

УДК 616.131-005.6/.7-085

НЕТЯЖЕНКО В.З., ПЛЕНОВА О.М., ГАВРИЛЮК О.П., ТАРАНЧУК В.В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Визначення та епідеміологія ТЕЛА

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) та одна з найбільш загрозливих її форм — **тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА)** — залишаються складними та не завжди своєчасно розпізнаними станами, а до проблеми їх розвитку, лікування та профілактики вже упродовж півтора століття прикута пильна увага дослідників та клініцистів. ТЕЛА займає третє місце серед причин смерті і є частою причиною госпіталізації, смертності, інвалідності. Помилки, що виникають при встановленні діагнозу ТЕЛА, є скоріше правилом, ніж винятком. Зазвичай це пов'язано з тяжкістю виявлення ТЕЛА на тлі загострень основної патології (ІХС, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок, захворювань легень тощо), поліморфного розвитку клінічних синдромів, а в ряді випадків — атипового її перебігу.

Щорічно від ТЕЛА помирає 0,1 % населення земної кулі. Вірогідна частота ТЕЛА в Україні становить приблизно 50 тис. випадків на рік, в тому числі з летальним наслідком — близько 10 тис. За даними патологоанатомічних досліджень, навіть при масивній ТЕЛА правильний діагноз встановлюється лише у 30 % хворих. При цьому в 70 % пацієнтів смерть настає впродовж першої години захворювання після виникнення симптомів ТЕЛА внаслідок неадекватної лікування. У той же час адекватна антикоагулянтна терапія дозволяє знизити летальність при ТЕЛА на 6–8 %.

Традиційно терміном «ТЕЛА» позначають часткову або повну оклюзію легеневого стовбура чи гілок легеневої артерії тромботичними масами, які формуються у венах великого кола кровообігу або правих відділах серця з подальшим занесенням тромбу з током крові до легеневої артерії.

Більшість випадків ТЕЛА виникає в терапевтичних стаціонарах (70–80 %). Серед пацієнтів терапевтичного профілю найбільш часто ТЕЛА розвивається при інфаркті міокарда (22 %), інсульті (56 %), гострих терапевтичних захворюваннях (16 %), новоутвореннях (15 %), в осіб літнього віку (9 %).

Етіологія та патогенез ВТЕ

Найчастіше причиною розвитку ТЕЛА є тромбоз у системі нижньої порожнистої вени, що вважається джерелом емболії легеневих судин майже у 85 % випадків. Система верхньої порожнистої вени ви-

ступає в цій ролі лише в 0,4–0,7 % хворих, на частку правих відділів серця припадає не більше 11 % всіх випадків ТЕЛА. Слід зазначити, що хоча щорічна частота виникнення тромбозу глибоких вен гомілки становить 100 випадків на 100 тис. населення, найнебезпечнішим з огляду на ймовірність виникнення ВТЕ вважається тромбоз глибоких вен клубово-стегнового сегменту нижніх кінцівок, що ускладнюється ТЕЛА майже в половині випадків, тоді як тромбоз глибоких вен гомілки — менше ніж у 5 %.

Останнім часом з'явилися повідомлення про збільшення частоти емболій легеневих судин із басейну верхньої порожнистої вени (до 3,5 %), що пов'язують з активнішим застосуванням венозних катетерів та інших інвазивних процедур. При цьому тромбофлебіти поверхневих вен майже ніколи не ускладнюються ТЕЛА.

Розміри тромбоемболів визначають їх локалізацію в гілках легеневої артерії, зазвичай вони фіксуються в місцях біфуркації судин. За даними різних авторів, емболізація стовбура та головних розгалужень легеневої артерії має місце у 50 % випадків, сегментарних гілок — у 22 %, дрібних — у 30 % хворих. Як правило, ізольоване ураження судин правої легені зустрічається вдвічі частіше, ніж лівої (20 проти 10 %), при цьому втягування в патологічний процес нижніх часток відбувається в 4 рази частіше.

Найбільшу загрозу становлять так звані флотуючі тромби, які мають єдину точку фіксації в дистальному відділі, а довжина їх часто сягає 15–20 см і більше. Потенційно небезпечною у таких тромбів стає верхівка (голівка) тромботичної маси, яка може відокремитись і викликати емболізацію. Розташування голівки над венозним клапаном ускладнює ситуацію, оскільки за такого положення збільшується ймовірність її відриву (рис. 1).

Важливо зазначити, що за наявності флотуючого тромбу клінічні прояви можуть бути відсутніми, оскільки зберігається рух крові по судині. Це вказує на особливу небезпеку подібного типу тромбів, які асоціюються з 70 % випадків ТЕЛА.

© Нетяженко В.З., Пленова О.М., Гаврилюк О.П., Таранчук В.В., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

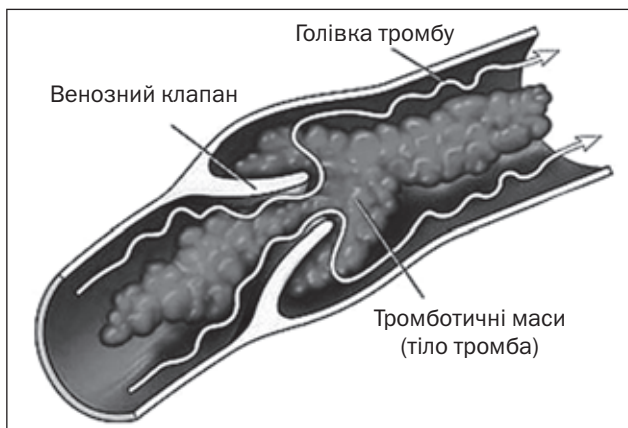


Рисунок 1. Схема будови тромбу у венозній судині (найбільш уразливою щодо відриву в даній ситуації є головка тромбу, відокремлення якої може потенціюватись рухом стулок клапану)

Схильність до тромбоутворення, формування і прогресування тромбозу пов'язують із взаємодією та взаємообумовленістю компонентів відомої тріади факторів. Класична тріада Рудольфа Вірхова, описана ним ще у 1856 році як основна причина внутрішньосудинного тромбоутворення, залишається актуальною і на сьогодні. Традиційно до неї належать: 1) пошкодження судинної стінки; 2) уповільнення кровотоку в місці ураження судини (венозний стаз); 3) підвищення активності згортувальної системи крові (гіперкоагуляція). Провівши 11 автопсій після фатальної емболії легеневої артерії, Р. Вірхов виявив джерело емболів в ілеофеморальних венах, унаслідок цього отримала потужний імпульс проблема вивчення венозних тромбозів.

Але слід пам'ятати, що існує певна відмінність між механізмами тромбоутворення в різних відділах судинного русла. Так, при виникненні артеріального тромбозу основне значення відіграє ушкодження судинної стінки, тоді як при венозному тромбозі — стаз та пригнічення антикоагулянтної і фібринолітичної активності крові. Відомо, що частота ви-

явлення дефіциту компонентів протизгортувальної системи (антитромбіну III, протеїнів С та S) у хворих із венозними тромбозами становить 5–10 %, а доказів про зв'язок дефіциту цих компонентів із розвитком артеріального тромбозу остаточно не отримано.

Останнім часом коагуляційним факторам ризику венозних тромбозів, і зокрема ТЕЛА, приділяють велике значення. Практично всі вони належать до первинних факторів ризику ТЕЛА (табл. 1), тобто характеризуються тривалою (а частіше — пожиттєвою) персистенцією, що створює постійну загрозу виникнення ускладнень.

