

ТЕЛА

Михайло Омельчук

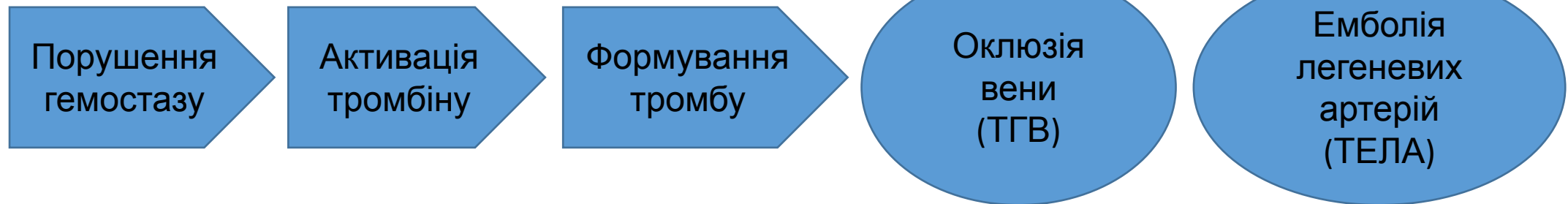
асистент кафедри хірургії, анестезіології та ІТ ПО

Тромбоемболія легеневої артерії становить близько 117 випадків на 100 000 населення в рік, що обумовлює розвиток близько 350 000 випадків захворювання (як мінімум, 100000 в США) і 85 000 смертей на рік.

ТЕЛА розвивається переважно у дорослих.

Патогенез

Тріада Вірхова: пошкодження ендотелію, сповільнення венозного кровоплину, гіперкоагуляція.



Майже всі легеневі емболії виникають унаслідок тромбів у венах ніг або тазу (тромбоз глибоких вен).

Ризик емболізації збільшується, якщо тромби розташовані проксимальніше вен гомілки.

Тромбоемболи можуть також утворитися в венах рук або центральних венах грудної порожнини (виникають при застосуванні центральних венонних катетерів або у результаті компресійного синдрому верхньої апертури грудної клітки).

Фактори ризику тромбозу глибоких вен і легеневої тромбоемболії подібні у дітей і дорослих і включають:

- Умови, що погіршують венозний відтік, в тому числі постільний режим і госпіталізацію з відсутністю прогулянок;
- Умови, що викликають пошкодження ендотелію або його дисфункцію;
- Порушення, які обумовлюють гіперкоагуляцію (тромбофілія).

Фактори ризику розвитку тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії

Вік > 60 років

Рак

Деякі хіміотерапевтичні агенти (наприклад, бевацизумаб)

Гормональна модуляція

- Модулятори естрогенових рецепторів (наприклад, ралоксифен, тамоксифен)
- Екзогенні естрогени і прогестини, включаючи оральні контрацептиви і терапію естрогенами
- Екзогенний тестостерон

Серцева недостатність

Імобілізація / зниження рухливості (наприклад, тривалі поїздки на автомобілі, авіаперельоти)

Постійні венозні катетери

Мієлопроліферативні захворювання

Нефротичний синдром

Ожиріння

Вагітність/післяпологовий період

Тромбоемболія в анамнезі

Фактори ризику розвитку тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії

Серповидноклітинна анемія

Паління

Інсульт

Тромботичні порушення (тромбофілії)

- Антифосфоліпідний синдром
- Недостатність антитромбіну III
- Лейденська мутація V фактора (резистентність до активованого протеїну C)
- Гепарин-індукована тромбоцитопенія
- Спадкові фібринолітичні дефекти
- Гіпергомоцистінемія
- Збільшення рівня фактору VIII
- Збільшення рівня фактору XI
- Збільшення рівня фактору Віллебранда
- Пароксизмальна нічна гемоглобінурія
- Недостатність протеїну C
- Недостатність протеїну S
- Варіант гена протромбіну G20210A
- Недостатність або порушення функції інгібітору шляху тканинного фактору

Травма і / або хірургічне втручання

Інші захворювання, пов'язані з обмеженням рухливості, пошкодженням вени або гіперкоагуляції

