

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Яшин С.С.<sup>1</sup>, Исакова Н.В.<sup>1</sup>, Шатунова Е.П.<sup>1</sup>, Юнусова Ю.Р.<sup>1</sup>, Шувалова Т.В.<sup>1</sup>,  
Ларина Т.В.<sup>1</sup>, Копаева Н.А.<sup>1</sup>, Макарова В.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: yashinss@rambler.ru

В статье приводится представление об этиологии, факторах риска, классификации тромбоэмболии легочной артерии на современном этапе. Тромбоэмболия легочной артерии представляет интерес как с точки зрения патофизиологии, патологической анатомии, так и клинической медицины. Тромбоэмболия легочной артерии – грозное и частое осложнение множества разных заболеваний. Наряду с острым коронарным синдромом и острым нарушением мозгового кровообращения – одна из ведущих причин внезапной смерти пациентов многопрофильного стационара. Целью работы явилось определение наиболее важных патогенетических факторов тромбоэмболических осложнений для оценки мероприятий по их профилактике. Подробный анализ литературы привел авторов к собственному видению проблемы. Представлена уникальная схема реализации порочных кругов в патогенезе тромбоэмболии легочной артерии. Работа иллюстрирована фотографиями и микрофотографиями. Проведен ретроспективный анализ частоты тромбоэмболии легочной артерии у пациентов многопрофильного стационара за 2012-2019 гг. Определено, что более половины пациентов, погибших от тромбоэмболии легочной артерии за анализируемый период – это пациенты хирургического профиля. Указано на высокий риск эмболии у иммобилизованных пациентов. Определено, что почти в половине случаев, когда тромбоэмболия легочной артерии явилась непосредственной причиной смерти, имеет место недооценка факторов риска и недостаточная настороженность со стороны врачей клинических специальностей.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, патогенез, патологическая анатомия, смертность.

## PATHOGENETIC FEATURES OF PULMONARY EMBOLISM

Yashin S.S.<sup>1</sup>, Isakova N.V.<sup>1</sup>, Shatunova E.P.<sup>1</sup>, Yunusova Yu.R.<sup>1</sup>, Shuvalova T.V.<sup>1</sup>,  
Larina T.V.<sup>1</sup>, Kopaeva N.A.<sup>1</sup>, Makarova V.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, e-mail: yashinss@rambler.ru

The article provides an understanding of the etiology, risk factors, classification of pulmonary thromboembolism at the present stage. Pulmonary embolism is of interest both from the point of view of pathophysiology, pathology, and clinical medicine. Pulmonary embolism is a formidable and frequent complication of many different diseases. Along with acute coronary syndrome and acute cerebrovascular accident, it is one of the leading causes of sudden death of patients in a multidisciplinary hospital. The aim of the article was to determine the most important pathogenetic factors of thromboembolic complications to assess measures for their prevention. A detailed analysis of the literature led the authors to their own vision of the problem. A unique scheme for the implementation of vicious circles in the pathogenesis of pulmonary embolism is presented. The work is illustrated with photographs and micrographs. A retrospective analysis of the frequency of pulmonary thromboembolism in patients of a multidisciplinary hospital for 2012-2019 was carried out. It was determined that more than half of the patients who died from pulmonary embolism during the analyzed period were surgical patients. There is a high risk of embolism in immobilized patients.

Keywords: pulmonary embolism, pathogenesis, pathological anatomy, mortality.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – клиническое состояние, обусловленное острой окклюзией артерий малого круга кровообращения тромбоэмболами, мигрировавшими из вен большого круга. В англоязычной литературе привычным является термин pulmonary embolism, включающий помимо ТЭЛА и воздушные, жировые, тканевые эмболии, эмболии амниотической жидкостью.

ТЭЛА была и остается одним из наиболее актуальных и грозных осложнений у пациентов многопрофильного стационара вне зависимости от специфики конкретных отделений [1; 2] и является одной из основных причин внезапной смерти пациентов в стационаре [3].

Частота встречаемости ТЭЛА, по оценкам разных авторов, варьируется от 30 до 100 случаев на 100 тыс. населения в год. Среди пациентов, находящихся на стационарном лечении, этот показатель выше и составляет от 1 до 30%. Летальность от ТЭЛА при отсутствии лечения превышает 30%, и даже при адекватной и своевременно начатой терапии колеблется от 2 до 17%.

