**Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА)**

**Оглавление**

Общая часть………………………………………………………………………………………....2

Эпидемиология ТЭЛА……………………………………………………………………………...3

Классификация ТЭЛА. Формулировка диагноза………………………………………………... 6

Оценка клинической вероятности ТЭЛА………………………………………………………...10

Этиология и патогенез…………………………………………………………………………….11

Каскад свёртывания……………………………………………………………………………….12

Источники эмболии………………………………………………………………………………..13

Факторы риска венозного тромбоэмболизма (ВТЭ)…………………………………………….14

Первичный, вторичный и идиопатический венозный тромбоэмболизм (ВТЭ)……………….17

Гемодинамические нарушения…………………………………………………………………...18

Респираторные нарушения………………………………………………………………………..19

Узловые моменты патогенеза……………………………………………………………………..20

Основные факторы, влияющие на патогенез и естественное течение ТЭЛА…………………21

Клиника и осложнения……………………………………………………………………………23

Клиническая картина тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА)……………………………..24

Клинические формы ТЭЛА……………………………………………………………………….27

Дифференциальная диагностика ТЭЛА………………………………………………………….38

Лечение…………………………………………………………………………………………......40

Профилактика……………………………………………………………………………………...60

Список литературы………………………………………………………………………………..63

**Общая часть**

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) — это закупорка (окклюзия) артериального русла лёгких (ствола, правой или левой лёгочной артерии и/или их ветвей) тромботическими массами различного калибра , сформировавшимися в венах большого круга кровообращения (тромбоз глубоких вен (ТГВ) ног и илео-кавального сегмента, таза, т.е. в бассейне нижней полой вены, редко – в бассейне верхней полой вены), реже – в правом предсердии или в правом желудочке сердца.

Механическая закупорка ствола или ветвей легочной артерии тромбоэмболом сопровождается генерализованным спазмом лёгочных артериол, что приводит к резкому ограничению кровотока в лёгких.

Заболевание может протекать молниеносно, длиться часы, месяцы и даже годы, иметь неспецифическую клинику (признаки лёгочного сердца, болевой синдром, гипотония с синкопе и т.д.), протекать бессимптомно (при поражении артерий среднего, сегментарного и более мелкого калибра) или иметь транзиторные проявления с возможными исходами от летального до формирования хронического лёгочного сердца, посттромботического пневмофиброза и выздоровления.

При аргументированном подозрении на ТЭЛА требуется незамедлительное проведение антикоагулянтной терапии.

Тромбоэмболия лёгочной артерии не является самостоятельным заболеванием органов грудной клетки, но представляет собой осложнение венозного тромбоза. Таким образом, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА являются составляющими единого патологического процесса, называемого венозным тромбоэмболизмом (ВТЭ). Между тем в МКБ-10 ТЭЛА определена как отдельная нозологическая форма («лёгочная эмболия» соответствует шифрам. Этим документом она удостоена права самостоятельного главенствующего места в диагнозе.

Рисунок 1. Макропрепарат правого лёгкого, фронтальный срез. Недавняя тромбоэмболия в правую основную лёгочную артерию. Тромбоэмбол распространяется на правую верхнедолевую артерию, междолевую артерию и в сегментарные ветви нижней доли. В нижней латеральной области заметно кровоизлияние.

ТЭЛА – самая частая нераспознаваемая причина смерти у госпитализированных больных, отвечающая за гибель сотен тысяч пациентов ежегодно. Необходимость в знании этой патологии тем более остра, что почти в 70% случаев правильный диагноз не устанавливается. Без лечения смертность при ТЭЛА составляет около 30%, в первую очередь в связи с рецидивирующими эмболиями. Однако постановка диагноза с проведением эффективной терапии сопровождается снижением смертности до 2-8%. Хотя даже при своевременно установленном диагнозе спасти жизнь пациента удаётся не всегда, смертность в 4-6 раз выше в случаях, когда ТЭЛА нераспознана. Таким образом, быстрая и точная диагностика ТЭЛА поистине спасает жизнь.

**Эпидемиология ТЭЛА**

Общие положения

В ряде исследований, проводившихся в основном на белом населении, заболеваемость венозным тромбоэмболизмом, стандартизированная по возрасту и полу, составила от 71 до 117 случаев на 100000. В европейских странах, в частности, во Франции, ТЭЛА регистрируется до 100000 случаев, в Англии и Шотландии с ТЭЛА госпитализируется 65000, а в Италии – 60000 пациентов ежегодно. В США только среди белого населения в год выявляют до 250000 больных, переносящих венозный тромбоэмболизм (ВТЭ), а расчетная частота всех эпизодов ВТЭ (первичные, рецидивы, фатальные и нефатальные случаи) в США составляет 900000 в год.

По данным, приведенным в руководстве "Флебология" под редакцией академика В.Савельева, в Минздраве России зарегистрировано 240000 тромбозов глубоких вен (ТГВ) и 100000 ТЭЛА. Учитывая, что 4 из 5 ТГВ протекают бессимптомно, истинное число ТГВ, вероятно, составляет не менее 1 млн случаев в год. Существенное влияние на распространённость ТЭЛА оказывают такие факторы, как этническая принадлежность, возраст, пол, наличие факторов риска.

По данным исследования ICOPER общая летальность в течение 3 месяцев среди всех больных ТЭЛА составила 17,4%. Значимость проблемы иллюстрируется результатами крупных секционных исследований, в которых показано, что ТЭЛА как причина смерти или состояние, сопутствующее или участвующее в танатогенезе у стационарных больных, встречалась в 15% случаев (постоянный показатель на протяжении последних 40 лет). Частота прижизненной диагностики ТЭЛА за тот же период существенно не менялась – 30%.

В таблице 1 суммированы основные факторы, которые влияют на частоту ВТЭ.

Таблица 1. Эпидемиология ВТЭ (частота вновь диагностированных случаев).

Показатель Данные

Заболеваемость в общей популяции (предполагается, что 95% - белое население) ≈ 70-113 случаев/100 000/год

Возраст Существенно повышается с возрастом, особенно после 40 лет.

- 25-35 лет ≈ 30/100 000

- 70-79 лет ≈ 350-500/100 000

Пол Не оказывает влияния

Раса/этническая принадлежность Риск ВТЭ в 2,5-4 раза ниже у азиатов и жителей Океании по сравнению с белым населением

Доля ТЭЛА и ТГВ - При отсутствии патологоанатомического подтверждения: 33% ТЭЛА; 66% ТГВ; - По данным вскрытий: 55% ТЭЛА; 45% ТГВ.

Сезонность Возможно, частота выше в зимние месяцы и меньше летом.

Факторы риска ≈ 25-50% - идиопатический ВТЭ; ≈ 15-25% связано с онкологическими заболеваниями; ≈ 20% - после хирургических вмешательств (в течение 3 месяцев).

Рецидивирующий ВТЭ Рецидив в течение полугода: ≈ 7%; частота выше при онкологических заболеваниях. ТЭЛА после состоявшейся ТЭЛА отмечается чаще, чем после изолированного ТГВ.

Смертность в леченых случаях ВТЭ 30-дневная летальность ≈ 6% после ТГВ 30-дневная летальность ≈ 12% после ТЭЛА. На летальность большое влияние оказывают возраст, сопутствующие онкологические и сердечно-сосудистые заболевания.

Среди госпитализированных пациентов 70% приходится на долю терапевтических больных. По данным Фрамингемского исследования, ТЭЛА составляет 15,6% от всей внутригоспитальной летальности, причем на хирургических больных приходилось 18%, а 82% составили больные с терапевтической патологией. Planes A. с сотрудниками указывают, что ТЭЛА является причиной 5% летальных исходов после общехирургических и 23,7% – после ортопедических операций. Легочная эмболия занимает одно из ведущих мест в акушерской практике: в структуре материнской смертности это осложнение составляет 2,8–9,2% . В ряде исследований, проводившихся в основном на белом населении, заболеваемость венозным тромбоэмболизмом, стандартизированная по возрасту и полу, составила от 71 до 117 случаев на 100000.

Подобный разброс эпидемиологических данных обусловлен отсутствием точной статистики распространенности ТЭЛА, что объясняется следующими фактами:

Основываясь на секционных данных, можно утверждать, что 2/3 случаев ТЭЛА при жизни остаются нераспознанными.

Преобладают бессимптомные формы заболевания. H. Bounameaux считает, что на 1000 венозных тромбозов только 100 имеют какие-либо клинические проявления; из них у 60 пациентов разовьется ТЭЛА, но только в 10 случаях она будет иметь клинические признаки.

Клиническая симптоматика ТЭЛА во многих случаях схожа с заболеваниями легких и сердечно–сосудистой системы.

Инструментальные методы обследования больных с ТЭЛА, имеющие высокую диагностическую чувствительность и специфичность, доступны узкому кругу медицинских учреждений.

Существенное влияние на распространённость ТЭЛА оказывают такие факторы, как этническая принадлежность, возраст, пол, наличие факторов риска.

Частота вскрытий низка, и в большинстве случаев при аутопсии только тщательное исследование легочных артерий позволяет обнаружить тромбы или остаточные признаки перенесенной ТЭЛА.

Хотя определение общей частоты заболевания по указанным выше причинам затруднительно, можно установить распространённость среди больных с конкретными факторами риска .

Таблица 2. Заболеваемость ВТЭ по группам риска.

Группа риска Низкий риск Средний риск Высокий риск

Общая хирургия - Возраст < 40 лет; - Продолжительность операции < 30 минут; - Отсутствие других факторов риска - Возраст > 40 лет; - Продолжительность операции > 30 минут; - Отсутствие других факторов риска - Возраст > 60 лет; - Продолжительность операции > 60 минут; - Наличие других факторов риска

Ортопедия, травматология Лёгкие травмы Травмы, требующие наложения гипса на нижние конечности - Операции на тазобедренных и коленных суставах; - Перелом бедренной кости; - Множественные травмы

Физиологические состояния и заболевания Беременность Сердечная недостаточность, инсульт, злокачественные опухоли Длительный постельный режим (иммобилизация)

Заболеваемость %

Дистальный ТГВ 2 10 — 40 40 — 80

Проксимальный ТГВ 0,4 6 — 8 10 — 15

ТЭЛА с клиническими проявлениями 0,2 1 — 2 5 — 10

Фатальная ТЭЛА 0.002 0.1 — 0.8 1 — 5

У больных хирургического профиля частота ВТЭ стремительно возрастает с возрастом, продолжительностью анестезии и наличием ВТЭ или онкологических заболеваний в анамнезе.

Самая высокая частота ТЭЛА наблюдается после экстренных операциий в травматологии (например, по поводу перелома бедренной кости) и после операцияй на органах таза. После больших операцияй на органах брюшной полости при отсутствии профилактики фатальные ТЭЛА развиваются в 0.5 — 0.8% случаев среди больных старше 40 лет. После тотального протезирования тазобедренного сустава ТЭЛА развивается у 1 из 20 пациентов, при этом в половине случаев — фатальная. Довольно высока частота ВТЭ в акушерстве, особенно при оперативном родоразрешении. Клинически значимые ТЭЛА развиваются как минимум в 3% после АКШ.

После операций больные находятся в группе повышенного риска ТЭЛА как минимум в течение месяца. Среди больных терапевтического профиля риск ТЭЛА наибольший при патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем (например, при застойной сердечной недостаточности, необратимых лёгочных заболеваниях), состояниях, при которых требуется длительный постельный режим (например, после инсульта других неврологических расстройств), при злокачественных опухолях. Приём оральных контрацептивов повышает общий риск ВТЭ примерно в 3 раза.

Локализация тромбоэмболов в лёгочном сосудистом русле

Относительная частота ТЭЛА и ТГВ в структуре ВТЭ

Влияние расы и этнической принадлежности

Возраст и ВТЭ

Пол и ВТЭ

Время года и ВТЭ

Соотношение идиопатических и вторичных форм ВТЭ, первичный ВТЭ

Рецидивирующий ВТЭ

Смертность

Эпидемиология осложнений венозного тромбоэмболизма

Классификация ТЭЛА. Формулировка диагноза

Классификация ТЭЛА

Единой классификации ТЭЛА и венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) не существует. Используются следующие критерии :

Уровень эмболической окклюзии.

Степень нарушения перфузии лёгких.

Быстрота течения процесса.

Характер гемодинамических расстройств.

Классификация по объёму поражения сосудистого русла

В руководстве Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ТЭЛА предложено различать массивную, субмассивную и немассивную ТЭЛА. Согласно этой классификации предлагается различать ТЭЛА по объёму поражения сосудистого русла :

Массивную — обструкция более 50% сосудистого русла лёгких с клиникой шока или с развитием артериальной гипотонии.

Субмассивную — окклюзия менее 50% объёма сосудистого русла лёгких без гипотонии, но с эхокардиографическими признаками дисфункции правого желудочка (гипокинез).

Немассивную — окклюзия менее 50% объёма сосудистого русла лёгких со стабильной гемодинамикой и отсутствием признаков дисфункции правого желудочка при ЭхоКГ.

**Классификация по степени риска ранней смерти**

Однако калибр обтурированного сосуда не является единственным фактором, определяющим тяжесть клинической картины. Возникающие нейрогуморальные нарушения при ТЭЛА, сопутствующая патология способствуют даже при поражении мелких ветвей выраженному нарушению лёгочной перфузии и развитию тяжёлых клинических проявлений (см. «патогенез» – «патологические изменения сердечно-сосудистой системы при ТЭЛА» – «лёгочная гипертензия» .

Ряд медиаторов (например, серотонин или тромбоксан, выделяемые активированными тромбоцитами) вызывают вазоспазм в интактных сегментах лёгких. В результате, выраженность лёгочной гипертензии может не соответствовать ожидаемой по объёму механически окклюзированной области. У истощённых или физически слабых пациентов, в пожилом возрасте, при наличии фоновых сердечно-сосудистых и бронхо-лёгочных заболеваний равные по объёму эмболии протекают тяжелее, чем у здоровых.

Поэтому в новом руководстве ЕОК рекомендовано отказаться от используемых ранее терминов «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ТЭЛА, которые могут неверно отражать прогноз, а под тяжестью ТЭЛА понимается риск ранней смерти (смерти в стационаре или в течение 30 суток после эмболии). Предлагается использовать старатификацию больных ТЭЛА на группы высокого и невысокого риска, а среди последних выделять подгруппы среднего и низкого риска . Оценка степени риска лежит в основе выбора тактики ведения больных ТЭЛА (см. « диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА », « алгоритм лечения ТЭЛА »).

Стратификация риска в соответствии с ожидаемой ранней летальностью вследствие ТЭЛА .

Группы риска ранней смерти (смерти в стационаре или в течение 30 суток после ТЭЛА)

Для стратификации риска при шоке и гипотонии нет необходимости в подтверждении дисфункции правого желудочка и повреждения миокарда – больные автоматически относятся к категории высокого риска.

Таким образом, уже при быстром обследовании у постели больного можно определить, относится пациент к группе высокого риска ранней смерти или нет. Такой подход позволяет в кратчайшие сроки определиться с тактикой ведения больных и своевременно назначить жизнеспасающее лечение больным высокого риска. При дальнейшем обследовании тех, у кого нет клинических признаков высокого риска (шока, артериальной гипотонии), следует оценить риск более точно (подробнее см. раздел «стратификация риска и прогноз»).

**Классификация по течению заболевания**

Кроме того, немаловажна оценка ТЭЛА по течению заболевания. Клинически различают острейшее, острое, подострое и рецидивирующее течение.

Острейшее (молниеносное) течение – смерть в течение нескольких минут.

Острое течение характеризуют следующие признаки: внезапность начала, загрудинная боль, одышка, падение АД, признаки острого лёгочного сердца.

При подостром течении ТЭЛА прогрессируют дыхательная и правожелудочковая недостаточность, появляются признаки инфарктной пневмонии, кровохарканье.

Рецидивирующее течение отличают повторные эпизоды одышки, обмороки, признаки пневмонии.

**Классификация по наличию факторов риска**

В зависимости от выявляемых факторов риска и потенциальных причин, ТЭЛА может быть разделена на вторичную, первичную и идиопатическую формы (подробнее см. раздел «этиология (факторы риска)» - «первичный, вторичный и идиопатический ВТЭ» ). Больные с вторичными тромбоэмболиями имеют один или более клинически определяемых (приобретённых) факторов риска, предрасполагающих к развитию ТГВ. В противоположность вторичному ВТЭ, при первичном заболевании факторы риска, приводящие к тромбофилии, являются наследственными. Даже после тщательного сбора анамнеза и обследования, у ряда пациентов не удаётся найти факторы риска. Эта форма ВТЭ называется идиопатической.

**Другие классификации ТЭЛА**

Предпринимаются попытки создания комбинированных классификаций, учитывающих несколько признаков :

Комбинированная классификация ТЭЛА, учитывающая вариант течения и массивность поражения сосудистого русла .

Острая немассивная Короткий, внезапное начало < 50 Одышка, возможно в сочетании с плевральными болями и кровохарканьем Нормальное Нормальное

Острая Массивная Короткий, внезапное начало > 50 Правожелудочковая недостаточность, возможна нестабильность гемодинамики и потеря сознания 45/20 12

Подострая массивная Несколько недель > 50 Одышка и правожелудочковая недостаточность 70/35 8

PAP, давление в лёгочной артерии; RAP, среднее давление в правом предсердии, ЛА — лёгочная артерия.

Отсутствие единой систематизации обусловлено тем, что разные авторы придерживались разных особенностей ТЭЛА, возможностей оценки тяжести, как критериев диагноза. В каждой из множества бытующих классификаций ТЭЛА имеются свои положительные черты, удобные в той или иной мере для применения на практике. Так, предложен индекс объёма поражения в баллах по Миллеру (в основе — результаты ангиопульмонографии и сцинтигирафии), который широко распространён в хирургической клинике, особенно в специализированных отделениях и центрах. В. С. Савельев с соавторами создали классификацию на основе этих методов обследования (локализация, калибр поражённого сосуда, градация перфузионного нарушения) с оценкой тяжести гемодинамики и осложнений. В таблице 6 приведена классификация В. Б. Яковлева .

**Классификация ТЭЛА по степени нарушения перфузии лёгких .**

Степень Ангиографический индекс, баллы Перфузионный индекс, %

I. Лёгкая До 16 До 29

II. Средняя 17-21 30-44

III. Тяжёлая 22-26 45-59

IV. Крайне тяжёлая 27 и более 60 и более

Другие классификации ориентированы на клинические аспекты ТЭЛА и более приемлемы для амбулаторной и стационарной практики хирурга и терапевта. В них отражён характер течения ТЭЛА с клиническими синдромами. В одной из таких классификаций путеводное значение автор (Золочевский П. М.) отвёл синдрому тромбоэмболической ситуации (условия и факторы, способствующие ТЭЛА, предшествующая патология и клинический фон с выявлением первоисточника тромбоэмболии).

Классификация Ю. В. Аншелевич и Т. А. Сорокиной проста и сочетает в себе все необходимые клиницисту ориентиры для единой трактовки больных и тактики ведения .

Однако она тоже несовершенна: критерии течения и формы заболевания размытые, нечёткие. Так, подострое течение может наблюдаться как при эмболии в долевые и сегментарные артерии, так и при поражении мелких ветвей. Рецидивирующее течение выделяется как лёгкая форма, хотя оно часто является предвестником фатальной ТЭЛА.

По характеру течения авторы выделяют молниеносную форму, при которой развитие основных симптомов происходит за несколько минут; острую, при которой развитие заболевания наблюдается в течение часов, дней; и рецидивирующую форму, которая наиболее трудна для диагностики.

По степени тяжести течения ТЭЛА выделяют тяжёлую, среднетяжёлую и лёгкую формы.

Тяжёлая форма характеризуется глубокими расстройствами гемодинамики и дыхания. Тахикардия более 120 ударов в минуту, шок, резкая одышка с учащением дыхания более 40 дыхательных движений в минуту, цианоз, возможна потеря сознания. У 40-60% больных отмечается загрудинная боль, чувство беспокойства, страха.

Среднетяжёлая форма проявляется выраженными нарушениями гемодинамики и дыхания. Больным этой формой свойственны тахикардия 100-120 ударов в минуту, артериальная гипотензия, но без периферических симптомов шока, тахипноэ с числом дыханий 30 в минуту. Может быть кратковременная потеря сознания, а также плевральный болевой синдром, чувство страха, кашель, кровохарканье.

Лёгкая форма — гемодинамические сдвиги маловыраженные и быстропреходящие: пульс не превышает 90-100 ударов в минуту, нормотония. Одышка и гипервентиляция отсутствуют или слабо выражены и кратковременны. Изредка у больных лёгкой формой имеет место кашель, кровохарканье .

По мнению А. М. Бахирева и соавт. ТЭЛА может фигурировать в качестве первого основного диагноза. Согласно другому подходу в основной диагноз идёт нозология, явившаяся причиной ВТЭ, ТЭЛА указывается как осложнение .

Примеры формулировки диагноза:

Тромбоэмболия ствола лёгочной артерии (массивная форма, высокий риск), молниеносное течение. Шок.

Тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии, средний риск, рецидивирующее течение. Инфаркт-пневмония S9,10 правого легкого, экссудативный плеврит. Посттромбоэмболический плевро- и пневмофиброз в нижней доле левого лёгкого. ДН II.

Тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артреии в нижней доле правого лёгкого, острое течение, средний риск. ИБС: постинфарктный кардиосклероз (передне-перегородочный инфаркт миокарда с нарушнеием ритма сердца (постоянная форма мерцания предсердий). Осложнения: НК IIA, острое лёгочное сердце.

ТЭЛА, рецидивирующее течение, средний риск. Множественные двусторонние инфаркты в нижних долях лёгких. Инфаркт-пневмонии в S8,9,10 правого и в S10 левого лёгкого. Правосторонний экссудативный плеврит. Периферический рак правого лёгкого с метастазами в надпочечники и печень. Мигрирующий паранеопластический тромбофлебит нижних конечностей.

Тромбофлебит глубоких вен левой голени. Тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии. Острое лёгочное сердце.

**Оценка клинической вероятности ТЭЛА**

Хотя специфичность и чувствительность отдельных симптомов и данных физикального обследования при ТЭЛА не высоки, оценка их в совокупности позволяет ещё до выполнения анализов и инструментальных обследований разделить больных на категории клинической вероятности ТЭЛА.

В ряде крупных исследований показано, что разделение больных с подозрением на ТЭЛА по уровням клинической вероятности диагноза оправдано соответствующей частотой подтверждения (при низкой клиничесокй вероятности – 9%, при промежуточной – 30%, при высокой вероятности – 68%). Определение клинической вероятности ТЭЛА (наряду со стратификацией риска ) лежит в основе выбора диагностического алгоритма и комплексной оценки результатов диагностических процедур.

Врач может оценить клиническую вероятность ТЭЛА эмпирически (чисто субъективная оценка). Главным недостатком эмпирического метода является невозможность стандартизации и обучения. В связи с этим разработаны и валидизированы специальные диагностические шкалы. Наиболее распространёнными среди них являются канадская (Wells с соавт.) и пересмотренная женевская шкалы (G. le Gal с соавт.).

Как видно, при оценке клинической вероятности ТЭЛА необходимо не только проанализировать жалобы и данные физикального обследования: при сборе анамнеза особое внимание следует уделить выяснению факторов риска ВТЭ которые имеются у данного пациента.

Независимо от того, какое диагностическое правило используется, распространённость ТЭЛА составляет 10% среди больных с низкой клинической вероятностью, 30% - при промежуточной и 65% - среди больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА .

Классы рекомендаций относительно методов диагностики и лечения

Разделы, посвящённые диагностике и лечению ТЭЛА, базируются в первую очередь на материалах рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК). Этот документ построен на принципах медицины, основанной на доказательствах, то есть в качестве основы принятия решений предполагает поиск, оценку и использование данных современных исследований. При таком подходе рекомендации разделяются по классам и уровням доказательности.

**Классы рекомендаций относительно методов диагностики и лечения**

Класс I Эффективность и польза доказаны и/или общепризнанны.

Класс II Данные об эффективности и пользе противоречивы и/или имеются разногласия в этом вопросе между экспертами.

Класс IIa Больше доказательств/голосов «за»

Класс IIb Больше доказательств/голосов «против»

Класс III Доказана и/или общепризнанна бесполезность, а в ряде случаев – опасность.

Описание уровней доказательности

Уровень доказательности A Доказательства основаны на результатах значительного количества рандомизированных клинических исследований а или мета-анализов.

Уровень доказательности B Доказательства основаны на результатах одного рандомизированного клинического исследования а или крупных нерандомизированных исследований.

Уровень доказательности C Заключение базируется на мнении экспертов и/или на результатах небольших исследований, ретроспективных анализов, регистров.

а или на результатах больших, тщательно спланированных испытаний, когда речь идёт о методах диагностики.

**Этиология и патогенез**

Общие положения

Наиболее часто причиной и источником эмболизации ветвей лёгочной артерии является тромб, возникший при флеботромбозе в бассейне нижней полой вены (90%) или в правых отделах сердца (при сердечной недостаточности с дилатацией правого желудочка, у больных мерцательной аритмией).

Состав и морфология венозных тромбов (потенциальных эмболов) меняется с течением времени. Вскоре после образования происходит ретракция кровяных сгустков: нити фибрина прочно оплетают сгусток и из него выжимается плазма. После такого отжимания и механической компрессии, сгустки теряют около 90% исходного содержания плазминогена и становятся резистентными к тромболитической терапии.

Нередко в лёгочном русле тромбоэмбол разделяется на более мелкие части, что сопровождается обтурацией множества лёгочных сосудов. Наиболее характерная локализация тромбоэмболов – нижние доли лёгких, особенно правого.

Попадание эмбола в лёгочную циркуляцию вызывает обструкцию сосуда, что приводит к гемодинамическим и респираторным нарушениям.

Патогенез ТЭЛА (изменения со стороны сердца, лёгочных сосудов, паренхимы лёгких, плевры) складывается из прямых последствий артериальной обструкции и комплекса запускаемых при этом клеточных, гуморальных и рефлекторных реакций. На реализацию тех или иных звеньев патогенеза в каждом конкретном случае оказывает влияние множество факторов (размер, происхождение и «возраст» тромбоэмбола, рецидивирование, резервы внутренней фибринолитической системы, исходное состояние лёгких и сердца, сопутствующие заболевания, лечебные мероприятия, прошедшее с момента эмболии время и др.). Кроме того, совершенно необходимо понимать, что ТЭЛА – быстро развивающееся динамическое заболевание с непрерывно меняющимися функциональными, клиническими, радиологическими и лабораторными данными. Этим отчасти объясняются сложности диагностики. Интерпретация результатов диагностических тестов и принятие обоснованных решений невозможно без знания патогенеза и естественного течения лёгочной эмболии.

**Этиология (факторы риска)**

Выдающийся патологоанатом XIX в. Рудольф Вирхов первым показал, что кровяные сгустки в лёгочной артерии происходят из венозных тромбов. Он писал: «Более или менее крупные фрагменты, оторвавшиеся от мягких тромбов, с током крови заносятся в далеко расположенные сосуды. Так развивается очень частый процесс, который я назвал “эмболия”».

**Каскад свёртывания**

Процесс тромбообразования представляет собой каскад ферментативных реакций, в результате которого образуются нити фибрина, являющиеся основой тромба. К системе гемостаза помимо факторов свёртывания относятся естественные антикоагулянты, препятствующие нецелесообразному тромбообразованию, и фибринолитическая система, обеспечивающая восстановление проходимости сосудов после формирования тромбов.

Принципиально каскад свёртывания представляет собой цепь реакций активации проферементов или неактивных предшественников (зимогенов) в активные ферменты, что приводит к значительному ускорению реакций в следующих звеньях каскада. Каскад состоит из внешнего и внутреннего пути свёртывания. Оба пути сходятся на активации фактора X, что приводит к превращению протромбина в тромбин. Наконец, тромбин переводит фибриноген из растворимой плазменной фракции в нерастворимую форму нитей фибрина.

Схема каскада коагуляции и взаимосвязь свёртывающей, противосвёртывающей, фибринолитической систем и медиаторов воспаления. Коагуляция запускается комплексом фактора VIIa с тканевым фактором (FVIIa/TF), что приводит к активации фактора X. Фактор X также может быть активирован фактором IXa с кофактором, которым является фактор VIIIa. Активированный фактор Xа вместе с фактором Va переводят протромбин (FII) в тромбин (FIIa). Затем тромбин переводит фибириноген в фибрин. Тромбин также активирует как протеин C так и факторы V и VIII через связывание с эндотелиальным тромбомодулиновым рецептором (не показано). При наличии кофактора, протеина S, активированный протеин С (aPC) протеолитически разрушает и инактивирует факторы Va и VIIIa, блокируя, таким образом, образование тромбина. Тромбин также связывает каскад коагуляции с воспалением: активирует эндотелиальные клетки, моноциты и нейтрофилы, которые при этом экспрессируют молекулы адгезии и высвобождают провоспалительные медиаторы. HK – высокомолекулярный кининоген, PK – прекаллекреин, PL – фосфолипиды, PT – протромбин.

Начало коагуляции в венах и артериях запускается факторами VII и тканевым фактором, клеточным рецептором для активированного VII фактора (фактора VIIa). Большинство несосудистых клеток постоянно экспрессируют тканевой фактор, в то время как синтез тканевого фактора de novo может быть запущен в моноцитах. Повреждение артериальной или венозной стенки приводит к переходу тканевого фактора в кровоток. Фактор VIIa, в небольших количествах обнаруживаемый в нормальной плазме, связывается с тканевый фактором. Связавшись с тканевым фактором, он катализирует активацию фактора VII, который также связывается с тканевым фактором. Комплекс фактор VIIa/тканевой фактор активирует факторы IX и X, что приводит к образованию фактора IXa и фактора Xa, соответственно. Фактор IXa связывается с фактором VIIIa на поверхности фосфолипидной мембраны, формируя внутреннюю теназу, комплекс, который активирует фактор X. За счёт активации фактора VII по механизму обратной связи фактор Xa усиливает начавшееся тромбообразование.

На поверхности фосфолипидной мембраны фактор Xa связывается с фактором Va, образуя протромбиназный комплекс. В составе этого комплекса фактор Xa превращает протромбин в тромбин, который, в свою очередь, диссоциирует с поверхности мембраны и превращает фибриноген в фибрин-мономер. Фибрин-момомеры полимеризуются, образуя нити фибрина, которые стабилизируются и связываются фактором XIIIa. Тромбин усиливает своё собственное образование по механизму обратной связи, активируя факторы V и VIII, кофакторы протромбиназы и внутреннего тезаного комплекса соответственно. Тромбин может также активировать фактор XI, таким образом приводя к дальнейшему образованию фактора Xa.

Локально образовавшийся фибрина окутывает и закрепляет тромбоцитарную пробку. Комплекс факторов и кофакторов коагуляции на поверхности тромбоцитов со множеством петель обратной связи усиливают этот процесс. Всё большее количество тромбоцитов активируется, происходит их адгезия к субэндотелиальному матриксу и агрегация с другими тромбоцитами и эритроцитами, высвобождение белков из тромбоцитарных гранул, обладающих прокоагулянтной активностью, которые усиливают образование тромбина. Как только тромб достигает критического размера, он может разрушаться под действием внутренней фибринолитической системы, что при отрыве тромба заканчивается развитием тромбоэмболий .

**Источники эмболии**

Тромбы, образующиеся в артериях и в венах, существенно различаются между собой. В то время как артериальные тромбы состоят в основном из тромбоцитов, венозные тромбы главным образом содержат фибрин и эритроциты. Венозные тромбозы обычно развиваются в мышечных венах голеней и на клапанах глубоких вен голени, характеризующихся медленным кровотоком.

Принципиально венозный тромбоз любой локализации может осложниться развитием тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА). Наиболее эмболоопасной его локализацией является бассейн нижней полой вены, с которым связано около 90% всех ТЭЛА. Чаще всего первичный тромб находится в илиокавальных сегментах или проксимальных отделах вен нижних конечностей (подколенно–бедренный сегмент). Подобная локализация венозного тромбоза осложняется ТЭЛА в 50% случаев. Венозный тромбоз с локализацией в дистальных отделах глубоких вен нижних конечностей (голень) осложняется ТЭЛА от 1 до 5% . Признаки тромбоза глубоких вен (ТГВ) обнаруживают в 70% ТЭЛА, в остальных случаях, когда тромб в венах не обнаруживается, надо думать, что он оторвался полностью и весь попал в лёгкие.

Редко источником эмболии служат подвздошные, почечные вены, вены верхних конечностей (в результате постановки венозных катетеров) и правые отделы сердца (мерцание предсердий, дилатация камер); в таких случаях при поиске источника следует ориентироваться на клинические проявления ТГВ.

Наиболее опасными для развития ТЭЛА являются «флотирующие тромбы», имеющие точку фиксации в дистальном отделе венозного русла, остальная его часть расположена свободно и на всем протяжении не связана со стенками вены, причем их протяженность может достигать «Флотирующий тромб» обычно формируется в венах меньшего калибра, и процесс тромбообразования распространяется проксимально в более крупные: из глубоких вен голени – в подколенную вену, затем в глубокую и общую бедренную вены, из внутренней – в общую подвздошную, из общей подвздошной – в нижнюю полую вену.

Источники тромбоэмболии и путь миграции эмбола. Эмболоопасные тромбы как правило образуются в глубоких венах нижних конечностей, зачастую — голеней. Обычно тромбообразование начинается на венозных клапанах. При распространении тромбоза выше суставной щели коленного сустава (или исходно проксимальной локализации) риск эмболии существенно возрастает. Оторвавшийся тромб (тромбоэмбол) с током крови заносится в правые отделы сердца, откуда попадает в систему лёгочной артерии.

**Факторы риска венозного тромбоэмболизма (ВТЭ)**

Обсуждение патогенеза тромбоза глубоких вен (ТГВ) всегда начинается с упоминания триады Вирхова :

Застой крови

Венозный стаз считается важным фактором, способствующим развитию лёгочной эмболии. Роль его доказана в исследованиях на больных с травмой спинного мозга и с различными формами параличей. В этих исследованиях показано, что тромбы главным образом формируются в областях с замедленным кровотоком, таких как крупные венозные коллекторы голени и бедра, клапаны и места бифуркации вен. Особенно значимо кровоток замедляется в ситуациях, когда нет физических нагрузок, например при постельном режиме или при длительных путешествиях, когда значительно снижается активность мышечно-венозной помпы и кровоток замедляется вплоть до стаза.

Показано, что застой крови ведёт к активации свёртывающей системы, что приводит к состоянию локальной гиперкоагуляции. Кроме того, возможно повреждение эндотелия за счёт растяжения сосудистой стенки, что также способствует гиперкоагуляции. Продукты каскада свёртывания и фибринолиза также могут повреждать эндотелий, что, в свою очередь, усиливает склонность к гиперкоагуляции.

Повышенная склонность к свёртыванию (гиперкоагуляция)

Риск венозного тромбоза возрастает с появлением сдвига в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции (преобладание активности прокоагулянтов над антикоагулянтами). Когда этот дисбаланс развивается в результате действия наследственных факторов, тромбофилическое состояние сохраняется на протяжении всей жизни. Напротив, при действии преходящих факторов, лечение необходимо только на время их действия.

В большинстве случаев нарушения коагуляционного каскада возникают на наследственной основе. В то время как каждый генетический дефект представляет собой независимый фактор риска тромбоза, люди с несколькими видами тромбофилии имеют существенно больший риск. Достаточно высока распространённость Лейденской мутации V фактора и G20210A мутации гена протромбина, так что и комбинация этих дефектов относительно часта в общей популяции. В настоящее время диагностические возможности позволяют подтверждать наследственные аномалии системы гемостаза более чем у 50% обследованных больных венозным тромбоэмболизмом (ВТЭ).

Повреждение сосудистой стенки

Повреждение сосудистой стенки представляется важным предрасполагающим к тромбозам фактором после больших операций на бедре и коленных суставах. После повреждения в системе гемостаза развивается ряд изменений, в частности повышаются уровень фактора Виллебранда и агрегационная способность тромбоцитов, что далее способствует тромбозам .

Поскольку развитию ТЭЛА предшествует ТГВ, факторы риска последнего (то есть факторы, реализующие триаду Вирхова) распространяются и на ТЭЛА [31]. В рекомендациях Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ТЭЛА за приводятся следующие факторы, предрасполагающие к развитию ВТЭ (У большинства больных имеется более одного фактора риска.

Факторы, предрасполагающие к венозному тромбоэмболизму

Предрасполагающие факторы Связанные с состоянием пациента (достаточно длительно существующие) Ситуационно-обусловленные

Сильные предрасполагающие факторы (относительный риск >10)

Переломы нижних конечностей (костей голени, бедренной кости) √

Протезирование тазобедренных или коленных суставов √

Большие хирургические операции √

Тяжёлые травмы √

Повреждение спинного мозга √

Предрасполагающие факторы средней силы (относительные риск 2-9)

Артроскопические операции на коленном суставе √

Венозные катетеры √

Химиотерапия √

Хроническая сердечная или дыхательная недостаточность √

Заместительная гормональная терапия √

Злокачественные новообразования √

Приём пероральных контрацептивов √

Инсульты с развитием параличей √

Послеродовый период √

Предшествующие эпизоды ВТЭ √

Наследственные тромбофилии √

Слабые предрасполагающие факторы (относительный риск < 1)

Постельный режим более 3 дней √

Длительное пребывание в положении сидя (например, в самолёте, в машине) √

Возраст (с возрастом риск повышается) √

Лапароскопические операции (например, холецистэктомия) √

Ожирение √

Беременность √

Варикозная болезнь √

Факторы риска венозного тромбоэмболизма и триада Вирхова

Анализируя факторы риска тромбоза, легко убедиться, что каждый из них связан с одним или несколькими компонентами триады Вирхова .

Соотнесение факторов риска ВТЭ с компонентами триады Вирхова

Факторы риска Стаз Гиперкоагуляция Травма

ТГВ в анамнезе √

Большие хирургические операции √ √

Рак √ √

Ожирение √

Травма √

Переломы (бедра или костей голени) √ √

Беременность √ √

Инфаркт миокарда √

Застойная сердечная недостаточность √

Инсульт √

Приём эстрогенов √

Длительная иммобилизация √

Ожоги √

Поиск факторов риска проводится не только с диагностической целью (их выявление важно при сборе анамнеза и учитывается при оценке клинической вероятности диагноза), но и для подбора адекватных профилактических мер (см. раздел « профилактика ВТЭ »). В ряде случаев необходимы повторные обследования .

**Первичный, вторичный и идиопатический венозный тромбоэмболизм (ВТЭ)**

В зависимости от выявляемых факторов риска и потенциальных причин, ТЭЛА может быть разделена на вторичную (наличие приобретённых факторов риска), первичную (наличие наследственных факторов риска) и идиопатическую (нет выявляемых факторов риска) формы.

Наследственные факторы риска (первичные).

Лейденская мутация фактора V.

Мутация гена протромбина G20210A.

Дефицит протеина S.

Дефицит протеина C.

Дефицит антитромбина III.

Дефицит гепарин-кофактора II.

Дефицит плазминогена.

Дефицит тканевого активатора плазминогена.

Повышение уровня ингибитора активатора плазминогена.

Повышение прокоагулятной активности фактора VIII.

Дисфибриногенемия.

Первичная гипергомоцистеинемия.

Приобретённые факторы риска (вторичные).

Травмы, длительная иммобилизация.

Оперативные вмешательства в течение последних трёх месяцев (в первую очередь большая абдоминальная хирургия, операции на печени, на органах таза и ортопедические операции на тазобедренном и коленном суставах).

Инсульт , Паралич конечностей.

ТГВ в анамнезе.

Злокачественные опухоли (особенно рак поджелудочной и предстательной желёз, метастазы опухолей).

Ожирение.

Курение табака.

Заболевания сердечно-сосудистой системы: пролапс митрального клапана, клапанные пороки сердца с преобладанием недостаточности, протезы клапанов, сердечная недостаточность , аортокоронарное шунтирование, операции на аорте, артериальная гипертония .

Лекарства: приём пероральных контрацептивов, гормон-заместительная терапия, андрогены.

Беременность, роды и послеродовый период.

Вторичная гипергомоцистеинемия.

Антифосфолипидный синдром («волчаночный антикоагулянт»).

Сахарный диабет.

Миелопролиферативные заболевания (эритремия, эссенциальный тромбоцитоз).

Острый промиелоцитарный лейкоз.

Выраженный лейкоцитоз при остром лейкозе.

Нефротический синдром.

Воспалительные заболевания кишечника.

Серповидно-клеточная анемия, талассемия, гипертриглицеридемия.

Инфекции, особенно сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями.

Васкулиты.

Возраст старше 40 лет.

Вторичные тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА)

Первичные тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА)

Идиопатическая форма ВТЭ

Даже после тщательного сбора анамнеза и обследования, у ряда пациентов не удаётся найти факторы риска. Эта форма ВТЭ называется идиопатической.

Основные звенья патогенеза ТЭЛА

Гемодинамические нарушения

Генерализованный спазм лёгочных сосудов; повышение лёгочного сосудистого сопротивления; острое развитие лёгочной гипертензии, острого лёгочного сердца (острая перегрузка и дилатация правых отделов сердца). Характерны: падение сердечного выброса, тахикардия, глубокая системная артериальная гипотензия; присоединение левожелудочковой недостаточности (массивная или рецидивирующая ТЭЛА).