Патофізіологія

- Тромби з глибоких вен переміщуються по венозній системі, потрапляють в праві відділи серця, звідти - в легеневі артерії, де частково або повністю оклюзують одну або кілька судин.
- Наслідки залежать від розміру і кількості емболів, вихідного стану легень, здатності тромболітичної системи організму розчиняти тромби та від функціонального стану правого шлуночка (ПШ). Смерть настає внаслідок правошлуночкової недостатності.
- Великі емболи можуть привести до рефлекторного збільшення вентиляції (тахіпное), гіпоксемії в результаті вентиляційно-перфузійної невідповідності, і низькому вмісту кисню у венозній крові за рахунок зниження серцевого викиду, ателектазів внаслідок альвеолярної гіперкапнії і патологічної зміни сурфактанту, а також до збільшення резистентності легневих судин, зумовленого механічною обструкцією і вазоконстрикцією, що призводить до тахікардії і гіпотонії.

Патофізіологія

- Більшість тромбів, навіть середніх розмірів, розчиняється за рахунок ендогенного лізису. Деякі емболи резистентні до лізису і можуть групуватися і персистувати.
- У 1-3% випадків хронічна залишкова обструкція призводить до легеневої гіпертензії (хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія), яка розвивається протягом періоду від кількох місяців до кількох років і може призводити до хронічної недостатності правого шлуночка.
- У випадках, коли великі емболи закупорюють великі легеневі артерії, або коли багато дрібних емболів закупорюють >50% дистальних судин, тиск у правому збільшується, що може привести до гострої правошлуночкової недостатності, шоку або раптової смерті.
- Ризик смерті залежить від ступеня і швидкості наростання тиску у правих відділах і від вихідного серцево-легеневого статусу пацієнта.

