

Venų tromboembolijos rizikos veiksniai

Doc. dr. Skaidrius Miliauskas, doc. dr. Marius Žemaitis, prof. dr. Raimundas Sakalauskas
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: venų tromboembolija, plaučių arterijos trombinė embolija, rizikos veiksniai, trombofilija.

Santrauka. Straipsnyje pateikiama literatūros apie įgimus ir įgytus venų tromboembolijos rizikos veiksnius apžvalga. Daug dėmesio skirta paveldimos trombofilijos etiopatogenezei, diagnostikai ir patikrai.

Giliųjų venų trombozė (GVT) ir plaučių arterijos trombinė embolija (PATE) yra kompleksinės kraujagyslių patologijos – venų tromboembolijos (VTE) – dvi klinikinės išraiškos. VTE – potencialiai grėsminga gyvybei įvairių ligų ir klinikinių būklių komplikacija.

Per metus GVT ir PATE suserga atitinkamai 1 ir 0,5 iš 1000 gyventojų. Trijų mėnesių mirštamumas, sergant PATE, siekia 17,5 proc. Kiek yra kliniškai nepasireiškiančių atvejų, nustatyti neįmanoma. Daugiausia PATE serga 60–70 metų žmonės. Iš viso autopsijų metu PATE randama 12–15 proc. atvejų. Nesant paveldimo VTE rizikos veiksnio, centrinės venos kateterio, jauni žmonės VTE serga retai. Būklė, sąlygojanti didesnę polinkį į trombozę, vadinama trombofilija. Rizika susirgti VTE tiek vyrams, tiek moterims senstant didėja, vyrai serga dažniau (vyrų ir moterų santykis 1,2 : 1).

VTE rizikos veiksniai skiriami į dvi dideles grupes: įgimus ir įgytus. Kartais dar išskiriama ir trečia grupė – neaiškios kilmės ar mišrūs. Įgimti rizikos veiksniai, pažeidžia (didina) kraujo krešėjimą, o įgyti – didina krešėjimą, mažina kraujo tėkmę arba veikia ir krešėjimą, ir tėkmę kartu. Įgyti rizikos veiksniai gali būti laikini ar išlikti visą gyvenimą. Dažniausi VTE rizikos veiksniai pateikti 1 lentelėje. Esant keliems VTE rizikos veiksniams, rizika sirgti VTE susideda.

PAVELDIMI VENŲ TROMBOEMBOLIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI

Paveldimų VTE rizikos veiksnių nustatoma 27–32 proc. visų VTE atvejų. Esant šiems rizikos veiksniams, atsiranda paveldima (pirminė) trombofilija. Paveldimi rizikos veiksniai skirstomi į „senuosius“, atrastus iki

1990 metų, ir „naujuosius“. Pirmajai grupei priklauso antitrombino, baltymų C ir S stoka, šiai grupei biochemiškai būdingas „antikoaguliacinės funkcijos praradimas“.

Pirminei trombofilijai geriau suvokti trumpai priminsime kraujo krešėjimo ir antikoaguliacinės sistemos komponentus. Audinių pažeidimas žmogaus organizme suaktyvina krešėjimo sistemą – serino proteazių ir jų kofaktorių kaskadą, toliau susiformuoja fibrinas. Kraujo krešėjimo sistemos V ir VIII faktoriai yra pagrindiniai jos sužadinimo kofaktoriai. Trombinas V ir VIII faktorius paverčia jų aktyviomis formomis – FV a ir FVIII a, o šie savo ruožtu prisijungia prie neigiamų fosfolipidų, esančių ant suaktyvintų trombocitų paviršiaus, ir tampa receptoriais atitinkamai IX a ir X a faktoriams.

Antitrombinas yra pagrindinis trombino inhibitorius, kuris taip pat slopina ir kitus aktyvius krešėjimo faktorius (X, IX ir XI), serino proteazes, suformuodamas stabilius kompleksus. Heparinas daug kartų sustiprina antitrombino veikimą. Susiformavęs trombinas jungiasi su trombomodulinu, esančiu ant sveiko endotelio paviršiaus, ir aktyvina C baltymą. Aktyvus C baltymas kartu su savo kofaktoriumi S baltymu, esant fosfolipidams, suardo aktyvius V ir VIII krešėjimo sistemos faktorius sustabdydamas trombino gamybą.

