МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СОФИЯ
СБАЛББ „Св. София” – София

д-р Наталия Йорданова Стоева

Клинико-епидемиологични характеристики на белодробната емболия в зависимост от тромботичния товар

Автореферат на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”

Научна специалност БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ

Шифър 03.01.17

Клиничен център по белодробни болести

Научен ръководител:

доц. Д-р Росен Емилов Петков, д.м.

гр. София, 2015г.

Дисертационният труд е написан на 138 стандартни страници и включва 25 фигури, 38 таблици и 3 приложения. Библиографският списък съдържа 347 литературни източника, от които 12 от български автори и 9 от тях- на български език, а останалите 335- чуждестранни. Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен Катедрен съвет на Клиничен център по белодробни болести към Медицински факултет, Медицински университет – София на 20.10.2015г.

Съобразно заповед на Ректора РК 36-3033 от 23.11.2015, официалната защита на дисертационния труд е насрочена на 14.01.2016г. пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Димитър Костадинов, дм – вътрешен член за МУ
2. Доц. д-р Росен Петков, дм - вътрешен член за МУ
3. Проф. д-р Димитър Попов, дм - външен член за МУ
4. Доц. Д-р Явор Иванов, дм - външен член за МУ
5. Доц. Д-р Галина Кирова, дм - външен член за МУ

Защитата ще се състои в Аулата на УМБАЛ“ Света Екатерина“ София, на 14.01.2016 от 14 часа.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересуващите се в Секретариата на Клиничен център по Белодробни болести, бул. Иван Гешов № 19, София 1431

Забележка: Номерацията на таблиците и фигурите в автореферата не съответства на тази в дисертационния труд.

Съдържание

1 Азбучен индекс на изполваните съкращения 5

1.1 Кирилица 5

1.2 Латиница 6

1.3 Абревиатури на клинични проучвания 8

2 Въведение 9

3 Цел, задачи, материал и методи на изследването 11

3.1 Цел 11

3.2 Задачи 11

3.3 Материал и методи 12

3.3.1 Материал 12

3.3.1.1 Включващи критерии: 12

3.3.1.2 Изключващи критерии 12

3.3.2 Методи: 12

3.4 Статистически анализ 14

4 Резултати 15

4.1 Възраст и пол на пациентите 15

4.1.1 Възраст 15

4.1.2 Пол 15

4.2 Предразполагащи фактори 16

4.2.1 Възпаление 17

4.2.2 Имобилизация 17

4.2.3 Активна неоплазия 18

4.2.4 Сърдечна недостатъчност 18

4.2.5 Хирургия: 19

4.2.6 ХОББ 19

4.2.7 Инсулт и парези: 19

4.2.8 Екстремално затлъстяване (IIIст) 20

4.2.9 Предшестваща ВТЕ 20

4.2.10 Непровокирана(идиопатична БТЕ) 20

4.2.11 Тромбофилии 20

4.3 Тромботична маса(товар) 21

4.4 Клинични симптоми: 22
4.4.1 Диспнея: 22
4.4.2 Гръдна болка 24
4.4.3 Кашлица: 26
4.4.4 Кръвохрачене 27
4.4.5 Асиметричен оток на крак(а) 28
4.5 Клинични находки: 29
4.5.1 Хемодинамика: 29
4.5.2 Сърдечна честота 29
4.5.3 D- dimer 30
4.5.4 Ехокардиографски белези за деснокамерна дисфункция 31
4.5.5 Артериални кръвни газове 32
4.5.6 Дълбока венозна тромбоза 36
4.5.7 Клинична вероятност 37
4.5.8 CRP 39
4.5.9 Риск- PESI score 40
4.5.10 Непровокирана/провокирана БТЕ 42
4.6 Клинични модели за масивност на емболията 43
4.6.1 Едновариантна логистична регресия 43
4.6.2 Групов модел за масивност на белодробната емболия 44
4.7 Лечение 49
4.7.1 Фибринолиза 49
4.7.1.1 Усложнения на фибриноличитичната терапия: 50
4.8 Смъртност 50
5 Обсъждане на резултатите 51
5.1 Пол и възраст 52
5.2 Предразполагащи фактори 52
5.3 Тромботичен товар 57
5.4 Непровокирана БТЕ 60
5.5 Лечение: 60
5.6 Смъртност: 61
6 Изводи 62
7 Приложения 63

1 Азбучен индекс на изполваните съкращения

1.1 Кирилица

АКГ	Артериални кръвни газове
АФС	Анифосфолипиден синдром
БЕА	Белодробна тромендартреректомия
БТЕ	Белодробна тромбемболия
ВА	Време на акцелерация
ВТЕ	венозен тромбемболизъм
ДВТ	Дълбока венозна тромбоза
ДК	Дясна камера
ЕДКТ	Еднодетекторната компютърна томография
ЕхоК	Ехокардиография
Фиг.	Фигура
КТ	Компютърна томография
КТПА	Компютъртомографска пулмоангиография
ЛК	Лява камера
МДКТ	Мултидетекторната компютърна томография
МКП	Междукамерна преграда
МРПА	Магнитнорезонансна пулмоангиография
НМХ	Нискомолекулен хепарин
НФХ	Нефракциониран хепарин
ОИ	Обструктивен индекс
ОПС	Отрицателната предвиждаща стойност
ППС	Положителна предвиждаща стойност
РКП	Рандомизирани клинични проучвания

САН	Систолно артериално налягане
ТТЕБД	Трансторакална ехография на бял дроб
УЗД	Ултразвукова диагностиа
ФК	Функционален клас
ХОББ	Хронична обструктивна белодробна болест
ХТЕБХ	Хр.тромбемболична белодробна хипертония

1.2 Латиница

AHA	American heart assotiation
AT III	Антитромбин III
AUC-area under curve	Площ под кривата
BNP -brain natriuretic peptide	B-натриуретичен пептид
CAD-computer-aided detection	Компютърно- усилване на образа
CI -confidence interval	Доверителен интервал
CPRs -clinical prediction rules	Правила за Клинични предвиждания
CRP	C- реактивен протеин
DDU -D-dimer units	D-димерни единици
DECT	Dual-Energy Computer tomography
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ESC	Eurropean Society of Cardiology
FEU	fibrinogen equivalent units
FVL	Мутация фактор V на Leiden
H-FABP	heart-type fatty acid-binding protein
HR	Коефициент на риска
mcg/mL	микрограма на милилитър
means±SD	Ср. стойности ±стандарт. отклонения

mmHg	Милиметра живачен стълб
mPAP	Средно налягане в арт.пулмоналис
ng/mL	Нанограма на мililитър
NLR-negative likehood ratio	Отрицателна вероятност
OR- odds ratio	Отношение на шансовете
PaO2	Парц. Арт. напрежение на кислорода
PaCO2	Парц. Арт. Напреж. на въгл. двуокис
PAPs	Систолно налягане в арт. пулмоналис
PERC	Pulmonary Embolism rule-out criteria
PESI	Pulmonary embolism severity index
pr.G20210A	Протромбинова мутация G20210A
pr.C	Протеин С
PrS	Протеин S
ROC	Receiver operating characteristic
RV/LV	Отношение Дясна /лява камера
Score	Резултат
SPECT	single-photon emission CT
sPESI- simlyfied PESI	Опростен PESI
TDI-Tissue Doppler Imaging	Тъканен доплер
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
V/Q	Вентилационно/перфузионна
χ^2 -chi square	Хи-квадрат

1.3 Абревиатури на клинични проучвания

EMPEROR	Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry
ICOPER	International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
LITE	Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology
MOPETT	Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis
PIOPED	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study
RIETE	Registro Informatizado de la Enfermedad
MAPPET	Management Strategies and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial
PRER	Prognostic Factors for Pulmonary Embolism
HESTIA	Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism
EINSTEIN PE	Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism
SWIVTER	Swiss Venous Thromboembolism Registry
PEITHO	Pulmonary Embolism Thrombolysis Study

2 Въведение

Белодробната емболия(БТЕ) и дълбоката венозна тромбоза(ДВТ) съставляват два компонента на заболяването венозен тромбемболизъм (ВТЕ). ВТЕ е здравен проблем с огромно медицинско и социално значение, като белодробната емболия е третата по честота кардиоваскуларна болест след миокардния инфаркт и мозъчния инсулт. Белодробната емболия е трудна за диагностициране поради неспецифичните си клинични изяви и често пъти „тихото“ или субклинично протичане, при същевременно висок потенциал за смъртен изход. Едномесечната смъртност при БТЕ е около 12%, 3-месечната- 17,4%, докато едногодишната според някои автори достига до 23,8%. 20-годишно епидемиологично проучване в Америка (1980- 2000година) установява подобрение на краткосрочната прогноза при болните с БТЕ, без промяна в дългосрочната.

Въпреки напредъка в разработването на нови, високо- чувствителни диагностични методи за доказване на БТЕ, точната клинична селекция на суспектните пациенти, подходящи за тези изследвания е най- слабото звено в съвремения диагностичен алгоритъм. Т. напр., съвременно Американско проучване установява,че БТЕ се диагностицира едва при 9,84% от селектираните според алгоритмите суспектни случаи. И обратно, много често белодробната емболия остава извън клинично подозрение. Съвременни проучвания в Америка установяват че в ~70% от случаите на вътреболнична смърт, причинена от белодробна емболия, същата е приживе неразпозната. Голямо проучване в 6 Европейски държави от 2007 година докладва ~300 000 смъртни случаи свързани с белодробна емболия/годишно. От тях само 6% са били диагностицирани приживе, 34% са се изявили като внезапна сърдечна смърт и останалите 59% са били неразпознати приживе.

Ръководствата за диагноза и лечение на БТЕ определят тежестта на емболията според прогнозирания риск от смърт в първия месец след инцидента. Прогнозата, базирана на риска от ранна смърт, е основният

критерий за избор на лечение при пациентите с белодробна емболия. Тъй-като риска от смърт в първия месец от емболията е основно зависим от подлежащите заболявания и по- малко от тежестта на тромботичния товар, тези критерии създават предпоставки да се пропускат ефективни терапевтични стратегии, пряко насочени към намаляване на тромботичната маса, като напр. фибринолитичната терапия.

Ето защо белодробната емболия продължава да провокира медицинската общественост със своите нерешени диагностични и терапевтични проблеми.

3 Цел, задачи, материал и методи на изследването

3.1 Цел

Да анализираме клиничните характеристики и степенуваме тежестта на белодробната емболия през призмата на тромботичния товар, с което да подобрим разпознаваемостта на заболяването и избора на лечение.

3.2 Задачи

1)Да опишем епидемиологичните характеристики на пациентите с белодробна емболия- пол, възраст, предразполагащи фактори, с което да подобрим клиничната селекция на пациентите със суспектната белодробна емболия.

2) Да разпределим пациентите по групи в зависимост от тромботичния товар.

3)Да анализираме клиничната изява на белодробната емболия – симптоми, синдроми, лабораторни и инструментални находки и да ги обвържем с тромботичния товар.

4)Да създадем разпознаваем клиничен модел на пациентите с масивен тромботичен товар като потенциални кандидати за по-агресивна терапия.

5) Да охарактеризираме клиничните особености на непровокираната БТЕ като модел на заболяването в „чист вид“ и да потърсим различията й с провокираната БТЕ

6) Да стратифицираме риска чрез рисковия индикатор PESI score и да потърсим корелациите му с тромботичния товар, деснокамерната функция, D- dimer, артериални кръвни газове и скорове за клинична вероятност с цел същите да бъдат използвани като рискови маркери.

7) Да обобщим лечението и честотата на вътреболнична и едномесечна смъртност.

3.3 Материал и методи

3.3.1 Материал

Анализирани са данните от 331 пациенти с белодробна емболия, диагностицирани чрез комютър.томографска пулмоангиография (КТПА), последователно хоспитализирани в Пулмологично отделение на Токуда болница София в периода Март 2007-декември 2014година. За периода 2007- 2009 година, анализът е ретроспективен, базиран на болничната електронна база данни, след което в периода- 2010- 2014 събирането на данните продължава проспективно, като следва ежедневната практика за подход към болните с белодробна емболия. Пациентите са били насочвани за пулмоангиография след анализ на клиничната вероятност по Wells score и Ревизиран Geneva score и наличието на положителен D-dimer. Пациентите с хемодинамична нестабилност са насочвани за пулмоангиография без изследване на D- dimer. Налице е и група от пациенти, при които белодробната емболия е установена като случайна находка от компютър- томографско изследване,направено с други индикации.

3.3.1.1 Включващи критерии:

В проучването са включени последователно всички пациенти с доказана сегментна или проксимална белодробна емболия за изследвания период.