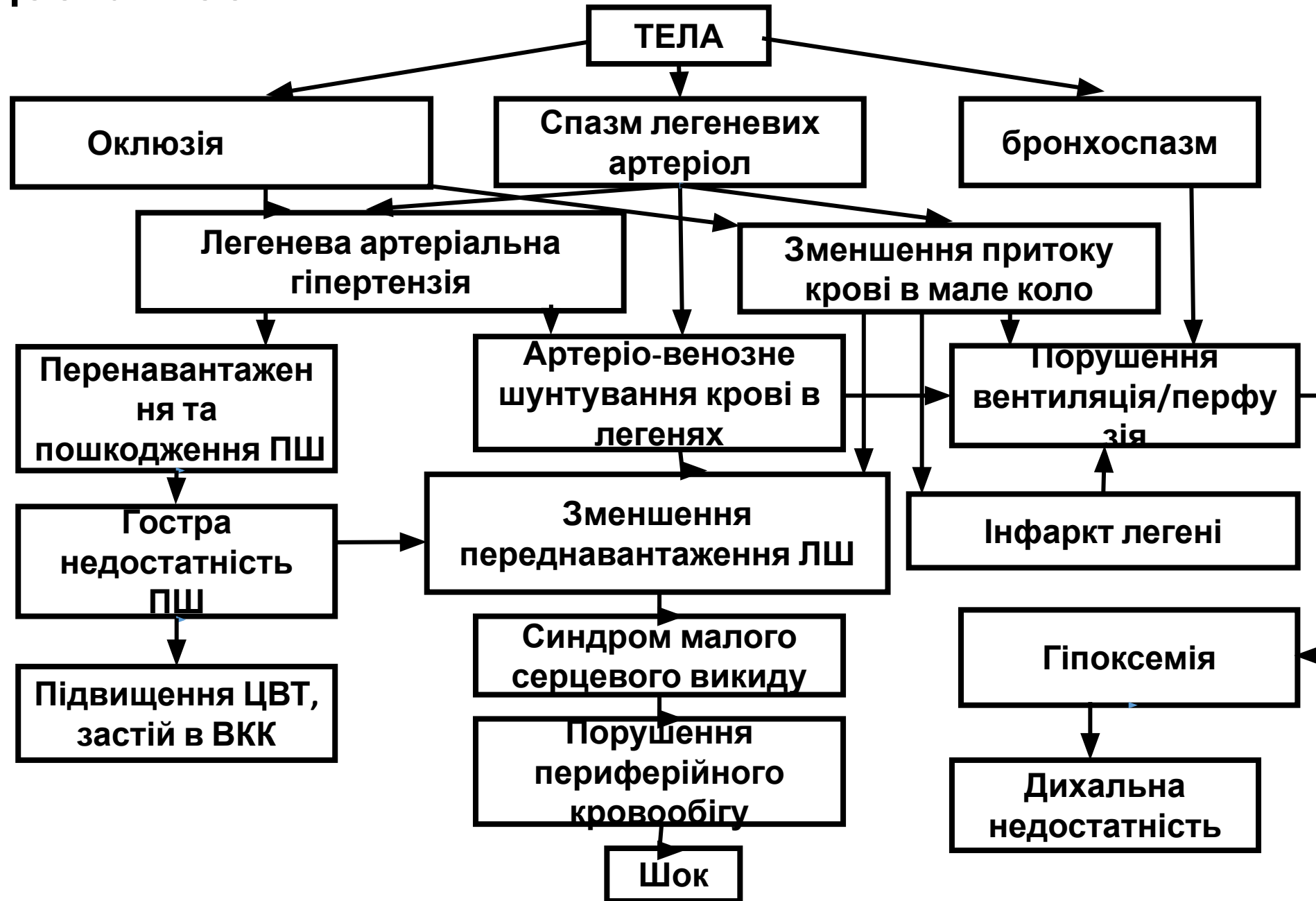
Патофізіологія

- Інфаркт легені виникає у <10% пацієнтів з діагнозом ТЕЛА.
- Такий низький рівень зумовлений подвійним кровопостачанням легень (бронхіальні і легеневі артерії).
- Як правило, інфаркт легені відбувається внаслідок невеликих емболів, які закупорюють більш дистальні легеневі артерії, вони майже завжди зворотні.
- Інфаркт легені виявляється рано, використовуючи чутливі радіографічні критерії, часто до виникнення некрозу.

Класифікація ТЕЛА

- Катастрофічна або надмасивна (високий ризик): правошлуночкова недостатність з тяжкою гіпотензією/гіпоксемією, що вимагає агресивної терапії пресорними амінами і кисневої терапії. Масивна (також високий ризик): порушення функції правого шлуночка з гіпотензією, яка визначається показниками систолічного тиску < 90 мм рт. ст. або зниженням систолічного тиску на ≥ 40 мм рт. ст. від вихідного рівня протягом 15 хв.
- Субмасивна (помірний ризик): порушення роботи правого шлуночка і/або з аномальним рівнем тропоніну і/або BNP без гіпотензії, спрощений індекс тяжкості легеневої емболії (sPESI) > 0 .
- Низький ризик: відсутність недостатності правого шлуночка і відсутність гіпотензії (згідно Європейського співтовариства кардіологів, кількість балів за шкалою sPESI = 0)

Патофізіологічні механізми дихальної і серцевої недостатності



Клінічна картина

Симптоми неспецифічні і варіюють, за частотою та інтенсивністю в залежності від ступеня оклюзії легеневої артерії і вихідного стану серця і легенів.

Масивна ТЕЛА проявляється гіпотензією, тахікардією, запамороченням, синкопальними станами або зупинкою серця.

Найбільш поширеними симптомами ТЕЛА є:

- тахікардія
- тахіпноє
- гостро виникша задишка
- плевритний біль у грудній клітці (при інфаркті легені)

Клінічна картина

Менш поширені симптоми :

- Кашель (зазвичай викликаний супутніми розладами).
- Кровохаркання (іноді виникає при інфаркті легкого).
- Якщо має місце правошлуночкова недостатність, спостерігається набухання яремних вен, ритм галопу, може вислуховуватися шум трикуспідального регургітації.
- При інфаркті легені – біль у грудній клітці (в основному плевритичний), іноді - кровохаркання.
- Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія призводить до появи правошлуночкової недостатності, котра проявляється задишкою при фізичному навантаженні, втомою, периферичними набряками, які розвиваються протягом декількох місяців або років.
- Пацієнти з гострою ТЕЛА можуть також мати симптоми тромбозу глибоких вен (такі, як біль, набряклість і / або еритема нижніх або верхніх кінцівок).