Esant antitrombino, C ir S baltymų stokai, sutrinka trombino neutralizavimas, didėja VTE rizika. Tiek kiekybinis (I tipo), tiek ir kokybinis (II tipo) antitrombino nepakankamumas pasitaiko retai – 0,02–0,2 proc. sveikų asmenų. Antitrombino stoka atrasta 1960 metais. Homozigotinis variantas nesuderinamas su gyvybe. Esant heterozigotiniam variantui, yra didelė VTE rizika

1 lentelė. VENŲ TROMBOEMBOLIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI

| Igimti | Igyti | Mišrūs |
|--|---|---|
| Antitrombino stoka C ir S baltymų stoka Leideno V faktorius Protrombinas 20210A Kraujo grupė (ABO) | Išliekantys: • Amžius • Venų tromboembolija anamnezėje • Antifosfolipidinis sindromas • Navikai • Mieloproliferacinės ligos • Nutukimas • Širdies nepakankamumas • Arterinė hipertenzija • Lėtinė obstrukcinė plaučių liga Laikini: • Trauma, chirurginis gydymas • Imobilizacija • Nėštumas, pogimdyminis laikotarpis • Geriamieji kontraceptikai • Pakeičiamoji hormonų terapija | Hiperhomocisteinemia Didelis VII, VIII, IX ar XI faktorių kiekis Atsparumas aktyviam C baltymui (nesant Leideno V faktoriaus) Disfibrinogenemija |

jaunystėje, nėštumo metu, taip pat dažnai nustatoma ne būdingų vietų venų trombozė (*v. mesenterica*, *v. jugularis* ir kt.). C ir S baltymų stoka atrasta 1980 metais. Homozigotinis variantas itin retas ir pasireiškia naujagimių *purpura fulminans* ar masyvia venų tromboze.

Antrajai paveldimų VTE rizikos veiksnių grupei priklauso Leideno V faktorius (faktorius V Arg506Gln), protrombinas G20210A. Šios dvi protrombozinės mutacijos atrastos po 1990 metų. Tai „naujieji“ VTE rizikos veiksniai, jiems būdingas „prokoaguliacinės funkcijos įgijimas“. Mutavęs Leideno V faktorius yra lėčiau inaktyvinamas aktyvaus C baltymo, taip didėja trombino gamyba. Leideno V faktorius nustatomas 2–15 proc. sveikų baltosios rasės asmenų. Heterozigotams VTE rizika didėja 5–8 kartus, homozigotams – apie 80 kartų. Protrombino mutacija padidina protrombino antigeno kiekį 30 proc. ir yra susijusi su saikiai didesne GVT rizika (2,8 karto). Pastarosios mutacijos paplitimas yra 2–4 proc. Paveldimi rizikos veiksniai, kurie labiausiai didina VTE riziką, yra svarbiausi ir kliniškai.

Nėra vienos nuomonės, kada ir kuriuos asmenis reikėtų tirti dėl paveldimos trombofilijos. Atvejai, kada šiuos tyrimus atlikti būtina, pateikti 2 lentelėje. Šiuo metu genetiniai tyrimai sukurti tik dviem mutacijoms tirti: Leideno V faktoriui ir protrombinui G20210A. Visų ligonių, pirmą kartą patyrusių VTE, tirti nereikėtų, nes paveldimos trombofilijos nustatymas neturi įtakos VTE gydymui. Daugeliu atvejų pradinis ūminės VTE gydymas nesiskiria (išskyrus masyvią PATE). Tik tam tikrais atvejais (stokojant antitrombino) gydymui netinka heparinas, nes šiuo atveju jis nėra veiksmingas. Iki šiol nėra bendros nuomonės, ar nuo paveldimo rizikos veiksnio buvimo priklauso antrinės profilaktikos netiesioginio veikimo antikoagulantais trukmė.