Порушення в системі гемостазу, яким властива підвищена схильність до появи та рецидивування тромбозів, носить назву тромбофілії. Подібні стани можуть довгий час не ускладнюватись тромботичними проявами. Але при дії провокуючого фактора ризик тромбозу у пацієнтів із спадковою тромбофілією збільшується у десятки разів.

Останнім часом велика увага приділяється визначенню генетичних форм тромбофілії. Виявлення поліморфізму та мутації генів, що кодують певні фактори згортальної системи, відкрило новий напрям у розумінні частоти та ймовірності виникнення тромбоемболічних ускладнень. При цьому слід зазначити, що рідкісні генетичні дефекти, що спостерігаються в популяції з частотою < 1 %, зазвичай позначають як мутації генів (прикладом може виступати дефіцит протеїну С, поширеність якого становить 1 : 10,000–15,000); про поліморфізм ідеться, коли генетичні дефекти носять більш загальний характер та зустрічаються більше ніж у 1 % представників популяції (приклад — мутація фактора V Лейдена у 5–8 % гетерозигот).

Встановлено певний перелік генів-кандидатів, що є відповідальними за схильність до тромбозів. Узагальнені дані щодо таких генів наведені в табл. 2.

Однією з найбільш поширених спадкових тромбофілій вважається так звана лейденівська мутація,

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку ТЕЛА

Первинні (так звані тромбофілії)	Вторинні
Точно встановлені причини тромбофілії	Інсульт, постінсультні парези, паралічі
Дефіцит антитромбіну III	Травми, переломи
Дефіцит протеїну S	Наявність катетера в центральній вені
Дефіцит протеїну C	Літній вік
Лейденівська мутація (фактора V)	Хронічна венозна недостатність
Мутація 20210 A протромбіну	Куріння понад 35 цигарок на добу
Вірогідні причини тромбофілії	Вагітність
Дисфібриногенемія	Підвищення в'язкості крові
Поліморфізм інгібітору активатора плазміногену	Гепарин-індукована тромбоцитопенія
Порушення в системі тромбомодуліну	Хірургічні втручання
Дефіцит плазміногену	Імобілізація
Дефіцит фактора XII	Серцева недостатність
Гіпергомоцистеїнемія	Злоякісні новоутворення
Антифосфоліпідний синдром	Ожиріння, цукровий діабет
	Застосування пероральних контрацептивів
	Нефротичний синдром

що призводить до резистентності фактора V згор-
тання крові до активованого протейну С — одно-
го з потужних антикоагулянтів організму людини.
Вперше ця мутація була виявлена й описана гру-
пою вчених у 1993 р. під керівництвом В. Dahlback
у м. Лейден (Нідерланди), звідки й отримала свою
назву. У нормі фактор V інактивується шляхом
розщеплення на окремі фрагменти в 306-му, 506-
му та ін. локусах. Таким чином, у здорових людей
не виникає підвищення концентрації фактора V в
сироватці крові та, відповідно, умов для активації
тромбоутворення. При лейденівській мутації в по-
зиції 1691-го гена, який кодує синтез фактора V, від-
бувається заміна аденіну на глутамін, а в 506-й по-
зиції — заміна аргініну на глутамін (506Arg → Glu).
При таких змінах фактор V не розщеплюється фізі-
ологічним антикоагулянтом протейном С в позиції
506, а стає стійким до його дії. Відомі й інші мутації
гена фактора V: Arg306Thr (Кембридж), Arg306Gln
(Гонконг), мутація HR2. Лейденівська мутація має
найбільше клінічне значення, якщо брати до уваги
високу її поширеність.

Цікаво, що поширеність мутації Leiden має ет-
нічні особливості. Так, у європейській популяції
вона спостерігається у 5 % осіб, а в популяції аф-
роамериканців — лише в 1,2 %. Вважається, що
початкова мутація відбулася саме в центральноєв-
ропейських країнах, звідки поширилась на захід;
і сьогодні найбільша частота цього генетичного
дефекту реєструється в Греції — у 7 % населення.
Цікаво, що в жодній із 1600 досліджених хромосом
мешканців Південно-Східної Азії та Африки поді-
бної мутації знайдено не було.

Наявність лейденівської мутації підвищує ризик
венозного тромбозу у гетерозигот (осіб з одним по-
шкодженим геном) у 3–8 разів, тоді як гомозиготне
носіїство обумовлює збільшення ризику, за даними
різних дослідників, у 30–140 разів. Натепер чітко
встановлено, що мутація фактора V Leiden є осо-
бливо актуальною для жінок дітородного віку: за її
наявності навіть у гетерозигот застосування перо-
ральних контрацептивів підвищує ймовірність роз-
витку ВТЕ в 30 разів.

Ряд проведених в останнє десятиріччя клінічних
досліджень, у яких узяли участь понад 3 тисячі осіб,
показав збільшення ризику повторних ВТЕ за наяв-
ності мутації фактора V Leiden (рис. 2).

Другим за поширеністю та клінічною значу-
щистю генетичним дефектом системи згортання
слід вважати мутацію протромбіну, при якій у
20210-му локусі відбувається заміна G & A. Поді-
бна аномалія зустрічається у 2 % популяції (гете-
розигот) та є більш поширеною патологією, ніж
дефіцит протейнів S, C та антитромбіну III разом
узятих. За наявності такої мутації ймовірність
тромбозів глибоких вен та ТЕЛА збільшувалась у
2 рази (рис. 3).

Дані щодо поширеності таких аномалій в Україні
з'явилися лише в останні роки. Дослідження, про-
ведені в Інституті молекулярної біології та генети-
ки НАН України П. Татарським та співавт. (2010),
дозволили встановити, що серед гетерозигот лей-
денівська мутації зустрічається в 3,5 % української
популяції, що відповідає середньоєвропейським
показникам, а мутація протромбіну спостерігається
частіше, ніж у Європі, — у 3 % осіб.

Таблиця 2. Гени схильності до тромбозу

Ген-кандидат, що викликає схильність до тромбозу	Поліморфізм
Фактор II (протромбін)	G20210A (rs1799963)
Фактор I (фібриноген)	G-455A
Фактор V	G1691A (лейденівська) rs6025, K858R (rs4524)
Фактор VII	Arg353Gln
Фактор XII (Хагемана)	C46T
GP Ia (тромбоцитарний глікопротеїн Ia)	C807T
GP IIIa (тромбоцитарний глікопротеїн IIIa)	Leu33Pro (rs5918)
PAI-1	675 4G/5G
GP IV (тромбоцитарний рецептор до колагену)	rs1613662
Фактор XIII (субодиниця A)	rs3024409
Антитромбін III (SERPINC1)	rs2227589
Протеаза, що активує фактор VII	rs6585234
Фактор XI	rs2289252, rs2036914
Рецептор до уростінази	rs344782
Протеїн С	rs5937
γ-ланцюг фібриногену	10034C/T
Фактор IX	rs6048
МТГФР*	A1298C, C677T

Примітка: * — метилтетрагідрофталатредуктаза (каталізує перетворення фолієвої кислоти в активну форму, що бере участь у синтезі метіоніну, відповідального за видалення надлишку гомоцистеїну).

Більш рідкісними мутаціями вважаються дефіцит таких природних антикоагулянтів, як протеїни C/S (частота 0,03–0,12 %) та антитромбін III (1 : 2000–1 : 10,000). Цікаво, що найбільш частою причиною розвитку венозних тромбозів є порушення саме механізмів функціонування системи протеїну C (не тільки вроджені, але й набуті). Ця система бере активну участь у регуляції гемостазу, причому як у процесах згортання крові, так і в процесі фібринолізу. Як і більшість факторів протизгортувальної системи, протеїн C та його неферментативний кофактор протеїн S є вітаміно-К-залежними та синтезуються в печінці. Антикоагулянтна дія протеїну C спрямована на інактивацію факторів згортання VIIIa і Va. Проте відомо, що активна форма протеїну C здатна зв'язуватись з інгібітором тканинного активатора плазміногену, пригнічуючи його дію

та активуючи в такий спосіб фібриноліз. Стійкий дефіцит указаних компонентів антикоагулянтної системи, обумовлений мутаціями генів, пожиттєво підвищує не тільки ризик виникнення венозних тромбозів та ВТЕ, але й може спричинити неефективність проведення гепаринотерапії (у випадку значного дефіциту антитромбіну III).