С патологоанатомической точки зрения ТЭЛА классифицируется в соответствии с объемом поражения, локализацией тромбоза в сосудистом русле на массивную (обструкция 50% и более сосудистого русла), субмассивную (30-50%) и немассивную (менее 30%). Эта классификация удобна и с точки зрения патофизиологических изменений, возникающих при ТЭЛА, о чем будет написано далее.

С клинической точки зрения адекватной является классификация ТЭЛА по тяжести и степени риска ранней смерти (в первые 30 дней): ТЭЛА высокого риска (ранняя смертность более 15%), промежуточного риска (1-15%, делится на промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска), низкого риска (ранняя смертность менее 1%) [4].

Цель данной работы – определение основных клинически важных патогенетических особенностей тромбоза легочной артерии для оценки эффективности профилактических мероприятий.

### **Этиология**

Этиология ТЭЛА неразрывно связана с тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и таза. Причины тромбоза, в свою очередь, соотносятся с триадой Вирхова: повреждение сосудистой стенки, нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, изменения кровотока (стаз, турбулентный ток крови).

Существует ряд факторов риска тромбофилии, к которым относятся гипергомоцистеинемия, врожденные дефициты протеинов С и S, антитромбина, лейденская мутация V фактора свертывания крови, мутация протромбина 20210A и многие другие. Выявление этих факторов необходимо в подозрительных случаях развития ТЭЛА у молодых пациентов [5].

Врожденные тромбофилии, несмотря на малую частоту встречаемости, могут обеспечивать очень высокий риск развития ТЭЛА у молодых пациентов без дополнительных факторов риска, а также эпизоды повторной ТЭЛА.

Протеин С – основной физиологический антикоагулянт, относится к витамин К-зависимым протеолитическим ферментам, активируется под действием тромбина. Протеин S является кофактором для протеин С-опосредованного расщепления факторов Va и VIIIa. Врожденные дефициты протеинов С и S у гомозигот и двойных гетерозигот приводят к развитию молниеносной неонатальной пурпуры – тяжелой форме неонатального ДВС-синдрома.

Замена аргинина на глутамин в положении 506 в структуре V фактора свертывания делает его невосприимчивым к активированному протеину С. Данная мутация, описанная и молекулярно расшифрованная в 1993 г. в Лейдене, именуется «лейденской».

Высокий уровень протромбина, как одного из главных компонентов свертывающей системы, также способствует развитию тромбозов. Повышенная экспрессия гена протромбина F2, обусловленная заменой гуанина на аденин в положении 20210, вызывает значимую гиперпротромбинемия.

С другой стороны, высокая активность тромбина может поддерживаться за счет инактивации тромбомодулина (например, при гипергомоцистеинемии или системном атеросклерозе), который, связываясь с молекулой тромбина, ускоряет его инактивацию антитромбином III и образует комплекс, активирующий протеин С.

Сложно и многообразно представляется патогенез тромбозов при антифосфолипидном синдроме: прямое ингибирование протеина С; повреждение и/или апоптоз клеток эндотелия, сопровождающееся высвобождением большого количества тканевого фактора; избирательное вытеснение с поверхности мембран эндотелиоцитов аннексинов A2 и A5, предотвращающих активацию коагуляции, что приводит к высокой секреции тканевого фактора в кровотоки и развитию тромбозов.

Не меньший вклад в тромбообразование вносит нарушение венозного оттока: варикозное расширение вен, сдавление кистами, опухолями, увеличенной маткой у беременных. Иммобилизация конечностей, связанная с лечебными манипуляциями или ввиду паралича, препятствует адекватной деятельности мышечной помпы и способствует венозному застою.

Любые оперативные вмешательства способствуют повышению риска тромбоэмболических осложнений, в том числе и эндоскопические операции, проводимые на фоне пневмоперитонеума (увеличивается давление в системе полых вен, что уменьшает венозный отток от нижних конечностей).

Существует доказанная связь между онкологическими заболеваниями и высоким риском тромбофилии. Наиболее высокий риск тромбоэмболических осложнений при онкогематологических заболеваниях, раке легких, опухолях желудочно-кишечного тракта,

поджелудочной железы. Кроме того, химиотерапия и хирургическое лечение дополнительно увеличивают риск тромбоэмболических осложнений. Имеются данные о резком повышении смертности от ТЭЛА у пациентов с онкозаболеваниями, в сравнении с пациентами без таковых [6].

Тяжелое состояние пациента как само по себе, так и проводимая интенсивная терапия, и это доказано, увеличивают риск ТЭЛА. Пациенты с сепсисом, декомпенсацией дыхательной или сердечной недостаточности, выраженным неврологическим дефицитом, а нередко и с их сочетанием составляют до 80% всех летальных случаев ТЭЛА в многопрофильном стационаре.