3.3.1.2 Изключващи критерии

Пациенти със субсегментни находки или описания, отговарящи само на хронична БТЕ са изключени от проучването.

3.3.2 Методи:

⇒Компютъртомографското изследване е осъществявано на 64-детекторен високоразграничителен сенер на фирмата General Electric, като резултатът е описан от специалист по образна диагностика с подчертан опит в компютъртомографската белодробната диагностика. Описанието на радиолога включва размер на трункус пулмоналис и на двете главни белодробни артерии,описание на наличните тромботични

маси, последователно за всички централни и периферни разклонения на белодробната артерия.

⇒Пациентите са разделени в 3 групи от лекар- клиницист в зависимост от тежестта на описания тромботичен товар като за целта е ползван опростен вариант на Mastora score и пациентите са групирани по следния начин:

- **Група1- сегмента емболия** с ангажимент на една или две сегментни артерии;
- **Група 2- субмасивен тромботичен товар** със съдова обструкция, засягаща < от 50% от белодробната циркулация, но повече от 2 сегментни артерии.
- **Група 3- масивен тромботичен товар** със съдова обструкция, засягаща ≥ 50% от белодробната циркулация.

⇒На всички пациенти са събрани следните епидемиологични характеристики:

- ✓ възраст, пол, подлежащи заболявания: рак, сърдечна недостатъчност, ХОББ, оперативни интервенции, ортопедични операции, инсулт и имобилизация, инфекции, обезитет, предсърдно мъждене, предшестващи инциденти на венозен тромбемболизъм- дълбока венозна тромбоза и/или белодробна емболия
- ✓ При 30 пациенти с идиопатична БТЕ са изследвани вродени и придобити тромбофилии в пакет, включващ следните изследвания: серумно ниво на протеин C(Pr.C), протеин S (Pr.S) и антитромбин III (AT III), антифосфолипидни антитела и генетично изследване за следните мутации : Leiden мутация (FVL), prothrombin factor II мутация (G20210A), plasminogen activator inhibitor-1 мутация (PAI-1), C677T и A1298C на methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) мутация

⇒В деня на хоспитализация са изследвани D-dimer, CRP, артериални кръвни газове(PaO2, PaCO2, SatO2).

- ✓ D-dimer е изследван с високочувствителен ELISA имунотурбидиметричен количествен метод (Innovance, Siemens).

⇒До 24 часа от хоспитализацията са осъществени трансторакална ехокардиография(ЕхоК) и ултразвукова диагностика(УЗД) на вени за ДВТ.

- ✓ От ехографското изследване на сърцето е проследен критерия систолно налягане в белодробната артерия(PAPs), измерено по джета на трикуспидална регургитация при Doppler ехографията.
- ✓ УЗД за ДВТ е осъществена с цветна дуплекс сонография на вени с компресия.

⇒Калкулиран е PESI score по оргиналния PESI- калкулатор и е определена PESI групата на всеки участник в проучването.

3.4 Статистически анализ

Описателните характеристики на качествените променливи са представени като абсолютни и относителни честоти, а на количествените променливи като средни стойности ±стандартни отклонения(means±SD) и медиани. Разликите в качествените и количествени показатели между две групи са проверени за значимост съответно с Т-теста на Student и теста на Mann–Whitney, а при сравнение на повече от 2 групи, с точния критерий на Fisher за качествени променливи и с теста ANOVA и Kruskal-Wallis за количествени показатели. За статистически значими са приети разлики с $p<0.05$. За търсене на линейна зависимост между две количествени промениливи е използван непараметричния корелационен коефициент на Spearman. За търсене точки на прекъсване при количествените променливи е приложен ROC(receiver operating characteristic) анализа. За да се оцени вероятността за масивен товар на белодробната емболия, към някои от изследваните променливи е приложен методът на едновариантна логистична регресия. Всички кандидат- предиктивни променливи от едновариантния логистичен анализ са тествани в множествен логистичен регресионен анализ за изработване на предвиждащ модел за белодробна емболия с масивен тромботичен товар. За степен на значимост се приемат модели с $p<0,05$. Данните са обработени със статистически пакет SPSS 19.0 и са графично визуализирани чрез програмата Exel 2013 и Statistica 13.0.

4 Резултати

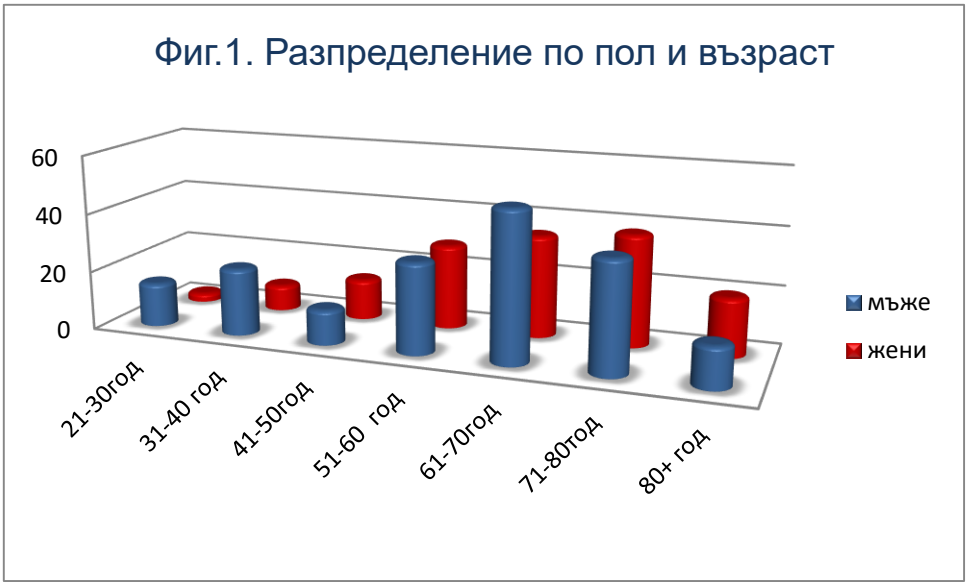
4.1 Възраст и пол на пациентите

4.1.1 Възраст

331 пациенти са включени в проучването. Средната възраст на изследваната група е 61,4± 16,07 години (21 до 86 години). Средната възраст на мъжете е 59,39± 17,07години (21-85години), а на жените 64,04 ± 14,36години (21 до 86 години), което прави жените в това проучване статистически значимо по- възрастни от мъжете (p= 0,008).
50 пациенти(15,01%)- 12 жени и 38 мъже- са на възраст до 40 години и формират групата на т.н. „млади“ пациенти, а 160 (78 мъже и 82 жени) - 48,34%- са на възраст ≥ 65 год. и формират групата на „възрастните пациенти“ по критериите на Erick Erikson за стадиите на човешкото развитие.

4.1.2 Пол

Общо мъжете в проучването са 184(55,6%) , а жените 147(44,4%). Разликата в честотите между двата пола е статически значима, изчислено по метода Хи-квадрат(χ^2) (p= 0,042) и точния критерий на Фишер(p= 0,048).Тези данни сочат, че мъжете боледуват по- често от жените от белодробна емболия, като съотношението мъже/жени е 1,25: 1. Разпределението на пациентите по пол и възраст и показано на фиг.1.



Половата диференциация е най- изявена при младите пациенти и намалява с възрастта, както е показано на фиг. 2 и табл.1

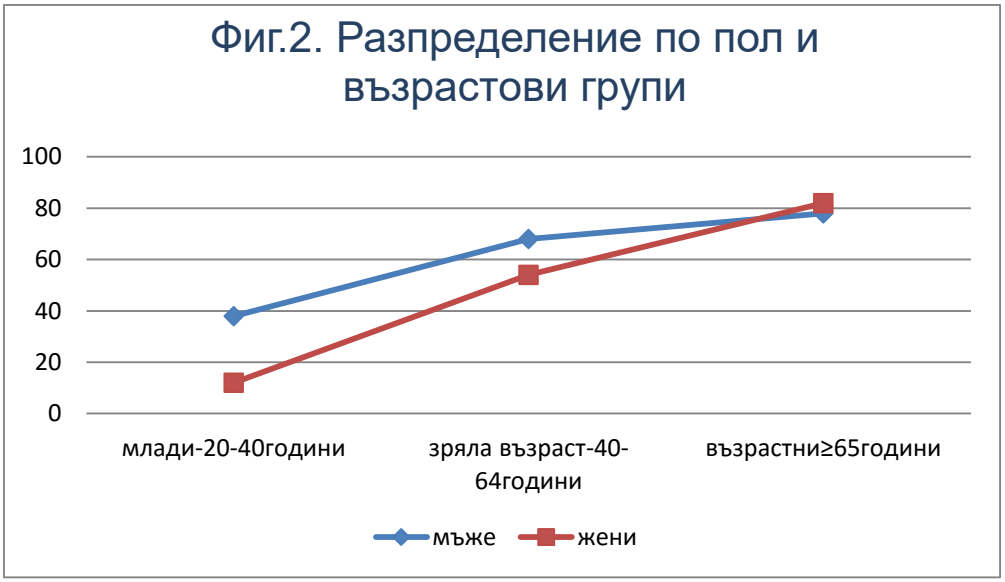


Табл.1. Разпределение на пациентите по пол и възрастови групи	20-40год.	41- 65год.	≥65
Мъже	38	68	78
Жени	12	54	81

Точният критерий на Фишер установява статистически значима разлика между половете във възрастовата група 20- 40 години, където мъжете сигнификантно (P<0,0001) доминират над жените, докато в групите 41-64 години и ≥65години разликата между половете е статистически несигнификантна (съответно p = 0,91 и p= 0,52)

4.2 Предразполагащи фактори

В табл. 2 са показани най-честите предразполагащи фактори за белодробна емболия в изследваната група

Табл. 2. Предразролагащи фактори

Предразполагащ фактор	Брой пациенти	% от общия брой
възпаление	84	25,37%
имобилизация	82	24,77%
рак	73	22,05%
сърдечна недостатъчност	64	19,31%

Хирургия • неортопедична • ортопедична	56 45 11	16,92% 13,59% 3,32%
ортопедични събития (общо) - операции, артроскопии, фрактури	19	5,74%
ХОББ	37	11,17%
предсърдно мъждене	35	10,57%
инсулт или пареза	30	9,06%
екстремално затлъстяване	18	5,43%
Предшестваща ДВТ	61	18,43%
Предшестваща БТЕ	24	7,25%

4.2.1 Възпаление

84 пациенти – 25,37% по мнение на изследователя към момента на поставяне на диагнозата имат или са имали в близкия 1 месец данни за възпаление. От тях 31(9,36%) са имали клинически доказана инфеция в месеца, предшестващ Белодробната емболия. Най- честите инфекции са белодробните (пневмония, бронхиектазии, абсцес, туберкулоза), последвани от следоперативни възпалителни усложнения, панкреатити, холецистити , уросепсис и др. Повишена температура> 37°C в деня на постъпването имат 78 пациенти (23,56%).

4.2.2 Имобилизация

82- ма пациенти(24,77%) са имали или имат продължителна имобилизация за 4 и повече дни в месеца, предшестващ емболичния инцидент. Имобилизацията е причинена от подлежащи заболявания и/или хирургична интервенция. Най- честата причина за имобилизация е предшествуваща оперативна интервенция- при 40 пациенти, активна неоплазия- при 22 –ма, неврологични заболявания, вкл. инсулти и парези- при 18 пациенти, сърдечна недостатъчност- при 17 пациенти. При 38 пациенти са налице повече от 1 причина за имобилизацията.

4.2.3 Активна неоплазия

73 пациенти(22,05%) имат активна неоплазия. Средната възраст на пациентите с карцином и БТЕ е 61,63години(24-83 години), като 33- ма (45%) са мъже и 40(55%)- жени. Пациентите с активно малигнено заболяване не се различават по възраст от общата група пациенти с БТЕ. 39,7% от неопластичните пациенти-29 човека са новооткрити. При тях белодробната емболия е първа проява на неопластичното заболяване. Т.е при 8,76% от всички болни с БТЕ се установява новоодиагтостициран карцином. Разпределението на неоплазмите по нозологични единици е следното:

Най- чест е белодробният карцином- 24 пациенти (32,9% от всички неопластично болни), 75% от които (18 болни) са с новодиагностициран белодробен Са.

На второ място по честота са гинекологичните неоплазии(матка и яйчник)- 13 пациенти(17,8% от всички неоплазии), от които- 4 пациентки с новодиагностициран карцином на яйчници. 7 пациентки са с рак на гърда, всички- с известна диагноза преди емболичния инцидент.