Діагностика

- Високий ступінь підозри наявності захворювання
- Оцінка дотестової ймовірності (заснована на клінічній картині, що включає пульсоксиметрію і рентгенографію грудної клітки)
- Подальше обстеження, засноване на оцінці ймовірності

Діагноз утруднений, оскільки скарги і симптоми неспецифічні, а діагностичні аналізи не є на 100% чутливими і специфічними.

Необхідно враховувати ТЕЛА при диференціальній діагностиці, якщо мають місце такі неспецифічні симптоми, як задишка, плевритичний біль, кровохаркання, запаморочення або непритомність.

Діагностика

ТЕЛА слід розглядати в диференціальній діагностиці пацієнтів з підозрою на:

- ішемію міокарда;
- серцеву недостатність
- загострення ХОХЛ
- пневмоторакс
- пневмонію
- сепсис
- гострий грудний синдром (у пацієнтів з серповидно-клітинною анемією);
- Гостро виникле занепокоєння з гіпервентиляцією;

Діагностичним ключем може бути клінічно значуща тахікардія невідомої етіології. ТЕЛА слід підозрювати у будь-якого літньої людини з тахіпноє і порушенням психічного статусу.

Діагностика

В якості вихідних діагностичних методик використовують:

- пульсоксиметрія
- рентгенографію органів грудної клітки
- ЕКГ
- вимірювання газового складу артеріальної крові
- або обидва ці дослідження можуть допомогти виключити інші діагнози (наприклад, гострий інфаркт міокарда).

Клінічна ймовірність

Клінічна ймовірність ТЕЛА може бути оцінена при аналізі даних ЕКГ і рентгенографії грудної клітки в сукупності з анамнестичними даними і результатами об'єктивного обстеження.

Клінічні шкали прогнозування, такі як шкала **Уеллса**, або **переглянута Женевська шкала**, або **шкала критеріїв диференціальної діагностики легеневої емболії (PERC)**, можуть допомогти в оцінці шансів розвитку гострої ТЕЛА.

Клінічна оцінка ймовірності ТЕЛА Wells

Ознаки	Бали	
Правило Wells	Оригінальне	Спрощене
Анамнез ЛЕ або ТГВ	1,5	1
ЧСС ≥ 100 за хвилину	1,5	1
Хірургія або імобілізація за ост. 4 тижні	1,5	1
Кровохаркання	1	1
Активний рак	1	1
Клінічні ознаки ТГВ	3	1
Альтернативний діагноз менш ймовірний, чим ЛЕ	3	1
Клінічна ймовірність		
<i>Трьохрівнева шкала</i>		
Низький ризик	0-1	не застосовується
Проміжний ризик	2-6	не застосовується
Високий ризик	≥ 7	не застосовується
<i>Двохрівнева шкала</i>		
ЛЕ мало ймовірна	0-4	0-1
ЛЕ ймовірна	≥ 5	≥ 2

Оновлена шкала Geneva	Оригінальна	Спрощена
Анамнез ЛЄ або ТГВ	3	1
ЧСС 75-94 за хв.	3	1
≥ 95 за хв.	5	2
Хірургія або перелом за останній місяць	2	1
Кровохаркання	2	1
Активний рак	2	1
Одностороння біль у кінцівці	3	1
Біль у нижній кінцівці при пальпації і односторонній набряк	4	1
Вік > 65 років	1	1
Клінічна ймовірність		
<i>Трьохрівнева шкала</i>		
Низький ризик	0-3	0-1
Проміжний ризик	4-10	2-4
Високий ризик	≥ 11	≥ 5
<i>Двохрівнева шкала</i>		
ЛЕ мало ймовірна	0-5	0-2
ЛЕ ймовірна	≥ 6	≥ 3

Клінічна ймовірність

Показники клінічної ймовірності підказують стратегії дослідження та інтерпретацію результатів дослідження.

Для пацієнтів, у яких ймовірність виникнення ТЕЛА вважається малою, потрібні тільки мінімальні додаткові дослідження (такі, як визначення D-димеру у амбулаторних хворих). У таких випадках негативний результат визначення D-димеру ($<0,4$ мкг/мл) свідчить про високу ймовірність відсутності ТЕЛА.