Велика увага приділяється останнім часом такому фактору ризику ВТЕ, як гіпергомоцистемія — підвищення в крові вмісту амінокислоти гомоцистеїну, яка не входить до структури білка, а є проміжним продуктом обміну метіоніну. І хоча гомоцистеїн не є компонентом згортувальної системи крові, його вплив на процеси тромбоутворення вважається незаперечним. Навіть у невеликих концентраціях гомоцистеїн має виражену цитотоксичну дію щодо ендотелію, здатен інгібувати

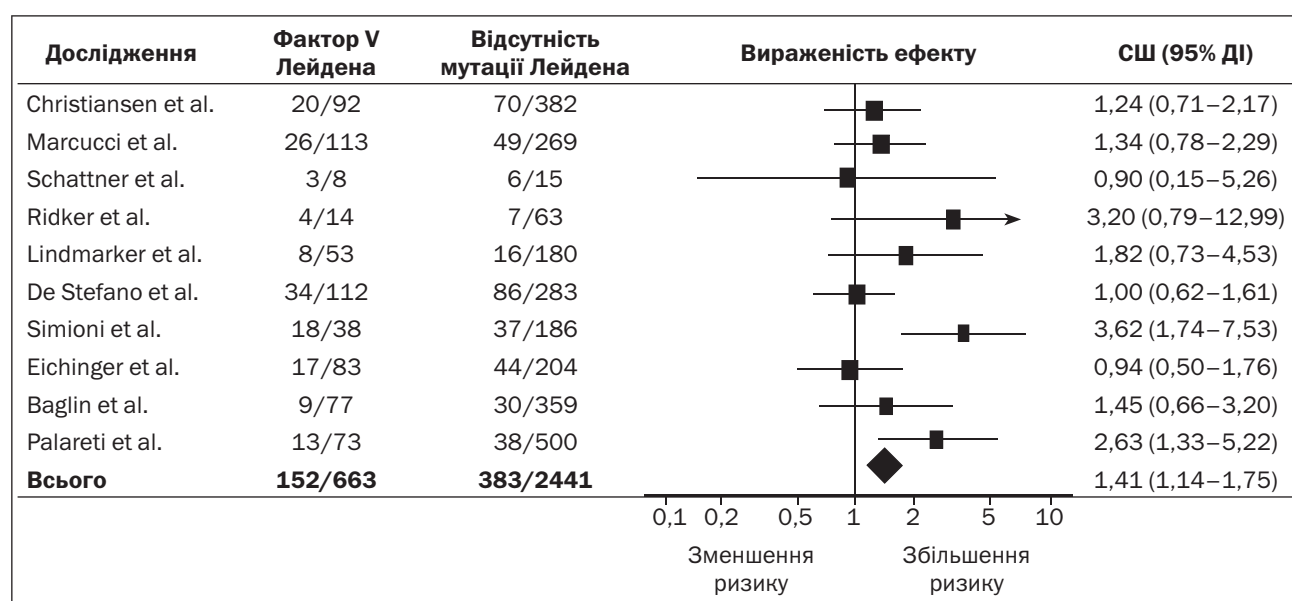


Рисунок 2. Вплив мутації фактора V на частоту рецидивів ВТЕ. 10 досліджень, які включили 3104 пацієнти з першим епізодом ВТЕ (за матеріалами систематичного огляду G.J. Hankey, 2006)

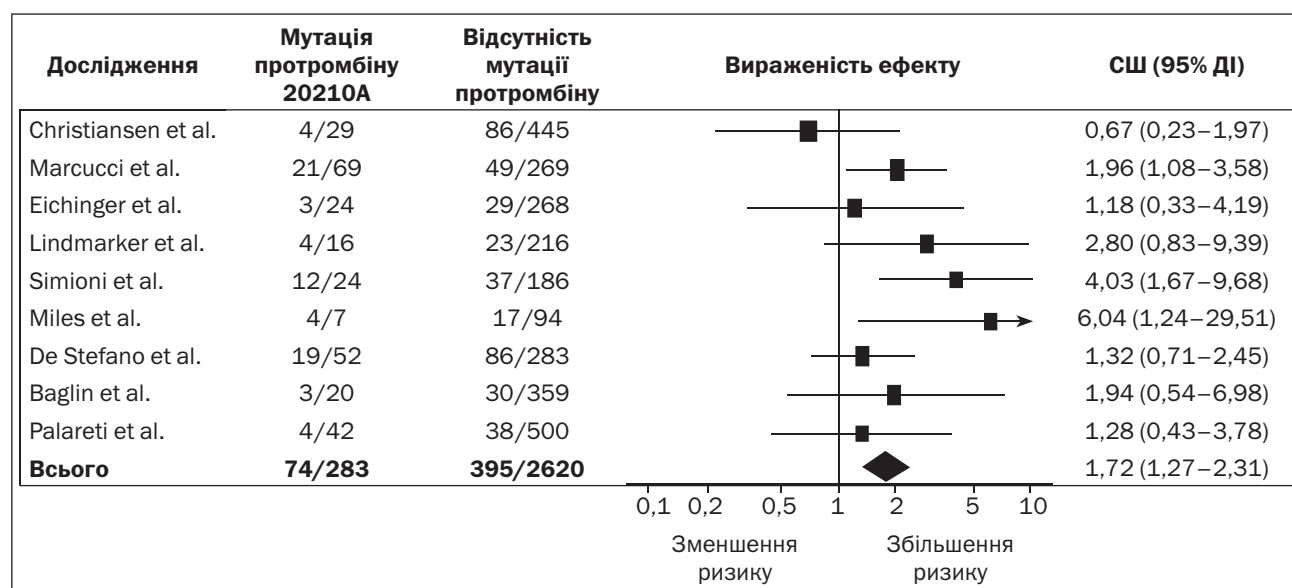


Рисунок 3. Вплив мутації протромбіну G20210A на частоту рецидивів ВТЕ. 9 досліджень, що включили 2903 пацієнти з першим епізодом ВТЕ (за матеріалами систематичного огляду G.J. Hankey, 2006)

циклооксигеназу активність в ендотеліоцитах, у результаті чого зменшується продукція простагліну і в той же час посилюється продукція тромбоксану A_2 , відповідно підвищується агрегація тромбоцитів. Гіпергомоцистеїнемія супроводжується зростанням продукції тканинного фактора, зниженням активності антикоагулянтів і тканинного активатора плазміногену. Отже, за таких умов виникають виражені протромботичні зміни, які дозволили вважати гіпергомоцистеїнемію нарівні з гіперфібриногенемією потужними факторами ризику тромбозу.

Гоомцистеїн — нестійка амінокислота, а її вміст у крові дорослої людини не перевищує 9–11 мкмоль/л. Шляхом реметилювання та транссульфування вона швидко перетворюється на метіонін або цистатіон (рис. 4). Оскільки в цих процесах беруть участь вітаміни B_6 , B_{12} та фолієва кислота, їх нестача в організмі може призвести до уповільнення перетворень гоомцистеїну та накопичення його в крові. Ці причини носять, як правило, вторинний характер та можуть усуватись відповідною медикаментозною корекцією.