### **Патогенез и патологическая анатомия**

Патогенез изменений, происходящих у пациента при ТЭЛА, связан с гемодинамическими и респираторными последствиями [7].

При массивной ТЭЛА гемодинамические изменения протекают по типу острой правожелудочковой недостаточности. В результате внезапной окклюзии происходит резкое повышение сопротивления легочных сосудов (увеличивает постнагрузку), что ведет к дилатации правого желудочка (ПЖ). Активация механизма Франка – Старлинга приводит к увеличению времени сокращения ПЖ, в то же время нейрогуморальная регуляция оказывает положительное инотропное и хронотропное действие на сердце. Повышение давления в легочной артерии временно способствует стабилизации кровотока по малому кругу и до известной степени поддерживает адекватное системное артериальное давление. Дальнейшая дилатация ПЖ все увеличивает время сокращения. Когда период его сокращения приходится и на диастолу левого желудочка (ЛЖ), возникает выбухание межжелудочковой перегородки в полость ЛЖ, резко снижая сердечный выброс и обуславливая системную гипотензию. В то же время максимально создаваемое ПЖ давление в легочной артерии не превышает 40 мм рт. ст. ввиду низкой массы миокарда, то есть кровоток по малому кругу не обеспечивает должного возврата в левое сердце, порочный круг замыкается. Высокая потребность ПЖ в кислороде при максимальной нагрузке быстро приводит к ишемизации и снижению и без того низкой сократимости. Системная артериальная гипотензия способствует уменьшению коронарного кровотока, замыкая очередной порочный круг.

Респираторные изменения при ТЭЛА первично обусловлены несоответствием вентиляционно-перфузионных соотношений, когда часть сосудов механически перекрыты и малокровны (функциональное мертвое пространство), часть же – перегружены потоком, что в любом случае ведет к артериальной гипоксемии. С учетом низкого сердечного выброса возникает и венозная гипоксемия. Дополнительно легочно-сердечное шунтирование

вследствие открытия анастомозов малого и большого кругов кровообращения еще более усугубляет перфузию легких.

Основные звенья патогенеза нарушений при массивной ТЭЛА представлены на рис. 1.