**Гемодинамические нарушения при ТЭЛА**

Изменения гемодинамики Патофизиологические механизмы

A. Изменения лёгочной гемодинамики.

Прекапиллярная гипертензия Редукция сосудистого ложа

Бронхоконстрикция

Спазм артериол

Развитие сосудистых коллатералей Артериальные бронхо-лёгочные анастомозы

Лёгочные артерио-венозные шунты

Изменения кровотока Перераспределение кровотока

Реперфузия (вследствие лизиса эмболов)

B. Изменения системной гемодинамики и сердечной деятельности

Артериальная гипотензия Падение сердечного выброса

Тахикардия Падение сердечного выброса

Перегрузка и дилатация ПЖ Лёгочная гипертензия

Повышение центрального венозного давления Повышение давления в правом предсердии

Изменения геометрии левого желудочка Смещение межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка

C. Нарушения коронарного кровотока

Снижение транскоронарного градиента давления Снижение давления в аорте

Повышение давления в правом желудочке

Ухудшение перфузии миокарда

Относительная гипоперфузия субэндокардиальных отделов правого желудочка

Респираторные нарушения

Шунтирование значительного объёма крови через артерио-венозные анастомозы (главный механизм нарушения газообмена), что приводит к выраженной гипоксемии.

Бронхоспазм (рефлекторный механизм, воздействие высвобождаемых из тромба медиаторов), углубление альвеолярной гиповентиляции, гипоксемии – формирование обструктивного синдрома (сопровождается нарушением распределения вентиляционно-перфузионных отношений в лёгких V/Q).

Влияние на юкстакапиллярные рецепторы – увеличение объёма альвеолярной вентиляции и резкое снижение PaCO 2 (гипокапния) → углубление бронхоспазма.

Гиперкапния (повышение PaCO 2 ) возможна в крайне тяжёлых случаях, вследствие отёка лёгких.

**Респираторные нарушения при ТЭЛА**

Респираторные нарушения Патофизиологические механизмы

A. Изменения динамики дыхания

Гипервентиляция Артериальная лёгочная гипертензия

Снижение податливости лёгких

Ателектазы

Повышение бронхиального сопротивления Локальная гипокапния

Действие медиаторов

B. Изменения альвеолярной вентиляции

Альвеолярная гипервентиляция (приводит к развитию гипокапнии и алкалоза) или относительная альвеолярная гиповентиляция.

C. Изменения механики дыхания

Снижение динамической податливости Уменьшение количества сурфактанта

Ателектазы

Бронхоконстрикция

D. Изменения диффузионной способности лёгких

Уменьшение кровенаполнения капилляров Механическая обструкция и артериолоспазм

Ухудшение проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны Локальный отёк лёгких

E. Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений

В результате этих изменений при ТЭЛА развиваются синдромы острого лёгочного сердца и острой дыхательной недостаточности.

**Узловые моменты патогенеза**

Подавление выработки сурфактанта с локальными респираторными нарушениями в виде возникновения ателектаза или бронхоспазма с эмфиземой лёгких.

Несоовтетствие вентиляционно-перфузионных отношений: возникновение перфузионного дефицита с гипоксемией (в норме V/Q = 1, при ТЭЛА V/Q < 1), гипервентиляции с гипокапнией.

Гипертензия в системе лёгочной артерии на основе анатомической окклюзии сосуда, рефлекторных и гуморальных механизмов спазма артериол вследствие воздействия биологически активных веществ (медиаторов), выделяемых из тромбоэмбола, с развитием синдрома острого и подострого лёгочного сердца.

Уменьшение сердечного выброса с падением артериального давления в системе большого круга кровообращения при повышении общего периферического сосудистого сопротивления.

Развитие осложнений: инфаркта лёгкого, плеврита, пневмонии, сердечной недостаточности и других.

Формирование посттромбоэмболического пневмосклероза с синдромом хронического лёгочного сердца, дыхательной и сердечной недостаточности.

**Основные факторы, влияющие на патогенез и естественное течение ТЭЛА**

В малом круге кровообращения небольшие рыхлые эмболы быстро лизируются плазмином, и кровоток полностью восстанавливается. Иная картина наблюдается, если произошла эмболия лёгочных сосудов старыми, плотными тромбами, массивными тромботическими массами, быстрый лизис которых невозможен. Неизбежно возникает окклюзия лёгочной артерии тромбоэмболами, частично или полностью блокирующими кровоток в малом круге кровообращения.

Примерно треть больных, страдающих поражением мелких ветвей лёгочной артерии, переносят неблагоприятный вариант патогенеза – «подрастание» тромба. Оно происходит от периферии к центру. В процесс тромбирования вовлекаются как смежные ветви, так и первоначально поражённый участок артерии. Клинически это проявляется эпизодами повторных эмболий, заболевание приобретает рецидивирующий характер с формированием хронического лёгочного сердца.

Эндогенный фибринолиз

Рецидивирование

Влияние сопутствующей и фоновой патологии

Патологические изменения сердечно-сосудистой системы при ТЭЛА

Лёгочная гипертензия

Сердечная недостаточность

Шок

Респираторные нарушения при ТЭЛА

Инфаркт лёгкого

Кровоизлияние в альвеолы (неполный инфаркт лёгкого)

Бронхоспазм

Отёк лёгких при острой ТЭЛА

Отёк лёгких при хронической ТЭЛА

Реперфузионный отёк лёгких

Нарушение состава фосфолипидов сурфактанта

Ателектаз

Нарушение газообмена в лёгких

Плевральный выпот при ТЭЛА

Роль воспаления в патогенезе ВТЭ

Тромбоз запускает воспалительно-прокоагулянтный каскад, что приводит к повреждению венозной стенки. Процесс рассасывания тромба аналогичен таковому при заживлении ран: лейкоцитарная инфильтрация с возможным исходом в фиброз венозной стенки.

Медиаторами этого процесса являются провоспалительные цитокины, такие как ФНО-α, ИЛ-1β (из клеток повреждённой вены и местных лейкоцитов), которые способствуют дальнейшей активации лейкоцитов, стимулируют высвобождение хемотаксических факторов, усиливают тромбоз и повышают экспрессию клеточных молекул адгезии. Кроме того, тромбин действует как провоспалительный медиатор, который не только усиливает коагуляционный каскад, но также стимулирует прокоагулянтный потенциал эндотелиальных клеток с повышением экспрессии молекул клеточной адгезии и высвобождением медиаторов.

Молекулы клеточной адгезии, Р- и Е- селектины и ICAM-1 – ключевые факторы, способствующие адгезии и миграции лейкоцитов соответственно. Эмиграция лейкоцитов в сосудистую стенку сопровождается высвобождением цитотоксических воспалительных медиаторов, которые повреждают сосуд.

Воспалительный процесс напрямую задействован в патогенезе ТЭЛА. Так, повышение проницаемости лёгочных капилляров является следствием воздействия воспалительных медиаторов. Воспаление также играет роль в нарушении газообмена и в развитии бронхоспазма.

Клетки воспаления

Тромбин

Высвобождение липидных медиаторов

Высвобождение цитокинов

Роль молекул адгезии

Естественное течение венозного тромбоэмболизма (ВТЭ)

Первые данные относительно естественного течения ВТЭ были опубликованы в 1960-х годах, в основу их легли материалы отделений ортопедической хирургии. Было показано, что ВТЭ начинается с тромбоза глубоких вен (ТГВ) уже во время оперативного вмешательства в 30% случаев. У трети больных в течение нескольких дней тромбы спонтанно лизируются, ещё в 40% они не прогрессируют. Однако у 25% больных образовавшиеся тромбы распространяются в проксимальные вены и обусловливают развитие ТЭЛА.

С тех пор представления о естественном течении ВТЭ изменились. Показано, что в общей хирургии ТГВ формируется реже, чем при ортопедических операциях. Риск его развития наиболее высок в первые две недели после оперативного вмешательства, хотя сохраняется в течение 2-3 месяцев. Антитромботическая профилактика значительно снижает частоту периоперационного ВТЭ: чем дольше проводится профилактика, тем меньше риск.

Хотя основные данные по естественному течению ТЭЛА получены при изучении материалов хирургических отделений, не следует забывать, что от 50 до 70% клинически явных эпизодов ВТЭ и 70-80% летальных ТЭЛА приходится на нехирургических больных.

Преобладают бессимптомные формы заболевания. H. Bounameaux считает, что на 1000 венозных тромбозов только 100 имеют какие-либо клинические проявления; из них у 60 пациентов разовьется ТЭЛА, но только в 10 случаях она будет иметь клинические признаки).

Клинически манифестное течение ТГВ обусловлено обычно проксимальными тромбами. В 40-50% таких случаев развивается ТЭЛА, часто бессимптомная. Бессимптомная ТЭЛА вообще не редкость в послеоперационном периоде, особенно при бессимптомном течении ТГВ у больных, которым не проводится профилактика.

ТЭЛА развивается через 3-7 дней после начала ТГВ. В 10% ТЭЛА заканчивается летально в течение часа от появления симптомов, в большинстве таких случаев клинический диагноз устанавливается неверно. Более 90% всех смертельных исходов приходится на больных, не получавших лечения. Нередко летальной ТЭЛА предшествуют «малые» эпизоды ТЭЛА, которые остаются нераспознанными. В целом анатомически большие эмболы представляют большую опасность, чем маленькие. В редких случаях, тем не менее, эмболия мелких периферических ветвей лёгочной артерии при проходимом главном русле может проявиться тяжёлой симптоматикой и даже привести к внезапной смерти. Любую ТЭЛА следует рассматривать как потенциально опасную, поскольку при этом состоянии возможно рецидивирование, какой бы ни была клиническая тяжесть первого эпизода.

Шок или гипотония в качестве первых признаков ТЭЛА отмечается в 5-10%. В 50% случаев больные остаются гемодинамически стабильны, однако отмечаются признаки дисфункции или повреждения правого желудочка, что ухудшает прогноз .

В подострой фазе ТЭЛА прогноз в значительной степени зависит от возможности лизиса сгустка и восстановления кровотока в лёгочной артерии и системе глубоких вен. Это определяется рядом факторов, таких как существующая сопутствующая тромбофилия, адекватность антикоагулянтной терапии, наличие постоянных факторов риска. Полное растворение тромбоэмболов в лёгочной артерии отмечается у 2/3 больных.

У некоторых пациентов, обследовавшихся по поводу одышки или хронической правожелудочковой недостаточности, была обнаружена тяжёлая лёгочная гипертензия, обусловленная бессимптомными повторными ТЭЛА. Такое течение хронической посстромбоэмболической лёгочной гипертензии отчётливо прослеживается после острой ТЭЛА у части больных и без лечения обычно приводит к смертельному исходу в течение 2-3 лет с момента первичной диагностики. При лечении ТЭЛА хроническая посттромбоэмболическая лёгочная гипертензия формируется в 0.5-5%.

Существует значительный риск повторной ТЭЛА, особенно в течение 4-6 недель. Этот риск значительно увеличивается при отсутствии антикоагулянтной терапии. Если не проводится антикоагулянтная профилактика, риск рецидива ВТЭ в течение 3 месяцев составляет 50%. Среди больных, принимающих профилактические дозы антикоагулянтов в течение 3-12 месяцев, при наблюдении в течение 4.5 лет риск фатальной ТЭЛА составлял ежегодно 0.2-0.4%. Частота рецидивирования ВТЭ не зависит от исходной его манифестации (ТГВ или ТЭЛА). При идиопатической форме распространённость рецидивов выше. Риск летальной ТЭЛА выше в случаях, когда первый эпизод ВТЭ проявился изолированным ТГВ.

**Клиника и осложнения**

Лёгочные эмболии даже весьма опытными клиницистами просматриваются более чем в половине случаев. Частично это объясняется скрытым течением тех патологических процессов, которые обычно являются основными источниками лёгочных эмболий (ТГВ, внутриполостные тромбы правого сердца). Трудности правильной прижизненной диагностики ТЭЛА обусловлены также многообразием клинических проявлений этого заболевания.

**Клиническая картина тромбоза глубоких вен (ТГВ)**

Источником эмболов при ТЭЛА почти всегда являются вены, особенно нижних конечностей. Заподозрить ТГВ можно при наличии следующей клинической симптоматики :

Cпонтанная боль в стопе и голени, усиливающаяся при ходьбе.

Возникновение боли в икроножных мышцах, особенно при тыльном сгибании стопы (симптом Хоманса), при передне-заднем сжимании голени (икроножных мышц; симптом Мозеса).

Локальная болезненность вен.

Изменение цвета кожных покровов.

Болезненность по ходу сосудистого пучка.

Видимый отёк голени и стопы или обнаружение асимметрии окружности голени и бёдер (более 1,5 см). При подозрении на ТЭЛА с целью выявления асимметричного отёка обязательно производится измерение окружности голеней (на 10 см ниже коленных чашечек) и бёдер (на 15-20 см выше коленных чашечек).

Однако в половине случаев флеботромбозы бессимптомны. Развитие клинической картины ТГВ зависит от протяжённости тромбоза, степени окклюзии и наличия воспаления. Большинство клинически явных венозных тромбозов начинается с тромбоза глубоких вен голени, но клиническая картина появляется только при распространении тромбоза на проксимальные вены. В качестве причины бессимптомности флеботромбоза прежде всего следует отметить возможность неполной обтурации тромбированной вены. Другой причиной может быть несущественное влияние тромбированной вены на отток крови, например, при изолированном тромбозе глубокой вены берда. Наконец, возможно тромбирование одной из удвоенных поверхностных бедренных или подколенных вен.

**Клиническая картина тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА)**

Симптомы ТЭЛА

Опорными жалобами, заставляющими внести ТЭЛА в дифференциально-диагностический ряд, являются одышка, болевой синдром (боли в грудной клетке различного характера, а порой – абдоминальные), частое сердцебиение. Часто отмечается падение артериального давления (возможно, с потерей сознания). К другим симптомам относятся кашель, кровохарканье, субфебрилитет, симптомы нарушения мозгового кровоснабжения и полиорганной недостаточности.

Одышка

Одышка носит главным образом инспираторный характер (больной, словно рыба, «ловит воздух» ртом). Для неё свойственны внезапное развитие, синхронное с попаданиеем эмбола в лёгочную артерию, а также вариабельность тяжести дыхательной недостаточности.

У больных ТЭЛА одышка тихая (без дистантных хрипов), не зависит от положения тела. Больные лежат – ортопноэ нехарактерно! (Положение ортопноэ принимают больные, у которых до ТЭЛА уже имелась, либо присоединилась левожелудочковая сердечная недостаточность).

Элемент бронхоспазма может дополнять клиническую картину у любого больного, а не только у страдающего хронической патологией респираторного тракта.

Если одышку невозможно связать с уже существующей патологией, либо она носит угрожающий своим нарастанием характер (в виде приступа удушья), то есть ничем определённым не может быть мотивирована, то подозрение на ТЭЛА вполне обоснованно.

Артериальная гипотония

Другим отправным симптомом является обнаруженная у пациента артериальная гипотония, тем более, если тенденция к её возникновению ранее не наблюдалась.

Особенности гипотонии при ТЭЛА: вариабельность глубины от незначительного снижения АД до степени шока; параллельно артериальной гипотонии повышается центральное венозное давление (в это время можно уловить набухание шейных вен, либо заметить их пульсацию).

Не всегда имеется прямая зависимость тяжести гипотонии от калибра поражённого сосуда (см. раздел «патогенез» – «патологические изменения сердечно-сосудистой системы при ТЭЛА» – «сердечная недостаточность» ).

Тахикардия

Как уже упоминалось, тахикардия – облигатный симптом ТЭЛА. Степень выраженности синусовой тахикардии зависит от тяжести поражения лёгочной артерии. Но стоит учесть, что постоянство этого неспецифического симптома становится ценным вкладом в диагностику только в сочетании с другими проявлениями.

Болевой синдром

Болевой синдром вносит маскирующий момент, что требует проведения дифференциальной диагностики, без которой он может дезориентировать врача и быть причиной потери времени и выбора неверной тактики.

На боли в грудной клетке чаще всех жалуются пациенты молодого возраста, до сих пор не страдавшие кардиореспираторной патологией. Как правило, этот контингент формируют больные, перенесшие операции, травмы. Обращает на себя внимание внезапность появления этого симптома. Обычно боль не имеет чёткой локализации, хотя бывает достаточно интенсивна.

Боль может носить коронароподобный характер, не отличаясь своим проявлением от болевого синдрома при стенокардии, и возникать в начале ТЭЛА, напоминая клинически инфаркт миокарда. Считается, что в генезе такого болевого синдрома играет роль резкое расширение устья лёгочной артерии при её массивной окклюзии тромботическими массами.

Название другого варианта болевого синдрома, лёгочно-плеврального, несёт в себе объяснение его генеза – поражение плевры в процессе развития инфаркта лёгкого или инфаркт-пневмонии. Больных беспокоит резкая боль, усиливающаяся при дыхании (особенно глубоком), кашле, перемене положения тела.

В случае вовлечения диафрагмальной плевры формируется абдоминальный вариант болевого синдрома. В его генезе может участвовать также острое набухание печени, отёк стенки и ложа желчного пузыря (за счёт развития правожелудочковой сердечной недостаточности). У этих больных болевой синдром идентичен проявлениям печёночной колики (приступообразные боли в правом подреберье, нередко с рвотой, стойкой икотой, иктеричностью склер и кожи), может сопровождаться парезом кишечника. У некоторых больных отмечаются симптомы раздражения брюшины. Пациенты не всегда чётко локализуют боль. Это объясняется разными причинами: тяжестью состояния, различным порогом болевой чувствительности, сочетанным вариантом болевого синдрома (смешанный вариант).

Слабость

У больных, страдающих ТЭЛА, обычно развивается общая слабость, которая является проявлением сердечно-сосудистой недостаточности. Она может также наблюдаться при развитии инфаркт-пневмонии и плеврита и являться следствием интоксикации. Кроме того, общая слабость может быть основным клиническим признаком при окклюзии мелких ветвей лёгочной артерии.

Кашель

Кашель, кровохарканье, субфебрилитет, а также синдром лабораторных изменений не только не специфичны, но и не являются обязательными, их наличие и выраженность зависят во многом от тяжести поражения. Среди них, пожалуй, лишь кашель встречается довольно часто. Однако кашель и откашливание мокроты – поздние симптомы, появляются через несколько дней после возникновения ТЭЛА.

Кровохарканье

Кровохарканью обычно придаётся большое значение в диагностике ТЭЛА. Но этот признак не является ранним: она появляется на 2-3 сутки ТЭЛА и встречается лишь у 30% больных вследствие развития инфаркта лёгкого (см. также раздел «патогенез» - «респираторные нарушения при ТЭЛА» . Кровохарканье редко бывает массивным, часто наблюдается лишь примесь крови в виде прожилок или мелких сгустков.

Проявления полиорганной недостаточности

Проявлением ишемии и гипоксии органов являются появление церебрального (чаще у пожилых; потеря сознания, судороги и парезы) и почечного синдромов (анурия, чаще после выведения больного ТЭЛА из шока).

К сожалению, симптомы ТЭЛА не обладают ни высокой чувствительностью, ни специфичностью. В таблице 15 приведена распространённость наиболее характерных симптомов и данных физикального обследования у больных, поступивших с подозрением на ТЭЛА, в зависимости от заключительного диагноза. Очевидно, что ТЭЛА не является единственной возможной причиной перечисленных симптомов, и ни один симптом не встречается при ТЭЛА в 100% случаев.

Частота симптомов и признаков у больных, поступивших с подозрением на ТЭЛА, в соответствии с заключительным диагнозом.

Диагноз ТЭЛА подтверждён (219 пациентов) ТЭЛА исключена (546 пациентов)

Симптомы:

Одышка 80% 59%

Боль в грудной клетке (плевральная) 52% 43%

Загрудинная боль 12% 8%

Кашель 20% 25%

Кровохарканье 11% 7%

Потеря сознания 19% 11%

Объективные признаки:

Тахипноэ (ЧДД≥20/мин) 70% 68%

Тахикардия (ЧСС>100/мин) 26% 23%

Признаки ТГВ 15% 10%

Лихорадка (> 38,5ºC) 7% 17%

Цианоз 11% 9%

**Клинические формы ТЭЛА**

Клинические проявления и физикальные данные при ТЭЛА определяются патофизиологическими последствиями обструкции лёгочных сосудов Нелишне напомнить, что анатомический объём обструкции лёгочной артерии может не соответствовать функциональным последствиям (особенно при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых и лёгочных заболеваний) из-за развития спазма лёгочных артериол, (см. «патогенез» – «патологические изменения сердечно-сосудистой системы при ТЭЛА» - «лёгочная гипертензия» ). С этих позиций «большим» ТЭЛА будут соответствовать комбинации размера эмболов и функционального состояния сердца и лёгких, приводящие к значимому нарушению гемодинамики. Так, эмболия мелких ветвей легочной артерии может протекать с клинически хорошо очерченными проявлениями инфаркта легкого, интенсивными плевральными болями, признаками дыхательной недостаточности и артериальной гипотонии, тогда как отдельные случаи массивной ТЭЛА могут проявляться только умеренно выраженной одышкой и тахикардией.

**Клинические синдромы при ТЭЛА**

Острейшее (молниеносное) течение

В острейших или молниеносных случаях смерть наступает в течение нескольких минут. У послеоперационных больных это происходит чаще всего после первого вставания с постели, и обычно при этом возникает полная закупорка основного ствола лёгочной артерии. Больные громко вскрикивают, тут же теряют сознание: прекращается дыхание и сердечная деятельность. Быстрота течения заболевания не позволяет произвести какие-либо дополнительные исследования. Трудности диагностики усугубляются ещё и тем, что больные чаще всего погибают до осмотра врача и диагноз устанавливается на основании опроса дежурных сестёр или больных.