Якщо існує висока клінічна настороженість для ТЕЛА і ризик кровотеч низький, відразу повинно бути розглянуто призначення антикоагулянтів, поки діагноз не підтвердиться за допомогою додаткових досліджень.

Клінічна ймовірність

Правило виключення легеневої емболії визначає **8 критеріїв**. Наявність цих критеріїв у пацієнта з клінічно низьким ризиком вказує на те, що тестування на ТЕЛА не показано.

Критерії:

- Вік <50 років
- ЧСС <100
- Насичення киснем $\geq 95\%$
- Відсутність ТГВ або ТЕЛА в анамнезі
- Відсутність одностороннього набряку ноги
- Не приймає естрогени
- відсутність кровохаркання
- Відсутність в анамнезі операцій або травм, що потребують госпіталізації протягом останніх 4 тижнів

Діагностичні дослідження

- Скринінг амбулаторних пацієнтів з визначенням D-димеру, якщо оцінка ймовірності в попередньому дослідженні визначена як мала або середня
- Якщо попереднє дослідження показало високу ймовірність, або якщо показники D-димера були підвищені, призначається КТ-ангіографія або вентиляційно-перфузійні сцинтиграфія, якщо є ниркова недостатність, або якщо КТ з введенням контрасту протипоказана
- Іноді проводиться УЗД ніг або рук (для підтвердження ТГВ, коли проведення пульмонографії відкладається або заборонено)

Діагностичні дослідження

Універсального алгоритму при підозрі на тромбоемболію легеневої артерії не розроблено. Дослідженнями, найбільш корисними для діагностики або виключення ТЕЛА, є:

- Визначення D-димера
- КТ ангіографія
- Вентиляційно-перфузійні сцинтиграфія
- Ультразвукове Доплерографічне дослідження

Ехокардіографія може бути корисною для виявлення тромбоемболії легеневої артерії на шляху до легені (мігруючий тромб).

Прогноз

Приблизно 10% пацієнтів з ТЕЛА помирають протягом перших кількох годин після прояви захворювання. У більшості пацієнтів, які помирають в результаті гострої ТЕЛА, захворювання не діагностується до настання смерті. Фактично, у більшості таких пацієнтів ТЕЛА не підозрюють. Кращі перспективи зниження смертності полягають в наступному:

- Підвищення частоти діагностики (наприклад, шляхом включення ТЕЛА в диференційний діагноз пацієнтів з неспецифічними, але подібними симптомами або ознаками);
- Прискорення діагностики і початку антикоагулянтної терапії
- Забезпечення належної профілактики у пацієнтів групи ризику
- Дуже високий рівень d-димера, напевно, передбачає несприятливий результат.

Загальні рекомендації по лікуванню

- Підтримуюча терапія
- Антикоагулянтна терапія
- Розміщення фільтра в нижній порожнистій вені (у окремих пацієнтів)
- Швидке зменшення тромбових бляшок (у окремих пацієнтів)

Початкова антикоагулянтна терапія

Початкова антикоагулянтна терапія вибору для гострої ТЕЛА включає:

- Внутрішньовенне введення нефракціонованого гепарину (початковий болюс нефракціонованого гепарину 70-80 ОД/кг маси тіла з подальшим введенням до досягнення АЧТВ від 1,5 до 2,5-кратного значення від нормальних контрольних показників)
- Підшкірно - низькомолекулярний гепарин
- Підшкірне введення фондапаринуксу
- Інгібітори фактора Ха (апіксабан і ривароксабан)
- Внутрішньовенне введення аргатробану для пацієнтів з гепарин-індукованою тромбоцитопенією

Низькомолекулярні гепарини

Низькомолекулярний гепарин	Лікувальна доза	Профілактична доза
Дальтепарин (фрагмін)	100 од/кг пш. кожні 12 год., або 200 од/кг 1 р/д.	2500-5000 од 1 р/д
Еноксипарин (клексан)	1 мг/кг підшкірно кожні 12 год., або 1,5 мг/кг 1 р/д.	Після абдомінальних операцій: 40 мг п/ш 1 р/д. Ендопротезування кульшового суглобу: 40 мг п/ш 1р/д, або 30 мг кожні 12 год. Ендопротезування колінного суглобу: 30 мг кожні 12 год. Інші (не оперовані): 40 мг п/ш 1 р/д.
Фондапаринукс (арикстра)	5 мг (маса тіла < 50 кг) 1р/д 7,5 мг (маса тіла 50 – 100 кг) 1р/д 10 мг (маса тіла > 100 кг) 1р/д	