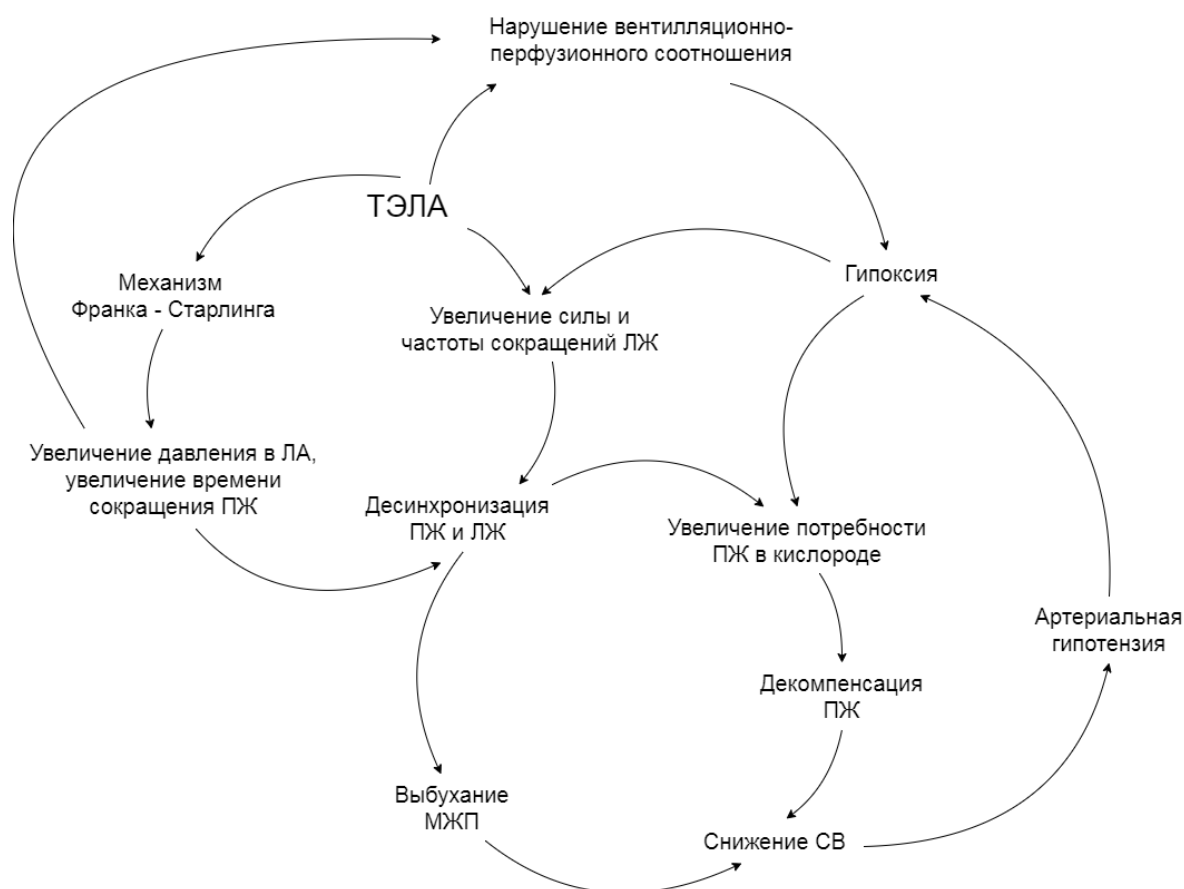


Рис. 1. Основные звенья патогенеза массивной ТЭЛА. ПЖ – правый желудочек.

ЛЖ – левый желудочек. ЛА – легочная артерия. МЖП – межжелудочковая перегородка.

СВ – сердечный выброс

Макроскопическим субстратом массивной ТЭЛА является обнаружение в легочном стволе, правой или левой легочных артерий тромбозов с характерным видом – суховатые. Крошащиеся тромботические массы, не связанные с сосудистой стенкой, отличные от гладких, повторяющих форму сосудов посмертных сгустков (рис. 2).

При субмассивной ТЭЛА активируются сходные механизмы, однако не столь значительное повышение давления в легочной артерии приводит к дисфункции ПЖ, но не нарушает системную гемодинамику. Клинически выявляются одышка, боли в грудной клетке плевритического характера, синкопе, кровохарканье. Рентгенологически выявляют субплевральное затемнение, которое ошибочно интерпретируют как инфаркт легкого. Следует понимать, что морфологически инфаркт развивается на протяжении некоторого

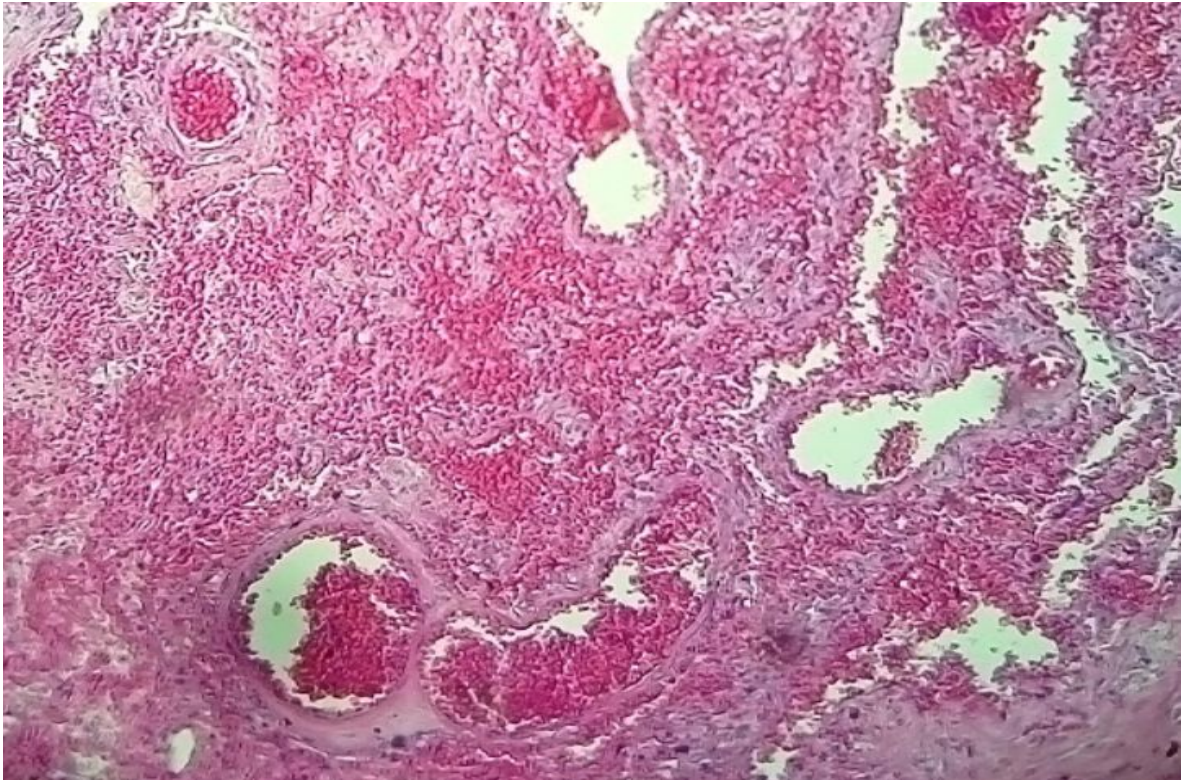
времени, а до момента некроза легочной паренхимы гистологически можно обнаружить альвеолярные кровоизлияния.