Більший інтерес становлять генетичні дефекти, пов'язані з мутаціями генів ферментів, що беруть участь у метаболізмі гоомцистеїну. Відомо не мен-

ше 60 мутацій гена ЦБС (позначки на рис. 4). Найбільш частими з них є I283T та G307S. Поширеність їх проявів у різних країнах сильно варіює. На теперішній час описано також 9 різних мутацій МТГФР (рис. 4). Практичне значення мають дві алелі C677-T і A1298C. Перша з них є результатом точкової мутації, при якій у позиції 677 аланін замінений на валін, мутація успадковується за автосомно-рецесивним типом і зустрічається в США та Європі в гомозиготному носійстві у 10–20 % населення, у гетерозиготному — у 40–60 %.

Відомо, що ендотеліальні клітини та окис азоту, що ними продукується, виконують важливу регуляторну роль в обміні гоомцистеїну. За нормальних умов надлишок гоомцистеїну зв'язується в циркуляторному руслі з ендотеліальним NO з утворенням S-нітрогогоомцистеїну, що позбавлений цитотоксичного ефекту та має здатність до вазодилатації та антитромбоцитарної дії. При стійкій гіпергомоцистеїнемії (зокрема, генетично обумовленій) відбувається блокування ендотеліальної NO-синтетази, зменшується вироблення окису азоту та порушується процес утворення S-нітрогогоомцистеїну. Встановлено, що гоомцистеїн має також здатність індукувати активність 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази, що призводить до підвищеного синтезу в клітинах холестерину та його відкладання в місцях пошкодження ендотелію.

Таким чином, гіпергомоцистеїнемія відіграє важливу роль у виникненні не тільки венозних, але й артеріальних тромбозів, зокрема атеротромбозу. Якщо ж узагальнити дані про поширеність розглянутих вище генних мутацій у загальній популяції та у хворих із ВТЕ, то можна отримати дані (рис. 5), що свідчать про велике значення генетичного аспекту у виникненні тромбофілії.

Проте слід пам'ятати, що для реалізації будь-якої генетичної схильності завжди потрібні додаткові (вторинні) фактори ризику (табл. 1). У цьому випадку венозна тромбоемболія завжди розвиватиметься за таким сценарієм (рис. 6).

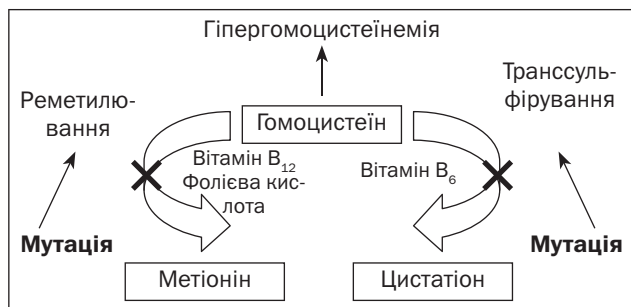


Рисунок 4. Схема метаболізму гоомцистеїну та місця виникнення можливих мутацій, що призводять до гіпергоомцистеїнемії (МТГФР — метилтетрагідрофталатредуктаза, ЦБС — цистатіон-бета-синтетаза)

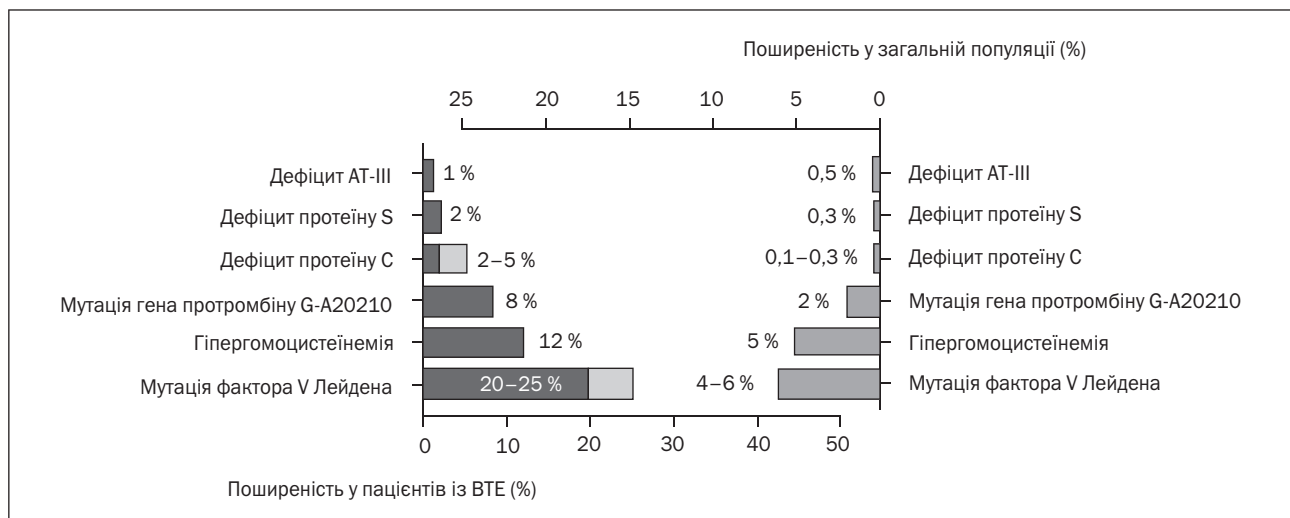


Рисунок 5. Поширеність генних дефектів та їх роль у порушеннях коагуляції в загальній популяції та серед хворих із ВТЕ (адаптовано з С. Kroegel et al., 2007; Н.Р. Kohler, 2010; А.П. Момот, 2010)

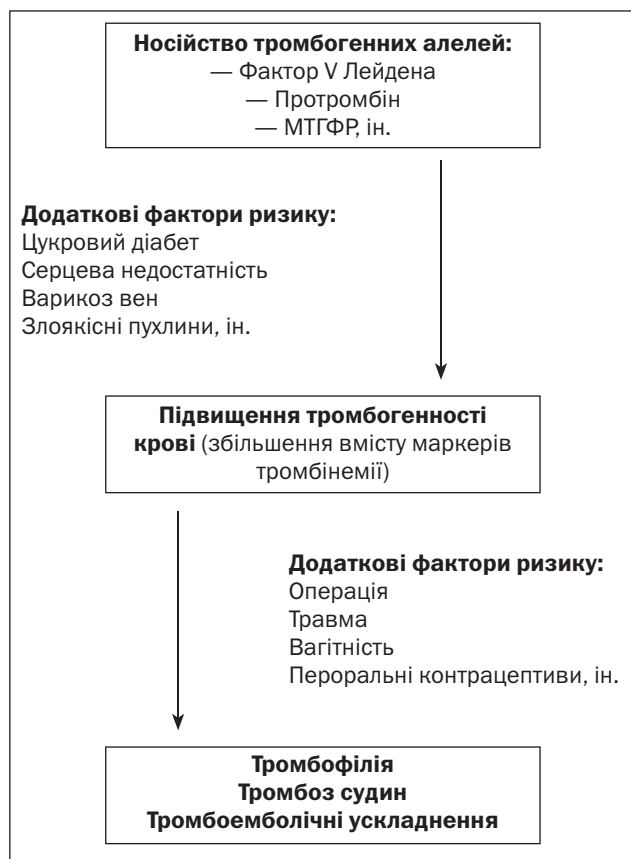


Рисунок 6

Отже, ризик виникнення ВТЕ, зокрема ТЕЛА, завжди є результатом взаємодії та взаємообумовленості великої кількості первинних та вторинних факторів ризику, оцінка та своєчасне виявлення яких допоможуть зупинити цей каскад на початкових етапах, не довівши його до судинної катастрофи та невинних наслідків.