Пероральні антикоагулянти

Засіб	Доза	Помітки
Інгібітори фактору Ха		
Апіксабан	10 мг 2 р/д впродовж 7 днів, далі 5 мг 2 р/д	Можна знизити до 2,5 мг 1 р/д через 6-12 міс. лікування.
Рівароксабан	15 мг 2 р/д протягом 21 днів. Потім 20 мг 1р/д.	Не застосовувати, якщо кліренс креатинину < 30 мл/хв. Можна знизити до 10 м/д. через 6-12 міс. лікування.
Інгібітор фактору Іа		
Дабігатран	150 мг 2р/д.	Необхідне попереднє лікування гепарином впродовж 5-10 днів. Не застосовувати, якщо кліренс креатинину < 30 мл/хв.

Побічні ефекти всіх гепаринів:

- Кровотеча
- Тромбоцитопенія (включаючи гепарин-індуковану тромбоцитопенію з можливістю тромбоемболії)
- Кропив'янка
- Анафілаксія (рідко)

Підтримуюча антикоагулянтна терапія

Підтримуюча антикоагулянтна терапія показана для зниження ризику збільшення тромбу або його емболізації і зниження ризику тромбоутворення. Препарати вибору при підтримуючій антикоагуляційній терапії включають:

- Пероральні антагоністи вітаміну К (варфарин в США)
- Пероральні інгібітори фактора Ха (апіксабан, ривароксабан, едоксабан)
- Пероральний прямий інгібітор тромбіну (дабігатран)
- Рідко підшкірний низькомолекулярний гепарин

Тривалість підтримуючої антикоагуляційної терапії при ТЕЛА може варіювати від 3 міс. до довічної терапії.

Фактори ризику кровотеч:

- Вік > 65 років
- Попередні кровотечі
- Тромбоцитопенія
- Антитромбоцитарна терапія
- Слабкий контроль антикоагулянтном;
- Часті падіння
- Печінкова недостатність
- Алкогольна залежність
- Недавні хірургічні втручання
- Зменшення функціональної здатності
- Інсульт в анамнезі
- Цукровий діабет
- Анемія
- Рак
- Ниркова недостатність

Швидке зменшення тромбоутворення

При гострій ТЕЛА, що супроводжується гіпотонією, яка не реагує на інфузійну терапію (масивна ТЕЛА), повинна розглядатися можливість елімінації згустку за допомогою емболектомії або його розчинення за допомогою тромболітичної терапії.

Очевидними кандидатами на ці процедури є пацієнти з гіпотензією, що вимагають застосування вазопресорної терапії.

Пацієнти, що мають гемодинамічні порушення (з систолічним АТ <90 мм рт. ст. тривалістю не менше 15 хв) також повинні розглядатися кандидатами для застосування цих методів.

Абсолютні протипокази до застосування тромболітиків:

- Геморагічний інсульт в анамнезі
- Ішемічний інсульт протягом року
- Активне зовнішня або внутрішня кровотеча будь-якої етіології
- Внутрішньочерепна травма або хірургічне втручання протягом 2 міс .
- Інтракраніальна пухлина
- Певні хірургічні втручання протягом попередніх кількох днів

Відносні протипокази:

- Нещодавно перенесене хірургічне втручання (≤ 10 діб);
- Геморагічний діатез (як при печінковій недостатності);
- Вагітність;
- Недавні пункції великих і недоступних для компресії вен (наприклад, підключичної або внутрішньої яремної вени);
- Недавня катетеризація стегнової артерії (приблизно ≤ 10 діб);
- Виразкова хвороба чи інші захворювання, що підвищують ризик кровотечі;
- Важка гіпертензія (систоличний АТ > 180 мм. рт. ст., Діастолічний АТ > 110 мм. рт. ст.);
- Травма голови, викликана індукованим ТЕЛА непритомністю, навіть якщо КТ головного мозку в нормі.