Останалите локализации включват карциноми и лимфопролиферативни заболявания с различна локализация: карциноми на гастроинтестиналния тракт- панкреас, стомах и дебело черво; карциноми на пикочополовата система- простата, пик. мехур и бъбрек, невробластоми, лимфоми, хронична лимфолевкоза, мултиплен миелом.

4.2.4 Сърдечна недостатъчност

Сърдечнната недостатъчност е 4-тата по честота предразполагаща причина за БТЕ в нашата група. 64-ри от пациентите(19,31%) са със сърдечна недостатъчност от II-ра до IV ст. Сърдечната недостатъчност е определена по клинични данни и/или предшестваща медицинска документация. Най- честите причини за сърдечната недостатъчност са ИБС и артериална хипертония. 10 пациенти имат хронична тромбемболична белодробна хипертония (ХТЕБХ), като 6 от тях са с клиника на хронична сърдечна недостатъчност II-IV ФК.

От сърдечните предразполагащи фактори специален акцент заслужава предсърното мъждене. Честотата на предсърдно мъждене в нашата група е 10,57%- 35 болни. Тази честота е статистически по- висока от честотата на предсърдно мъждене в общата човешка популация(1,1% за мъжете и 0,8 за жените; 9% за възрастта над 80 години).

4.2.5 Хирургия:

16,92% от нашите пациенти (56 човека) са имали оперативна интервенция в месеца преди емболичния инцидент. 80,36% от постоперативните пациенти(45души), са имали неортопедична интервенция, а 19,64% (11 пациенти) са имали голяма ортопедична интервенция- артропластика или остеосинтеза. Освен тези 11 пациенти, още 8 други са имали малки ортопедични манипулации (артроскопия, фрактура с имобилизация на крайник) в месеца, предшестващ емболичния инцидент. Т.е- общо 19 пациенти (5,44% от всички) като предразполагащ фактор за белодробната емболия имат ортопедични събития. От неортопедичните постоперативни БТЕ- усложнения най- чести са тези след коремна хирургия. Общо 19 пациенти- 28,57% от всички постоперативни белодробни емболии са след на абдоминална хирургия като изненадващо почти ½ от тях(8 пациенти) са след херниотомии и апендектектомии. 28,57% от постоперативните емболии (16 пациенти) са след онкохирургия, 5 след неврохирургия, 4 след съдови операции, 3 след гинекологични и 2 след кардиохирургия.

4.2.6 ХОББ

37(11,7%) от пациентите с БТЕ имат документирана ХОББ в история на заболяване или диагностицирана по време на престоя. Тази честота надвишава двукратно честотата на ХОББ в общата популация~ 6% от възрастното население.

4.2.7 Инсулт и парези:

Честотата на болните с тази подлежаща патология е 9,06%- 30 болни, като 21 от тях са имобилизирани.

4.2.8 Екстремално затлъстяване (IIIст)

Затлъстяването се отчита като водещ предразполагащ фактор в редица клинични проучвания. Нашите данни установяват екстремално затлъстяване-III ст. при 18 болни(5,43%)

4.2.9 Предшестваща ВТЕ

76 болни(22,96%) имат анамнеза за предшестваща ВТЕ, като 52 болни са имали предшестваща ДВТ, 15 – предшестваща БТЕ, а 9- и двете. При 6 от тези 76 пациенти се установява ХТЕБХ, а при други 4 пациенти с ХТЕБХ липсва анамнеза за предшестващ ВТЕ- инцидент.

4.2.10 Непровокирана(идиопатична БТЕ)

108 от нашите болни(32,62%), са с непровокирана или „идиопатична“ БТЕ. Това са пациенти без тригериращи фактори и без подлежащи заболявания, представляващи риск за БТЕ.Средната възраст на тази група е 55,67± 17,95год. и е статистически „по- млада“($p < 0.001$) от групата на „провокираните“ емболии- 63,29± 14,55 години. Мъжете и жените в групата на „провокираните“ емболии са еднакво представени- мъже-114, жени-107, докато в групата не „непровокираните“ емболии мъжете са почти двукратно повече-70 мъже и 40 жени.

4.2.11 Тромбофилии

При 30 пациенти с непровокирана БТЕ са изследвани вродени и придобити тромбофилии: FVL, Pr.A20210G, PAI-1 4G/5G, A1298C, C677T; дефицит на протеин C (pr.C), дефицит на протеин S (pr.S), дефицит на antithrombin III (AT III) и антифосфолипидни антитела. При 80% (24души) от тези пациенти са установени общо 40 патологични находки.

PAI-1 мутация е установена при 10(33,3% от изследваните пациенти) и съставлява 25 % от всички установени тромбофилии. От тези 10 пациенти, 7 са хомозиготни носители на мутацията, а останалите 3 са хетерозиготи.

Leiden мутация (FVL) е установена при 5-ма, т.е.-при 16,6 % от изследваните пациенти, като 1 от тях (3,3%) е хомозиготен носител на мутацията., а останалите 4(13,33%)- хетерозиготни. FVL съставлява 12.5 % от всички установени тромбофилии.

Протромбинова мутация(G20210A) е установена при 4-ма(13,3% от изследваните пациенти с БТЕ са носители на тази мутация, като 1 от тях е хомозиготен носител на протромбинова мутация). Доколкото ни е известно, хомозиготният носител е първи случай на хомозиготно носителтсво, докладвано в Балканския регион. Протромбинова(G20210A) мутация съставлява 10% от всички установени тромбофилии
От 24 носители на мутации, 11(45,8%) са носители на 1 тромбофилия, а останалите 54.2% са носители на две и повече тромбофилии
Анифосфолипиден синдром (АФС) установихме при 5 пациенти (16,67%) , при 2-ма от които- на фона на lupus erythematodes и при 3-ма - първичен АФС. При една от пациентите с lupus erythematodes на 37 години, белодробната емболия е начален старт на лупуса и повод за диагностицирането му.

4.3 Тромботична маса(товар)

Mastora score измерва обструктивния индекс в процент на обструкция на белодробната съдова мрежа. С цел намаление на риска от грешка, стратифицирахме пациентите в 3 степени на тромботична обструкция, както е описано в глава“Методи“ и по този начин преобразувахме променливата на тромботичния товар от количествена качествена. Разпределението на пациентите според тромботичния товар е показано на фиг.3. В групата на Малка сегментарна емболия попадат 43-ма пациенти -13%. Най- голяма е групата със Субмасивен тромботичен товар, където са ангажирани повече от 2 сегментни артерии, но по- малко от 50% от белодробната циркулация. Тук попадат 147 пациенти или 44% от изследваните.Групата с Масивен тромботичен товар, където са ангажирани 50% и повече от белодробната циркулация съставлява 43% от общия дял или 141 пациенти.

4.4 Клинични симптоми:

Най- честите клинични симптоми са показани на табл.3.

Табл.3. Честота на най-чести симптоми при белодробна емболия

симптоми	**брой болни**	%
диспнея	282	85,20%
болка в гърдите	155	46,83%
кашлица	152	45,32%
кръвохрачене	50	15,11%
оток на крак(а)	141	42,60%

4.4.1 Диспнея:

Най- честият симптом при болните от белодробна емболия е диспнеята. Тя отсъства при малък процент(15%) от болните с БТЕ и е налична в различна степен при всички останали 85%.

Ние класифицирахме тежестта на диспнеята в 3 степени: 1ст- диспнея при натоварване; 2 ст- диспнея при ежедневна физ.активност и 3 ст.- диспнея в покой. С 0 отбелязваме липса на диспнея (табл.4)

Табл.4. Тежест на диспнеята	брой пациенти	%
0-липса на диспнея	49	14,80%
1-диспнея при натоваране	47	14,20%
2--диспнея при мин. усилия	91	27,49%
3-диспнея в покой	144	43,50%

Честотата и тежестта на диспнеята в различините категории тромботичен товар е представено на табл. 5.

Табл.5. Тежест на диспнеята в зависимост от тромботичния товар

			Тежест на диспнеята				общо
			0	1	2	3	
тромботичен товар	КТ-1	брой	9	6	15	13	43
		%	18,4%	12,8%	16,5%	9,0%	13,0%
	КТ-2	брой	29	25	49	44	147
		%	59,2%	53,2%	53,8%	30,6%	44,4%
	КТ-3	брой	11	16	27	87	141
		%	22,4%	34,0%	29,7%	60,4%	42,6%
общо		брой	49	47	91	144	331
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между степента на диспнеята и тромботичния товар (P<0,0001). Това означава, че тромботичният товар значимо влияе на тежестта на диспнеята.

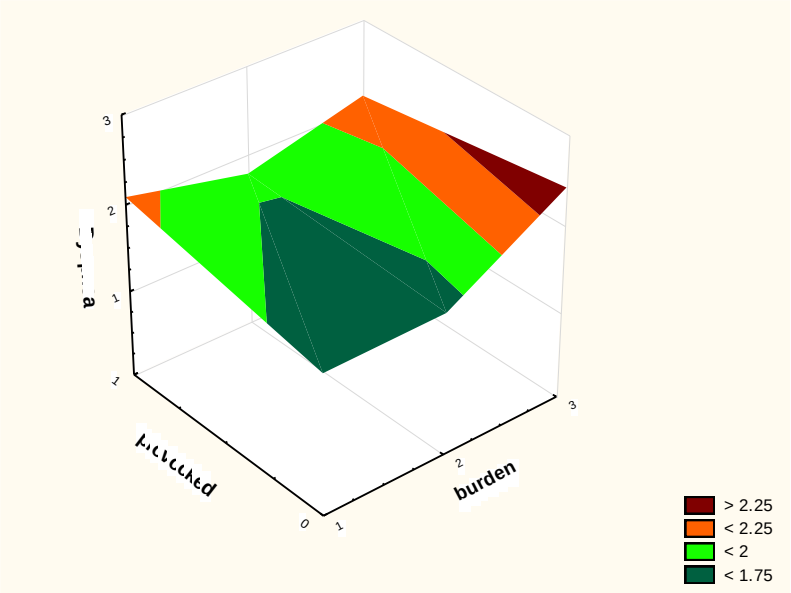
При допълнително разделяне на пациентите в подгрупи на „провокирана“ и „непровокирана“ тази зависимост се запазва. Това означава, че при отстраняване на модифициращото въздействие на придружаващата патология, диспнеята продължава да зависи от тежестта на тромботичния товар. И обратно, тромботичният товар влияе на тежестта на диспнеята, независимо от наличието на съпровождащи заболявания. Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между товара и диспнеята както при непровокирана

(P<0,0001), така и при провокирана (P=0,009) БТЕ. Тези зависимостти са отразена в табл.6 и графично на фиг.4

Табл.6. Разлики в диспеята в зависимост от провокацията и тромботичния товар

		стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)	p
Непровокирана	Pearson Chi-Square	21,69(a)	6	0,001	0,002
	Likelihood Ratio	23,20	6	0,001	0,001
	Fisher's Exact Test	21,68			0,000
	Брой на случаите	108			
Провокирана БТЕ	Pearson Chi-Square	16,94(b)	6	0,010	.(c)
	Likelihood Ratio	16,95	6	0,009	0,012
	Fisher's Exact Test	16,73			0,009
	Брой на случаите	222			

Фиг.4. Зависимост на диспнеята от провокацията и товара



4.4.2 Гръдна болка

Болката в гърдите е вторият по честата симптом при белодробна емболия. Тя се наблюдава при 46,83% от пациентите с белодробна емболия. Гръдната болка зависи от товара, като е статистически по- честа при

пациентите със субмасивен тромботичен товар в сравнение с тези с масивен (P=0,040). Честотата на гръдната болка в групите с различен тромботичен товар е показана на табл.7. Пациентите допълнително са групирани в зависимост от наличието или отсъствието на провокиращ фактор. Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между тромботичния товар и гръдната болка при непровокираната белодробна емболия (P=0,006), докато при провокираните форми такава закономерност, липсва (P=0,566)(табл.8)

Табл.7. Гръдна болка в зависимост от товара и провокацията

	товар			Болка в гърдите		общо
				няма	има	
непровокирана	3- масивен 2-субмасивен 1-сегментарен товар	1	брой	4	4	8
			%	7,0%	7,8%	7,4%
		2	брой	13	26	39
			%	22,8%	51,0%	36,1%
		3	брой	40	21	61
			%	70,2%	41,2%	56,5%
	общо		брой	57	51	108
			%	100,0%	100,0%	100,0%
провокирана	3- масивен 2-субмасивен 1-сегментарен товар	1	брой	20	15	35
			%	16,9%	14,4%	15,8%
		2	брой	53	54	107
			%	44,9%	51,9%	48,2%
		3	брой	45	35	80
			%	38,1%	33,7%	36,0%
	общо		брой	118	104	222
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Табл.8. Разлика в гръдната болка в зависивост от провокацията и тромботичня товар					
		стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)	p
непровокирана	Pearson Chi-Square	9,949(a)	2	0,007	0,005
	Likelihood Ratio	10,102	2	0,006	0,011
	Fisher's Exact Test	9,973			0,006
	Брой на случаите	108			
провокирана	Pearson Chi-Square	1,095(b)	2	0,578	0,566
	Likelihood Ratio	1,096	2	0,578	0,566
	Fisher's Exact Test	1,095			0,566
	Брой на случаите	222			

4.4.3 Кашлица:

При 155 болни(45,32%) е налице кашлица. Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима разлика в честотата на кашлицата в групите с различен тромботичен товар (P=0,078). Допълнителното групиране на пациентите в зависимост от провокацията не променя тази констатация: точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между кашлицата и тромботичния товар както при непровокирана (P=0,309), така и при провокирана БТЕ (P=0,128), т. е коморбидитета няма съществен модифициращ ефект върху симптома „кашлица“.(табл.9).