(В статье Е. Б. Кривчикова приводится описание следующих клинических наблюдений. Больной М., 78 лет, оперирован в урологическом отделении: двухсторонняя энуклеация паренхимы яичек по поводу рака предстательной железы. На второй день привстал с постели, потерял сознание и в течение 10 минут умер. На секции – тромбоэмболия главного ствола и ветвей лёгочной артерии. Больная К., 60 лет, находилась на обследовании в онкологическом отделении с предположительным диагнозом фибромиомы матки. В плане подготовки к операции была поставлена очистительная клизма. Во время этой процедуры больная внезапно потеряла сознание и через несколько минут умерла. На секции – аденокарцинома яичника с прорастанием в матку и карциноматозом брюшины, тромбоэмболия лёгочной артерии).

Острое течение

При остром течении наиболее частыми клиническими синдромами являются :

Острая сосудистая (шок, коллапс) или острая сердечно-сосудистая (кардиогенный коллапс) недостаточность

Патогенез острой сосудистой недостаточности при ТЭЛА сложен. Этим, по-видимому, объясняются и расхождения в терминологии, существующие в определении этой недостаточности. Одни авторы расценивают её как шок, другие говорят о циркуляторном периферическом коллапсе, третьи называют её кардиогенным шоком. В происхождении острой сосудистой недостаточности при ТЭЛА действительно играют роль несколько факторов, преобладающих в том или другом случае (см. «патогенез» – «патологические изменения сердечно-сосудистой системы при ТЭЛА» – «сердечная недостаточность»). Это, во-первых, нервнорефлекторный фактор, обусловленный раздражением эмболом стенки сосуда с заложенными в ней рецепторами, во-вторых, гемодинамический фактор, связанный с уменьшением притока к левому сердцу и резким уменьшением сердечного дебита, сочетающимся с падением (или недостаточным компенсаторным повышением) периферического сопротивления; в-третьих, кардиогенный фактор, связанный с ослаблением сократительной функции миокарда на почве гипоксии вследствие недостаточности кровоснабжения сердца, ведущий к дальнейшему падению систолического и пульсового давления и создающий порочный круг, чем и объясняются стойкость и рецидивирующее течение сердечно-сосудистого коллапса при эмболии лёгочной артерии.

Острая коронарная недостаточность

Боли стенокардитического характера и ишемические изменения ЭКГ, обусловленные резким уменьшением кровенаполнения венечных артерий вследствие падения притока крови к левому сердцу и падения давления в аорте, а также в результате повышения давления в полостях правого сердца, затрудняющего доступ крови в систему правой венечной артерии и препятствующего оттоку крови по тебезиевым и коронарным венам. Нарушения венечного кровообращения при лёгочной эмболии приводят к развитию в сердечной мышце ишемических, дистрофических и некротических изменений, преимущественно в субэндокардиальных зонах вплоть до возникновения мелкофокусного инфаркта миокарда. Загрудинные боли, по-видимому, могут обусловливаться и острым растяжением начального отдела лёгочной артерии с раздражением заложенных в её стенке нервных рецепторов, аналогично аорталгии при растяжении аорты.

Острый асфиктический синдром

Не менее сложен и патогенез асфиктического синдрома, нередко развивающегося в первые моменты после закупорки и сочетающегося с кардио-васкулярным коллапсом и церебральными нарушениями. В происхождении его следует учитывать также несколько факторов:

Нарушение внутрилёгочного кровообращения с повышением проницаемости капилляров и развитием отёка лёгких.

Генерализованное рефлекторное сужением бронхиального дерева, резко нарушающее бронхиальную проходимость.

Гипоксию (аноксию) мозговых центров, регулирующих дыхание.

Основными проявлениями асфиктического синдрома являются резкий цианоз лица, груди, шеи, чувство удушья, одышка вначале инспираторного, затем экспираторного типа, расширение зрачков, фибриллярные сокращения различных мышечных групп, нередко непроизвольное мочеиспускание и дефекация. В дальнейшем учащённое дыхание сменяется редким или дыханием Чейн-Стокса и, наконец, наступает остановка дыхания. При сочетании одышки с ощущением недостатка воздуха и резкого цианоза с загрудинными болями (иногда иррадиирующими в обе руки), чувством страха смерти (реже кровохарканьем) можно говорить о синдроме «пульмональной жабы».

(В статье Е. С. Брусиловского и И. П. Лернер приводится следующее клиническое наблюдение. Больной С., 50 лет, находившийся на постельном режиме в течение 5 месяцев, поступил в стационар с жалобами на боли в области сердца, частое сердцебиение (до 120 в минуту), повышение температуры тела до 37,2-37,3ºС на протяжении нескольких дней. Клинико-электрокардиографическая картина расценена как острая коронарная недостаточность, диагностирован микроинфаркт. Внезапно, среди кажущегося благополчия, повились загрудинные боли, резчайшая одышка, резчайший лилово-сине-чёрный цианоз и неудержимо нарастающая сердечно-сосудистая недостаточность. Через 4 часа больной погиб. На вскрытии – эмболия правой ветви лёгочной артерии, большой пристеночный тромб в месте впадения нижней полой вены в предсердие. Инфаркта миокарда не оказалось).

Синдром острых церебральных нарушений

Острые церебральные нарушения при лёгочной эмболии, обусловленные гипоксией мозговой ткани (наиболее чувствительной к недостатку кислорода) или небольшими кровоизлияниями в веществе и оболочках мозга, проявляются в двух клинических вариантах. Синкопальный вариант характеризуется внезапной потерей сознания, бледностью кожных покровов, холодным липким потом, рвотой, судорогами лицевых мышц и мышц конечностей. Коматозному варианту свойственны спутанность сознания, переходящая в коматозное состояние, сужение зрачков, нарушения в рефлекторной сфере с полной утратой рефлексов по мере прогрессирования комы, Чейн-Стоксово дыхание, нарушение тазовых функций. Н. С. Чекнева выделила следующие симптомы поражения ЦНС при ТЭЛА: психомоторное возбуждение; поражение менингеальных оболочек; очаговое поражение головного мозга; очаговое поражение спинного мозга; эпилептиформные приступы; полиневритический синдром; декомпенсация старого ишемического очага.

Острая почечная недостаточность

Обусловлена падением давления в почечных сосудах со снижением клубочковой фильтрации и дистрофическими изменениями в канальцевом эпителии на почве гипоксии. Она обычно проявляется резким уменьшением диуреза (вплоть до анурии) и появлением малых уремических признаков (умеренная азотемия, хлоропения), альбуминурии и цилиндрурии.

А также могут наблюдаться:

Острый абдоминальный синдром

Боли и напряжение мышц в правом верхнем квадранте живота (или эпигастрии) вследствие острого застойного набухания печени при развитии острого лёгочного сердца или на почве рефлекторных влияний при развитии острого лёгочного сердца или на почве рефлекторных влияний при возникновении массивного инфаркта правого лёгкого с вовлечением диафрагмальной плевры. При появлении в таких случаях рвоты и лёгкой желтухи нередко ставят ошибочный диагноз острого холецистита или панкреатита.

(В статье Е. С. Брусиловского и И. П. Лернер приводится следующее клиническое наблюдение. У 52-летней женщины появились резкие боли в груди и животе, дефанс брюшных мышц. С подозрением на «острый живот» больная доставлена в хирургическую клинику. В течение недели больная металась из-за болей, и только к концу недели появившаяся мерцательная аритмия заставила заподозрить инфаркт миокарда; произведённая ЭКГ не исключала последнего. Больная на носилках была перенесена в терапевтическую клинику, где, спустя трое суток, умерла. На секции – эмболия лёгочной артерии, тромбофлебит вен нижних конечностей. Инфаркта миокарда не оказалось).

Инфаркт лёгкого, пневмония, плеврит

По сути они являются осложнениями ТЭЛА (подробнее – см. «патогенез» - «респираторные нарушения при ТЭЛА» ). Самое частое – плеврит (50%), инфаркт лёгкого развивается в 30%, пневмония – у 25% больных. Редкие осложнения – абсцедирование на месте инфаркта, спонтанный пневмоторакс.

Инфаркт лёгкого развивается преимущественно при эмболии долевых и сегментарных ветвей лёгочной артерий. Его развитие зависит от калибра поражённого сосуда, коллатерального кровотока и состояния бронхо-лёгочного аппарата. Общепризнанно, что застой в лёгких с марантическим кровообращением способствует развитию лёгочных инфарктов. Объясняют это тем, что повышение давления в малом круге кровообращения затрудняет приток крови из бронхиальных артерий по анастомозам. К развитию инфаркта лёгкого предрасполагают: левожелудочковая недостаточность, митральный стеноз, хронические обструктивные заболевания лёгких. Формирование инфаркта лёгкого начинается на 2-3 сутки после эмболизации, а полное его развитие обычно происходит к концу 1-3 недели. Инфаркт лёгкого разрешается к концу 2-3-го месяца. Клиническими признаками инфаркта лёгкого, помимо кровохарканья, являются боль в грудной клетке, одышка, тахикардия, крепитация и влажные хрипы над соответствующим участком лёгкого, лихорадка. Однако встречаются они далеко не часто. Лишь при массивных инфарктах, осложнённых выпотным плевритом, обнаруживается соответствующая рентгенологическая картина. То же можно сказать о гипербилирубинемии и желтухе, которые возникают (и то непостоянно!) лишь при обширных лёгочных инфарктах.

(В статье М. И. Теодори приводится следующее клиническое наблюдение. Больной Р., 24 лет, поступил 30 ноября с диагнозом: обострение хронического аппендицита, 1 декабря – аппендэктомия. В первые дни после операции состояние больного вполне удовлетоврительное, однако температура по вечерам субфебрильная. В ночь на 6 декабря он проснулся от резких болей (до крика) в левой половине грудной клетки, сопровождавшихся цианозом, одышкой, тахикардией. При обследовании: дыхание 30-32 в минуту, пульс 124 удара в минуту, артериальное давление 100/80 мм рт. ст.. На другой день и в последующие дни температура повысилась до 38,7-39ºС. Кашель с мокротой тёмно-вишнёвого цвета, слева по задней подмышечной линии шум трения плевры. На рентгенограмме: затемнение слева в нижнем лёгочном поле. На ЭКГ: синусовая тахикардия, отчётливый зубец S 3 , имеется Q 3 и Q aVF , слабо отрицательные зубцы T 3 , T V1 и T V2 . Диагностирована эмболия в системе лёгочной артерии с инфаркт-пневмонией левого лёгкого, начато лечение антикоагулянтами, антибиотиками. Состояние больного значительно улучшилось, температура нормализовалась, оставалась лишь тахикардия. 24 декабря появились боли в правой половине груди, резко усилилась одышка и тахикардия. Клинически и рентгенологически выявлен инфаркт правого лёгкого с плевритом (повторная эмболия). Возобновлено лечение антикоагулянтами и антибиотиками. Отмечено постепенное улучшение с обратным развитием лёгочно-плевральных изменений).

Иногда инфаркт лёгкого осложняется образованием каверны. Процессу распада способствуют предшествующее поражение лёгких и бронхолёгочная инфекция, большие размеры инфаркта. Обширная полость может образоваться всего за несколько дней. Иногда инфаркт лёгкого может осложниться абсцессом лёгкого, эмпиемой плевры, спонтанным пневмотораксом. При инфаркте лёгкого у половины больных развивается экссудативный плеврит. Особенности плеврита: вовлечена висцеральная плевра (костодиафрагмальная и междолевая локализация), часто незначительный по объёму серозный или геморрагический экссудат (у больных с тяжёлой сердечной недостаточностью наблюдается больший плевральный выпот), склонен к адгезии, формированию после себя спаек (см. раздел «патогенез» - «респираторные нарушения при ТЭЛА» - «бронхоспазм»).

Генез пневмонии – реактивное (плюс – возможно бронхогенное проникновение инфекции) воспаление перифокально некрозу (инфаркту) расположенной ткани лёгкого, чаще справа в базальных сегментах нижней доли, неоднородный инфильтрат, чаще субплевральной локализации, рассасывается в течение 1-2 недель.

Аллергический синдром

Иногда при ТЭЛА наблюдается аллергический синдром, сходный с синдромом Дресслера при инфаркте миокарда (от последнего отличается отсутствием поражения серозных оболочек и более закономерной эозинофилией). Он обусловлен инфарктом лёгкого, всасыванием продуктов некроза и выработкой в организме антител к повреждённым тканям лёгких, выделением гистамина и серотонина. Впервые в отечественной литературе аллергический синдром при ТЭЛА был описан в 1965 г. М. П. Золочевским. Развивается он на 2-5 неделе ТЭЛА, иногда в конце 2-го месяца у 57% выздоровевших. Для него характерна уртикариоподобная сыпь на теле, иногда сопровождающаяся зудом, и эозинофилия. Изредка может быть повторная волна патологических изменений в лёгких и плевре, состояние больного при этом заметно не ухудшается. Синдром не влияет на прогноз.

Подострое течение

При подостром течении наряду с перечисленными выше синдромами могут наблюдаться острое лёгочное сердце, инфаркты лёгких в сочетании с перифокальной пневмонией и выпотным плевритом или без них.

Рецидивирующее течение

Рецидивирующее течение ТЭЛА наблюдается у 9-35% больных ТЭЛА.

Чаще всего рецидив эмболии возникает на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, протекающих с нарушением ритма с сердечной недостаточностью, при злокачественных новообразованиях, после операций на брюшной полости. ТЭЛА рецидивирующего течения очень часто протекает под маской других заболеваний. Её клиническая картина может проявляться повторяющимися эпизодами чувства сдавления в грудной клетке, эпизодами немотивированной одышки. Могут быть повторные «псеводплевропневмонии», сухие или экссудативные плевриты, особенно с геморрагическим выпотом, приступами одышки и тахикардии. Встречается и нарастание сердечной недостаточности, образование дисковидных ателектазов, обнаруживаемых при рентгенологическом исследовании.

Диагностика

С практических и тактических позиций наиболее важным представляется, что на первом диагностическом этапе решающее значение имеют клиническая оценка вероятности и тяжести (стратификация риска) ТЭЛА, оценка характера и особенностей основного заболевания, что определяет объём обследования и тактику лечения.

Основой диагноза тромбоэмболии лёгочной артерии является клиническая картина. Оценка вероятности ТЭЛА у конкретного пациента по клиническим проявлениям ( клинической вероятности ТЭЛА ) предельно важна в интерпретации результатов диагностических тестов и для выбора соответствующей диагностической стратегии.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ТЭЛА выбор диагностического алгоритма, интерпретация результатов обследования и тактика лечения помимо оценки клинической вероятности предполагает проведение стратификации риска (оценку прогноза). Под тяжестью ТЭЛА понимается риск ранней смерти (смерти в стационаре или в течение 30 суток после эмболии). Предлагается использовать стратификацию больных на группы высокого и невысокого риска, а среди последних выделять подгруппы среднего и низкого риска (подробнее см. раздел «стратификация риска и прогноз при ТЭЛА» .

Для стратификации риска при шоке и гипотонии нет необходимости в подтверждении дисфункции правого желудочка и повреждения миокарда – больные автоматически относятся к категории высокого риска.

Таким образом, уже при быстром обследовании у постели больного можно определить, относится пациент к группе высокого риска ранней смерти или нет.

В руководстве ЕОК по диагностике и лечению ТЭЛА с практической целью под термином «подтверждённая ТЭЛА» подразумевается высокая вероятность диагноза, при которой абсолютно показано ТЭЛА-специфическое лечение, а термином «исключённая ТЭЛА» обозначается настолько низкая её вероятность, что, несмотря на клиническое подозрение, можно с минимальным риском воздержаться от ТЭЛА-специфического лечения. Указанные термины не претендуют на 100% истинность суждения о наличии или отсутствии тромбоэмболов в лёгочных артериях.

Необходимо помнить, что ТЭЛА – динамический процесс. Этот факт существенно осложняет диагностику и нередко приводит к диагностическим ошибкам.

Во-первых, заболевание с постоянно изменяющимися клиническими проявлениями, без патогномоничных симптомов весьма сложно для диагностики. Во-вторых, на результаты лабораторных и инструментальных исследований очень существенное влияние оказывает время, прошедшее от момента развития ТЭЛА до проведения исследования. При превышении известного интервала, установить диагноз бывает невозможно.

В связи с указанными особенностями течения заболевания необходимо понимать, что когда анамнез и клиническая картина позволяют заподозрить ТЭЛА, отказываться от диагноза на основании отрицательных результатов какого-то одного метода исследования (часто не обладающего ни высокой чувствительностью, ни специфичностью) ни в коем случае нельзя. Достоверно подтвердить или исключить диагноз позволяет только полное обследование в соответствии с современными алгоритмами диагностики.

Анамнез и физикальные данные

В 90% случаев подозрение на ТЭЛА основывается на таких симптомах как одышка, боли в грудной клетке, потеря сознания, появляющихся изолированно или в различных сочетаниях.

Потеря сознания – нечастая, но клинически важная манифестация ТЭЛА, так как отражает критическое падение гемодинамики. В наиболее тяжёлых случаях отмечается артериальная гипотония вплоть до развития шока.

Плевральные боли (в сочетании с одышкой или самостоятельные) – один из самых частых симптомов ТЭЛА. Обычно они появляются при дистальных эмболиях и связаны с раздражением листков плевры вследствие кровоизлияния в альвеолы, которое иногда сопровождается кровохарканьем (синдром «инфаркта лёгкого»).

Изолированная внезапная одышка характерна для более центральных эмболий, при которых нарушения гемодинамики выражены в гораздо большей степени, чем при синдроме инфаркта лёгкого. Она может сопровождаться напоминающими стенокардию загрудинными болями, которые являются отражением ишемии правого желудочка. Изредка единственным проявлением ТЭЛА может стать нарастающая в течение нескольких недель одышка. В этих случаях диагноз ставится путём исключения других классических причин прогрессирующей одышки.

При развитии ТЭЛА на фоне сердечной недостаточности или лёгочных заболеваний, единственным проявлением может оказаться усиление одышки.

Отсутствие таких наиболее часто встречающихся при ТЭЛА симптомов, как боль в грудной клетке, одышка и тахикардия, ставят диагноз ТЭЛА под сомнение.

Большое значение в диагностике и предупреждении массивных лёгочных эмболий имеет выявление скрыто протекающих тромбофлебитов, а также изучение стёртых форм лёгочной эмболии, обусловленных микроэмболизацией (часто повторной) мелких разветвлений лёгочной артерии («сигнальные эмболии»), нередко предшествующей эмболии крупных её стволов. Такими продромальными симптомами нарастающей эмболии лёгочной артерии могут быть «беспричинные» повышения температуры (обычно до субфебрильных цифр), иногда сопровождающиеся нерезкими преходящими болями в ногах (скрытый ТГВ), лёгкие дизурические явления с небольшой эритроцитурией, боли в анальной области при дефекации, «ложные» позывы к дефекации (флеботромбоз околопростатического венозного сплетения или геморроидальных вен).

Следует обращать внимание на внезапно возникающие боли или чувство стеснения в груди (особенно у лиц молодого возраста, не страдающих коронарными нарушениями), преходящую пароксизмальную одышку с ощущением нехватки воздуха, немотивированную приступообразно возникающую тахикардию. Особенно подозрительно развитие рецидивирующих, чаще двусторонних плевритов неясной этиологии или рецидивирующих «очаговых пневмоний». Иногда первым указанием на повторные микроэмболии малого круга является появление на ЭКГ признаков повышения активности правого сердца.

В статье М. И. Теодори приводится клиническое наблюдение. Больной К., 54 лет, избыточного питания, впервые поступил в стационар 4 апреля с явлениями левостороннего фибринозного плеврита (боли в левой половине грудной клетки, субфебрильная температура в течение нескольких дней, шум трения плевры по левой задней подмышечной линии). Этиология плеврита не установлена. После лечения пирамидоном состояние больного быстро улучшилось и 29 апреля он выписан. Через месяц, 4 июня, он проснулся ночью от острых болей в левой половине грудной клетки, сопровождавшихся чувством нехватки воздуха и усиливавшихся при дыхании, развилось коллаптоидное состояние, и больной после введения наркотических и вазотонических средств был доставлен машиной скорой помощи в госпиталь с диагнозом: «левосторонний спонтанный пневмоторакс». При поступлении: температура 37º, бледен, цианоз губ, шеи и груди, число дыханий 28 в минуту, слева в подмышечной области и под левой лопаткой дыхание ослаблено, сухие хрипы с обеих сторон, пульс 106 ударов в минуту, артериальное давление 115/85 мм рт. ст., тоны сердца приглушены. Рентгенологически выявлено: левый купол диафрагмы ограниченно подвижен, костодиафрагмальный угол слева затемнён. Анализ крови: лейкоцитов 8,5х10 9 /л, СОЭ 17 мм/ч. Диагноз: левосторонний сухой плеврит.