ĮGYTI VENŲ TROMBOEMBOLIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI

Sergamumas VTE didėja senėjant, kartu daugėjant įvairių ligų (navikai, išeminė širdies liga ir kt.). 3 lente-

2 lentelė. REKOMENDACIJOS DĖL PAVELDIMOS TROMBOFILIJOS TYRIMŲ

I. Tyrimai rekomenduojami ligoniams, kai yra:

- šeiminė venų tromboembolijos anamnezė;
- pasikartojanti venų tromboembolija;
- idiopatinė venų tromboembolija;
- netipiškų vietų trombozė (cerebrinių sinusų, *v. mesenterica*, *v. portae* ar kt.);
- venų tromboembolija iki 50 metų;
- venų tromboembolija nėštumo metu, vartojant estrogenus arba keliaujant;
- venų tromboembolija, susijusi su arterine tromboze ar persileidimais;
- varfarino sukelta odos nekrozė;
- naujagimių *purpura fulminans*.

II. Nuomonė dėl tyrimų prieštaringa šiais atvejais:

- jaunos rūkančios (iki 50 metų) miokardo infarktu susirgusios moterys;
- vyresni ligoniai (nuo 50 metų), patyrę VTE, nesant vėžio ar intravaskulinio prietaiso;
- pirma VTE, susijusi su tamoksifeno ar selektyviųjų estrogenų receptorių moduliatorių vartojimu;
- esant nepaaiškinamai preeklampsijai, placentos atšokai, vaisiaus augimo sulėtėjimui.

III. Tyrimai gali būti reikalingi:

- besimptomiams šeimos nariams (ypač kai yra šeiminė venų tromboembolijos anamnezė, venų tromboembolija jauname amžiuje);
- besimptomiams šeimos nariams – moterims, kurios yra nėščios ar nori vartoti geriamuosius kontraceptikus, ar ketina pastoti.

IV. Tyrimai nerekomenduojami:

- populiacijos patikrai;
- rutiniškai prieš pradėdant vartoti geriamuosius kontraceptikus hormonų pakeičiamuosius preparatus ar selektyviuosius estrogenų receptorių moduliatorius arba juos vartojant;
- kaip prenatalinis, naujagimių pradinis ar rutininis mėginys besimptomiams vaikams;
- rutiniškai esant arterijų trombozei (išskyrus jauniems, kai susergama nesant aterosklerozės).

lėje pateikta GVT rizika netaikant profilaktikos įvairių klinikinių situacijų atveju.

Didžiausia GVT rizika netaikant profilaktikos yra po klubo sąnario protezavimo operacijos: blauzdos GVT rizika – 40–80 proc., šlaunies GVT rizika – 10–20 proc., kliniškai reikšmingos PATE – 4–40 proc., mirtinos PATE – 0,2–5 proc. atvejų. Net ketvirtadalis visų PATE po operacijų įvyksta iš ligoninės išrašytiems ligoniams.

Nepriklausomi VTE rizikos veiksniai yra šie: operacija, trauma, gulėjimas ligoninėje ar gyvenimas slaugos namuose, aktyvus vėžys, gydomas chemoterapija ar ne, centrinės venos kateteris ar transveninis širdies stimulatorius, buvusi paviršinių venų trombozė, varikozinės venos, neurologinė liga su galūnių pareze. Esant lėtinei kepenų ligai, VTE rizika mažėja (4 lentelė).

Nėščiosioms VTE rizika padidėja 5 kartus. 75 proc. atvejų GVT būna prieš gimdymą, o 66 proc. visų PATE –

3 lentelė. GILIŲJŲ VENŲ TROMBOZĖS RIZIKA NETAIKANT PROFILAKTIKOS

| Ligoniai | Giliųjų venų trombozės dažnumas |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| Vidaus ligos | 10–20 proc. |
| Bendroji chirurgija | 15–40 proc. |
| Didelė ginekologinė chirurgija | 15–40 proc. |
| Didelė urologinė chirurgija | 15–40 proc. |
| Neurochirurgija | 15–40 proc. |
| Insultas | 20–50 proc. |
| Klubo ar kelio sąnario artroplastika | 40–60 proc. |
| Šlaunikaulio lūžis | 40–60 proc. |
| Didelė trauma | 40–80 proc. |
| Stuburo smegenų trauma | 60–80 proc. |
| Intensyvios terapijos ligoniai | 10–80 proc. |

po gimdymo. Geriamieji kontraceptikai (ypač trečios kartos) didina VTE riziką iki 1–2 atvejų 10 tūkst. gyventojų per metus. Ši rizika dar labiau padidėja, kai yra atsparumas aktyviam C baltymui.