Табл.9. Разлика в кашлицата в зависимост от товара и провокацията					
		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	p
непровокиранаи	Pearson Chi-Square	4,048(a)	4	0,400	0,315
	Likelihood Ratio	4,416	4	0,353	0,315
	Fisher's Exact Test	4,946			0,309
	Брой на случаите	108			
провокирани	Pearson Chi-Square	6,128(b)	4	0,190	.(c)
	Likelihood Ratio	6,405	4	0,171	0,127
	Fisher's Exact Test	6,262			0,128
	Брой на случаите	222			

Честотното разпределение на кашлицата според товара и провокацията е представено в табл.10.

таблица 10. Взаимно честотно разпределение на кашлицата в зависимост от товара и провокацията

	товар			кашлица		
				няма	има	общо
непровокирана	3- масивен 2-субмасивен 1-сегментарен товар	1	брой	3	5	8
			%	5,0%	10,6%	7,4%
		2	брой	19	20	39
			%	31,7%	42,6%	36,1%
		3	брой	38	23	61
			%	63,3%	46,8%	56,5%
	общо		брой	60	48	108
			%	100,0%	100,0%	100,0%
провокирана	3- масивен 2-субмасивен 1-сегментарен товар	1	брой	22	13	35
			%	18,5%	12,7%	15,8%
		2	брой	50	57	107
			%	42,0%	55,9%	48,2%
		3	брой	47	32	80
			%	39,5%	31,4%	36,0%
	общо		брой	119	102	222
			%	100,0%	100,0%	100,0%

4.4.4 Кръвохрачене

Наблюдаваната честота на кръвохраченето в общата група болни с БТЕ е 15,11%- 50 болни. Честотно разпределение на кръвохраченето според товара и провокацията е показано на табл. 11. Честотата на кръвохраченето не зависи от тромботичния товар(p=0,086). Точният критерий на Фишер показва, че това е валидно както за непровокираната БТЕ(p=0,187), така и за провокираната БТЕ(p=0,160) (табл.12).

таблица 11: Честотно разпределение на кръвохраченето според товар и провокация

провокация				кръвохрачене		общо
				няма	има	
непровокирана	3- масивен 2-субмасивен 1-сегментарен товар	1	брой	5	3	8
			%	5,6%	16,7%	7,4%
		2	брой	32	7	39
			%	35,6%	38,9%	36,1%
		3	брой	53	8	61
			%	58,9%	44,4%	56,5%
	общо		брой	90	18	108
			%	100,0%	100,0%	100,0%
провокирана	3- масивен 2-субмасивен 1-сегментарен товар	1	брой	28	7	35
			%	14,7%	21,9%	15,8%
		2	брой	89	18	107
			%	46,8%	56,3%	48,2%
		3	брой	73	7	80
			%	38,4%	21,9%	36,0%
	общо		брой	190	32	222
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 12. Разлики в кръвохраченето в зависимост от товара и провокацията

		стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)	p
непровокира	Pearson Chi-Square	3,100(a)	2	,212	0,187
	Likelihood Ratio	2,624	2	,269	0,386
	Fisher's Exact Test	3,112			0,187
	Брой на случаите	108			
провокирана	Pearson Chi-Square	3,469(b)	2	,177	0,166
	Likelihood Ratio	3,655	2	,161	0,162
	Fisher's Exact Test	3,659			0,160
	Брой на случаите	222			

4.4.5 Асиметричен оток на крак(а)

Общо 141(42.60%) пациенти са имали асиметричен оток на единия или двата крака, суспектни за ДВТ. 65.96% от тях (93пациенти), обаче, са имали ДВТ при доплерсонографското изследване.

4.5 Клинични находки:

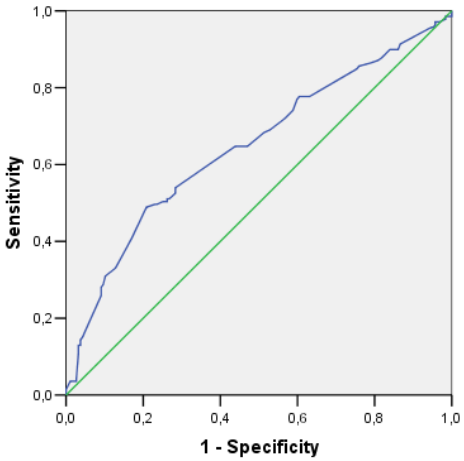
4.5.1 Хемодинамика:

14 от общо 331 пациенти(4,23%) са били хемодинамично нестабилни със систолно артериално налягане < 90 mmHg за повече от 15 мин., а останалите 317 пациенти- 95,77% са били със съхранена хемодинамика в момента на хоспитализацията. От тези 14 пациенти, 2-ма (14,28%) са имали субмасивен тромботичен товар, а останалите 12 (85,71%) са били с масивен.

4.5.2 Сърдечна честота

Сърдечната честота е водещ клиничен маркер за тежест в диагностиката на белодробната емболия. В изследваната група болни 106 пациенти(32,02%) имат сърдечна честота ≥ 100 удара за минута. От тях, 65 пациенти според пулмоангиографските критерии имат масивен товар, 30- субмасивен и 8- сегментен. Тестът на Kruskal-Wallis установява, че сърдечната честота статистически значимо зависи от тромботичния товар (p< 0,001).

Фиг. 5. ROC крива на Сърдечната честота



Използвайки ROC- анализа се установява точка на прекъсване(cut off value)- 99уд/мин за сърдечната честота, разграниичаваща БТЕ с масивен товар от другите 2 форми (субмасивен и сегментен товар)- с площ под ROC кривата (AUC) - 0,65 (95% CI, 0,58- 0,71), чувствителност 48,92% и специфичност 79,14%.(фиг.5)

Методът на едновариантна логистична регресия установява отношение на шансовете (odds ratio- OR)- 3,64 (95% CI, 2,24- 5,90) за сърдечна честота ≥ 100 уд/мин при БТЕ с масивен тромботичен товар.(p <0,0001).

4.5.3 D- dimer

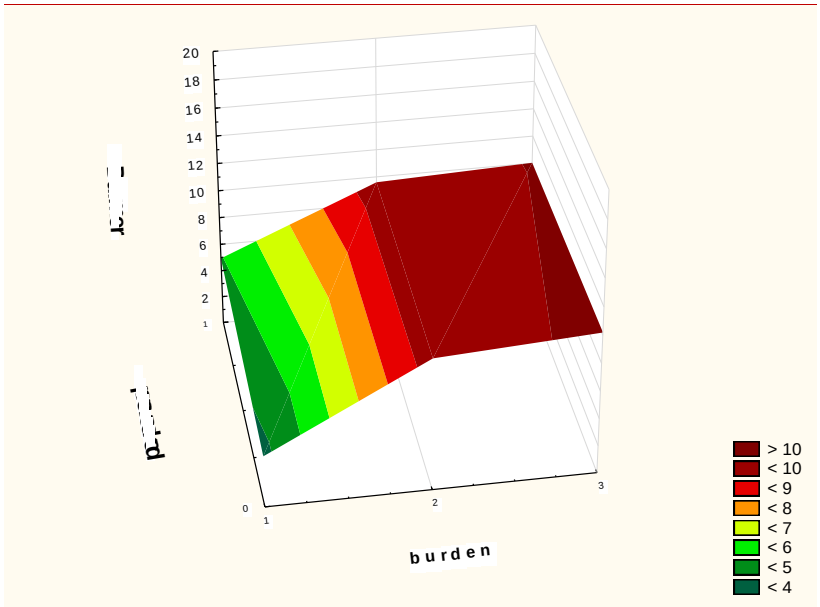
Нашите данни установяват, че D- dimer нараства с нарастване на тромботичния товар (фиг.6, табл.13)

На табл. 13 са показани средните стойности± SD и медианите на D-dimer в групите с различен тромботичен товар

Табл.13. D-dimer means ± SD, median

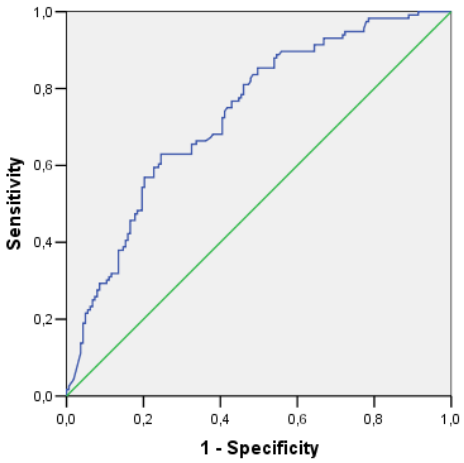
тромботичен товар	N	D-dimer-means(ug/ml)	±SD	D-dimer-median(ug/ml)
Сегментен товар	39	4,81	6,13	2,04
Субмасивен товар	124	9,52	7,81	6,22
Масивен товар	116	10,46	11,34	8,02

Фиг.6. D-dimer в зависимост от товара и провокацията



Тестът на Kruskal-Wallis установява , че между групите с различен тромботичен товар съществува статистически значима разлика($p < 0.0001$) в нивата на D- dimer, а post hoc тестът на Dunn установява, че подобна разлика съществува между всички групи- 1и 2; 1и 3; 2 и 3

Фиг.7. ROC крива на D- dimer



Използвайки ROC анализа, между белодробната емболия с масивен товар и другите 2 форми (субмасивен и немасивен) се установява cut off value за D- dimer- 5,55 ug/ml с площ под ROC кривата - 0,73 (95% CI, 0,67- 0,79) чувствителност- 62,93% и специфичност 75,46%. (фиг.7)

Методът на едновариантна логистична регресия установява отношение на шансовете (OR)- 5,22, (95% CI, 3,11- 8,77) за D-dimer ≥ 5,56 при пациентите с масивен тромботичен това(p <0,0001).