В последующие дни слева по задней подмышечной линии начал выслушиваться шум трения плевры, появился акцент II тона на лёгочной артерии. 13 июня состояние больного резко ухудшилось, появилось чувство стеснения за грудиной, усилилась одышка вплоть до удушья, усилился цианоз. Пульс 120 ударов в минуту, малый,ритм галопа слева в IV межреберье у края грудины. Несмотря на проводимую терапию 14 июня при явлениях нарастающего сердечно-сосудистого коллапса больной скончался. На ЭКГ отмечались изменения, характерные для эмболии лёгочной артерии.

Клинический диагноз: эмболия основного ствола или главной ветви лёгочной артерии; инфаркт нижней доли левого лёгкого; рефлекторная ишемия миокарда с возможным развитием инфаркта сердечной мышцы. Анатомический диагноз: флеботромбоз правой нижней конечности; нарастающая тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии с полной обтурацией основного ствола и левой главной ветви; инфаркт нижней доли левого лёгкого; более свежая эмболия правой главной ветви лёгочной артерии; расширение полостей сердца; дистрофия мышцы сердца; ожирение; атеросклероз.

В приведённом случае у больного со скрыто протекающим ТГВ, развившимся на фоне ожирения, возникла многоэтапная нарастающая эмболия лёгочной артерии (сначала мелких её ветвей с развитием небольшого субплеврального инфаркта левого лёгкого, принятого за фибринозный плеврит, а затем левой главной ветви с развитием массивного инфаркта нижней доли левого лёгкого), завершившаяся обтурацией основного ствола и правой главной ветви со смертельным исходом.

Физикальные данные

При осмотре обращает на себя внимание диффузный цианоз, порой приобретающий чугунный оттенок, особенно в верхней половине туловища. Выраженная одышка (вплоть до удушья), хотя существенных изменений в лёгких (физикально) в первые часы-сутки нет. При развитии инфаркта лёгкого больной щадит больную половину грудной клетки при дыхании (плевральные боли), в соответствующей области может выслушиваться шум трения плевры, мелкопузырчатые влажные хрипы; возможно появление сухих хрипов, как проявление бронхообструктивного синдрома. При достаточной для формирования острого лёгочного сердца лёгочной гипертензии отмечается набухание и пульсация вен шеи, расширение границ сердца вправо, увеличение границ абсолютной сердечной тупости, систолический шум у мечевидного отростка, акцент II тона на лёгочной артерии. Характерна тахикардия. Застой по большому кругу кровообращения обусловливает увеличение размеров печени.

Для клинических проявлений ТЭЛА важны особенности патогенеза в каждом конкретном случае, в том числе состояние сердца и лёгких к моменту развития эмболии (см. раздел «основные факторы, влияющие на патогенез и естественное течение ТЭЛА»).

ТЭЛА – динамический процесс. Попавшие в лёгочную артерию эмболы могут довольно быстро растворяться, либо, наоборот, «подрастать» за счёт стимуляции тромбообразования in situ, возможно рецидивирование эмболий, развитие осложнений (например, инфаркта лёгкого, острого лёгочного сердца). В связи с этим понятно, что физикальные данные быстро изменяются и зависят от времени, прошедшего с момента эмболии. В самом начале почти все больные ТЭЛА поступают в стационар с синусовой тахикардией и признаками правожелудочковой недостаточности, в то время как эти симптомы наблюдаются реже у больных, поступивших спустя сутки после манифестации ТЭЛА. С течением времени выраженность сердечно-сосудистых нарушений также уменьшается. Таким образом, на проявления ТЭЛА оказывает влияние и время, прошедшее с момента развития катастрофы.

Факторы, оказывающие влияние на клиническую картину и течение ТЭЛА. Перевод по часовой стрелке, начиная с 12 ч: развитие инфаркта лёгких, приобретённые или наследственные факторы риска, острая или хроническая лёгочная гипертензия, сопутствующие заболевания, постинфарктная пневмония, повторные ТЭЛА, полный или частичный лизис тромбоэмбола, калибр и локализация поражённого сосуда. В центре – клиническая картина и течение ТЭЛА.

Очень часто ТЭЛА развивается на фоне других заболеваний и поэтому остаётся незамеченной врачами, а ухудшение состояния такого пациента рассматривается как декомпенсация имеющейся сердечно-лёгочной патологии. Это приводит к неадекватному и несвоевременному лечению. При обструкции эмболом менее 50% лёгочного сосудистого ложа ТЭЛА часто протекает бессимптомно. При сцинтиграфии лёгких у больных тромбозом глубоких вен (ТГВ) бессимптомная ТЭЛА выявлялась в 40% случаев.

Таким образом, диагностика лёгочной эмболии подчас представляет значительные трудности, ибо клинические проявления её весьма разнообразны и нередко симулируют картину других острых заболеваний (сердца, мозга, лёгких или брюшной полости). При всём многообразии клинической симптоматики массивной ТЭЛА всё же можно выделить определённые клинические синдромы, позволяющие не только заподозрить, но в значительной части случаев поставить уверенный диагноз.

Лабораторные и инструментальные методы обследования больных с подозрением на ТЭЛА

Общие положения

К рутинным методам диагностики при подозрении на ТЭЛА относятся рентгенография грудной клетки, анализ газов крови и ЭКГ.

Хотя рентгенологические признаки ТЭЛА (дисковидные ателектазы, плевральный выпот, подъём половины диафрагмы) неспецифичны, рентгенография позволяет исключить другие причины одышки и болей в грудной клетке. ТЭЛА часто сопровождается гипоксемией, однако более чем в 20% случаев парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO2) нормально и не изменён альвеолярно-артериальный градиент кислорода [D(A-a)O2]. Диагностически полезны (особенно при рецидивах) электрокардиографические признаки перегрузки правого желудочка, такие как инверсия зубца Т в отведениях V1-V4, желудочковый комплекс типа QR в отведении V1, классический признак S1Q3T3 и полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Однако эти изменения появляются только при обширных эмболиях, а также определяются при перегрузке правого желудочка другой этиологии.

Таким образом, клинические признаки и результаты стандартных лабораторных и инструментальных методов диагностики ТЭЛА лишь повышают вероятность правильного диагноза, но не позволяют достоверно подтвердить или исключить его. Рутинные методы диагностики используют не столько для подтверждения диагноза ТЭЛА, сколько для исключения других заболеваний, которые протекают со сходной клинической симптоматикой (инфаркта миокарда, плевритов, пневмонии, хронических обструктивных заболеваний лёгких, пневмоторакса – раздел «дифференциальная диагностика»).

Согласно рекомендациям ЕОК 2008 г. к чувствительным и специфичным методам диагностики ТЭЛА относятся определение уровня D-димера, ЭхоКГ, спиральная компьютерная томография с контрастным усилением (КТ-ангиография) грудной клетки, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия лёгких, ангиопульмонография, а также методы диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей (УЗИ, КТ-венография).

Электрокардиография (ЭКГ)

Рентгенография грудной клетки

Лабораторные показатели

Среди лабораторных показателей в диагностике ТЭЛА существенное место занимает уровень D-димера . Интерпретации результатов этого анализа посвящён специальный раздел. Кроме того, для оценки прогноза ТЭЛА имеет значение определение концентрации сердечных тропонинов и мозгового натрийуретического пептида (см. раздел «стратификация риска и прогноз» ).

При анализе газового состава крови наиболее частый признак ТЭЛА — падение парциального напряжения кислорода в артериальной крови, что наблюдается уже при окклюзии 13% лёгочного сосудистого русла. Также свойственно развитие гипокапнии и респираторного алкалоза за счёт компенсаторной гипервентиляции. Гиперкапния (повышение PaCO2) возможна в крайне тяжёлых случаях, вследствие отёка лёгких (см. раздел «нарушение газообмена в лёгких» ). Нормальные показатели газового состава крови не исключаеют диагноза ТЭЛА.

Все остальные лабораторные показатели при диагностике ТЭЛА являются вспомогательными. При развитии инфаркта лёгких может отмечаться умеренная гипербилирубинемия, лейкоцитоз и повышение СОЭ. Активность аминотрансфераз и креатинфосфокиназы обычно не изменяется, что имеет большое значение при дифференциальной диагностике ТЭЛА с инфарктом миокарда. Возможно повышение уровней ЛДГ, ЩФ. Появление протеинурии и микрогематурии может быть обусловлено гипоксией и нарушенной почечной гемодинамикой.

D-Димер

Диагностика тромбоза глубоких вен (ТГВ) (УЗИ глубоких вен нижних конечностей с компрессионными пробами, КТ-венография, МР-венография)

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q сканирование)

Компьютерная томография грудной клетки с контрастным усилением (КТ-ангиография)

Селективная ангиография лёгочной артерии (ангиопульмонография)

Эхокардиография

Алгоритмы диагностики при подозрении на ТЭЛА

Общие положения

Распространённость ТЭЛА среди пациентов с подозрением на её развитие по данным последних исследований составляет 10–35%. Ангиопульмонография – инвазивный и дорогостоящий метод, результаты которого подчас с трудом поддаются интерпретации. Поэтому в настоящее время предпочтение отдаётся неинвазивным методам в различных комбинациях :

Определение клинической вероятности.

Измерение плазменной концентрации D-димера.

УЗИ вен нижних конечностей.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких.

КТ-ангиография грудной клетки.

ЭхоКГ.

В недавно опубликованном исследовании Roy PM и соавт. сравнили исходы после отказа от антикоагулянтной терапии при клиническом подозрении на ТЭЛА, но снятом диагнозе, в двух группах больных. В первой группе диагноз исключался путём обследования в строгом соответствии с разработанными на доказательной основе алгоритмами. В этой группе на протяжении 3-х месяцев частота рецидивов ВТЭ составила 1.2%, внезапной смерти - 0.7%. Во второй группе в процессе диагностики отмечались те или иные отклонения от алгоритмов, и частота рецидивов ВТЭ и внезапной смерти за тот же период оказалась существенно выше (7.7% и 5.7%).

Таким образом, целесообразность применения алгоритмов диагностики не вызывает сомнений. Разумеется, алгоритмы могут претерпевать изменения в зависимости от доступности тех или иных диагностических средств в конкретной клинике.

Алгоритмы диагностики при подозрении на ТЭЛА высокого и невысокого риска следует рассматривать отдельно.

Алгоритм диагностики при подозрении на ТЭЛА высокого риска (т.е. при шоке или артериальной гипотонии). \*Тяжесть состояния больного может явиться препятствием для экстренной КТ. #В значительном проценте случаев при ТЭЛА с перегрузкой правого желудочка чрезпищеводная ЭХО-КГ позволяет обнаружить тромбы в лёгочных артериях; непосредственно у постели больного можно провести УЗИ глубоких вен, при этом подтверждение ТГВ помогает в выборе тактики лечения. КТ означает КТ с контрастным усилением (КТ-ангиографию).

Алгоритм диагностики при подозрении на ТЭЛА невысокого риска (т.е. без шока и артериальной гипотонии). Для клинической оценки вероятности ТЭЛА можно использовать трёхуровневую (вероятность низкая, промежуточная, высокая) или двухуровневую («ТЭЛА маловероятна», «вероятность высока») схемы. В группе больных с клинически низкой вероятностью ТЭЛА (или в категории «ТЭЛА маловероятна») для определения D-димера могут использоваться умеренно чувствительные методы, в то время как высокочувствительные методы можно применять также у больных с промежуточной вероятностью ТЭЛА. При развитии ТЭЛА в стационарных условиях оценка плазменного уровня D-димера имеет ограниченное значение. \* Антикоагулянтная терапия. †КТ-ангиография считается диагностически значимым методом при проксимальном, как минимум, сегментарном расположении тромбов. ‡ Если при ОСКТ данных за ТЭЛА не получено, для надёжного исключения ТЭЛА необходимо отсутствие УЗ-признаков ТГВ. Если у больного с клинически высокой вероятностью данных за ТЭЛА при МСКТ не получено, перед тем как отказаться от специфического лечения, следует обсудить возможность дальнейшего обследования.

**Дифференциальная диагностика ТЭЛА**

Общие положения

Как ни при каком другом заболевании при ТЭЛА исключительно важен дифференциально-диагностический поиск. Это обусловлено отсутствием специфических симптомов и синдромов: они встречаются при многих других нозологических формах. Зачастую у больного нет сочетания клинических признаков, а при поражении мелких ветвей лёгочной артерии их может не быть вообще.

Наиболее часто встречающиеся клинические маски ТЭЛА:

Повторные пневмонии, чаще по типу плевропневмоний, но вначале боль, а через 1-2 дня появление лихорадки.

Быстро проходящие «сухие плевриты» - клиника течёт 2-3 дня, а не 2-3 недели, как при истинном плеврите.

Атипичные приступы стенокардии с последующим повышением температуры тела. На ЭКГ нет признаков коронарной недостаточности, но могут быть признаки перегрузки правого желудочка.

Повторные «немотивированные» обмороки.

Появление беспричинной лихорадки, не регрессирующей от антибиотиков или НПВП; Неожиданное появление и прогрессирование картины лёгочного сердца, которое нельзя объяснить анамнезом и характером предшествующего заболевания.

Наибольшие трудности представляет диагностика затяжных форм, возникающих, как правило, на фоне хронических заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем с нарушением кровообращения. Повторные более мелкие эмболии, предшествующие полной закупорке лёгочной артерии, и медленно нарастающий тромбоз на фоне общего тяжёлого состояния не дают демонстративной клиники, а инфаркты лёгких чаще всего диагностируются как пневмонии или экссудативные плевриты.

Таким образом, для улучшения диагностики ТЭЛА, помимо настороженности, выявления факторов риска и знания разнообразной симптоматики заболевания , необходимы тщательно собранный анамнез, учёт последовательности появления клинических симптомов, их всесторонняя оценка и проведение дифференциальной диагностики со сходными заболеваниями. Во всех неясных случаях необходимо обследовать больного на предмет ТЭЛА в соответствии с представленными алгоритмами диагностики .

Дифференциальный диагноз необходимо проводить прежде всего:

С инфарктом миокарда.

С расслаивающей аневризмой аорты.

Со спонтанным пневмотораксом.

С бронхиальной астмой и обострением ХОБЛ.

С пневмонией и плевритом.

С хроническим лёгочным тромбозом.

С нетромботическими эмболиями лёгочной артерии.

Принимая во внимание многообразие клинических синдромов, ТЭЛА может включаться в дифференциально-диагностический поиск даже при «остром животе» и подозрении на ОНМК.

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и инфаркта миокарда

Общая схема

Электрокардиографический дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и обострения ХОБЛ

Дифференциальная диагностика ТЭЛА, пневмонии и плевритов

Дифференциальная диагностика ТЭЛА, пневмоторакса и астматического статуса

Дифференциальная диагностика ТЭЛА, приступов сердечной и бронхиальной астмы

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и тромбоза легочной артерии

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и расслаивающей аневризмы аорты

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и «острого живота»

Дифференциальная диагностика ТЭЛА и нетромботических эмболий легочной артерии

**Лечение**

**Організація та надання екстреної медичної допомоги на догоспітальному етапі**

**Діагноз: ТЕЛА, тромбоемболія легеневої артерії**

**Код МКХ-10: I.26.0 Легенева емболія зі згадуванням про гостре легеневе серце, I.26.9 Легенева емболія без згадування про гостре легеневе серце**

**Обґрунтування та основні положення протоколу**

**1.** **Догоспітальний етап** включає надання екстреної медичної допомоги пацієнтам з ТЕЛА з моменту виявлення пацієнта або звернення такого пацієнта (родичів або свідків) за медичною допомогою до моменту госпіталізації.

**2.** **Надання екстреної медичної допомоги на догоспітальному етапі здійснюється:**

*бригадами екстреної (швидкої) медичної допомоги Центрів екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, станцій екстреної (швидкої) медичної допомоги, лікарями відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги багатопрофільних лікарень, які входять у систему екстреної медичної допомоги.*

**3. Екстрена медична допомога повинна бути надана пацієнтам з ТЕЛА у перші хвилини від початку розвитку ознак захворювання.**

**4. Пацієнтам з ТЕЛА необхідно забезпечити термінову госпіталізацію** в першу чергу в центри (відділення), які надають вторинну медичну допомогу, в період найбільших терапевтичних можливостей.

**5. Швидка діагностика ознак ТЕЛА на догоспітальному етапі** скорочує час для встановлення діагнозу та транспортування пацієнта у відповідні ЗОЗ.

**6.** Для забезпечення послідовності надання медичної допомоги пацієнтам з діагнозом ТЕЛА у кожному ЗОЗ доцільно розробити та впровадити **локальні протоколи медичної допомоги (ЛПМД)**, у яких визначений клінічний маршрут пацієнта та обсяг лікувально-діагностичних заходів відповідно до матеріально-технічного та кадрового забезпечення. Взаємодія між ЗОЗ, які надають екстрену, первинну та вторинну медичну допомогу, визначається наказом територіального органу з питань охорони здоров’я.

**7.** У кожному ЗОЗ обов’язково повинен бути розроблений та затверджений ЛПМД.

**8. ЛПМД повинен бути доведений до кожного**, хто бере участь у наданні медичної допомоги пацієнтам з ТЕЛА на догоспітальному етапі.

**ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я, ЩО НАДАЮТЬ ЕКСТРЕНУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ**

**ДЛЯ ДИСПЕТЧЕРА ОПЕРАТИВНО-ДИСПЕТЧЕРСЬКОЇ СЛУЖБИ** **ЦЕНТРУ ЕКСТРЕНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ТА МЕДИЦИНИ КАТАСТРОФ**

**Положення протоколу**

1. Прийом виклику диспетчером оперативно-диспетчерської служби центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф за єдиним телефонним номером виклику екстреної медичної допомоги 103 або за єдиним телефонним номером виклику екстреної допомоги 112.

2. Диспетчер оперативно-диспетчерської служби центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф повинен прийняти виклик відповідно до затвердженого алгоритму та направити бригаду екстреної (швидкої) медичної допомоги до пацієнта з підозрою на ТЕЛА.

**Необхідні дії**

**Обов’язкові:**

1. Поради абоненту, який зателефонував у оперативно-диспетчерську службу центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф:

- Покладіть пацієнта з піднятою злегка головою;

- Забезпечте постільний режим;

- Дайте доступ свжого повітря;

- Виміряйте пацієнту температуру тіла;

- Дайте 1-2 таблетки нітрогліцерину під язик або 1-2 дози спрею, у разі необхідності повторіть прийом через 5 хвилин (у разі, коли пацієнт раніше його вже приймав для зняття нападу загрудинного болю);

- У випадку, коли напад болю продовжується більше 20 хвилин, дайте хворому розжувати 160-325 мг ацетилсаліцилової кислоти;

- Знайдіть медикаменти, які приймає пацієнт, зняті раніше ЕКГ пацієнта, можливі заключення лікарів щодо наявності у пацієнта тромбофлебіту, онкозахворювання тощо і покажіть медичному працівнику бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги;

- Не залишайте пацієнта без нагляду.

- Якщо наявна зупинка дихання – проведення серцево-легеневої реанімації.

2. Після реєстрації виклику диспетчер терміново направляє бригаду екстреної (швидкої) медичної допомоги на місце події.

**ДЛЯ БРИГАДИ ЕКСТРЕНОЇ (ШВИДКОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

**Положення протоколу**

**Норматив прибуття бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги на місце події** становить у містах - 10 хвилин, у населених пунктах поза межами міста – 20 хвилин з моменту надходження звернення до диспетчера оперативно-диспетчерської служби центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф.

**Діагностичне та клінічне обстеження** пацієнта фіксується у Карті виїзду швидкої медичної допомоги (форма 110/о). До Карти виїзду швидкої медичної допомоги (форма 110/о) необхідно прикріпити ЕКГ, а у разі передачі біометричних ЕКГ - сигналів у консультативний телеметричний центр – записати заключення кардіолога.

**Обґрунтування**

Рання діагностика та госпіталізація пацієнтів з ознаками ТЕЛА у спеціалізовані ЗОЗ зменшує смертність та інвалідність внаслідок цього захворювання, покращує результати лікування пацієнтів.

**Необхідні дії керівника бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги**

**Обов’язкові:**

**1. Збір анамнезу**

**1.1. Збір анамнезу захворювання:**

1.1.1. Встановити точний час від початку нападу болю в грудях та його тривалість.

1.1.2. Встановити характер болю, його локалізацію та іррадіацію.

1.1.3. Встановити наявність кашлю, задишки у спокої, кровохаркання.

1.1.4. Встановити, за яких умов виникає біль - чи пов’язаний він з фізичним, психоемоційним навантаженням.

1.1.5. З’ясувати, чи виникали напади болю або задухи при ходьбі, чи примушували зупинятися, їх тривалість у хвилинах.

1.1.6. Чи схожий цей напад болю або задухи на ті відчуття, що виникали раніше при фізичному навантаженні за локалізацією та характером.

1.1.7. Чи посилився та почастішав біль останнім часом.

1.1.8. Чи наявні важкість або біль в правому підребер'ї.

1.1.9. Наявність вираженого ціанозу шкіри обличчя.

1.1.10. Наявність підвищеної температури тіла.

1.1.11. Наявність набухання шийних вен.

**1.2. Збір анамнезу життя:**

1.2.1. Встановити, які лікарські засоби приймає пацієнт щоденно.

1.2.2. З’ясувати, які лікарські засоби пацієнт прийняв до прибуття бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги.