Rūkytas taip pat yra nepriklausomas VTE rizikos veiksnys. Autopsijų duomenimis, VTE nustatoma iki 50 proc. vėžiu sirgusių ligonių. Sergant aktyviu vėžiu, ne stacionare PATE įvyksta 20 proc. ligonių. Diagnozavus idiopatinę PATE, 10 proc. ligonių per 2 metus nustatomas vėžys. Operuojamo vėžio VTE rizika atitinka ortopedinės operacijos riziką.

Kiti VTE rizikos veiksniai: heparino sukelta trombocitopenija, mieloproliferacinės ligos, nefrozinis sindromas, obliteracinis trombangitas, diseminuota intravazalinė koaguliacija, sisteminė raudonoji vilkligė, žarnų uždegimo ligos, hiperhomocisteinemia, homocisteinurija.

Visos įgytos (antrinės) trombofilijos grupuojamos į tris grupes:

1. Koaguliacijos ir fibrinolizės sutrikimai (piktybiniai augliai, ilgalaikis geriamųjų kontraceptikų vartojimas, nėštumas, infekcinės ligos ir kt.).
2. Būklės, sąlygojančios kraujo sąstovį venose (ilgalaikė imobilizacija, vyresnis amžius, operacijos, pirminė ir antrinė eritrocitozė ir kt.).
3. Būklės, sustiprinančios trombocitų agregacines savybes (hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkytas ir kt.).

THE RISK FACTORS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

SKAIDRIUS MILIAUSKAS, MARIUS ŽEMAITIS, RAIMUNDAS SAKALAIUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: venous thromboembolism, pulmonary thromboembolism, risk factors, thrombophilia.

Summary. Literary review concerning the aquired and inherited risk factors of venous thromboembolism have been presented. Etiopathogenesis, diagnosis and screening of inherited thrombophilia have been discussed.

4 lentelė. NEPRIKLAUSOMI VTE RIZIKOS VEIKSNIAI

| Charakteristika | Šansų santykis | 95 proc. pasikliautinis intervalas |
|---|----------------|------------------------------------|
| Ką tik operuoti stacionaro ligoniai | 21,72 | 9,44–49,93 |
| Neoperuoti stacionaro ligoniai | 7,98 | 4,49–14,18 |
| Trauma | 12,69 | 4,06–39,66 |
| Vėžys, gydomas chemoterapija | 6,53 | 2,11–20,23 |
| Vėžys, negydomas chemoterapija | 4,05 | 1,93–8,52 |
| Centrinės venos kateteris ar transveninis širdies stimulatorius | 5,55 | 1,57–19,58 |
| Paviršinių venų trombozė | 4,32 | 1,76–10,61 |
| Neurologinė liga su galūnių pareze | 3,04 | 1,25–7,38 |
| Sunki kepenų liga | 0,10 | 0,01–0,71 |

LITERATŪRA

1. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006;4:734-742
2. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-2264.
3. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-462.
4. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203-205.
5. Leizorovicz A, Turpie AGG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis: the SMART Study. *J Thromb Haemost* 2005;3:28-34.
6. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-593.
7. Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1985;72:105-108.
8. Francis CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007;356:1438-1444. [Erratum, *N Engl J Med* 2007;357:203.]
9. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003;21:374-376.
10. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost* 1992;18:353-372.
11. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-1508.
12. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:1-12.
13. Elliott CG, Goldhaber SZ, Jensen RL. Delays in diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Chest* 2005;128:3372-3376.
14. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
15. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
16. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
17. Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-179.
18. Kruip MJ, Söhne M, Nijkeuter M, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006;260:459-466.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 36).