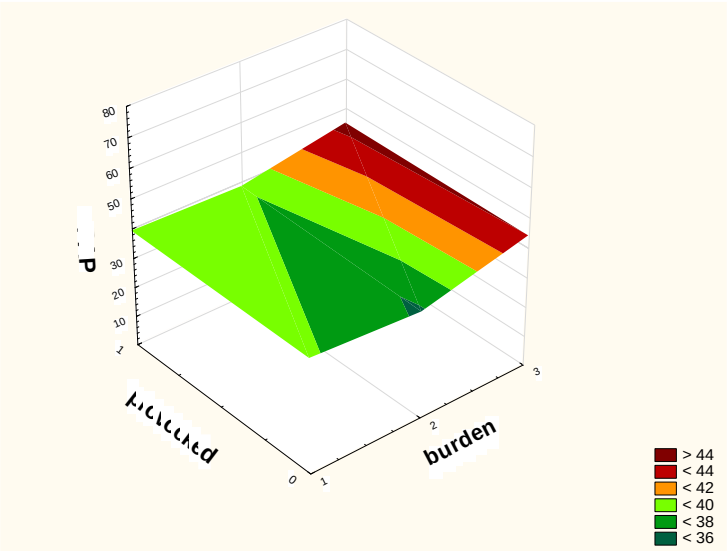
4.5.4 Ехокардиографски белези за деснокамерна дисфункция

При всички болни проследихме показателя PAPs. Установихме, че PAPs нараства с нарастване на тромботичния товар (фиг.8). Тестът на Kruskal-Wallis установява , че между групите с различен тромботичен товар съществува статистически значима разлика(p< 0.0001) в PAPs, а post hoc тестът на Dunn установява, че тази разлика е статистически значима между групи 1 и 3 и 2 и 3. М/у групи 1 и 2 не се установява статистическа значима разлика в PAPs. На табл.14 са представени средните стойности и медианите на PAPs в групите с различен тромботичен товар

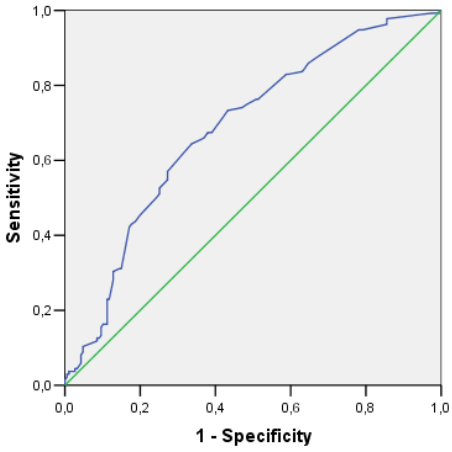
Табл.14. PAPs means ±SD, medians

тромботичен товар	N	PAPs means (mmHg)	±SD	PAP medians (mmHg)
Сегментен товар	42	34,29	15,96	29,50
Субмасивен товар	145	37,14	17,40	34,00
Масивен товар	135	46,50	18,37	45,00

Фиг.8. PAPs нараства с тромботичния товар



Фиг.9. ROC крива на PAPs



Използвайки ROC анализа, между групата на масивния тромботичен товар и другите 2 групи (субмасивен и сегментен товар) се установява cut off value за PAPs - 40mmHg с площ под ROC кривата (AUC) - 0,68, (95% CI, 0,63- 0,74), чувствителност- 64,44% и специфичност 66,31%(фиг.9)

Методът на едновариантна логистична регресия установява отношение на шансовете (OR)- 3,57 (95%CI, 2,24-5,68), p <0,0001 за PAPs≥ 41mmHg при пациентите с БТЕ с масивен товар.

4.5.5 Артериални кръвни газове

Изследването на артериалните кръвни газове е задължителна част от диагностичния алгоритъм на болния със суспектна БТЕ. Болните с различно ниво на тромботичен товар показват следните закономерности в промяна на артериалните кръвни газове.

Парциално артериално напрежение на въглероден двуокис (PaCO2)

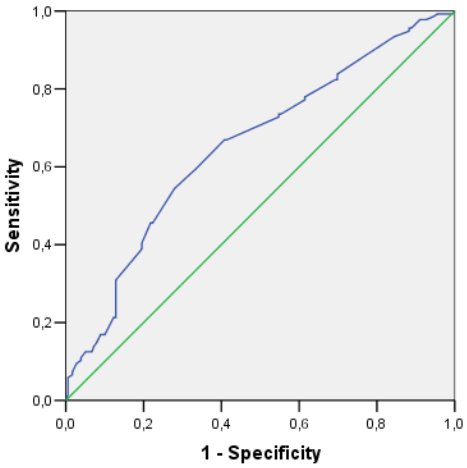
Средните стойности и стандартното отклонение на PaCO2 в групите с различен тромботичен товар е показано на табл.15.

Табл.15. PaCO2 means ±SD, medians

тромботичен товар	N	PaCO2 means mmHg	±SD	PaCO2 medians mmHg
Сегментен товар	41	34,29	6,85	33,0
Субмасивен товар	138	33,04	7,03	33,00
Масивен товар	136	29,98	7, 59	30,00

Тестът на Kruskal-Wallis установява , че между групите с различен тромботичен товар съществува статистически значима разлика($p < 0.0001$) в PaCO2, а post hoc тестът на Dunn установява, че тази разлика е статистически значима между групи 1-3 и 2-3. М/у групи 1 и 2 не се установява статистическа значима разлика в pCO2.

Фиг. 10. ROC- крива на PaCO2



С помощта на ROC-анализа се установява, че между БТЕ с масивен товар и другите 2 форми (субмасивен и немасивен) има точка на прекъсване за PaCO2- 30,5mmHg с площ под ROC кривата- 0,65, (95% CI, 0,59- 0,71), чувствителност- 54,41% и специфичност 72,07%(фиг.10)

Методът на едновариантна логистична регресия установява OR- 3,079 (95% CI, 1,92- 4,92) за PaCO2 ≤ 31 mmHg при пациентите с масивен товар ($p < 0,0001$).

Парциално артериално напрежение на кислорода (PaO2)

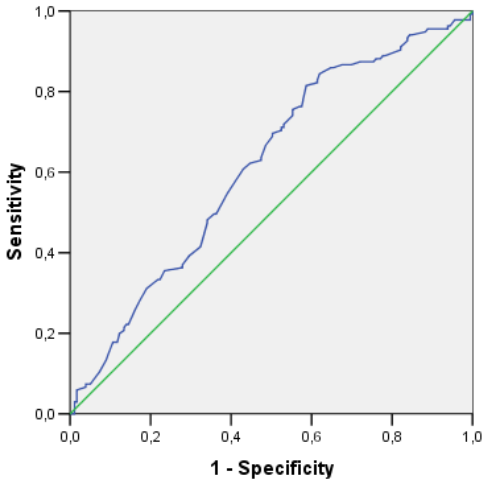
Стойностите на PaO2 показват нормално разпределение. На табл.16 са показани средните стойности на PaO2 и стандартното отклонение по групи.

Табл.16. PaO2 means ±SD, medians

тромботичен товар	N	PaO2 means mmHg	±SD	PaO2 median mmHg
Сегментен товар	41	72,28	12,81	71,00
Субмасивен товар	138	69,40	17,28	69,50
Масивен товар	136	64,18	15,86	65,00

Вариационният анализ ANOVA установява статистически значима разлика в PaO2 (p=0.004) между групите. От допълнително приложения тест на Bonferroni се вижда се, че има статистистически значима разлика между групи 1 и 3, както и между 2 и 3. Между групи 1 и 2 няма статистически значимо различие.

Фиг.11. ROC крива на PaO2.



С помощта на ROC-анализа се установява, че между групата на масивен тромботичен товар и другите 2 групи (субмасивен и сегментен товар) за PaO2 има точкка на прекъсване - 74,5 mmHg с площ под ROC кривата- 0,62 (95% CI, 0,55-0,68), чувствителност- 81,48% и специфичност 41,34%(фиг.11)

Методът на едновариантна логистична регресия установява OR- 3,10 (95% CI, 1,83- 5,25) за PaO2≤74,4mmHg при пациентите с масивен тромботичен товар (p <0,0001)

Кислородна сатурация (SatO2)

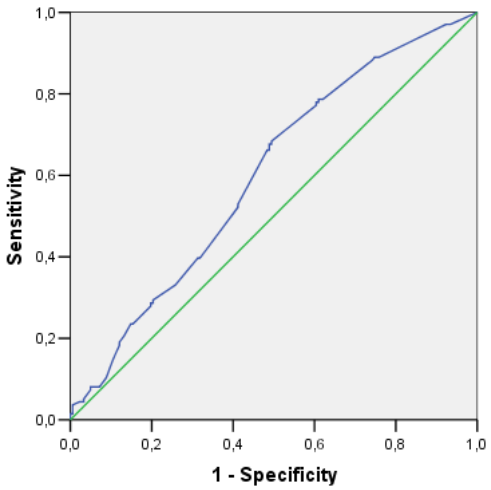
Кислородното насищане на кръвта е бърз и лесно достъпен метод за начална клинична оценка на болните с белодробна емболия. Стойностите на SatO2 в нашата група са получени от артериалните кръвни газове при 315 болни и от пулсова оксиметрия при 3-ма. Средните стойности и стандатното отклонение са представени на табл.17.

Табл.17. SatO2 means ±SD, medians

тромботичен товар	N	SatO2 % means	± SD	SatO2% Median
Сегментен товар	43	94,02	3,76	95,00
Субмасивен товар	139	92,88	4,84	94,00
Масивен товар	136	91,71	5,30	93,00

Тестът на Kruskal-Wallis установява , че между групите с различен тромботичен товар съществува статистически значима разлика (p= 0,004) в SatO2, а post hoc тестът на Dunn установява, че тази разлика е статистически значима между групи 1-3 и 2-3. М/у групи 1 и 2 не се установява значима разлика за SatO2.

Фиг.12. ROC крива на SatO2



С помощта на ROC-анализа се установява, че между групата с масивен товар и другите 2 групи (субмасивен и сегментен товар) има разграничителна стойност за SatO2 - 94,95% с площ под кривата- 0.60, (95% CI, 0,54- 0,66), чувствителност- 68,38% и специфичност 50,55%(фиг.12).

Методът на едновариантна логистична регресия установява OR- 2,21 (95% CI, 1,39- 3,51) за SatO2 ≤ 94.95% при пациентите с масивен тромботичен товар (p =0,001).

4.5.6 Дълбока венозна тромбоза

Общо 141 пациенти- 46,23% от изследваните 305 пациенти, имат ДВТ по време на емболичния инцидент. В Групата на сегментната емболия само 28,94%- (11от 38 души) имат ДВТ, в групата със субмасивен товар- 50 от 135 човека (37,04%) имат ДВТ, докато в Групата с масивен тромботичен товар 80 от 132-ма (60,61%) имат ДВТ. На табл. 18 е представено честотното разпределение на дълбоката венозна тромбоза в зависимост от тромботичния товар.

Табл.18. Честотно разпределение на ДВТ в зависимост от тромботичния товар

			ДВТ		общо
			няма	има	
3- масивен 2-субмасивен 1-сегментарен товар	1	брой	27	11	38
		%	16,46%	7,80%	12,46%
	2	брой	85	50	135
		%	51,83%	35.46%	44,26%
	3	брой	52	80	132
		%	31,71%	54,74%	43,28%
общо		брой	164	141	305
		%	100%	100%	100,0%

Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между честотата на ДВТ, установена с УЗД и тромботичния товар на белодробната емболия(P<0,0001) (табл. 19). Методът за едновариантна логистична регресия установява, че наличието на ДВТ е рисков фактор за БТЕ с масивен товар с OR- 2,82, 95%CI(1,77 -4,51) (p<0,0001).

Таблица 19. Зависимост на товара от ДВТ

	Стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)	p
Pearson Chi-Square	19,35(b)	1	0,000	0,000
Likelihood Ratio	19,51	1	0,000	0,000
Fisher's Exact Test				0,000
Linear-by-Linear Association	19,21(c)	1	0,000	0,000
Брой на случаите	305			

4.5.7 Клинична вероятност

Калкулаторите за клинична вероятност рутинно се използват за пресмятане на вероятността за белодробна емболия, но не и за оценка на тежестта й. Ние анализирахме връзката между стойностите на най- често използваните калкулатори за вероятност за БТЕ и тромботичния товар.

Wells score

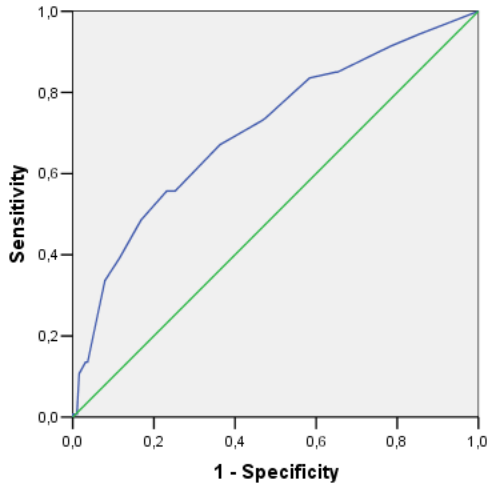
На табл.20 са представени средните стойности, медианите и стандартното отклонение на Wells score в групите с различен тромботичен товар.

Табл.20. Wells score means ±SD, medians в групите с различен тромботичен товар

тромботичен товар	N	Wells means	±SD	Wells median
Сегментен товар	43	3,35	2,59	3,00
Субмасивен товар	147	3,39	2,41	3,00
Масивен товар	140	5,31	2,67	5,50

Тестът на Kruskal-Wallis установява , че между групите с различен тромботичен товар съществува статистически значима разлика ($p < 0.001$) в стойностите на Wells score, а post hoc тестът на Dunn установява, че тази разлика е статистически значима между групи 1и 3 и 2 и 3. М/у групи 1 и 2 не се установява значима разлика в стойностите на Wells score.

Фиг.13. ROC крива на Wells score



С помощта на ROC-анализа се установява, че между белодробната емболия с масивен товар и другите 2 форми (субмасивен и сегментен товар) има разграничителна стойност за Wells score - 5,25 с площ под ROC кривата- 0,71 (95% CI, 0,65- 0,76), чувствителност- 55,71% и специфичност 76,84%(фиг.13)

Методът за едновариантна логистична регресия установява OR- 4,17 (95% CI, 2,60- 6,70) за Wells score ≥5,5 при БТЕ с масивен тромботичен товар (p <0,0001).