Клінічна значущість вторинних факторів ризику у виникненні ТЕЛА неоднакова. Одна з провідних ролей належить наявності хронічної венозної недостатності, злоякісних новоутворень, переломів довгих трубчастих кісток та тривалій іммобілізації. Крім того, добре відомо, що ризик ТЕЛА збільшується з віком. Останнім часом незалежним фактором ризику визнано куріння. Найбільш переконливими в цьому аспекті виявилися результати дослідження Goldhaber et al., у якому було по-

казано, що ймовірність розвитку ТЕЛА у жінок, які випалювали від 24 до 34 цигарок на день, була в 1,9 раза вищою, а випалювання понад 35 цигарок автоматично збільшувало ризик в 3,3 раза. До набутих неспецифічних факторів ризику належить ожиріння, що призводить до суттєвих порушень у фібринолітичній системі організму. Доведено, що ризик ТЕЛА збільшується навіть при тривалому перебуванні в сидячому положенні, наприклад під час довгого (понад 3 години) авіаперельоту. Серед лікарських засобів найбільшу роль у підвищенні схильності до ВТЕ відіграють пероральні контрацептиви, особливо III покоління, які містять у своєму складі дезогестрел (прогестин) або гестаген; при проведенні гормонозамісної терапії у жінок ризик ускладнень найвищий у перші роки прийому гормональних препаратів. Показано, що вплив прогестерон-умісних ліків на серцево-судинну систему мінімальний при застосуванні синтетичних прогестинів та їх мікронізованих форм. Слід пам'ятати, що до суттєвого підвищення ризику ТЕЛА може призводити декомпенсація серцево-судинної патології із прогресуванням серцевої недостатності до III–IV функціонального класу NYHA. І насамкінець необхідно зазначити, що навіть у людини без будь-яких факторів ризику може виникнути ТЕЛА, у цьому випадку зазвичай діагностують ідіопатичну (або неспровоковану) ТЕЛА. З'являються поодинокі дані про можливість ТЕЛА навіть у новонароджених.

Багато з вищеперерахованих факторів ризику включені до різноманітних шкал підрахунку ймовірності розвитку ТЕЛА. Останнім часом у клінічній практиці все частіше застосовується шкала, запропонована P.S. Wells та M. Rodger в 2000 р. (табл. 3), та Женевська шкала (G. le Gal et al., 2006; табл. 4).

Найбільш поширеною, особливо в країнах американського континенту, є Канадська шкала, розроблена P.S. Wells et al. У ній використовуються три ступені ймовірності (низький, середній та високий) та схема двох категорій (вірогідний та маловірогідний розвиток ТЕЛА). За своїм змістом шкала проста та заснована на швидко зібраній інформації. Однак її ефективність досить варіабельна у зв'язку з таким фактом — альтернативний діагноз менш ймовірний, ніж ТЕЛА.

Таблиця 3. Шкала P.S. Wells для визначення вірогідності розвитку ТЕЛА

Ознака	Бали
Клінічні симптоми тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок	+3
Під час проведення диференціальної діагностики наявність ТЕЛА більш ймовірна, ніж альтернативний діагноз	+3
Тахікардія (ЧСС > 100 за хвилину)	+1,5
Недавня іммобілізація чи хірургічне втручання (упродовж останніх 4 місяців)	+1,5
Тромбоз глибоких вен чи ТЕЛА в анамнезі	+1,5
Кровохаркання	+1
Злоякісні новоутворення	+1

Примітки: ймовірність розвитку ТЕЛА: < 2 балів — низька; 2–6 балів — помірною; > 6 балів — висока ймовірність.

У Європі широко використовується переглянута Женевська шкала (у ній фактори ризику розвитку ТЕЛА розподіляються по балах з обрахунком суми, яка і є свідченням ймовірності розвитку ТЕЛА).

Показовим виявилось порівняння Женевської шкали і шкали P.S. Wells як найбільш прогностично чітких підрахунків ймовірності ТЕЛА. Було показано, що при низькій (6 проти 9 %) і середній (23 проти 26 %) ймовірності розвитку ТЕЛА дані шкали ризику не розрізнялись за прогностичною передбачуваністю. При діагностиці з високою ймовірністю розвитку ТЕЛА Женевська шкала підрахунку перевершила розрахунок шкали P.S. Wells майже в два рази — 49 проти 76 %.

Патогенез розладів гемодинаміки та дихання при ТЕЛА

Клінічні прояви ТЕЛА обумовлені розвитком двох взаємопов'язаних процесів: механічної обструкції легеневого судинного русла та гуморальних порушень, які виникають унаслідок вивільнення біологічно активних субстанцій (рис. 7).

Перший механізм («механічна» обструкція) викликаний повною чи частковою оклюзією гілок легеневої артерії, що, у свою чергу, призводить до респіраторних і гемодинамічних змін. Велика обструкція судинного русла легень тромбоемболом (зменшення загальної площі просвіту артеріального русла на 40–50 %, що відповідає включенню в патологічний процес 2–3 гілок легеневої артерії) збільшує загальний легеневий судинний опір. У хворих без попередніх уражень серця та легень тиск у легеневій артерії починає зростати при обструкції понад 25 % легеневого судинного русла. Проте, з врахуванням значної резервної ємності малого кола кровообігу, виражена легенева гіпертензія з'являється лише у випадках перекриття понад 50 % загальної площі легеневих судин. У випадках оклюзії > 60 % загального просвіту правий шлуночок втрачає здатність ефективно здійснювати насосну функцію, що призводить до швидкої його дилатації та може супроводжуватись розвитком

відносної недостатності тристулкового клапана. При цьому домінують ознаки правошлуночкової недостатності, що в першу чергу проявляються набуханням шийних вен та гепатомегалією.

Однак значна легенева гіпертензія, перешкоджаючи викиду крові з правого шлуночка, зменшує наповнення лівого шлуночка і, відповідно, знижує хвилинний об'єм крові та викликає зниження артеріального тиску. Разом із тим унаслідок анатомічної взаємодії відділів серця при перевантаженні правого шлуночка міжшлуночкова перегородка зміщується в бік порожнини лівого шлуночка, що ще більше погіршує його діастолічне кровонаповнення та насосну функцію.

За даними різних авторів, при обтурації легеневих судин на 25–30 % просвіту тиск у легеневій артерії підвищується до 30–40 мм рт.ст., але загальний кровообіг залишається в нормі, при оклюзії на 50 % і більше відмічається зменшення легеневого кровообігу і серцевого викиду, при оклюзії 85 % легеневої артерії кровообіг у малому колі практично припиняється і настає смерть.

Крім того, розвиток легеневої гіпертензії супроводжується відкриттям бронхолегеневих шунтів і збільшенням скидання крові справа наліво. Виникає при цьому артеріальна гіпоксемія та гіперкапнія може посилюватися скиданням крові справа наліво ще й на рівні передсердь через овальне вікно в результаті підвищення тиску в правому шлуночку й передсерді.

У результаті оклюзії легеневої артерії з'являються ділянки легень, що не перфузуються, але вентилуються — так званий мертвий простір, що призводить до збільшення вентиляційно-перфузійного співвідношення > 1 (у нормі має коливатись близько 1). Респіраторні відділи легень спадаються, одночасно знижується синтез альвеолярного сурфактанту, що посилює ателектаз легеневої тканини. Вказані процеси спостерігаються вже на 1–2-й годині після припинення легеневого кровообігу, а максимально проявляються на 2-гу добу ТЕЛА.