1.2.3. З’ясувати наявність факторів ризику тромбоемболії: вік > 40 років, ожиріння (ІМТ > 30 кг/м2), онкологічне захворювання, варикоз вен, наявність тромбозів та емболій в анамнезі, застосування естрогенів, порушення ритму серця, особливо миготлива аритмія, серцева недостатність, легенева недостатність, запальне захворювання кишок, нефротичний синдром, мієлопроліферативний синдром, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, куріння, наявність катетера в центральній вені, ідіопатична та набута тромбофілія, вагітність та роди, післяопераційний період, переломи скелету тощо.

1.2.4. Зібрати загальний алергологічний анамнез та з’ясувати, чи є алергічні реакції на прийом лікарських засобів.

**2. Проведення огляду та фізичного обстеження**

2.1. Оцінка загального стану та життєво важливих функцій: свідомості, дихання, кровообігу за алгоритмом АВСDE **(Додаток №1)**.

2.2. Відповідно до показань усунути порушення життєво важливих функцій організму – дихання, кровообігу.

2.3. Візуальна оцінка:

2.3.1. Колір шкірних покривів, вологість, наявність набухання шийних вен.

2.3.2. Наявність кровохаркання.

**3. Оцінка стану серцево-судинної та дихальної системи пацієнта**

1. Пульс, його характеристика, АТ.

2. ЧД, його характеристика.

3. Вимірювання артеріального тиску на обох руках.

4. Перкусія ділянки серця: звернути увагу на наявність збільшення границь серцевої тупості.

5. Пальпація серця: оцінити верхівковий поштовх та його локалізацію.

6. Аускультація серця та судин: оцінити тони та наявність шумів, акцент ІІ тону.

7. Аускультація легень: наявність вологих хрипів, шуму тертя плеври.

Слід мати на увазі, що у багатьох пацієнтів на ТЕЛА, особливо при рецидивуючій формі, при фізичному обстеженні відхилень від нормальних показників може не бути.

**4. Проведення інструментального обстеження**

**Обов’язкові:**

1. Реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях або передача біометричних ЕКГ- сигналів у консультативний телеметричний центр для вирішення термінових питань інтерпретації ЕКГ.

2. Постійний контроль АТ, ЧД.

У разі, коли на початку клінічних проявів ТЕЛА відсутні електрокардіографічні ознаки, реєстрацію ЕКГ необхідно повторювати з інтервалом 20-30 хвилин.

**Бажані:**

1. Пульсоксиметрія (визначення сатурації крові киснем, **норма – 95%**).

**Лікувальна тактика**

**1. Необхідні дії керівника бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги**

**Обов’язкові:**

1. Положення пацієнта лежачи з піднятою злегка головою.

Хворим на ТЕЛА для зменшення навантаження на міокард необхідно обмежити фізичне навантаження, забезпечити повний психологічний спокій, не дозволяти пацієнту самостійно пересуватись.

2. Проведення оксигенотерапії показане пацієнтам зі зниженням сатурації менше 95%. Інгаляцію зволоженим киснем проводити за допомогою маски або через носовий катетер зі швидкістю 3-5 л/хв.

3. Забезпечення венозного доступу.

Усім пацієнтам з ТЕЛА у перші години захворювання або у разі виникнення ускладнень показана катетеризація периферичної вени. Венозний доступ проводиться шляхом виконання стандартної процедури венозної пункції з дотриманням заходів асептики/антисептики катетером для внутрішньовенної пункції, який ретельно фіксується пов’язкою.

**2. Надання екстреної медичної допомоги**

**Обов’язкові:**

1. Здійснити **знеболення**:

• фентаніл 1-2 мл 0,005% розчину в/в, в/м при систолічному АТ>100 мм рт. ст.;

• тримеперидин – 1 мл 1% розчину, морфін – 0,5 мл 1% розчину в/м.

2. **Купірування колапсу**:

• дофамін – 1 мл 0,5% розчину в/в крапельно;

• дексаметазон – 8-16 мг в/в, в/м (30-60 мг преднізолону; в окремих випадках допускається збільшення зазначеної дози, що вирішує лікар індивідуально у кожному конкретному випадку);

• декстран 40 - 400 мл розчину, полівінілпіролідон низькомолекулярний (м.м.8000 ± 2000).

3. **Зниження тиску в малому колі кровообігу**:

• теофілін – 10 мл 2,4% розчину в/в;

• папаверин, дротаверин – 2 мл 2% розчину в/в, в/м.

4. Проведення **антикоагулянтної терапії**:

• гепарин – 10000-15000 ОД в/в, потім по 60 ОД/кг п/ш;

• надропарин – 0,6 мл п/ш.

5. **Ліквідація колапсу**:

• для цього в/в вводять 400 мл декстрану 40, 2 мл 2% р-ну норепінефрину в 250 мл розчину натрію хлориду 0,9%. Якщо артеріальна гіпотензія зберігається, вводиться в/в 8-16 мг дексаметазону (30-60 мг преднізолону; в окремих випадках допускається збільшення зазначеної дози, що вирішує лікар індивідуально у кожному конкретному випадку).

**Не рекомендовано застосування ацетилсаліцилової кислоти в якості одноосібного засобу профілактики ТЕЛА для будь-якої групи пацієнтів!!!**

У разі відсутності наркотичних анальгетиків, як виняток, можливе застосування ненаркотичних анальгетиків.

Подальша тактика залежить від даних ЕКГ.

**Необхідні дії лікаря бригади екстреної медичної допомоги.**

**-** При вираженій гострій дихальній недостатності проводиться ендотрахеальна інтубація і штучна вентиляція легень будь-яким апаратом. При неможливості проведення штучної вентиляції легень застосовується інгаляційно – киснева терапія.

- У випадку клінічної смерті здійснюється непрямий масаж серця, продовжується штучна вентиляція легень; при неможливості проведення штучної вентиляції легень проводять штучне дихання «рот в рот».

- При розвитку аритмій проводиться антиаритмічна терапія в залежності від виду порушення ритму:

* при шлуночковій пароксизмальній тахікардії і частих шлуночкових екстрасистолах вводиться в/в струйно лідокаїн – 80–120 мг (4 – 6 мл 2% р-ну) в 10 мл 0,9% р-ну натрію хлориду, через 30 хв. – 40 мг.
* при суправентрикулярних тахікардіях, суправентрикулярній або шлуночковій екстрасистолії, а також при шлуночковій пароксизмальній тахікардії застосовують аміодарон – 6 мл 5% р-ну, можна вводити тільки на ізотонічному (5%) розчині глюкози. **Не розводити 0,9 % розчином натрію хлориду, оскільки можливе утворення преципітату!**.
* **Госпіталізація**

**Обґрунтування**

Термінова госпіталізація пацієнта у визначені ЗОЗ вторинної медичної допомоги

**Необхідні дії керівника бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги**

**Обов’язкові:**

**1.** Всі пацієнти з підозрою на ТЕЛА незалежно від статі, віку та інших факторів підлягають терміновій госпіталізації. У ЗОЗ необхідно взяти медичну документацію та попередні кардіограми пацієнта. Пріоритетним завданням бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги є транспортування пацієнтів в центр (відділення), де можливе проведення первинної тромбектомії.

**2**. Під час транспортування необхідно забезпечити моніторування стану пацієнта, контроль АТ, ЧСС, ЧД, ЕКГ, проведення лікувальних заходів та готовність до проведення реанімаційних заходів.

**3.** Транспортування здійснюється на ношах після стабілізації стану пацієнта у відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги багатопрофільної лікарні, або оминаючи приймальне відділення, безпосередньо у відділення інтенсивної терапії, реанімаційне відділення, кардіологічну реанімацію, відділення, де проводиться екстренна тромбектомія.

**4.** Територіальним органом з питань охорони здоров'я обов’язково повинен бути розроблений та затверджений наказ, локальний протокол (відповідного рівня), який забезпечує організацію надання допомоги пацієнтам з ТЕЛА, взаємодію між ЗОЗ, що надають екстрену, первинну та вторинну медичну допомогу.

**V.** **Індикатори якості медичної допомоги**

**5.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги**

5.1.1. Наявність у лікаря та фельдшера з медицини невідкладних станів локального протоколу ведення пацієнта з ТЕЛА.

5.1.2. Відсоток пацієнтів з ТЕЛА, яким було виконана дефібриляція при ФШ та ШТ без пульсу.

5.1.3. Відсоток пацієнтів з ТЕЛА, які госпіталізовані до спеціалізованого стаціонару.

5.1.4. Відсоток лікарів та фельдшерів з медицини невідкладних станів, що проходили підготовку на короткотривалих курсах з проведення серцево-легеневої реанімації.

5.1.5. Відсоток пацієнтів, які перенесли ТЕЛА та виписані зі стаціонару в задовільному стані.

5.1.6. Відсоток пацієнтів з ТЕЛА, яким було зроблено ЕКГ у 12 відведеннях та здійснено кисневу підтримку у визначений проміжок часу з моменту первинного контакту з медичним працівником.

5.1.7. Відсоток пацієнтів спеціалізованого стаціонару з діагнозом ТЕЛА, яким була проведена коронарографія у визначений проміжок часу з моменту первинного контакту з медичним.

**Общие положения, цели и задачи лечения**

При подозрении на ТЭЛА всех пациентов госпитализируют в реанимационное отделение или по возможности в стационар, имеющий отделение сосудистой хирургии. Транспортировка лёжа на носилках с приподнятым головным концом, предпочтительно на реанимобиле. В нескольких исследованиях обсуждалась возможность амбулаторного лечения ТЭЛА, однако ни в одном из них не проводилась рандомизация больных на группы лечения в стационаре или на дому. Надо полагать, такой подход возможен в отдельных случаях ТЭЛА низкого риска.

Цель лечебных мероприятий при ТЭЛА заключается в нормализации или улучшении префузии лёгких, предотвращении развития тяжёлой хронической лёгочной гипертензии.

Этого можно достичь:

Подавлением тромбообразования.

Активацией лизиса тромбоэмболов.

Предотвращением дальнейшего тромбообразования.

Посиндромным лечением.

Схема тактических мероприятий на острый период:

Строгий постельный режим для предупреждения рецидива ТЭЛА

Точных данных, свидетельствующих о пользе иммобилизации для пациентов с ТЭЛА, пока нет. Дело в том, что этот вопрос изучался главным образом на больных ТГВ. В ходе последних исследований показано, что частота развития новых тромбоэмболий (согласно данным сцинтиграфии легких) при ранней активизации в сочетании с эластической компрессией нижних конечностей была такой же, как и при иммобилизации пациента.

Катетеризация центральной вены для инфузий и определения ЦВД.

Немедленное болюсное введение гепарина для предотвращения дальнейшего тромбообразования (схемы – см. «антикоагулянтная терапия» ).

Ингаляция кислородно-воздушной смеси.

Борьба с шоком (гемодинамическая поддержка).

При наличии показаний проведение тромболизиса или эмболэктомии .

При осложнении инфаркт-пневмонией назначение антибиотикотерапии.

**Задачи лечения ТЭЛА:**

Нормализация гемодинамических показателей (инфузионная терапия, введение препаратов положительного инотропного действия).

Восстановление проходимости лёгочной артерии (тромболизис или эмболэктомия по показаниям).

Предотвращение рецидива заболевания ( вторичная профилактика ТЭЛА – борьба с модифицируемыми факторами риска, антикоагулянтная терапия, имплантация кава-фильтров).

Купирование болевого синдрома

Лечение начинают с купирования болевого синдрома.

Внутривенно:

Фентанил 1-2 мл 0.005% раствора с 1-2 мл 0.25% раствора дроперидола .

Или 0.5-1 мл 1% раствора морфина с 0.4-0.7 мл 0.1% раствора атропина .

Или другие аналгетики.

Морфин 1% - 1 мл развести раствором 0,9% натрия хлорида до 20 мл (1 мл полученного раствора содержит 0,5 мг активного вещества) и вводить внутривенно (в/в) дробно по 4-10 мл (или 2-5 мг) каждые 5-15 мин до устранения болевого синдрома и одышки либо до появления побочных эффектов (гипотензии, угнетения дыхания, рвоты).

Нужно помнить, что наркотические анальгетики противопоказаны при острой боли в животе, судорожном синдроме, сердечной недостаточности вследствие хронических заболеваний легких.

При инфарктной пневмонии, когда боль в грудной клетке связана с дыханием, кашлем, положением тела, применяют ненаркотические анальгетики, например кеторолак в/м 30 мг (1 мл), дозу необходимо вводить не менее чем за 15 с .

Гемодинамическая и респираторная поддержка

Острая правожелудочковая недостаточность, ведущая к снижению сердечного выброса, является главной причиной смерти от ТЭЛА высокого риска . Таким образом, поддерживающая терапия — необходимый компонент лечения ТЭЛА.

У больных ТЭЛА со сниженным сердечным индексом, но при нормальном АД умеренные инфузии (500 мл реополиглюкина, декстрана) могут улучшать гемодинамику. Массивная инфузионная терапия может ухудшать функцию правого желудочка как за счёт механического перерастяжения, так и через рефлекторные механизмы.

При развитии артериальной гипотензии.

Вводят:

Дексаметазон (4-8 мг).

Реополиглюкин 400 мл со скоростью введения 20-25 мл/мин; необходима тщательная коррекция водного баланса и КОС.

Препараты положительного инотропного действия ( допамин , добутрекс); скорость введения допамина зависит от степени депрессии сердечно-сосудистой системы и составляет от 3 до 15 мкг/кг/мин. Допамин вводят только в/в капельно (на уровне скорой помощи) или через инфузомат (в стационаре). Приготовление раствора непосредственно перед инфузией при необходимости введения по «скорой помощи»: 400 мг (2 ампулы по 5 мл с содержанием допамина 40 мг/мл) допамина добавляют к 250 мл 0,9% раствора хлорида натрия (образуется прозрачный и бесцветный раствор с концентрацией допамина 1600 мкг/мл). Начало терапевтического эффекта при в/в введении в течение 5 мин (скорость инфузии титруется по динамике АД; скорость 15 мкг/кг/мин для пациента с массой 70 кг при полученной концентрации раствора соответствует приблизительно 20 каплям в минуту). Капельную инфузию нельзя прекращать резко; необходимо постепенное снижение скорости введения. Противопоказания: феохромоцитома, фибрилляция желудочков. Допамин не следует смешивать с раствором натрия гидрокарбоната или другими растворами, имеющими щелочную реакцию, так как возможна инактивация вещества.

Если гипотония остаётся стойкой, возможно введение допамина с норадреналином (опасность аритмий!). Содержимое 2 ампул (ампулы по 1 мл 0.2% раствора, следовательно, в двух ампулах содержится 4 мг норадреналина гидротартрата) разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, что создаёт концентрацию норадреналина гидротартрата в полученном растворе 8 мкг/мл. Первоначальная скорость введения 0.5-1 мкг/мин методом титрования доводится до получения эффекта. Дозы 1-2 мкг/мин увеличивают сердечный выброс, выше 3 мкг/мин – оказывают вазоконстрикторное действие. При рефрактерном шоке доза может быть увеличена до 8-30 мкг/мин. Норадреналин вызывает значительное повышение периферического сосудистого сопротивления, приводит к выраженной ренальной и мезентериальной вазоконстрикции, снижает кровоток в кишечнике, почках и печени. Добавление малых доз дофамина (1 мкг/кг/мин) способствует сохранению почечного кровотока при введении норадреналина.

Возможна альтернатива: вместо симпатомиметика введение ангиотензинамида. В зависимости от скорости введения раствор препарата готовят в концентрации от 1 до 50 мкг в 1 мл (для медленного введения – низкие концентрации). Для приготовления концентрации 1 мкг/мл содержимое 1 флакона (1 мг) растворяют в 1000 мл растворителя (изотонический раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы), а для концентрации 50 мкг/мл – в 20 мл растворителя. Соответственно готовят промежуточные концентрации. Концентрацию раствора и скорость инфузии надо подбирать таким образом, чтобы поддерживать систолическое давление на уровне 90-100 мм рт. ст. Обычно начинают с введения препарата из расчёта 5-20 мкг/мин. В отдельных тяжёлых случаях скорость инфузии составляет 50-60 мкг/мин. Когда систолическое давление достигает 90-100 мм рт. ст., скорость инфузии уменьшают до 1-3 мкг/мин.

Ингаляции кислородно-воздушной смеси через назальный катетер или маску; перевод на ИВЛ при наличии показаний.

Классическими критериями перевода на ИВЛ являются PaO 2 <50 мм рт ст. ст. при оксигенотерапии, PaCO 2 >60 мм рт. ст. и pH крови < 7.3; при недоступности газового анализа показаниями к ИВЛ служат клинические признаки острых нарушений дыхания: выраженная одышка, цианоз, резкое тахипноэ или брадипноэ, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры грудной клетки и передней брюшной стенки в акте дыхания, патологические ритмы дыхания; перевод больного на ИВЛ показан при дыхательной недостаточности, сопровождающейся возбуждением и, тем более, комой, землистым цветом кожных покровов, повышенной потливостью или изменением величины зрачков.

При развитии бронхоспазма.

Ввести 10 мл 2.4% раствора аминофиллина ( эуфиллина ) в/в медленно. Возможна ингаляция сальбутамола 2,5 мг (1 небула) через небулайзер в течение 5-10 мин, при неудовлетворенном эффекте через 20 мин ингаляцию повторить.

Аминофиллин снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и давление в малом круге кровообращения, повышает чувствительность дыхательного центра к стимулирующему влиянию углекислого газа. Частые побочные эффекты: тахикардия, тремор, повышенная возбудимость, тошнота и/или рвота. Известны случаи гипотензии и остановки сердца после быстрого введения. Передозировка сопровождается значительным риском смерти, обусловленной главным образом развитием аритмий сердца или судорог. Допустимо введение аминофиллина только при стабильном САД >100 мм рт.ст., исключении инфаркта миокарда, отсутствии эпилепсии, тяжелой артериальной гипертензии и пароксизмальной тахикардии.

Использование ингаляционных адреномиметиков (в т.ч. сальбутамола) особенно опасно на фоне электрической нестабильности миокарда.

Согласно экспериментальным данным, массивная инфузионная терапия может ухудшать функцию правого желудочка, как за счёт механического перерастяжения, так и через рефлекторные механизмы. В то же время, в одном небольшом исследовании было продемонстрировано повышение сердечного индекса с 1.6 до 2 после инфузии 500 мл декстрана у больного ТЭЛА с нормальным АД, но со сниженным сердечным выбросом. То есть у больных ТЭЛА со сниженным сердечным индексом, но при нормальном АД умеренные инфузии могут улучшать гемодинамику.

Изопротеренол — инотропный препарат. Он обладает также вазодилатирующим эффектом на сосуды лёгких, однако это преимущество нивелируется периферической вазодилатацией — падение АД ухудшает кровоснабжение правого желудочка, приводя к его ишемии.

Норадреналин теоретически напрямую оказывает положительный инотропный эффект на правый желудочек. Повышая АД за счёт стимуляции периферических альфа-адренорецепторов, он также должен улучшать кровоснабжение правого желудочка. Клинических исследований по применению норадреналина при ТЭЛА не проводилось. По-видимому, его использование должно ограничиваться больными с артериальной гипотонией.

На небольшой группе больных ТЭЛА, нуждавшихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии, добутамин повышал сердечный выброс, улучшал оксигенацию тканей при постоянном артериальном напряжении кислорода. В другом исследовании на 10 пациентах инфузия добутамина в умеренных дозах приводила к увеличению сердечного индекса на 35% без значимых изменений ЧСС, системного и лёгочного АД. Соответственно, применение добутамини и/или допамина может быть целесообразным у больных ТЭЛА при сниженном сердечном индексе с нормальным АД. Не следует, однако, забывать, что повышение сердечного индекса более физиологических значений может усугублять вентиляционно-перфузионные несоответствия за счёт дальнейшего перераспределения кровотока с окклюзированных на проходимые сосуды. Адреналин сочетает в себе преимущества норадреналина и добутамина, не расширяя системные сосуды. При шоке у больных ТЭЛА применение адреналина может давать очень неплохие результаты.

Вазодилататоры снижают сопротивление и давление в лёгочной артерии в экспериментах на животных и, в меньшей степени, у больных ТЭЛА. Главная проблема этих препаратов — отсутствие специфичности в отношении лёгочного сосудистого русла при системном (внутривенном) введении. Один из путей преодоления этого ограничения — ингаляционное назначение препаратов. Согласно данным небольших исследований, ингаляции оксида азота позволяют улучшить гемодинамику и газообмен у больных ТЭЛА. Имеются данные относительно применения ингаляций аэрозоля простациклина при связанной с ТЭЛА лёгочной гипертензии.

Предварительные результаты экспериментальных исследований показывают, что левосимендан может улучшать функционирование правого желудочка за счёт улучшения его сократительной способности и лёгочной вазодилатации.

Возрастает интерес к примненеию при ТЭЛА антагонистов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5. В экспериментах показано, что анатагонисты эндотелина при массивной ТЭЛА существенно снижают выраженность лёгочной гипертензии. Аналогичные свойствами обладает силденафил .