Ревизиран Geneva score

На табл.21 са представени средните стойности, медианите и стандартното отклонение на Ревизирания Geneva score в групите с различен тромботичен товар.

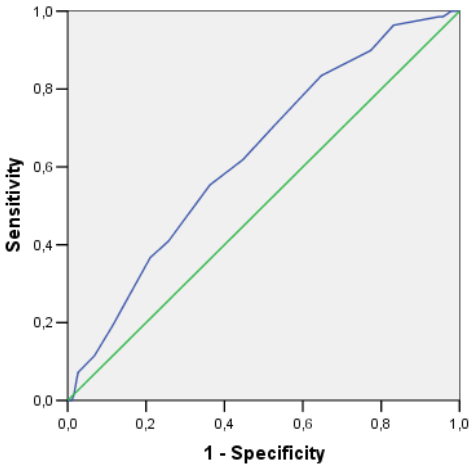
Табл.21. Ревизиран Geneva score means ±SD, medians в групите с различен тромботичен товар

тромботичен товар	N	Geneva means	±SD	Geneva median
Сегментен товар	43	7,07	3,76	7,00
Субмасивен товар	147	7,41	3,72	7,00
Масивен товар	139	8,97	3,49	9,00

Тестът на Kruskal-Wallis установява , че между групите с различен тромботичен товар съществува статистически значима разлика(p < 0.001) в Ревизирания Geneva score, а post hoc тестът на Dunn установява, че

тази разлика е статистически значима за групи 1-3 и 2-3. М/у групи 1 и 2 не се установява значима разлика за Revised Geneva score.

Фиг.14. ROC крива на Ревизирания Geneva score



С помощта на ROC-анализа се установява, че между белодробната емболия с масивен товар и другите 2 форми (субмасивен и сегментарен) има разграничителна стойност за Ревизирания Geneva score - 8,5 с площ под ROC кривата- 0,63 (95%CI, 0,57-0,69), чувствителност- 55,40%% и специфичност 63,68%(фиг.14)

Методът за едновариантна логистична регресия установява OR- 2,17 (95% CI,1,39- 3,40) за Ревизиран Geneva score ≥9 при пациентите с масивен тромботичен товар (p <0,0001)

4.5.8 CRP

CRP е изследван при 276 от нашите болни. Средните стойности на CRP в групите с различен тромботичен товар е представена в табл.22.

Табл.22. CRP means ±SD, medians в групите с различен тромботичен товар

тромботичен товар	N	CRP means (mg/l)	±SD	CRP median
Сегментен товар	38	66,29	94,92	7,00
Субмасивен товар	125	72,46	76,66	50,80
Масивен товар	113	91,71	72,11	47,00

Тестът на Kruskal-Wallis не установява статистически значима разлика (p =0.09) между групите с различен тромботичен товар

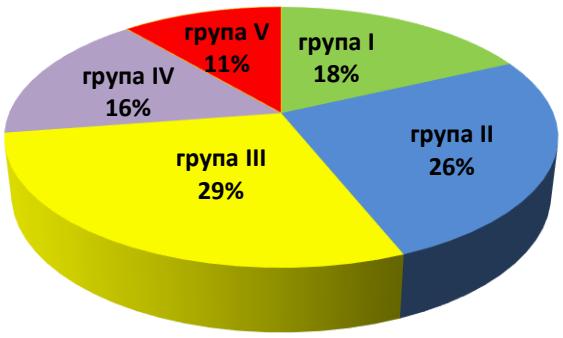
4.5.9 Риск- PESI score

При 321 болни рискът беше определен по оригиналния PESI score и пациентите бяха групирани в петте рискови PESI- групи по следния начин (табл.23, фиг.15)

Табл.23. Разпределение на пациентите по PESI групи

Група	Брой на пациентите	%
група I	58	11%
група II	83	26%
група III	92	29%
група IV	52	16%
група V	36	11%

Фиг.15. Разпределение на пациентите по PESI групи



Тестът на Kruskal Wallis не установява статистически значима разлика в стойностите на PESI score в групите с различен тромботичен товар (p= 0,254). Средните стойности на PESI score в групите с различен тромботичен товар са представени на табл.24.

Табл.24. PESI means± SD, medians в групите с различен тромотичен товар

тромботичен товар	N	PESI means	±SD	PESI median
Сегментен товар	42	82,95	24,59	85,00
Субмасивен товар	144	88,67	30,48	89,50
Масивен товар	135	93,50	31,12	91,00

Потърсихме връзка между PESI score и проследяваните от нас количествени клинични променливи.

Взаимовръзка PAPs/ PESI score:

Тестът на Kruskal Wallis и post hoc теста установяват статистически значима разлика в стойностите на **PAPs** между групите: 1 – 4; 1 – 5 и 2 -5 (P<0,05). Непараметричният корелационен тест на Spearman установява слаба, но статичиски сигнификантна позитивна връзка между PESI score и PAPs (r = 0,282).

Взаимовръзка D-dimer /PESI score:

Тестът на Kruskal Wallis и post hoc теста установяват статистически значима разлика в нивото на D-dimer между групите 1 – 5. (P=0,004). Непараметричният корелационен тест на Spearman установява умерена негативна корелация мужду D-dimer и PESI score(r = -0,467).

Взаимовръзка pO2 /PESI score:

Тестът на Kruskal Wallis и пост- хок теста показаха, че има статистически значима разлика в pO2 между групите : 1 – 3; 2 – 3; 1 -4; 2 – 4;1 – 5;2 – 5 и 3 -5 (P<0,05). Непараметричният корелационен тест на Spearman установява умерена, статистически значима отрицателна линейна корелационна зависимост между двете променливи (r = -0,448).

Взаимовръзка Клинична вероятност/ PESI score

Не се установява статистически значима линейна корелационна зависимост между Wells score и PESI score и се установява слаба, но

статистически значима положителна линейна корелационна зависимост между Wells score и Revised Geneva score (r = 0,162).

4.5.10 Непровокирана/провокирана БТЕ

Допълнително разделихме пациентите на такива с провокирана и непровокирана белодробна емболия. Сравнихме основните количествено-измерими клинични маркери в двете групи На табл.25 са показани описателните статистически характеристики на сравняваните показатели

Табл.25. Means ±SD, medians за количествени променливи при провокирана и непровокирана белодробна емболия

		PAPs	D-dimer	PaCO2	PaO2	SatO2	CRP	Wells score	RevisedGeneva score	PESI score
непровокирана	N	106	95	105	104	105	89	107	106	103
	Mean	40,75	7,94	30,91	68,63	93,18	55,64	4,71	7,59	77,01
	Median	35,00	3,82	33,00	66,50	94,00	26,30	4,50	7,00	73,00
	Min	17	,19	18,8	50.0	77,0	1,00	0	0	31
	Max	102	35,30	40	110,0	98,0	348,0	9	16	170
	SD	18,34	9,73	7,27	16,87	3,93	67,09	2,75	3,63	28,19
провокирана	N	215	183	209	209	212	186	222	222	217
	Mean	40,47	8,60	32,31	67,10	92,26	78,80	3,96	8,24	95,88
	Median	38,00	4,31	32,00	66,00	94,00	53,63	4,00	8,00	96,00
	Min	0	,21	17,0	41.0	70,0	,30	0	0	9
	Max	104	45,00	79	109,0	98,0	359,9	12	18	214
	SD	18,15	9,91	7,69	16,12	5,36	81,11	2,67	3,74	29,13
общо	Mean	40,57	8,38	31,84	67,61	92,56	71,31	4,21	8,03	89,81
	Median	37,00	4,28	32,00	66,00	94,00	44,00	4,00	8,00	90,00
	Min	0	,19	0	,0	70,0	,30	0	0	9
	Max	104	45,00	79	110,0	98,0	359,90	12	18	214
	Std. Dev	18,19	9,83	7,57	16,36	4,95	77,49	2,71	3,71	30,11

Двуизвадковият тест на Колмогоров-Смирнов показа, ча между непровокирана и провокирана БТЕ има статистически значима разлика по отношение на:

- ✓ **CRP:** непровокираните форми са със сигнификантно по- нисък CRP, (p=0,025);
- ✓ **Wells score**: непровокираните форми са със сигнификантно по висок Wells score, (p=0,017)
- ✓ **PESI score:** непровокираните форми са със сигнификантно по- нисък PESI score, P<0,0001).

За останалите променливи (PAPs ,D-dimer, PaCO2, SatO2, Revised Geneva score) тест на Колмогоров-Смирнов показва, че няма статистически значими различия между провокираната и непровокирана белодробна емболия. Т -тестът на Student показва, ча няма статистически значима разлика между средните стойности на PaO2 в двете групи.

4.6 Клинични модели за масивност на емболията

4.6.1 Едновариантна логистична регресия

Към описаните по- горе количествени характеристики приложихме метода на ROC- кривите с цел търсене на точка на прекъсване, разделяща БТЕ с масивен товар от другите 2 форми, след което с метода на едновариантна логистична регресия установихме тези показатели, които отличават групата с масивен тромботичен товар от останалите две групи. На табл.26 е представено резюме на резултатите за променливите, които показват статистически значима разлика в групата с масивен тромботичен товар, в сравнение с групите със субмасивен или сегментарен тромботичен товар.

Табл.26. Едновариантна логистична регресия на сигнификантните количествени показатели

Променлива	Cut-off Точка на прекъсване	КТ3 –масивен товар	КТ !+2 – субмасивен и сегментен товар	OR	CI 95%– долна граница	CI 95%– горна граница	Р-стойност	Чувствителност	Специфичност	КТ 1+2 ;means± SD	КТ3:means± SD
СЧ	99	≥100	≤99	3,63	2,24	5,90	<0,0001	48,92 %	79,14 %	87,78± 14,09	96,33± 19,16
D-dimer	5,55	≥5,56	≤5,55	5,22	3,11	8,77	<0,0001	62,93 %	75,46 %	5,64± 7,50	12,20± 11,34
PAPs	40	≥41	≤ 40	3,57	2,24	5,68	<0,0001	64,44 %	66,31 %	30,5±17	46,5±18
PaCO2	30,5	≤31	≥32	3,08	1,92	4,92	<0,0001	54,41 %	72,07 %	33,33± 6,99	29,98± 7,96
PaO2	74,5	≤74,4	≥ 74,5	3,10	1,83	5,25	<0,0001	81,48 %	41,34%	70,1± 16,38	64,2±41,34% 15,86
SatO2	94,95	≤95,0	≥ 95,1	2,21	1,39	3,51	=0,001	68,38 %	50,55 %	93,1± 4,62	91,7± 5,30
Wells score	5,25	≥ 5,5	≤5	4,17	2,60	6,71	<0,0001	55,71 %	76,84 %	3,4± 2,45	5,3± 2,67
Revised Geneva	8,5	≥ 9	< 9	2,18	1,39	3,40	=0,001	55,40 %	63,68 %	7,3± 3,73	9,0± 3,49

Поради ниската си чувствителност и недостатъчно добра специфичност, нито един от тези показатели не е в състояние надеждно сам да прогнозира пациентите с масивен тромботичен товар. Ето защо създадохме:

4.6.2 Групов модел за масивност на белодробната емболия

При мултивариационен регресионен анализ селектирахме 5 от горните променливи, които в комбинация продължават да показват статистическа

значимост за формиране на групов модел, който да прогнозира пациентите с масивен тромботичен товар. Тези променливи са: сърдечната честота, PAPs, D-dimer, PaCO2 и PaO2.

На табл.27 са представени точките на прекъсване от ROC- анализа за тези 5 вариабилни и честотите им в масивната и контролната групи.