Таблиця 4. Женевська шкала підрахунку клінічної ймовірності ТЕЛА (перегляд ЄКТ, 2008 р.)

Показник	Бали
Вік понад 70 років	+1
Попередня ТЕЛА чи тромбоз глибоких вен в анамнезі	+3
Хірургічні втручання (під загальною анестезією) або травма нижніх кінцівок упродовж попереднього місяця	+2
Активне злоякісне новоутворення	+2
Кровохаркання	+2
Частота серцевих скорочень:	
≥ 75–94/хв	+3
≥ 94/хв	+5
Односторонній біль у нижній кінцівці	+3
Біль при пальпації за ходом глибоких вен, однобічний набряк нижньої кінцівки	+4

Примітки: при сумі 0–3 балів визначається низька клінічна ймовірність ТЕЛА; 4–10 балів — проміжна; > 11 балів — висока ймовірність.

Але завжди слід пам'ятати не тільки про механічне перекриття просвіту легеневих судин, необхідно враховувати реакцію легень і системи кровообігу на сам ембол і вивільнення тромбоцитами, що його покривають, біологічно активних речовин — серотоніну, гістаміну, тромбоксану, простагландину, ейкозаноїдів. Вказані речовини викликають генералізований артеріолоспазм у судинах малого кола кровообігу й колапс судин великого кола. Реакцією на їх дію є бронхоспазм (рефлекс Ейлера — Лільє-странда) та, як наслідок, дихальна недостатність за обструктивним типом.

Слід зазначити, що дія гуморальних факторів не залежить від об'єму емболічної оклюзії легеневих судин, тому обструкція менш ніж 50 % судинного русла часто може призвести до виражених порушень гемодинаміки внаслідок розвитку тяжкої легеневої вазоконстрикції.

Проте тромбоемболи в судинному руслі піддаються лізису й організації, що починається з перших днів захворювання і триває в середньому 10–14 діб. З відновленням капілярного кровотоку відбувається збільшення продукції сурфактанту і зворотній розвиток у легеневій тканині. За даними клінічно-морфологічних досліджень, малі емболи здатні до більш швидкого лізису і у людей віком до 40 років можуть повністю або майже повністю розчинятися упродовж 3 місяців. Проте в осіб старших за 60 років повний лізис практично

не спостерігається. У ряді випадків постемболічна обструкція легеневої артерії зберігається тривалий час, що обумовлено рецидивуючим характером захворювання, недостатністю фібринолітичних механізмів або сполучнотканинною організацією тромбоембола після його потрапляння у легеневе русло.

Клініка ТЕЛА та підходи до класифікації

Клінічна картина ТЕЛА визначається кількістю та калібром обтурованих легеневих судин, темпами розвитку емболічного процесу та ступенем виниклих при цьому гемодинамічних розладів. У більшості випадків має місце множинна оклюзія кількох гілок легеневої артерії різного калібру, часто — двобічна (немасивна ТЕЛА). Менш часто розвивається масивна тромбоемболія головних розгалужень або стовбура легеневої артерії. При субмасивній ТЕЛА емболізуються часткові та сегментарні гілки легеневої артерії.

Отже, при класифікації ТЕЛА і досі значно поширений поділ на такі клінічно-анатомічні варіанти залежно від локалізації емболічного процесу та ступеня обструкції судин:

1. Надмасивна (головних гілок — обсяг обструкції становить 75–100 %).
2. Масивна (головних гілок — 50–75 %).
3. Немасивна (середніх гілок — 15–50 %).

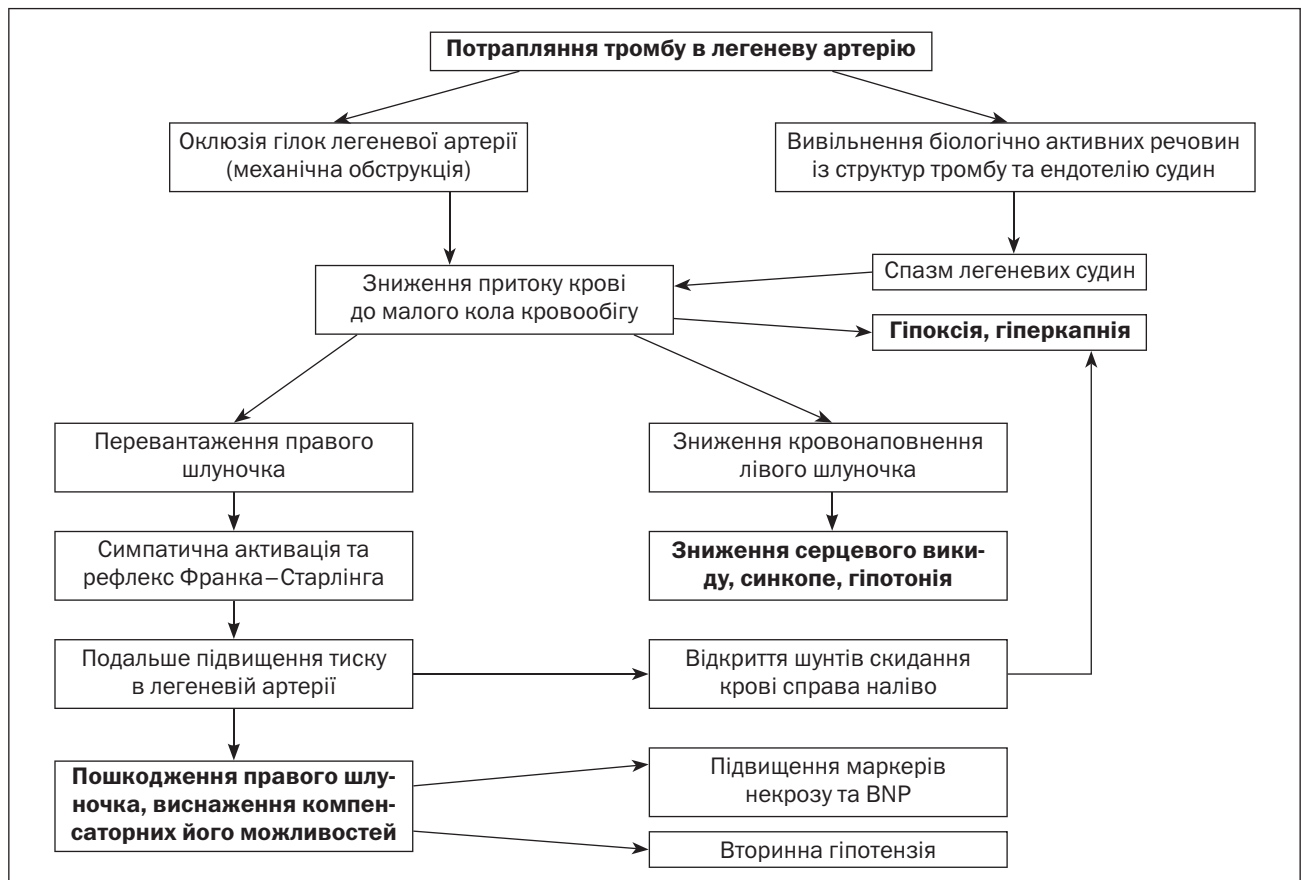


Рисунок 7. Основні гемодинамічні зміни при ТЕЛА
(адаптовано з Рекомендацій ЄКТ із діагностики та лікування ТЕЛА, 2008)

4. Дрібних гілок (менше 15 %).

Європейське товариство кардіологів у Рекомендаціях 2000 р. також пропонувало розрізняти такі види ТЕЛА:

- масивна (характеризується шоком, гіпотензією);
- субмасивна (перебігає з ознаками дисфункції правого шлуночка);
- немасивна (без виражених ознак правошлуночкової недостатності).