Катетер-спрямована терапія

- **Тромболітична терапія ТЕЛА з використанням катетера**, здійснюється за допомогою стандартної процедури катетеризації правих відділів серця/легеневої артеріографії легеневої артерії, і тромболітики доставляються безпосередньо до великих проксимальних емболів через катетер.
- **Аспіраційна емболектомія з використанням катетер-спрямованого вихрового всмоктування**, іноді в поєднанні з екстракорпоральним шунтуванням.

Хірургічна емболектомія

Показана пацієнтам з ТЕЛА, у яких, незважаючи на симптоматичну терапію, зберігається артеріальна гіпотензія (стійке зниження систолічного артеріального тиску ≤ 90 мм рт.ст. після інфузійної та кисневої терапії або призначення вазопресорів) або існує загроза зупинки серця або дихання. Хірургічна емболектомія повинна розглядатися у випадках, коли протипоказане використання тромболізису.

Екстракорпоральна мембранна оксигенація

Екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО) використовується при блискавичній гострій ТЕЛА, коли тромболізис протипоказаний або неефективний.

ЕКМО може грати роль моста до хірургічної емболектомії або терапії з використанням керованого катетера або допоможе виграти час для позитивної динаміки тільки за допомогою антикоагуляції.

Індекс PESI: оцінка прогнозу захворювання

	Індекс PESI	Спрощений PESI
Вік	1 на кожен рік	
Чоловіча стать	10	
Рак в анамнезі	30	1
ХСН в анамнезі	10	1
ХОЗЛ в анамнезі	10	
ЧСС \geq 110 за хв.	20	1
Сист. АТ < 100 Нг	30	1
ЧД \geq 30 за хв.	20	
T < 36 C	20	
Ментальні порушення	60	
SpO2 < 90%	20	1

PESI

- \leq 65 балів – клас I (ризик смерті 0-1,6%);
- 65-85 балів – клас II (ризик смерті 1,7-3,5%);
- 86-105 балів – клас III (ризик смерті 3,2-7,1%);
- 106 – 125 балів – клас IV (ризик смерті 4,9-11,4%);
- > 125 балів – клас V (ризик смерті 10,0-24,5%).

s PESI

- 0 балів – ризик смерті 1,0%
- 1 бал – ризик смерті 10,9%

Профілактика

Профілактика гострої венозної тромбоемболії

Запобігання ТЕЛА - це запобігання тромбозу глибоких вен (ТГВ); потреба в ній залежить від ризиків пацієнта, що включають:

- Тип і тривалість хірургічного втручання;
- Супутні захворювання, включаючи ракові захворювання і гіперкоагуляційні порушення;
- Наявність центрального венозного катетера;
- ТГВ або ТЕЛА в анамнезі.

Тип хірургічного втручання, а також специфічні фактори пацієнтів визначають ризик виникнення ТГВ. Незалежні фактори ризику включають:

- Вік ≥ 60 років;
- ТГВ або ТЕЛА в анамнезі;
- Рак;
- Анестезія ≥ 2 ч;
- Постільний режим ≥ 4 днів;
- Чоловіча стать;
- Перебування в стаціонарі ≥ 2 днів;
- Сепсис;
- Вагітність або післяпологове стан;
- Центральний венозний доступ;
- $IMT > 40$.

Шкала Caprini зазвичай використовується для стратифікації ризику ТГВ і визначення необхідності профілактики ТГВ у хірургічних пацієнтів

- Гостра ТЕЛА є поширеним і потенційно небезпечним для життя захворюванням.
- Клінічна настороженість і підтверджуючий діагноз грають важливу роль, оскільки у більшості пацієнтів, які помирають від гострої ТЕЛА, навіть не підозрювали ТЕЛА.
- Оскільки антикоагулянтна терапія покращує виживання, вона повинна бути призначена для пацієнтів з підтвердженою або передбачуваною ТЕЛА.
- Для пацієнтів з масивною ТЕЛА і у окремих пацієнтів з субмасивною ТЕЛА слід розглядати призначення тромболітичної терапія або емболектомії.
- Профілактика тромбозу глибоких вен (і таким чином ТЕЛА) повинна бути розглянута для госпіталізованих пацієнтів всіх груп ризику.