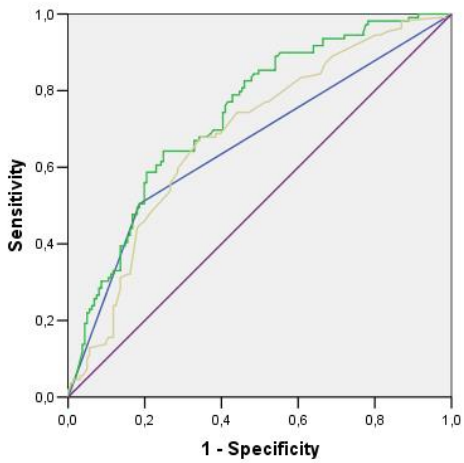
Табл.27 Точки на прекъсване на количествените променливи със сигнификантно значение в груповия модел

Променливи	Точки на прекъсване	Честота		КТ3= Масивен товар КТ1+2 = Субмасивен + сегментен товар
Сърдечна честота (Удара/мин.)	99	≤ 99	178	КТ1+2
		≥100	80	КТ3
PAPs (mmHg)	40	≤ 40	129	КТ1+2
		≥41	129	КТ3
D-dimer (ug/ml)	5,55	≤ 5,55	153	КТ1+2
		≥5,56	105	КТ3
PaCO2 (mmHg)	30,5	≥32	161	КТ1+2
		≤ 31	97	КТ3
PaO2 (mmHg)	74,5	≤ 74,5	180	КТ3
		≥74,6	78	КТ1+2

Тези находки добре се визуализират чрез ROC- кривите(Фиг.16 и фиг.17)

Фиг.16. ROC криви на Сърд.честота, D-dimer и PAPs от груповия модел

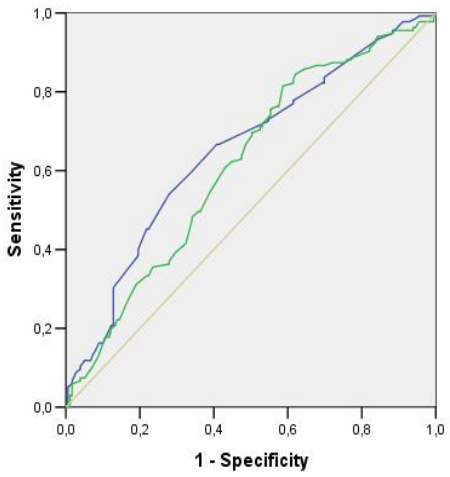
	Сърд.честота
	D-dimer
	PAPs
	Референтна линия



ROC- кривите на pCO2 и pO2 се представят отделно поради позитивното значение на намаляващите резултати (фиг.17)

Фиг.17. ROC криви на pCO2 и pO2 в груповия модел

	pCO2
	pO2
	Референтна линия



В таблица 28 са дадени отношенията на шансовете(OR) , 95% доверителни интервали (CI) и P-стойностите за всяка от селектираните променливи в груповия модел.

Табл.28. Отношение на шансовете и доверителни интервали на променливите от груповия модел

	B	S.E.	Wald	df	p	OR	CI 95%	
							Долнаграница	Горнаграница
D-dimer	1,466	,314	21,79	1	0,000	4,33	2,34	8,02
PAPs	,937	,325	8,34	1	0,004	2,55	1,35	4,82
PaCO2	1,098	,319	11,87	1	0,001	3,00	1,61	5,60
PaO2	,924	,372	6,18	1	0,013	2,52	1,22	5,22
СЧ	,838	,332	6,36	1	0,012	2,31	1,21	4,43

На табл.29 може да се види как се променят отношенията на шансовете за една и съща величина при едновариантния и груповия модел.

Табл.29. Отношение на шансовете при едновариантен и групов модел на логистична регресия

	Едновариантен модел				Множествен модел			
	OR	CI.95% долна граница	CI95% горна граница	P	OR-	CI.95% долна граница	CI95% горна граница	P
Ddimer	5,22	3,11	8,77	<0,0001	4,33	2,34	8,02	<0,0001
PAPs	3,57	2,24	5,68	<0,0001	2,55	1,35	4,82	=0,004
PaCO2	3,08	1,92	4,92	<0,0001	3,00	1,61	5,60	=0,001
PaO2	3,10	1,83	5,25	<0,0001	2,52	1,22	5,22	=0,013
СЧ	3,63	2,24	5,90	<0,0001	2,31	1,21	4,43	=0,012

При този модел общата точност на разпознаване е 77,1%, като точността на разпознаване на БТЕ с масивен тромботичен товар е 68,3%, а на контролната група (КТ 1+2) -81,3%.

При селектиране на непровокираната БТЕ, обаче, се оказва, че 2 от горните 5 показателя губят своята сигнификантност – това са PAPs и PaCO2, поради което моделът престава да работи. При търсене на друга сигнификантна комбинация за непровокираната БТЕ, се селектира модел с 3 вариабилни: PaO2, D-dimer и сърдечна честота. Тези променливи формират групов модел с обща точност 79,3%, точност на разпознаване на белодробната емболия с масивен товар- 82,9% и точност на разпознаване на субмасивната + немасивна група- 76,55%

На табл.30 са показани точките на прекъсване за трите вариабилни и броя пациентите, изключения от модела, в масивната и контролната група

Табл.30. Точки на прекъсване в груповия модел за непровокирана белодробна емболия и честота на изключенията.

Променливи	Точка на прекъсване	КТ3= масивен товар КТ1+2 = субмасивен + сегментарен товар	честота
Сърдечна Честота(СЧ)	99	≤99 за КТ1+2	67
		≥100 за КТ3	25
PaO2	74,5	>74,5 за КТ1+2	31
		≤ 74,5 за КТ3	61
D-dimer	5,55	≤5,55 за КТ1+2	55
		≥5,56 за КТ3	37

На табл. 31 са показани отношенията на шансовате, доверителните им интервали и сигнификантността за 3-те променливи от този групов модел.

Таблица 31

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	95,0% CI	
							Горна граница	Долна граница
PaO2	1,58	0,58	7,40	1	0,007	4,84	1,55	15,06
Ddimer	2,12	0,58	13,31	1	0,000	8,34	2,67	26,07
СЧ	1,87	0,68	7,57	1	0,006	6,47	1,71	24,50
Константа	2,02	0,55	13,31	1	0,000	0,13		

При селектиране на болните с провокирана белодробна емболия също може да се намери групов модел със задоволителна точност на разпознаване на пациентите с масивен товар от контролната група. В този модел участват D-dimer, Wells score и PAPs.. Той има обща чувствителност 77,5%, като точността на разпознаване на БТЕ с масивен товар е 80%, а на контролната група - 72.4%

В таблица 32 са дадени отношенията на шансовете (OR), 95% доверителни интервали(CI) и P-стойностите за всяка променлива от този модел

Табл. 32

	B	S.E.	Wald	df	P	OR	CI 95%.	
							долна граница	горна граница
D- dimer	1,474	,391	14,235	1	0,000	4,36	2,03	9,38
Wells score	1,402	,394	12,652	1	0,000	4,06	1,88	8,79
PAPs	1,648	,405	16,574	1	0,000	5,19	2,35	11,48

4.7 Лечение

В 90,63% от случаите на острата БТЕ метод на избор за лечение в първите 5-7 дни е нискомолулния хепарин(НМХ) и/или нефракционирания хепарин(НФХ). 299 болни са лекувани с НМХ или НФХ.

4.7.1 Фибринолиза

При 29 болни(8,76%) е приложена системна фибринолиза със 100мг Actilyse в 2 часова инфузия, продължена от 24- часова инфузия на НФХ. Средната възраст на лекуваните с фибринолиза е 51,35± 17,37 год., което е статистически значима разлика(p= 0,003) в сравнение с общата група. 64,28% от хемодинамично нестабилните пациенти (9 човека) са лекувани с фибринолиза. Останалите 20 пациенти, лекувани с фибринолиза са били със съхранена хемодинамика.

22-ма пациенти-75, 87% от фибринолитичната група са имали сърдечна честота >100уд/мин, като средната СЧ на фибринолизирана група е 108,18± 21,27 год., което е сигнификанто повече от средната сърдечна честота на общата група-91,32± 16,95(p< 0,0001)

- Средното PAPs на фибринолизираните е 50,67 ±18,44 mmHg и е статистически по- високо (P=0,0068) от PAP на общата група- 40,69±18,29 mmHg.
- Средният D- dimer на фибринолизираните е 13,16± 11,16 ug/ml, а на общата група 9,07 ±12,56, като разликата е статистически несигнификантна (p= 0,058)

- Средната стойност на Wells score при фибринолизираните е 7,5, а на общата група- 4,2(p<0,0001)
- Средната стойност на Ревизирания Geneva score е 11,08, а на общата група 8,03 (p<0,0001)
- 25 пациенти (86,21% от фибринолизираните) имат дълбока венозна тромбоза (p<0,0001).

4.7.1.1 Усложнения на фибриноличитичната терапия:

Интракраниални хеморагии и кървене от жизнено- важни органи не са регистрирани. При 4 болни (13,8%) е отчетен срив на Нв с ≥20г/л, което отговаря на критериите за голямо кървене. При никой не се е наложило кръвопреливане. Достъпните за регистрация кръвоизливи са основно подкожни хематоми, кървене от пункционни места, епистаксис. Най-сериозното регистрирано усложнение беше при пациент на 28 години: хематом на пункционно място на артерия радиалис с компресиращ ефект върху радиалния нерв и силна, трудно повлияваща се болкова симптоматика.

В първите 24 часа при 28 от 29-те пациенти е регистриран положителен хемодинамичен ефект със стабилизиране на артериалното налагане, снижаване на сърдечната честота и белодробното налягане. При 1 пациент не се отчете клиничен ефект от лечението, най- вероятно поради давност на емболичния инцидент.

При 2-ма пациенти, поради релативна контраиндикация за системна фибринолиза, е осъществена перкутанна тромбофрагментация плюс селективна фибринолиза

3- ма болни, хоспитализирани първоначално в Пулмологично отделение са насочени за оперативна емболектомия. И тримата са били със стабилна хемодинамика и висок тромботичен товар

4.8 Смъртност

Вътреболничната смъртност е 1,8% (6 пациенти)- а кумулативната 1-месечна смъртност- 8,16% (27 пациенти). Във фибринолитичната група вътреболничната смъртност е 0%, а едномесечната- 3,4%.

Средна възраст на починалите е 63,04± 12,66 год. и не се различава статистически от възрастта на преживелите (p=0,61).
Средният PESI score на починалите е 111,46± 26,76 и е статистически по-висок от общата група – 89,96± 30,18
Средният Wells score на починалите е 4,42± 2,74 и не се рзличава статистически(p=0.69) от Wells score на общата група(4,21± 2,7).
Средният Revised Geneva score на починалите е 9,37± 3,8 и не се различава статистически (p= 0,07) от общата група, където средният Revised Geneva score е 8,03 ±3,68
Вътреболничната смъртност при 5 от 6-те пациенти се дължи на прогресия на белодробната емболия, а при 1 е резултат от прогресията на коморбидните състояния. 21 пациенти са починали в рамките на 1 месец, но не по време на вътреболничния престой. При 19 пациенти смъртта е резултат на прогресия на коморбидните състояния (при 12-неоплазми, при 5-ма- възпалителни усложнения и сърдечна недостатъчност и при 2-ма- друго). При 2-ма от тези 21 пациенти смъртта е в резултат на прогресия на деснокамерната дисфункция. Кумулативната 1- месечна смъртност, дължаща се на прогресия на белодробната емболия е 2,11%.

5 Обсъждане на резултатите

В настоящата работа са описани клиничните характеристики на пациенти с белодробна емболия, доказана чрез КТ- пулмоангиография и са отразени терапевтичните практики в различни пациентски групи. Целта е да се създаде по- разпознаваем клиничен профил на пациентите с белодробната емболия и да се създадат клинични критерии за разпознаване на емболията с масивен тромботичен товар. Масивността на емболията, изразена чрез тромботичния товар е критерий за тежест, според който, по наше мнение, могат да се селектират пациентски субгрупи, особено в групата на интермедиерния риск, които биха имали полза от тромболитична терапия.

5.1 Пол и възраст

Нашите изследвания потвърждават становището, че белодробната емболия нараства с възрастта. 48,34% от нашите пациенти са на възраст над 65 одини и попадат в категорията на „Възрастни хора“ според критериите на Eric Ericson за стадиите на човешкото развитие. Около 15% от всички пациенти, обаче, са на възраст под 40 години и попадат в категорията „млади хора“ по същите критерии. Това са основно млади мъже, без придружаващи заболявания, при които заболяването възниква „непровокирано”, при първично неувреден терен. Мъжете от тази група са двукратно повече от жените и по това нашите данни се различават от повечето докладвани в литературата. Налице са, обаче, и данни в синхрон с нашите. Quinn и сътр. публикуват в JAMA проспективно проучване от 6 центъра в Америка, в която съобщават двукратно по- висока честота на БТЕ при мъжете в сравнение с жените под 50 години. Същите автори излизат с твърдението, че БТЕ при жени под 50 год е много рядка. Ние също правим подобно заключение като диференцираме възрастовата група до 40 години. В следващите възрастови категории не установихме статистически значима разлика между половете в честотата на разпространение на белодробната емболия, макар, че във възрастовата кетегория 40-65 години все още се наблюдава превес на мъжкия пол, въпреки че тези тенденции не достигат статистически достоверна разлика. Като цяло мъжете в нашето проучване са повече от жените и съотношението мъже: жени е 1,25:1. Тези данни са най- близки до резултатите от Копенгхакското епидемиологично проучване, където съотношението мъже:жени е 1,24:1.