Однак у Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування ТЕЛА 2008 р. терміни «масивна», «субмасивна» та «немасивна» ТЕЛА визнані не зовсім коректними або навіть такими, що «вводять в оману». Автори документа запропонували використовувати стратифікацію хворих на групи високого та невисокого ризику, а серед останніх виділяти підгрупи помірного та низького ризику. До високого ризику віднесений ризик ранньої смерті (смерті у стаціонарі або упродовж 30 діб після ТЕЛА), що перевищує 15 %, до помірного — до 15 %, низького — менше 1 %. Для визначення ризику рекомендується орієнтуватись на три групи маркерів — клінічні, ознаки дисфункції правого шлуночка (за даними інструментальних та лабораторних методів обстеження) та маркери ушкодження міокарда (в основному кардіальні тропоніни Т та І).

У багатьох дослідженнях показано, що приблизно в 90 % випадків симптоматичні ТЕЛА маніфестують задишкою, болем у грудній клітці або синкопе. При цьому перелік основних симптомів у порядку зменшення частоти їх виникнення зазвичай може бути представлений таким чином (табл. 5).

Слід зазначити, що повний симптомокомплекс спостерігається не більше ніж у 16 % хворих із ТЕЛА. Як видно з табл. 5, клінічні ознаки ТЕЛА неспецифічні, вони спостерігаються й при інших серцево-судинних і легневих захворюваннях. Головна їх відмінність — гострий поча-

ток, відсутність іншої видимої причини розвитку (пневмонія, інфаркт міокарда, серцева недостатність та ін.). Слід звертати особливу увагу на той фактор, що посилення диспное (задишки) у пацієнтів, які мають супутню патологію серця і/або легень, може бути єдиним проявом розвитку ТЕЛА. Відсутність таких симптомів, як задишка, тахіпное, тахікардія, біль в грудній клітці, ставить під сумнів діагноз ТЕЛА. Часто відмічається невідповідність між розмірами ТЕЛА та її клінічними ознаками, що залежать від вихідного стану серцево-судинної та дихальної систем. Значення описаних нижче симптомів суттєво підвищується у випадку виявлення ознак тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок.

Зазвичай ТЕЛА маніфестує одним із трьох клінічних варіантів:

1. Раптова «немотивована» задишка: виявляється тахіпное, тахікардія за відсутності патології з боку дихальної системи, ознак гострої правошлуночкової недостатності при цьому немає. Такий варіант відповідає рецидивній ТЕЛА дрібних гілок, а розвиток хронічного легеневого серця є зазвичай наслідком кумуляції попередніх епізодів ТЕЛА, а не кардіо-пульмональної патології.

2. Гостре легеневе серце (відповідає ТЕЛА великих гілок): присутні ознаки гострої правошлуночкової недостатності, артеріальна гіпотензія, тахіпное, тахікардія, за грудиною біль.

3. Інфаркт легені або «інфарктна пневмонія» (відповідає ТЕЛА дрібних гілок) проявляється гостро виниклою задишкою, що посилюється при переході пацієнта у вертикальне положення, кровохарканням, тахікардією, периферичними болями в грудній клітці в результаті залучення до патологічного процесу плеври (в місці ураження легені).

Найбільш характерним суб'єктивним проявом захворювання є **задишка**, яка виникає раптово, носить переважно інспіраторний характер і є відображенням гострої дихальної недостатності. Слід

Таблиця 5. Частота виникнення клінічних симптомів ТЕЛА

Симптом	Частота виникнення
Диспное	75
Тахіпное (> 20 за хвилину)	70
Блідість шкірних покривів	60
Біль за грудиною	60
Короткочасна втрата свідомості (синкопе)	45
Гіпертермія	44
Кашель	37
Тахікардія (> 100 за хвилину)	35
Кровохаркання	30
Додаткові тони серця	24
Посилення легеневого компонента II тону	23
Ціаноз	18
Артеріальна гіпотензія	9
Шум тертя плеври	3

пам'ятати, що у більшості випадків ця задишка підсилюється при переході пацієнта в положення сидячи або стоячи, коли зменшується приплив крові до правих відділів серця. Як було показано вище, за наявності перешкоди кровотоку в легенях зменшується наповнення лівого шлуночка, що сприяє зниженню хвилинного об'єму та зниженню артеріального тиску. Такі особливості задишки при ТЕЛА необхідно враховувати при проведенні диференціальної діагностики із серцевою недостатністю іншого генезу (при СН задишка зменшується в положенні ортопное) та бронхолегеневою патологією (задишка, як правило, не реагує на перемену положення хворого).

Майже у третини хворих задишка супроводжується **кашлем із кровохарканням**, що є наслідком зміни градієнту тиску в легеневи артеріях дистальніші місця розташування ембола і нормального тиску в кінцевих гілках бронхіальної артерії. Найчастіше кровохаркання свідчить про розвиток інфаркту легені та виникає на 2-гу — 3-тю добу захворювання, триваючи від кількох днів до 2–4 тижнів. Кровохаркання при інфарктній пневмонії має вигляд кров'яних смужок у харкотинні на відміну від такого при стенозі мітрального отвору (кров'яне харкотиння).

Наступною важливою скаргою при ТЕЛА є раптовий біль за грудиною різного характеру. Загрудинний біль виникає внаслідок подразнення нервових закінчень, які знаходяться в стінці легеневої артерії. Інколи при масивній ТЕЛА виникає різкий біль, який нагадує больові відчуття при розшаровуючій аневризмі аорти. Біль триває від кількох секунд до кількох годин. Можуть спостерігатися болі стенокардитичного характеру, що на ЕКГ проявляються ознаками ішемії міокарда внаслідок зменшення коронарного кровообігу (як результат зниження ударного і хвилинного об'єму). При цьому відмічається підвищення тиску в порожнинах правих відділів серця, що призводить до стиснення коронарних артерій між перикардом і розширеними правими відділами, ще більше порушуючи коронарний кровообіг. Найбільш часто загрудинний біль має місце в пацієнтів з ІХС, які переносять ТЕЛА.

Периферичний біль у грудній клітці при ТЕЛА найбільш характерний для ураження дрібних гілок легеневої артерії та розвитку «інфарктної» пневмонії, обумовлений втягненням до запального процесу вісцеральних листків плеври (реактивним плевритом) над некротизованою ділянкою легень. Надалі при інфаркті легень відмічається гострий біль у грудній клітці, що посилюється при диханні, кашлі й супроводжується шумом тертя плеври, крепітацією та вологими дрібнопухирцевими хрипами над ураженою ділянкою. У разі накопичення рідини у плевральній порожнині біль у грудній клітці зменшується або зникає. При переході патологічного процесу на діафрагмальну плевру можуть спостерігатися симптоми «гострого живота».

Проте різкий біль у правому підребер'ї з парезом кишечника часто пов'язаний із гострим застоєм крові в печінці при правошлуночкової недостатності.

Серед інших скарг хворих часто фігурують запаморочення, шум у голові (наслідок транзиторної ішемії головного мозку), серцебиття.

Загальний стан хворих при цьому тяжкий. Об'єктивно відмічається блідо-сірий колір шкіри з ціанозом видимих слизових оболонок. При масивній ТЕЛА — ціаноз верхньої половини тіла, чавунний колір шкіри є більш серйозною прогностичною ознакою.

Гіпертермія, як правило, реєструється з 1–2-го дня захворювання, триває від кількох діб до 1–3 тижнів та характеризується субфебрильним підвищенням температури, а у випадку інфаркт-пневмонії — до 39 °С.