При ТЭЛА нередки гипоксемия и гипокапния, обычно умеренно выраженные. Открытое овальное окно может усугублять гипоксемию за счёт право-левого шунта. Обычно преодолеть гипоксемию удаётся с помощью оксигенотерапии, ИВЛ требуется редко. Потребность в кислороде можно уменьшить, купируя лихорадку и возбуждение, а также переходя на ИВЛ при существенном увеличении работы дыхания. При переводе на ИВЛ следует избегать отрицательного влияния его на внутригрудную гемодинамику — повышение внутригрудного давления может уменьшать венозный возврат и усугублять правожелудочковую недостаточность у больных с массивной ТЭЛА. Поэтому положительное давление на выдохе следует использовать с осторожностью. Для поддержания в дыхательных путях давления плато в конце вдоха ниже 30 см вод. ст. необходимо использовать небольшой дыхательный объём (приблизительно 6 мл/кг безжировой массы тела).

Тромболизис

Тромболитическая терапия является методом лечения первой линии у больных с кардиогенным шоком и постоянной артериальной гипотензией, то есть у больных ТЭЛА высокого риска . При этом количество абсолютных противопоказаний весьма ограничено. Так, противопоказания к тромболизису, которые считаются абсолютными при инфаркте миокарда (например, оперативные вмешательства в течение 3-х последних недель или желудочно-кишечное кровотечение давностью менее месяца), для больных жизнеугрожающей ТЭЛА рассматриваются как относительные.

Абсолютных противопоказаний к проведению тромболитической терапии только два: сильное внутреннее кровотечение или недавнее спонтанное внутричерепное кровотечение.

Рутинное использование тромболитиков в группе больных невысокого риска (см. раздел «стратификация риска и прогноз» ) нецелесообразно, но может применяться в отдельных случаях у больных ТЭЛА среднего риска (то есть при наличии признаков дисфункции правого желудочка и/или маркеров повреждения миокарда) при взвешенной оценке риска кровотечений. В настоящее время проводятся исследования, призванные уточнить подход к тромболитической терапии в этой группе пациентов. Больным ТЭЛА низкого риска тромболитическая терапия не показана.

Тромболитики ( стрептокиназа или урокиназа или рекомбинантный тканевой активатор плазминогена) вводятся внутривенно. Способ введения через катетер в лёгочную артерию не имеет преимуществ.

Наиболее явный эффект наблюдается при начале лечения в течение 48 часов с момента проявления симптомов, однако можно проводить тромболизис пациентам, у которых наличие симптомов отмечалось в течение 6–14 дней.

В таблице 26 приведены разрешённые к применению режимы тромболитической терапии стрептокиназой, урокиназой и рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (альтеплазой).

Гепарин не следует вводить одновременно со стрептокиназой или урокиназой, однако при инфузии альтеплазы такое сочетание возможно.

Лечение тромболитиками сопряжено с высоким риском кровотечений, особенно при наличии сопутствующих предрасполагающих заболеваний. По обобщённым данным ряда рандомизированных исследований, частота больших кровотечений – внутричерепных кровоизлияний и фатальных кровотечений - составляет 13% и 1,8%. При использовании неинвазивных методов диагностики ТЭЛА частота тромболитик-ассоциированных кровотечений снижается. По-видимому, именно с этим связано снижение частоты данного осложнения по результатам исследований за последние 10 лет.

**Утвержденные режимы тромболитической терапии ТЭЛА.**

Препарат Режим введения

Стрептокиназа 250 тыс. ЕД в качестве нагрузочной дозы в течение 30 минут с последующим введением ее со скоростью 100 тыс. ЕД/ч в течение 12–24 часов. Режим быстрого введения: 1,5 млн ЕД в течение 2 часов.

Урокиназа 4400 ЕД/кг в качестве нагрузочной дозы в течение 10 минут с последующим введением 4400 ЕД/кг в час в течение 12–24 часов. Режим быстрого введения: 3 млн ЕД в течение 2 часов.

Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена 100 мг в течение 2 часов или 0,6 мг/кг в течение 15 минут (максимальная доза — 50 мг).

В ряде рандомизированных исследований показано, что тромболитическая терапия способствует быстрому разрешению тромбоэмболической обструкции и существенно улучшает гемодинамические показатели. Через 72 часа после введения стрептокиназы отмечалось повышение сердечного индекса на 80% и 40% снижение давления в лёгочной артерии. В крупном исследовании (Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2) в конце двухчасового введения 100 мг рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) на серии ангиограмм отмечалось уменьшение обструкции сосудов на 12% (в группе монотерапии гепарином за тот же период времени изменений не было). Одновременно на 30% снижалось среднее давление в лёгочной артерии и на 15% возрастал сердечный индекс. В одном из крупнейших исследований продемонстрировано существенное умньшение площади правого желудочка в конце диастолы через 3 часа после введения rtPA.

Что касается сравнения разных тромболитиков, то в исследовании USPET инфузии стрептокиназы или урокиназы в течение 12-24 часов были равноэффективны. Введение 100 мг rtPA в течение 2 часов значительно быстрее улучшало гемодинамику и ангиографическую картину по сравнению с действием урокиназы, которую вводили со скоростью 4400 МЕ/кг/ч в течение 12-24 часов, хотя по окончании инфузии урокиназы разница нивелировалась. Точно так же введение rtPA в течение 2 часов значительно лучше влияет на состояние пациента, чем введение стрептокиназы в течение 12 часов (100 тыс. МЕ/ч), однако не отмечалось никакой разницы при введении стрептокиназы в течение 2 часов. В двух исследованиях сравнивалось действие двух режимов введения rtPA: 100 мг в течение 2 часов или 0,6 мг/кг за 15 минут. Наблюдались незначительные расхождения в результатах, и частота кровотечений была немного выше в первом случае.

Эффект при прямом введении rtPA с помощью катетера в легочную артерию (уменьшенная доза) значительно не отличался от такового при системном внутривенном введении. Введение тромболитиков непосредственно в лёгочную артерию применять не рекомендуется, так как он повышает риск кровотечения в месте прокола.

Неплохие результаты получены также при введении ретеплазы (две инфузии по 10 ЕД в течение 30 минут каждая). Имеются предварительные данные об эффективности тенектеплазы при острой ТЭЛА.

Согласно полученным клиническим данным и данным ЭхоКГ, в течение первых 36 часов приблизительно 92% пациентов чувствительны к проведению тромболизиса. Наиболее явный эффект наблюдается при начале лечения в течение 48 часов с момента проявления симптомов, однако можно проводить тромболизис пациентам, у которых наличие симптомов отмечалось в течение 6–14 дней.

Несмотря на быстрое наступление эффекта, преимущество лечения тромболитиками перед монотерапией гепарином сохраняется только в течение нескольких дней. Спустя неделю ни выраженность обструкции лёгочной артерии, ни степень разрешения правожелудочковой недостаточности при указанных схемах лечения не отличались. Однако лизис тромбоэмбола сохраняет жизнь больным ТЭЛА с развитием гипотонии и шока ( ТЭЛА высокого риска ).

На самом деле оценить общий эффект тромболизиса на исходы ТЭЛА достаточно сложно. За единственным исключением, в дизайне исследований по оценке эффективности тромболитиков не брались в расчёт клинические конечные точки. При оценке соотношения риск кровотечения/возможная польза от применения тромболитиков необходимо помнить о прогнозе и естественном течении ТЭЛА высокого, среднего и низкого риска. Так, противопоказания к тромболизису, которые считаются абсолютными при инфаркте миокарда (например, оперативные вмешательства в течение 3-х последних недель или желудочно-кишечное кровотечение давностью менее месяца), для больных жизнеугрожающей ТЭЛА рассматриваются как относительные.

Эмболэктомия из легочных артерий

Первая успешная эмболэктомия из лёгочных артерий была выполнена в 1924 году, за несколько десятилетий до появления медикаментозных методов лечения.

Считается, что эмболэктомия показана больным ТЭЛА:

Которые нуждаются в сердечно-легочной реанимации.

При наличии противопоказаний к тромболизису, неэффективности тромболизиса.

Больным с открытым овальным окном и внутрисердечным тромбозом.

Есть сообщения о проведении эмболэктомии у больных без гипотензии. В критических случаях выиграть время для диагностики и в ожидании хирургического лечения могут помочь методы поддержки сердечно-лёгочной деятельности: аппараты для вспомогательного кровообращения и экстракорпоральная мембранная оксигенация.

В случаях острой ТЭЛА, когда в анамнезе имеются указания на длительную одышку и лёгочную гипертензию, нужно думать о хронической посттромбоэмболической лёгочной гипертензии. Этим больным выполнение эмболэктомии не показано, они нуждаются в проведении эндартериэктомии из лёгочной артерии.

В кардиохирургических центрах эмболэктомия из лёгочной артерии не представляет сложностей. После быстрой индукции наркоза выполняется срединная стернотомия, и налаживается искусственное кровообращение в условиях нормотермии. Если нет внутрисердечных тромбов и открытого овального окна, то пережатия аорты и кардиоплегии следует избегать. Обычно эмболэктомию удаётся выполнить с помощью тупых инструментов через два разреза – главного ствола лёгочной артерии и правой лёгочной артерии. Необходимость в продолжении искусственного кровообращения может сохраняться до восстановления функции правого желудочка. При проведении эмболэктомии после тромболизиса в периоперационном периоде повышен риск кровотечения. Однако выполненный тромболизис не является противопоказанием к эмболэктомии. Однозначного мнения относительно периоперационной установки кава-фильтров (в нижнюю полую вену) нет.

До недавнего времени результаты эмболэктомии из лёгочной артерии нельзя было назвать удовлетворительными – ранняя послеоперационная летальность была высокой. С расширением показаний (операции стали выполняться больным с дисфункцией правого желудочка без признаков шока, т.е. больным ТЭЛА среднего риска) ранняя летальность снизилась до 6-8%.

Чрескожная катетерная эмболэктомия и фрагментация

У больных ТЭЛА высокого риска катетерную эмболэктомию и фрагментацию тромба в проксимальных отделах легочной артерии можно использовать как альтернативный хирургическому вмешательству метод лечения при наличии абсолютных противопоказаний к проведению тромболизиса или неэффективности последнего.

Чрескожное вмешательство для открытия частично закрытого легочного ствола или основных ветвей легочной артерии в некоторых критических ситуациях у пациентов с ТЭЛА может спасти положение. Несмотря на то, что информация о данной технике ограничена, чрескожную катетерную эмболэктомию можно использовать как альтернативу тромболизису при наличии абсолютных противопоказаний к нему, как дополнительный метод лечения, если тромболизис не улучшил гемодинамику, или как альтернативу хирургическому лечению, если невозможно осуществить немедленный доступ.

Всасывающий эмболэктомический катетер Гринфилда был создан в 1969 году. Он остается единственным прибором, одобренным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). Для фрагментации и измельчения тромбов применяют также сердечные катетеры или специально сконструированные катетеры с ротационными или режущими приспособлениями. При использовании современных инструментов отмечаются положительные результаты, однако клинические исследования данного метода лечения не проводились.

Некоторые инструменты вводятся в легочные артерии с помощью катетера диаметром 6–11 F по шкале Шаррьера (1F = 1/3 мм), что требует определенной ловкости, особенно если нужно попасть в правую легочную артерию. Катетеры можно использовать для фрагментации тромбов только в магистральных сосудах: в лёгочном стволе, правой и левой главных лёгочных артериях. Введение катетера в более мелкие ветви чревато их повреждением и перфорацией при малой эффективности.

При успешной фрагментации тромбоэмбола весьма скромные положительные сдвиги на ангиограмме могут проявляться разительным улучшением гемодинамики. Как только отмечаются положительные гемодинамические сдвиги, манипуляцию следует прекратить, невзирая на ангиографические данные.

К осложнениям чрескожных манипуляций относятся: повреждения в месте прокола (обычно доступ осуществляется через бедренную вену), перфорация структур сердца, тампонада и аллергические реакции на контрастное вещество. Кровоток в подвздошных и нижней полой венах можно оценить с помощью ангиографии, эмболия оставшимися тромбами встречается редко.

**Антикоагулянтная терапия**

Общие положения

Необходимость в назначении больным ТЭЛА антикоагулянтов не вызывает сомнений с 1960-х годов, когда было показано, что введение нефракционированного гепарина (НФГ) улучшает прогноз. Антикоагулянтную терапию (нефракционированным гепарином, низкомолекулярным гепарином или фондапаринуксом) следует начинать незамедлительно у пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА или при высокой клинической вероятности диагноза (до завершения всех диагностические процедур). Цель такого лечения - предотвращение летальных исходов и рецидивирования при допустимом риске геморрагических осложнений.

Быстрое наступление эффекта обеспечивает только парентеральное введение антикоагулянтов: в/в – для нефракционированного гепарина, п/к – для низкомолекулярного гепарина (НМГ) и фондапаринукса.

Предпочтение нефракционированному гепарину (НФГ) следует отдавать у больных с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин), так как почки не участвуют в выведении НФГ, а также при высоком риске кровотечений (антикоагулянтный эффект НФГ быстро обратим). Не рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов больным ТЭЛА высокого риска с нестабильной гемодинамикой, так как эта группа пациентов не принимала участия в рандомизированных исследованиях безопасности и эффективности данных препаратов. Во всех остальных случаях острой ТЭЛА нефракционированный гепарин можно заменить на НМГ или фондапаринукс в соответствующей массе тела дозировке без мониторинга выраженности гипокоагуляции.

При назначении нефракционированного или низкомолекулярного гепарина следует постоянно контролировать количество тромбоцитов в связи с риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Лечение НФГ, НМГ или фондапаринуксом должно продолжаться не менее 5 суток. Согласно данным двух рандомизированных исследований эффективность 5-7 дневного курса терапии НФГ не отличается от 10-14-дневного.

Лечение венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) требует длительной антикоагулянтной терапии.

Обычно по завершении курса прямых антикоагулянтов лечение продолжают пероральными антагонистами витамина K (АВК). Согласно данным рандомизированного исследования, частота рецидивов ВТЭ при исходной монотерапии АВК в 3-4 раза превышает аналогичный показатель в группе сочетанного лечения (АВК + гепарин). Антагонисты витамина К (АВК) необходимо назначать как можно раньше, желательно – в тот же день, что гепарин или фондапаринукс. Если на протяжении двух последовательных дней значение МНО находится в пределах 2.0-3.0, парентеральное введение антикоагулянтов следует прекратить.

Лечение нефракционированным гепарином

При лечении нефракционированным гепарином режим дозирования по массе тела (80 ЕД/кг в/в струйно с последующей инфузией со скоростью 18 ЕД/кг/час) предпочтительнее режима болюсных инъекций в фиксированных дозировках. Дозировка НФГ регулируется по значению АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени).

Цель лечения – быстрое достижение удлинения АЧТВ до уровня, в 1.5-2.5 раза превышающего норматив конкретной лаборатории.

Разработаны специальные алгоритмы-номограммы лечения НФГ (табл. 27). Первый раз АЧТВ следует определить через 4-6 часов после начала гепаринотерапии. В зависимости от результата производится коррекция скорости инфузии. Затем анализ на АЧТВ повторяют каждые 3 часа. Если в двух последовательных измерениях АЧТВ находится в «терапевтических» пределах, последующие определения можно выполнять 1 раз в сутки.

Алгоритм-номограмма коррекции дозы в/в введения НФГ в зависимости от уровня АЧТВ.

АЧТВ в секундах (и по отношению к верхней границе нормы в конкретной лаборатории) Коррекция дозы

<35с (<1.2 верхней границы нормы) Струйно ввести 80 Ед/кг и увеличить скорость постоянной инфузии на 4 Ед/кг/час

35-45 с (1,2-1,5) Струйно ввести 40 Ед/кг и увеличить скорость постоянной инфузии на 2 Ед/кг/час

46-70 с (1.5-2.3) Без изменений

71-90 с (2.3-3) Уменьшить скорость постоянной инфузии на 2 Ед/кг/час

>90 c (>3 верхних границ нормы) Прекратить введение на 1 час, затем продолжить инфузию, уменьшив скорость на 3 Ед/кг/час

Нужно отметить, что АЧТВ не является идеальным маркером степени антикоагулянтного действия гепарина. Поэтому нет необходимости повышать скорость инфузии более 1667 Ед/час (что соответствует 40 тыс. Ед/сутки), так как при этой дозе создаётся плазменная концентрация гепарина не менее 0,35 МЕ/мл (измеряется как анти-фактор Xa активность), даже если АЧТВ ниже терапевтического значения.

**Лечение низкомолекулярными гепаринами или фондапаринуксом**

Низкомолекулярные гепарины мало влияют на АЧТВ , их антикоагулянтная активность оценивается по анти-фактор Xa активности плазмы. Однако обычно контроль терапии не требуется. Мониторинг анти-фактор Xa активности плазмы показан только больным с тяжёлой почечной недостаточностью, беременным женщинам и при выраженном ожирении (масса тела более 150 кг, индекс массы тела более 50 кг/м2). Измерения проводят через 4 часа после утреннего введения препарата на пике его действия. Целевой уровень анти-фактор Xa активности плазмы составляет 0.6-1 МЕ/мл при введении НМГ дважды в день и 1-2 МЕ/мл – при однократном введении, хотя жёстких рекомендаций на этот счёт нет.

Достойную альтернативу НМГ представляет фондапаринукс (селективный ингибитор фактора Xa). Он вводится подкожно 1 раз в сутки (период полураспада 15-20 часов; табл. 28). Частота рецидивов ВТЭ и геморрагических осложнений при лечении фондапаринуксом (фиксированная доза с расчетом по массе тела) сопоставима с аналогичными показателями в группе терапии НФГ внутривенно. В связи с тем, что не было зафиксировано ни одного случая тромбоцитопении, спровоцированной фондапаринуксом, при лечении им нет необходимости в контроле числа тромбоцитов. Введение фондапаринукса противопоказано при тяжёлой почечной недостаточности с клиренсом креатинина < 20 мл/мин.

При ТЭЛА или ТГВ у онкологических больных разрешено длительное применение дальтепарина п/к в дозе 200 Ед/кг (для получения более подробной информации см. аннотацию к препарату). а Режим введения эноксапарина 1 раз в сутки в дозе 1.5 мг/кг разрешён для лечения госпитализированных пациентов в США, а также в некоторых (но не во всех) европейских странах.

Подключение к терапии непрямых антикоагулянтов (АВК)

Антагонисты витамина К (АВК) необходимо назначать как можно раньше, желательно – в тот же день, что гепарин или фондапаринукс. Стартовая доза варфарина не должна превышать 5.0-7.5 мг. Дальнейшая коррекция дозы направлена на поддержание целевого уровня МНО 2.5 (в пределах 2.0-3.0). Продолжительность такого лечения определяется подходами ко вторичной профилактике ТЭЛА .

Перспективы

В настоящее время испытываются быстро действующие пероральные антикоагулянты (в частности, ингибиторы факторов Ха и IIа), которые не требуют контроля терапии. В будущем они могут заменить парентеральные препараты при лечении ВТЭ.

Алгоритм лечения ТЭЛА

На рисунке 66 приведён алгоритм лечебных мероприятий в остром периоде ТЭЛА. Тактика лечения отличается в зависимости от стратификации риска.

**Алгоритм лечения при ТЭЛА высокого риска**

При ТЭЛА у пациентов в шоковом состоянии или с артериальной гипотензией (что соответствует используемому ранее понятию «клинически массивная ТЭЛА») риск летального исхода очень высок, особенно в первые часы после поступления. Фондапаринукс и низкомолекулярный гепарин (НМГ) в этой группе больных не испытывались, поэтому в качестве первого антикоагулянта следует выбрать нефракционированный гепарин (НФГ) (внутривенное введение).

В ряде испытаний показано, что у больных ТЭЛА высокого риска тромболизис существенно снижает смертность и частоту рецидивов ТЭЛА. Поэтому тромболитическая терапия показана всем больным этой категории, если нет абсолютных противопоказаний. Имеются данные о том, что тромболизис может представлять безопасную и эффективную альтернативу хирургическому вмешательству при флотирующих тромбах в правых отделах сердца.

У пациентов с абсолютными противопоказаниями к проведению тромболизиса, а также если последний не дал улучшения гемодинамики, манипуляцией выбора является эмболэктомия. Если ее в данный момент нельзя осуществить, проводят катетерную эмболэктомию или фрагментацию тромба.

**Алгоритм лечения при ТЭЛА невысокого риска**

У больных с нормальным АД при ТЭЛА невысокого риска краткосрочный прогноз благоприятен. В отсутствие тяжёлой почечной недостаточности антикоагулянтами выбора будут НМГ или фондапаринукс (вводятся подкожно в соответствующих массе тела дозировках, не требуют контроля степени гипокоагуляции). Согласно данным исследований, в этой группе больных проведение тромболизиса не дает клинических преимуществ.

К группе ТЭЛА среднего риска относятся больные со стабильной гемодинамикой, но с признаками развития дисфункции правого желудочка и/или повреждения миокарда. Согласно имеющимся данным, в известном проценте таких случаев польза от проведения тромболизиса может превышать риск. В настоящее время проводится крупное исследование, результаты которого разрешат имеющиеся противоречия относительно стратегии лечения этой категории больных.