В клинической картине и патогенезе немассивной ТЭЛА (мелких ветвей) на первое место выходят местные симптомы и легочные изменения, не редкость и бессимптомное течение. Классическим проявлением является находка конусовидной формы участка геморрагического инфаркта легкого, основанием обращенного к плевре на патологоанатомическом вскрытии, с соответствующей картиной при гистологическом исследовании (рис. 3).

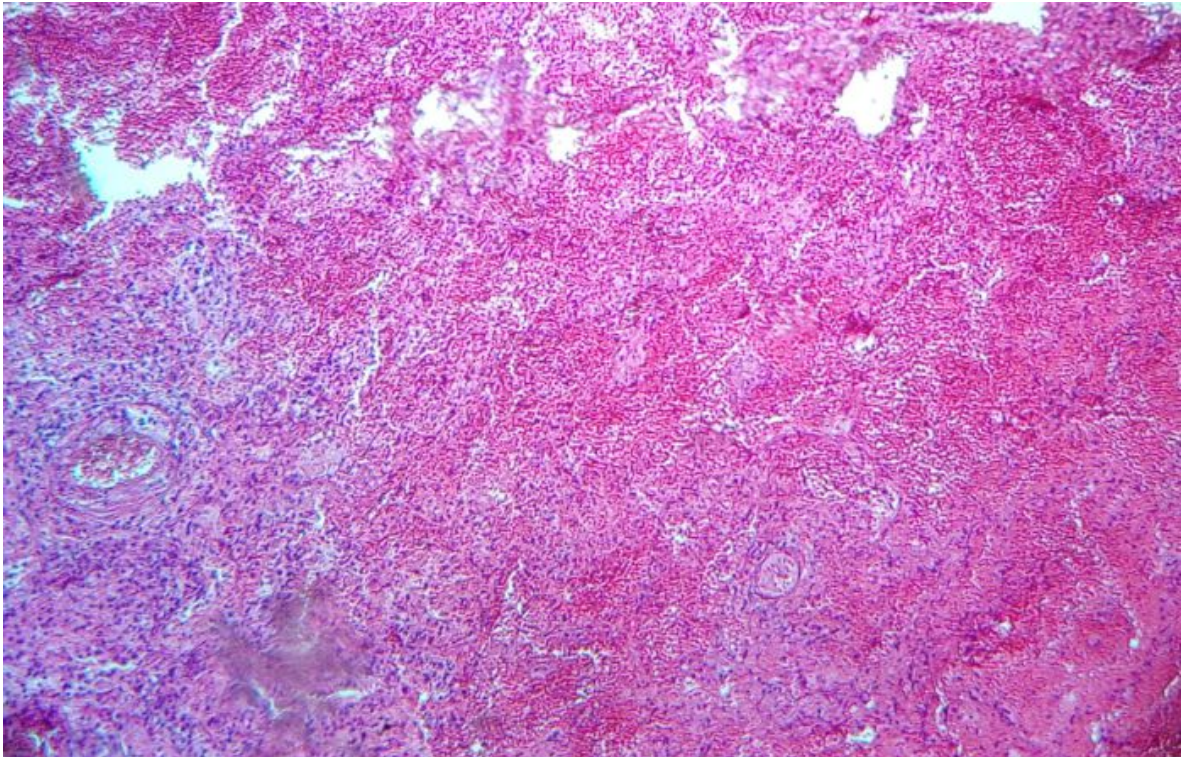
Если ТЭЛА мелких ветвей развивается у тяжелых пациентов, нередко можно наблюдать наслоение картины геморрагического инфаркта и вторичной гипостатической бронхопневмонии (рис. 4).