Підвищена пітливість має місце у 34 % випадків серед пацієнтів переважно з масивною ТЕЛА і є наслідком активації симпатичної нервової системи, що супроводжується відчуттям тривоги і кардіопульмональним дистресом.

Тахіпноє при ТЕЛА найчастіше перевищує 20 дихальних рухів за 1 хв і характеризується стійкістю і поверхневим характером дихання. У більшості випадків задишка не супроводжується шумним диханням («тиха задишка»). Навіть при вираженій задусі хворі займають горизонтальне положення в ліжку.

Рівень тахікардії при ТЕЛА знаходиться в прямій залежності від розмірів ураження судин, вираженості порушень центральної гемодинаміки, дихальної та циркуляторної гіпоксемії.

До найбільш частих аускультативних ознак ТЕЛА слід віднести посилення II тону над легеневою артерією і появу ритму галопу, що свідчать про підвищення тиску в малому колі кровообігу та ураження правого шлуночка.

Узагальнюючи спектр клінічних проявів ТЕЛА, слід зазначити його різноманіття, яке можна об'єднати в кілька основних клінічних синдромів.

I. Група легеневих синдромів, як правило, представлена трьома основними:

1. *Синдром гострої дихальної недостатності*, що проявляється раптовою інспіраторною «тихою» задишкою різного ступеня — від незначного «немотивованого» відчуття нестачі повітря до різко вираженої задуси з появою ціанозу та тахіпноє понад 40 за хвилину. Нечасте неритмічне дихання зазвичай вказує на розвиток цереброваскулярних порушень.

2. *Бронхоспастичний синдром* — спостерігається досить часто і проявляється кашлем, задишкою змішаного характеру (приєднанням до задишки експіраторного компонента), подовженням видиху, сухими свистячими розсіяними хрипами.

3. *Легенево-плевральний синдром* (пов'язаний з інфарктом легені чи плевропневмонією): характеризується болем у грудній клітці на боці ураження, кашлем, кровохарканням, підвищенням температури тіла, відставанням відповідної половини

грудної клітки та зменшенням екскурсії легень на ураженому боці, притупленням перкуторного тону над ділянкою інфаркту легені, посиленням голосового тремтіння, появою дихання з бронхіальним відтінком, дрібнопухирцевих хрипів, крепітації, шуму тертя плеври.

II. До групи серцево-судинних синдромів при ТЕЛА належать:

1. *Синдром гострої судинної недостатності* (колаптоїдний) — характерна ознака ТЕЛА, відмічається виражена артеріальна гіпотензія, тахікардія. Це так званий циркуляторний шок (зустрічається у 58 % хворих), пов'язаний з описаним вище рефлексаторним зниженням артеріального тиску у великому колі кровообігу та зменшенням надходження крові до лівого шлуночка; часто супроводжується нирковими розладами («шокова нирка»).

2. *Синдром гострого легеневого серця* — виникає при масивній чи субмасивній ТЕЛА, проявляється набуханням шийних вен, тахікардією, акцентом (а часто і розщепленням чи роздвоєнням) II тону на легеневій артерії, патологічною пульсацією правого шлуночка в епігастральній ділянці, гепатомегалією та позитивним симптомом Плеша (набухання шийних вен при натискуванні на печінку), аускультативно над мечоподібним відростком можна виявити систолічний шум, патологічний правошлуночковий III тон, інколи вислуховується шум Грехема — Стіла, обумовлений відносною недостатністю клапана легеневої артерії.

3. *Синдром гострої коронарної недостатності* є вторинним і зумовлений перевантаженням правого шлуночка, з одного боку, та низьким викидом лівого шлуночка — з іншого. Серед проявів — сильний за грудинний біль, що супроводжується відповідними ішемічними змінами на ЕКГ (депресією сегмента ST з від'ємним зубцем T).

4. *Синдром гострого порушення серцевого ритму* проявляється різноманітними аритміями — синусовою тахікардією, екстрасистолією, пароксизмальною передсердною тахікардією, фібриляцією передсердь, блокадою правої ніжки пучка Гіса, пов'язаними з гіпоксією міокарда та перевантаженням правого шлуночка, що призводить до утворення ектопічних вогнищ і навіть фібриляції шлуночків.

III. Церебральний синдром характеризується загальномозковими і транзиторними вогнищевими порушеннями, що обумовлені церебральною гіпоксією, набряком мозку. Церебральні порушення можуть проявлятися коматозним варіантом (за типом глибокого сну) та синкопальним варіантом з блюванням, судомами, брадикардією. Крім того, можуть спостерігатися сонливість, загальмованість, психомоторне збудження чи адинамія, короткочасна чи тривала втрата пам'яті, геміпарези, поліневрити, менінгеальні симптоми.

IV. Абдомінальний синдром обумовлений застійними явищами в печінці (перерозтягненням гліссонової капсули), яка при пальпації болісна, можуть виникати нудота, блювання, метеоризм (як про-

яв динамічної кишкової непрохідності внаслідок спазму артерій черевної порожнини).

V. Імунологічний синдром розвивається упродовж 2–3 тижнів захворювання і проявляється уртикарною висипкою на шкірі, пульмонітом, еозинофілією, появою в крові циркулюючих імунних комплексів.

Необхідно зазначити, що у випадках масивної оклюзії легеневої артерії більшість вищеописаних синдромів виражені та мають досить типовий перебіг, проте ТЕЛА дрібних гілок часто маніфестує стерто. Її можна запідозрити за наявності наступних ознак:

— повторних «пневмоній» нез'ясованої етіології або сухих плевритів, які швидко (упродовж 2–3 діб) переходять в ексудативні (особливо за наявності геморагічного випоту);

— повторних «немотивованих» втрат свідомості, колапсів, які нерідко супроводжуються відчуттям нестачі повітря та тахікардією;

— раптових нападів відчуття стиснення у грудях, які поєднуються із затрудненням дихання та подальшим розвитком гіпертермії;

— пароксизмальної задишки з відчуттям нестачі повітря та тахікардією;

— появи та/або прогресування серцевої недостатності, резистентної до лікування;

— появи та/або прогресування симптомів підгострого чи хронічного легеневого серця за відсутності ознак хронічних захворювань легень в анамнезі.

У всіх випадках виявлення вказаних синдромів та ознак слід пам'ятати, що їх інформативність, як правило, невелика, тому базувати діагноз ТЕЛА лише на клінічних проявах невірно та, більше того, помилково. Однак поява навіть одного з симптомів є серйозним приводом для поглибленої діагностики із залученням інструментальних та лабораторних методів обстеження.

Список літератури

1. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. — СПб.: Форма-Т, 2006. — 208 с.
2. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. — К.: Моріон, 2011. — 408 с.
3. Ho W.K., Hankey G.J., Quinlan D.J., Eikelboom J.W. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Patient With Common Thrombophilia // Arch. Internal. Med. — 2006. — 166. — P. 729-736.
4. Sverre C. Christianses, Zussane G. Gannegieter, Ted Koster, Jan P. Vandenbroucke, Frist R. Rosendaal. Thrombophilia, Clinical Factors, and Recurrent Venous Thrombotic Event // JAMA. — 2005. — 293. — P. 2352-2361.
5. Лубнин А.Ю., Маркина М.С. Тромбозмболия легочной артерии у нейрохирургических больных // Практична ангіологія. — 2010. — № 5–6 (34–35). — С. 33-44.
6. Савченко В.И., Венозные тромбозы // Практична ангіологія. — 2009. — № 5–6 (24–25). — С. 33-44.
7. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Тромбемболия легеневої артерії: стандарти діагностики. Лікування та профілактики згідно з рекомендаціями доказової медицини // Практична ангіологія. — 2010. — № 2(31). — С. 64-70.

Отримано 14.01.13 □