40.47	

Табл. 2. Честота на най-честите симптоми и ДВТ при млади и възрастни пациенти

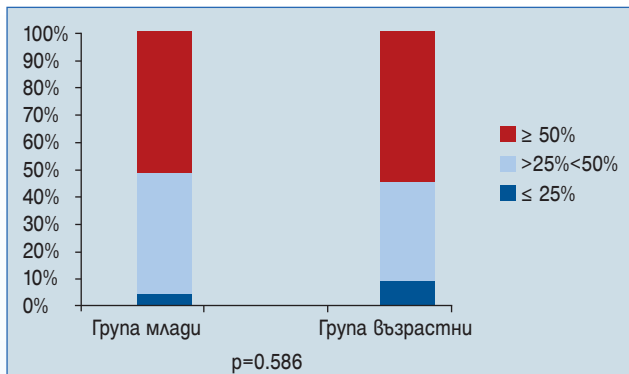
	Групи	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	P
Сърдечна честота	млади	28	92.71	18.13	0.527
	възрастни	126	89.96	21.34	
Wells score	млади	28	5.21	2.11	0.040
	възрастни	125	4.11	2.64	
Geneva score	млади	28	8.28	3.96	0.777
	възрастни	126	8.52	4.03	
D-dimer	млади	21	9.61	17.93	0.542
	възрастни	90	7.90	9.51	
PAP	млади	28	38.43	18.93	0.220
	възрастни	119	43.94	21.80	

Табл. 3. Честота на основните находки при белодробна емболия при млади и възрастни

не се различава статистически в двете групи ($p=0.58$). 15 пациенти (53.5%) от младата група имат тежка белодробна емболия, 12 (42.8%) – субмасивна и 1 немасивна белодробна емболия. Във възрастната група съответно: 68 (53.9%) – тежка БТЕ, 45 (37.5%) – субмасивна и 11 (8.6%) – нетежка БТЕ.

Лечение

6 пациенти (21.4%) от групата на младите са лекувани с фибринолиза, а останалите 22 (78.6%) – само с нискомолекулни хепарини (НМХ), а при възрастната група само 8 пациенти (6.26%) са лекувани с фибринолиза, а останалите 118 (93.74%) – само с НМХ.



Фиг. 2. Разпределение на пациентите според тромботичния товар

Дискусия

Фактът, че почти 20% от пациентите с БТЕ са на възраст под 40 години и са първично здрави хора в трудоспособна и хетерогенна възраст, придава на темата съществена медицинска и социална значимост. Резултатите от това проучване установяват, че във възрастта до 40 години мъжкият пол е по-застрашен от БТЕ от женския. Нашите данни са сходни с тези на Quinn DA et al.⁵ и се различават от други.⁶ Ние считаме, че половете различия при белодробна емболия са още недостатъчно проучени и че концепцията за равнопоставеност на половете при БТЕ⁷ ще претърпи уточнения. Основание да се мисли така дава скоршен мета-анализ на Douketis et al.,⁸ установяващ двукратно по-висок риск от рецидив на БТЕ при мъжете в сравнение с жените. При анализ на предразполагащите фактори в нашето проучване се формира мнение, че младите хора с БТЕ са първично здрави и нямат предразполагащи заболявания. Основният тригериращ фактор при тях е оперативната намеса, но това се среща относително рядко – в 14.28% от случаите. В най-голямата си част (75%) белодробната емболия при млади хора възниква спонтанно (непровокирано). В тези случаи честотата на установените тромбофилни фактори е много висока (78.94%) и е сходна със сходни проучвания от България.⁹ Наличието на висока честота на PAI-1 мутация в нашето проучване не може да бъде интерпретирана еднозначно, поради високата честота на тази мутация при здрави. Доминантното становище в литературата в момента е, че PAI-1 мутацията е несъществен тромбогенен фактор.¹⁰⁻¹³

В клиничното протичане на БТЕ при младите хора правят впечатление някои особености, без това да формира статистически разлики с възрастните. Младите, относително по-рядко от възрастните, се оплакват от задух (вероятно поради липса на сърдечно-съдов коморбидитет) и повече от тях имат гръдна болка, кашлица и кръ-

вохрак. Това прави клиниката на БТЕ при млади „поцветна“. Wells score за оценка на вероятността е значимо по-висок при младите пациенти. Ние допускаме, че това се дължи на разлика в една от вариационните на този score, а именно: „наличие на други по-вероятни заболявания?“. Липсата на други по-вероятни заболявания се индексират с 3 точки. В групата на младите пациенти честотата на негативния отговор е 82.14%, а при възрастни едва 44.44%. Това от една страна сочи, че калкулацията на Wells score зависи от един субективен фактор, какъвто е клиничното мнение на оценяващия, а от друга, че БТЕ при млади хора е по-лесно разпознаваема, поради отсъствието на коморбидни състояния, които да маскират клиничната картина.

Ние нямаме задоволително обяснение защо средното ниво на D-димер при младите е по-високо от това при възрастните, въпреки физиологичното нарастване на D-димера с възрастта и при съпоставими по тромботичен товар групи, макар че разликите не са статистически значими.

Анализирайки резултатите от лечението, прави впечатление, че фибринолизата е по-чест избор при младите пациенти. Причините вероятно са свързани с по-малките рискове от хеморагични усложнения при младите, както и очакването да бъдат предотвратени дългосрочни усложнения, като хронична тромбоемболична белодробна хипертония.

Заклучение

Белодробната емболия при млади хора има свои специфики в протичането, диагностиката и лечението, които можем да формулираме така:

- ◆ Засяга повече мъже, отколкото жени.
- ◆ В повечето случаи е непровокирана („идиопатична“) и се дължи на вродени или придобити тромбофилни фактори.
- ◆ Най-често установимата тромбофилия е мутацията на PAI-1.
- ◆ Wells score е по-ефективен за оценка на клиничната вероятност при млади, отколкото при възрастни.
- ◆ Фибринолизата е по-чест избор на лечение при млади в сравнение с възрастни пациенти.

Литература

1. Наталия Стоева. Белодробна емболия при млади пациенти: обзор и собствено клинично проучване; I част: обзор. *Наука Пулмология* 1, 2012; 30–33.
2. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129(12):997–1005.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.