*Рис. 2. ТЭЛА. Вскрытый легочный ствол, правая и левая легочные артерии, в просвете – тромбоэмбол*



*Рис. 3. Микропрепарат. Геморрагический инфаркт легкого, в просвете сосудов – тромботические массы. Окраска – гематоксилин, эозин. Увеличение x80*



*Рис. 4. Микропрепарат. Геморрагический инфаркт легкого и гипостатическая пневмония. Слева – в просвете альвеол полиморфноядерные лейкоциты. Окраска – гематоксилин, эозин. Увеличение x50*

## **Статистический анализ**

В ходе работы мы проанализировали 168 историй болезни пациентов с установленным диагнозом ТЭЛА как непосредственной причины смерти по результатам аутопсии в ГБУЗ «СГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова» за 2012-2019 гг. Пациенты хирургических отделений составили 63% (106 человек), неврологического – 34% (57 человек), гинекологического – 2% (4 человека), нейрохирургического – менее 1% (1 человек). Средний возраст пациентов составил  $64.3 \pm 5.5$  года. Соотношение мужчин и женщин – 1 : 1.2.

Исходя из распределения частоты случаев по профилям отделений, можно сказать, что хирургические вмешательства, будучи однозначно доказанным фактором риска, обеспечивают подавляющее большинство случаев ТЭЛА в многопрофильном стационаре [8].

Иммобилизация, характерная и для хирургических больных, является важным фактором возникновения ТЭЛА у пациентов неврологического профиля, особенно из отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

В ходе ретроспективного анализа было установлено, что у пациентов группы высокого риска менее чем в половине (38%) случаев анализируют состояние свертывающей системы крови, и менее чем в каждом четвертом (23%) определяют наличие тромбоза глубоких вен.

Незнание ключевых позиций патогенеза ТЭЛА объясняет, видимо, недостаточную эффективность профилактики: в 27% случаев в историях болезни не отражено наличие риска тромбоэмболических осложнений, не назначено никаких профилактических мероприятий. В 21% случаев оцененный высокий риск ТЭЛА не сопровождался последующим назначением профилактической терапии.

## **Выводы**

Современные представления об этиологии, патогенезе и клинической картине ТЭЛА многообразны, представлены клиническими случаями, обзорами литературы, статистическими обзорами. Большинство этих концепций находят свое применение в клинических рекомендациях и протоколах ведения больных.

К сожалению, несмотря на всестороннюю освещенность вопроса, смертность от тромбоэмболических осложнений остается весьма высокой, а мероприятия, направленные на их профилактику – малоэффективными, а зачастую – игнорируются.



## Список литературы

1. Гиляров М.Ю., Андреев Д.А. Тромбоэмболия легочной артерии: диагностика, лечение и профилактика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 80 с.
2. Ускач Т.М., Косицына И.В., Жиров И.В., Акимов А.Е., Явелов И.С., Джаиани Н.А. Тромбоэмболия легочной артерии. Руководство. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 96 с.
3. Фатенков О.В., Рубаненко О.А., Яшин С.С., Авезова Д.Б. Современные аспекты понятия, этиологии, патогенеза и профилактики внезапной сердечной смерти // Наука и инновации в медицине. 2017. № 2 (6). С. 20-25.
4. Тюрин В.П., Пронин А.Г. Сопоставление критериев стратификации риска смерти при тромбоэмболии легочной артерии с учетом объема поражения легочных артерий // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2018. Т. 6. № 18. С. 36-45.
5. Кузнецов А.Б., Бояринов Г.А. Ранняя диагностика тромбоэмболии легочной артерии (обзор) // Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 4. С. 330-336.
6. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г., Карпов Р.С. Оценка факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 12. С. 28-32.
7. Лукеренко Е.В., Трубников Г.В. Тромбоэмболия легочной артерии, кардиореспираторные нарушения, трудности диагностики // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2006. № 23. С. 91-96.
8. Золоторева В.С. Оценка эффективности мероприятий по профилактике ТЭЛА у пациентов многопрофильного стационара // Современные аспекты профилактики заболеваний: сборник материалов III Межрегиональной с международным участием научно-практической конференции / Под редакцией А.В. Колсанова, Г.П. Котельникова, И.И. Березина, С.В. Архиповой, Л.В. Чупахиной. 2019. С. 140-143.