Диагноз ТЭЛА низкого риска устанавливают при отсутствии не только шока и гипотонии, но и признаков дисфункции правого желудочка и маркеров повреждения миокарда. Такой вариант ТЭЛА не требует длительной госпитализации: больных можно довольно быстро выписать, если на дому будут обеспечены надлежащий уход и антикоагулянтная терапия. Разумеется, подобное решение должно приниматься с учётом риска кровотечений и всего комплекса факторов в каждом конкретном случае.

Резюме рекомендаций ЕОК по лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с указанием класса рекомендаций и уроввней доказательности для каждого положения

Прогноз

Стратификация риска и прогноз

В новом руководстве Европейского общества кардиологов (ЕОК) под тяжестью ТЭЛА понимается риск ранней смерти (смерти в стационаре или в течение 30 суток после эмболии). Поэтому рекомендовано отказаться от использовавшихся ранее терминов «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ТЭЛА, которые характеризуют только анатомический объём обструкции и могут неверно отражать прогноз, и заменить их на оценку риска ранней обусловленной ТЭЛА смерти. Исходя из этих позиций, «большим» ТЭЛА будут соответствовать комбинации размера эмболов и функционального состояния сердца и лёгких, приводящие к значимому нарушению гемодинамики. Предлагается использовать стратификацию больных на группы высокого и невысокого риска, а среди последних выделять подгруппы среднего и низкого риска.

Оценка степени риска лежит в основе выбора тактики ведения больных ТЭЛА (см. « диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА », « алгоритм лечения ТЭЛА »).

a Для стратификации риска при шоке и гипотонии нет необходимости в подтверждении дисфункции правого желудочка и повреждения миокарда – больные автоматически относятся к категории высокого риска.

В первую очередь необходимо разделить больных на группы высокого и невысокого риска на основании простой клинической оценки состояния больного. При шоке или артериальной гипотонии (систолическое АД < 90 мм рт. ст. или падение САД ≥ 40 мм рт. ст. более чем на 15 минут вне связи с аритмией, гиповолемией или сепсисом) больные автоматически относятся к категории высокого риска. Системной артериальной гипотонии и шоку в клинике может соответствовать потеря сознания. Разумеется, остановка сердца с последующим восстановлением сердечной деятельности также переводит пациента в категорию ТЭЛА высокого риска.

Остальные входят в группу невысокого риска, для дальнейшей классификации на подгруппы промежуточного и низкого риска необходимо проведение дополнительных исследований.

Таким образом, уже при быстром обследовании у постели больного можно определить, относится пациент к группе высокого риска ранней смерти или нет. Такой подход позволяет в кратчайшие сроки определиться с тактикой ведения больных и своевременно назначить жизнеспасающее лечение больным высокого риска. При дальнейшем обследовании тех, у кого нет клинических признаков высокого риска (шока, артериальной гипотонии), следует оценить риск более точно.

Кроме перечисленных в таблице 30 критериев дисфункции правого желудочка следует обращать внимание на такой симптом, как расширение вен шеи (если это не связано с тампонадой сердца или опухолями средостения). Систолический шум над трёхстворчатым клапаном и ритм галопа – более субъективные признаки. Можно учитывать также ЭКГ-критерии перегрузки правого желудочка (инверсия зубцов Т в отведениях V 1 -V 4 , комплекс типа QR в отведении V 1 , а также такие классические признаки, как полная или неполная блокада правой ножки пучки Гиса и сочетание S I Q III T III ), однако они обладают низкой чувствительностью. Катетеризация правых отделов сердца позволяет непосредственно измерить давление наполнения правого желудочка и сердечный выброс, однако рутинное использование данного метода только лишь для стратификации риска не рекомендуется.

К ЭхоКГ критериям плохого прогноза помимо перечисленных в таблице 30 относится обнаружение открытого овального окна при клиническом подозрении на ТЭЛА. При этом помимо ухудшения общего прогноза повышается риск инсультов (парадоксальная эмболия).

КТ грудной клетки с контрастным усилением (КТ-ангиография) в последнее время стала методом выбора визуализации тромбов в лёгочной артерии, она лежит в основе диагностического алгоритма при ТЭЛА невысокого риска. Помимо оценки состояния сосудов малого круга после внутривенного введения контрастного препарата КТ позволяет оценить соотношение размеров желудочков. Отношение ПЖ/ЛЖ > 1 свидетельствует о дилатации правого желудочка. Прямых данных о функции правого желудочка КТ не даёт.

Наличие проксимального тромбоза глубоких вен (ТГВ) повышает риск рецидивирования венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) у больных ТЭЛА, поэтому УЗИ глубоких вен может использоваться для стратификации риска.

Повышение уровня BNP (МНУП - мозгового натрий-уретического пептида) или его предшественника NT-proBNP (N-концевой МНУП) у больных ТЭЛА свидетельствует о дисфункции правого желудочка. Предсказательная ценность положительного результата невысока, однако низкий уровень BNP или NT-proBNP – показатель хорошего прогноза (предсказательная ценность отрицательного результата 94%-100%).

В ряде случаев смерти от массивной ТЭЛА при аутопсии обнаруживается трансмуральный инфакрт правого желудочка, несмотря на достаточную проходимость коронарных артерий. Хотя источником повышения сердечных тропонинов не обязательно является миокард правого желудочка, этот признак существенно ухудшает прогноз больных ТЭЛА. Повышение уровня тропонина Т более 0.1 мг/мл определяется в 0-35-50% случаев при немассивной, субмассивной и массивной ТЭЛА соответственно. Повышенный уровень тропонина увеличивает риск летального исхода даже среди больных с сохранной гемодинамикой (относительный риск 5.9). Больничная летальность от ТЭЛА при позитивном тесте на тропонин Т составляет 48% по сравнению с 3% - при отрицательном. Более того, уровень тропонина Т > 0.01 нг/мл связан с возрастанием летальности. Повышение уровня тропонинов I и Т ассоциируется также с осложнённым течением заболевания. Рекомендуется определять уровень тропонина при поступлении и спустя 6-12 часов, так как исходно отрицательный результат может перейти в положительный.

В последнее время в качестве маркера повреждения миокарда предлагается миокардиальный белок, связывающий жирные кислоты (H-FABP). Использование этого показателя для стратификации риска ТЭЛА при поступлении даже эффективнее, чем определение уровней миоглобина или тропонинов. Если за пороговое значение принять уровень H-FABP 6 нг/мл, то в отношении прогноза ранней смерти от ТЭЛА предсказательное значение положительного результата составит 23-37%, а предсказательное значение отрицательного результата 96-100%. Однако для определения его роли необходимы дальнейшие исследования.

Анализ значений нескольких показателей в совокупности повышает их прогностическую ценность. Так летальность от ТЭЛА в течение 40 дней среди больных с одновременным повышением уровня тропонина Т и NT-proBNP составила 30%, в то время как при изолированном повышении NT-proBNP – 3.7%. В другом исследовании сочетание повышения тропонина I > 0.1 нг/л и отношения размеров ПЖ/ЛЖ > 0.95 по данным ЭхоКГ ассоциировалось с 30-дневной летальностью 38%. Сохранная функция правого желудочка при нормальном уровне перечисленных биомаркеров – очень хороший прогностический признак.

Отсутствие общепринятых пороговых уровней для биомаркеров (в связи с недостатком доказательных данных) существенно ограничивают возможности их использования для обоснования той или иной терапевтической стратегии у больных ТЭЛА невысокого риска. Пролить свет на этот вопрос призвано проводимое сейчас многоцентровое рандомизированное исследование. Оно посвящено оценке эффективности тромболитической терапии у больных с нормальным АД, но с ЭхоКГ признаками дисфункции правого желудочка и повышенным уровнем тропонинов.

Данные, получаемые в процессе клинического обследования, и результаты простых лабораторных анализов также могут использоваться для оценки прогноза. Многие из них связаны с фоновыми и сопутствующими заболеваниями. Так, согласно регистру ICOPER к неблагоприятным прогностическим факторам относятся онкологические заболевания, сердечная недостаточность , ХОБЛ и возраст старше 70 лет. Имеющиеся до эмболии заболевания сердца и лёгких ассоциированы с 4-7 кратным увеличением смертности от ТЭЛА. Таким образом, на прогноз ТЭЛА существенно влияет исходный сердечно-лёгочный статус [20]. В качестве предикторов риска предлагаются также уровень креатинина , D-димера , ТГВ в анамнезе, подтверждённый при УЗИ ТГВ, артериальная гипоксемия и др.

В руководстве ЕОК по диагностике и лечению ТЭЛА приводится шкала, по которой больные ТЭЛА могут быть разделены на 5 подгрупп в зависимости от риска смерти в первые 30 дней.

Показатели рутинных методов обследования - предикторы смерти от всех причин в течение 30 дней после эпизода ТЭЛА.

Показатель Баллы

Возраст 1 балл на каждый год жизни

Мужской пол 10

Онкологическое заболевание 30

Сердечная недостаточность 10

Хроническое заболевание лёгких 10

ЧСС > 110 /мин 20

САД < 100 мм рт. ст. 30

ЧДД ≥ 30/мин 20

Температура тела < 36ºC 20

Спутанность сознания (вплоть до комы) 60

SaO 2 <90% 20

Категории риска – сумма баллов (30-дневная летальность от всех причин, %):

Класс I – менее 65 (0%).

Класс II – 66-85 (1%).

Класс III – 86-105 (3.1%).

Класс IV – 106-125 (10.4%).

Класс V – более 125 (24.4%).

К категории низкого риска относятся классы I и II (0-1%).

SaO 2 – сатурация кислорода (пульсоксиметрия).

Кроме того, на прогноз ТЭЛА влияет быстрота распознавания и начала терапии. Так, Без лечения смертность от ТЭЛА составляет около 30%, в первую очередь в связи с рецидивирующими эмболиями. Однако постановка диагноза с проведением эффективной терапии антикоагулянтами сопровождается снижением смертности до 2-8%. Хотя даже при своевременно установленном диагнозе спасти жизнь пациента удаётся не всегда, смертность в 4-6 раз выше в случаях, когда ТЭЛА нераспознана. Таким образом, быстрая и точная диагностика ТЭЛА поистине спасает жизнь.

Учитывая, что течение ТЭЛА, в том числе рецидивирование, непредсказуемо, каждый случай ТЭЛА необходимо рассматривать как серьёзную проблему. Даже небольшие тромбоэмболы являются маркерами существования скрытой опасности и могут быть предвестниками ТЭЛА в будущем. Чтобы подчеркнуть значимость тромбоэмболий без нарушения функции сердца и лёгких, предложен термин «сигнальная эмболия» .

**Профилактика**

Вторичная профилактика венозного тромбоэмболизма (длительная антикоагулянтная терапия, установка кава-фильтра)

Общие положения

Вторичная профилактика ТЭЛА осуществляется при развившемся флеботромбозе или легочной эмболии. Она является неотъемлемым компонентом лечения ТЭЛА, так как часто больные погибают от рецидива заболевания [33]. В большинстве случаев с этой целью назначают антагонисты витамина К (АВК). Безопасной и эффективной альтернативой им у онкологических больных могут служить низкомолекулярные гепарины (НМГ). Дозу антагонистов витамина К (АВК) подбирают так, чтобы МНО поддерживалось в пределах 2.0-3.0.

На основании ряда исследований сделаны следующие выводы:

При ВТЭ продолжительность антикоагулянтной терапии не должна ограничиваться 4–6 неделями.

Риск рецидивов по завершении антикоагулянтной терапии, проводимой в течение 6 или 12 месяцев, такой же, как при 3-месячном курсе.

При неопределённо долгом лечении антикоагулянтами риск рецидивов ВТЭ снижается на 90%, однако такое преимущество сопровождается повышением риска больших кровотечений.

Кроме риска рецидива при определении длительности антикоагулянтной терапии следует также учитывать и риск развития кровотечений. К факторам риска больших кровотечений относятся:

Пожилой возраст (особенно старше 75 лет).

Предшествующие желудочно-кишечные кровотечения.

Инсульт в анамнезе, не связанный с эмболией в сосуды головного мозга.

Хронические заболевания печени или почек.

Одновременное лечение антиагрегантами (избегать, если отказ от антикоагулянтов не повлечёт за собой высокий риск осложнений; например, после стентирования коронарных артерий отменять антиагреганты нельзя).

Тяжелые острые или хронические заболевания.

Неадекватная степень гипокоагуляции.

Невозможность обеспечения надлежащего мониторинга антикоагулянтной терапии.

Антагонисты витамина К эффективно предотвращают повторные эпизоды ВТЭ во время лечения, но они не устраняют риск рецидивов после его прекращения. Продолжительность антикоагулянтной терапии для каждого пациента определяется соотношением между риском рецидивов при прекращении лечения и риском развития кровотечений при его продолжении. Лечение антагонистами витамина К требует постоянного контроля МНО, что связано с определенными неудобствами.

Для длительного лечения ТЭЛА в идеале необходимы пероральные антикоагулянты, прием которых не требует контроля и подбора доз. В настоящее время проходят испытание селективный ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы фактора Ха — ривароксабан и апиксабан.

В качестве средств вторичной профилактики могут применяться и механические методы (см. раздел « первичная профилактика ВТЭ »). В Кокрановском обзоре указано, что использование компрессионных чулок значительно снижает распространенность постфлебитического синдрома у больных с тромбозом проксимальных глубоких вен через 2 года после эпизода.

Вторичная профилактика ТЭЛА у онкологических больных

Вторичная профилактика ТЭЛА при наличии устранимых факторов риска

Вторичная профилактика идиопатической и первичной ТЭЛА

Резюме рекомендаций ЕОК по вторичной профилактике ТЭЛА (длительной антикоагулянтной терапии) с указанием класса рекомендаций и уровней доказательности для каждого положения

В отсутствие острого венозного тромбоза профилактика ВТЭ и ТЭЛА должна организовываться и производиться следующим образом.

В первую очередь врач должен оценить риск развития ВТЭ у своего пациента. Определение величины этого риска основывается на наличии, степени выраженности или отсутствии отдельных факторов риска.

К ним относятся ("Первичный, вторичный и идиопатический ВТЭ" ):

Возраст старше 40 лет.

Иммобилизация (дольше 3 дней) или паралич.

Хирургические вмешательства (особенно на органах живота, малого таза и нижних конечностях).

Наличие опухолей.

Инсульты.

Инфаркт миокарда.

Наличие ВТЭ в прошлом.

Варикозное расширение вен.

Переломы костей (особенно таза, бедра, голени).

Сердечная недостаточность .

Венозные катетеры.

Воспалительные заболевания кишечника.

Нефротический синдром.

Беременность и роды.

Прием эстрогенов (контрацепция и гормональная заместительная терапия).

Гепарининдуцированная тромбоцитопения.

Наследственные тромбофилии.

В соответствии с рекомендациями по профилактике ВТЭ Американской Коллегии Специалистов По Заболеваниям Органов Грудной Клетки (American College of Chest Physicians (ACCP), 8-й пересмотр, выделяются группы риска развития ВТЭ. Разделение на группы риска лежит в основе выбора тактики профилактических мероприятий.

В настоящее время степень риска ВТЭ большинством клиницистов определяется эмпирически.

Согласно рекомендациям ведущих специалистов ее величина представляется следующим образом:

Минимальный риск развития ВТЭ имеют лица моложе 40 лет, подвергаемые малой хирургической операции (длительность до 30 мин) или имеющие непродолжительную иммобилизацию (до 3 дней), или переносящие легкое заболевание, не требующее госпитализации, при отсутствии иных факторов риска.

Средний риск развития ВТЭ имеют лица, переносящие любую хирургическую операцию в возрасте от 40 до 60 лет при отсутствии иных факторов риска или подвергающиеся большой хирургической операции, длящейся больше 30 мин, или страдающие нефротическим синдромом, либо воспалительным заболеванием кишечника, имеющие недостаточность кровообращения, тяжелую пневмонию , хроническую гемолитическую анемию, хроническую аутоиммунную болезнь соединительной ткани, беременность в возрасте старше 40 лет или иммобилизацию дольше 3 дней.

Высокий риск развития ВТЭ имеют лица старше 60 лет, переносящие хирургическое вмешательство, продолжающееся дольше 30 мин, при отсутствии иных факторов риска, лица в возрасте от 40 до 60 лет, подвергающиеся аналогичному хирургическому вмешательству, но имеющие дополнительный фактор риска, беременные женщины, имеющие тромбофилию или ВТЭ в анамнезе, лица с инфарктом миокарда, инсультом или дегидратацией или же имеющие любое неврологическое заболевание и ВТЭ в анамнезе, лица с тяжелым хроническим заболеванием и тромбофилией, а также лица старше 70 лет.

Очень высокий риск развития ВТЭ имеют лица старше 40 лет, имеющие тромбофилию или неоплазму, или ТГВ и подвергающиеся операции, длительность которой превышает 30 мин, лица, подвергающиеся большой ортопедической операции на крупных суставах, лица с обширной травмой и лица, имеющие повреждения спинного мозга.

К сожалению, все попытки оценки степени риска для пациента не совершенны. Множество факторов риска развития ВТЭ сочетается, и каждый пациент имеет свой риск в каждой конкретной ситуации. В большинстве случаев учитываются такие факторы риска ВТЭ, как возраст, наследственность, наличие операции и онкологических заболеваний и т. д. Но возможны ситуации, когда сочетание менее значительных факторов риска также может привести к тромбообразованию.

Профилактика ВТЭ производится в зависимости от риска развития этой патологии немедикаментозными, в том числе хирургическими, методами и путем назначения антикоагулянтной терапии. Основные принципы профилактики ВТЭ заключаются в следующем:

Каждый больной должен быть оценен по степени риска развития ВТЭ.

Всем больным с риском развития ВТЭ необходимо проводить профилактику в зависимости от степени этого риска.

Профилактическое лечение ТЭЛА должно проводиться до тех пор, пока существует риск развития тромбоэмболических осложнений.

Общие рекомендации (в частности ACCP ) не претендуют на универсальность, они призваны помочь в индивидуальном подборе оптимальной схемы профилактических мероприятий для конкретного больного с учётом оценки функционального состояния органов, имеющихся факторов риска ВТЭ и кровотечений, противопоказаний к тем или иным методам профилактики.

Немедикаментозные способы первичной профилактики ВТЭ включают раннюю активизацию больных после перенесенной операции, инфаркта миокарда и инсульта, а также применение механических методов, которые улучшают венозный отток и уменьшают венозный застой: использование градуированного компрессионного лечебного трикотажа, а также проведение перемежающейся пневматической компрессии манжетами, наложенными на голени. Их обычно используют в дополнение к антикоагулянтам, а также у пациентов с высоким риском кровотечений. Для профилактического медикаментозного лечения ТГВ и ТЭЛА применяются оральные антикоагулянты – АВК, гепарины (НФГ и НМГ), фондапаринукс. Применение антиагрегантов, в частности аспирина , признано неэффективным.

**Список литературы**

1. Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика М. Ю. Гиляров, Д. А. Андреев 2011
2. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP . «A prospective study of venous thromboembolism after major trauma». N. Engl. J. Med. 2012-09-19.
3. White RH (June 2011). «The epidemiology of venous thromboembolism».
4. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV (July 2012). «Pulmonary embolism mortality in the United States, an analysis using multiple-cause mortality data».
5. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ (March 2012). «Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study».
6. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. (September 2012). «Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)».
7. Schaefer-Prokop C, Prokop M (November 2013). «MDCT for the diagnosis of acute pulmonary embolism».
8. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC (2012). «The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline».
9. Erkens PM, Prins MH (2013). «Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism».
10. Dong BR, Hao Q, Yue J, Wu T, Liu GJ (2013). «Thrombolytic therapy for pulmonary embolism».
11. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. (February 2013). «A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group».
12. Aujesky D, Roy P-M, Verschuren F и др. (2011). "Амбулаторная сравнению стационарного лечения для пациентов с острой легочной эмболией: международный, открытый метки, рандомизированных, без суда неполноценности".
13. Erkens PM, Prins MH (2010). Prins, Мартин Х. ред. "Фиксированная доза подкожного Низкомолекулярные гепарины по сравнению с скорректированной дозы нефракционированного гепарина для венозной тромбоэмболии".
14. Hans-Peter Kohler, MD, Professor of Medicine University Hospital of Bern, Switzerland «Thrombolytic therapy»2014
15. Е.С .Мазур «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» Тверь2012
16. С.Н. Терещенко «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» Москва 2010
17. И.С .Курапеев «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» СПб МАПО 2013
18. В.И .Лупальцов «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» Харьков 2011
19. С.С. Мирошниченко «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» Харьков 2011
20. И.Л. Дехтярук «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» Харьков 2011
21. А.И. Ягнюк «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» Харьков 2011
22. Р.С. Ворощук «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» Харьков 2011
23. И.С. Котовщиков «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» Харьков 2011
24. К.А. Вандер «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» Харьков 2011
25. Г.И. Колиушко «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» Харьков 2011
26. М.Ю.Гиляров «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» МЕДИА 2011
27. Д.А. Андреев «Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение и профилактика» МЕДИА 2011