5.2 Предразполагащи фактори

Познаването на предразполагащите фактори за БТЕ е от голямо значение с оглед правилно селектиране на пациентите със суспектна емболия и профилактика на рисковите групи. Най- честият предразпологащ фактор от нашето проучване е възпалението. 25,37% от нашите болни имат клинични данни за възпаление по мнение на изследователя в момента на хоспитализацията, но едва при 9,36% имаме обективно доказана

инфекция (с лабораторни, микробиологични и образни изследвания). Въпреки хетерогенността на критериите за наличие на възпаление, ние считаме, че това е основен предразполагащ фактор за БТЕ. Този фактор не е достътъчно проучен и повечето най-цитирани емидемиологични проучвания го пропускат. Worcester VTE Study, обаче, определя честота на възпалението при ВТЕ на 26,9%. Нашите данни са много близки до тези и са в синхрон с публикации от последните години, които идентифицират ролята на възпалението като фактор за ВТЕ. Т. напр. Schmidt и сътрудниици докладват двукратно или по- голямо увеличение на риска от БТЕ при наличие на инфекции в първите 2 седмици от заболяването. Рискът намалява постепенно във времето и е независим от престоя в болница. Folsom и сътр. установяват повишен риск от БТЕ при повишен CRP, а Mejer и сътр. установяват, че през първия месец след стафилококова инфекция, рискът от БТЕ(HR) е 15,6 пъти повече в сравнение с контролите и остава 4,5 пъти по-висок във времето между 6-ти и 12-ти месец след боледуването. Jun Yeo и сътр. дефинират възпалението като прогностичен фактор, увеличаващ риска от смърт при БТЕ.

Като втори предразпологащ фактор ние идентифицираме имобилизацията. 24,77% от нашите болни са били имобилизирани за 4 или повече дни в месеца преди инцидента. Срокът 4 и повече дни приехме за разумен на база препоръки на други изследователи (M. Cushman и сътр). Честотата на имобилизацията като предразполагащ фактор за БТЕ варира значително между различните автори- 11,6% в EMPEROR, 25% в PIOPED II, 28,1% в ICOPER до 42,4% при пациентите с провокирана ВТЕ в RIETE- регистъра. Повече от горецитираните автори приемат като критерий за продължителност на имобилизацията ≥ 3, 4 или 5 дни. Нашите данни за честота на имобилизацията заемат междинно място между тези от PIOPED II(имобилизация ≥3 дни, честота 25%) и ICOPER(имобилизация ≥5 дни, честота 28,1%).

22,05% от нашите болни имат активна неоплазия. Тази честота на неоплазиите сред болните с БТЕ е съпоставима с повечето епидемиологични проучвания: PIOPED II- 13%(без белодробен карцином + 3% белодробен Са), EMPEROR- 18,2%, RIETE-20,5%, ICOPER-22,5%, Worcester VTE Study-30%. Причините за повишения риск от БТЕ при активна неоплазия са комплексни: от една страна самият тумор активира коагулацията, причинява компресия и стаза във венозната система, увеличава хосптиализациите и имобилизацията, от друга страна лечението като хирургия, химиотерапия и хормонотерапия също засилва предразположението към повишена съсирваемост. Този риск налага изключване на БТЕ при всяко внезапно влошаване на състоянието при болни с активна неоплазия.

В нашата група от пациенти 19,31% са със сърдечна недостатъчност от II-ра до IV ст., което дефинира сърдечната недостатъчност като 3- ти предразполагащ фактор. Тази честота е съществено по- висока в сравнение с най- цитираните епидемиологични проучвания: RIETE-11,6%, ICOPER- 10,5%, Worcester VTE Study- 8,6%, EMPEROR- 7,5% , PIOPED II-5%. National Hospital Discharge Survey в Канада установява удвояване на релативния риск от ВТЕ при болни със сърдечна недостатъчност.

Предсърдното мъждене е спорен рисков фактор. Wang и сътрудници установяват повишен риск от БТЕ и ДВТ при предсърдно мъждене с HR 1,74. Ние установихме честота на предсъдното мъждене 10,57%, което е значително по- висока отколкото честотата в общата популация-1,5-2%. Това ни дава основание да приемем, че предсърдното мъждене е рисков фактор за ВТЕ.

Хирургията е известен и добре проучван предразполагащ фактор за белодробна емболия. Ние установихме хирургични интервенции в предшестващия 1 месец преди емболичния инцидент в 16,92% от нашите пациенти. За PIOPED II тази честота е 21%, за RIETE-20,9%, за Worcester VTE Study-30,5%, за ICOPER- 28,9%. Интересното в нашите находки е относително ниската честота на ортопедичната хирургия в общия дял на

постхирургичната БТЕ- 19,64% в сравнение с абдоминалната хирургия- 28,57%. Също изненадваща находка е високият процент на БТЕ след малки хирургични интервенции-14,28% от посхирургичните белодробни емболии. Нашето обяснение е, че ортопедичните операции и голямата интракавитарна хирургия са добре известни рискови фактори за БТЕ и се профилактират в ежедневната хирургична практика, докато малките хирургични интервенции остават без профилактика, особено в следхоспитализационния период.

11,7% от нашите пациенти имат ХОББ. Данните ни са сходни с тези на основните регистри: RIETE- 8,7%, EMPEROR-12,5%, ICOPER- 12,4%. Това е двукратно по- висока честота, отколкото в общата папулация, но считаме, че честотата на ХОББ като рисков фактор за БТЕ е силно подценена. На първо място считаме, че това се дължи на сходната клинична симптоматика при БТЕ и ХОББ, особено по време на екзацербация. Основните фактори, които предпоставят повишеният риск от БТЕ при болните с ХОББ са имобилизацията, полицитемията, повишеният CRP, възпалителните екзацербации и др. В съвременен метаанализ на Rizkallah и сътр. от 2009 год се твърди, че всеки 4-ти пациент с ХОББ, нуждаещ се от хоспитализация може да има БТЕ.

Затлъстяването се счита за високо- рисков фактор за БТЕ. Честотите на обезните пациенти в тези проучвания показват сходни данни и надвишават 20%: ICOPER- 29,2%, RIETE- 27,3%,EMPEROR-26,5% В метаанализ на Ageno и сътр. установява затлъстяване (BMI> 30 kg/m2) при 8,3% от болните с БТЕ и при 3,6% от контролите (OR, 2.33; 95% CI, 1.68 - 3.24). В нашата група са регистрирани само пациентите с тежко затлъстяване- 3-та степен Те съставляват 5,43% от общата група. Това е значително по- нисък резултат от данните на основните епидемиологични проучвания. Най- вероятното обяснение за тези разлики е използването на различни критерии за затлъстяване (BMI>30 kg/m2 в основните епидемиологични проучвания и BMI>40 kg/m2 в нашата група). Възможни са етнически разлики в честотата на затлъстяването.

Предшестващ ВТЕ имат 22,96% от нашите болни. Сходни са данните от ICOPER- 24,9%, докато в PIOPED II и RIETE честотата е значително по-ниска-респективно 10% и 16%, а в EMPEROR- по висока(предшестваща ДВТ имат 19,5% а предшестваща БТЕ -9,5%). Anderson в свой обзор от 2003 год. събщава честота на предшестваща ВТЕ- 26%.

Непровокираната БТЕ съставлява 32,63% от нашата група. Това са пациенти без тригериращи фактори и без подлежащи заболявания представляващи риск за БТЕ. Честотата на идиопатичната БТЕ в нашата група заема междинно място в широкия диапазон от докладвани честоти- от 16,5% в EMPEROR до 48% в LITE. Епидемиологичен анализ, базиран на данни от Silverstein и съавт. и Heit и съавтори докладват честота на идиопатичните форми 26%, което се доближава до нашите данни. В голямо епидемиологично проучване от Калифония, Richard White и стър. включват във вторичните форми на ВТЕ само тези след оперативна интервенция или активен карцином и установяват, че от общо 23 564 пациенти с ВТЕ, само 5573(23,64%) са вторични. От тези данни става ясно, че критериите за „идиопатичност“ не са унифицирани, което поражда голямата нехомогенност на резултатите. В нашата работа посветихме специално внимание на идиопатичната БТЕ, считайки, че това е групата, представяща белодробната емболия в „чист вид“. Считаме, че изучавайки тази група, ние можем да получим по- достоверна картина за клиничните симптоми и протичане на заболяването. Основните находки, на които ние се натъкнахме в нашата работа са, че пациените с идиопатична БТЕ са по- млади от основната група и са предимно мъже. Подобно твърдение е непопулярно и до момента сме установили, че се застъпва само в един доклад(Quinn и сътр.). Нашите данни, в съчетание с по- горецитираните, ни дават основание да считаме, че мъжкият пол е по- уязвим за БТЕ от женския при равни други условия. Това може да се дължи както на генетични разлики между мъжа и жената, така и на хормонални причини.

В групата на непровокираната БТЕ изследвахме 30 пациенти за вродена и придобита тромбофилна предразположеност. Най- честата трембофилия,

която установихме е PAI-1 мутацията- в 33,3% от изследваните пациенти. Въпреки, че се счита за слаб тромбофилен фактор приемаме, че за нашия регион е фактор със съществено клинично значение. Поради малката група изследвани пациенти не бихме могли да сравним находките си с тези от литературата. Това, което ни направи впечатление е, че от 4-мата пациенти с антифосфолипиден синдром, 2-ма прогресираха в хроничнна тромбемболична белодробна хипертония и бяха оперирани чрез тромбентартеректомия.

5.3 Тромботичен товар

Тромботичният товар(или маса) е най- прекият количествен израз на тежестта на емболията. Товарът има различна клинична изява в зависимост от подлежащия терен- генетични дадености, възраст, пол, съпровождащи заболявания. Въпреки, че изброените модифициращи фактори силно променят изхода на заболяването, считаме, че околичествяването на емболията е от особена важност за опознаване на основните клинични характеристики на заболяването. Съотнасянето на клиничните симптоми и находки към тромботичния товар е непопулярен подход в изучаването на белодробната емболия, тъй като се счита, че товарът не отразява значимо риска и прогнозата при белодробна емболия. Макар, че към момента изборът на лечение се базира на риска, ние считаме, че би следвало товарът да е основна отправна точка при избора на подходящо лечение. В синхрон с нашите схващания е философията на съвременното проучване MOPETT. То е планирано да оцени ефекта на редуцирана доза фибринолитик при пациенти от интермедиерно-рисковата група. Пациентите са селектирани според тромботичния товар. Авторите установяват,че 28± 5месеца след емболичния инцидент, пациентите, лекувани с фибринолитик имат по- ниска честота на белодробна хипертония и по- ниска смъртност.

Основната задача на групирането според тромботичния товар в нашата работа е да селектираме тези с висок товар. От тази група според нас би следвало да се селектира субгрупата от хемодиначмично стабилни пациенти, които биха имали ползи от фибринолитичното лечение.

Нашите изследвания установиха, че клиничната симптоматика е свързана с тромботичния товар и че клинико- лабораторните констелации могат да прогнозират белодробната емболия с масивен товар.

Проучването установи, че малък сегментен или субмасивен товар стресира по сходен начин кардиореспираторната система и на практика дава идентична клинична изява. Рискът при този тип пациенти зависи изцяло от подлежащия терен. Групата на сегментната БТЕ и на субмасивния товар не се различават значимо по тежест на диспнеята и честота на гръдната болка. Двете групи не се различават значимо и по сърдечна честота, PAPs, артериални кръвни газове, скорове за клинична вероятност и наличие на ДВТ. Единствената установена разлика между двете групи е в D- dimer-а, което го определя като добър маркер за тромботична маса.

БТЕ с масивен товар се различава от другите две групи, взети заедно или поотделно, по всички от гореизброените критерии. Емболията с масивен тромботичен товар има статистически по- тежка диспнея и по- рядко има гръдна болка, по- често има ДВТ, има по високи стойности на D- dimer, PAPs, Wells score и Revised Geneva score, по-ниски стойности на pO2, pCO2 и SatO2. От изследваните от нас променливи, само кашлицата, кръвохраченето, нивата на CRP и PESI score не показват връзка с тромботиия товар.

Установените cut off стойности, разделяща емболията с масивен товар от другите 2 са: за сърдечна честота-99 уд/мин, за D- dimer-5,55 ug/ml, за PAPs- 40mmHg, за pCO2- 31mmHg, за pO2- 74,5mmHg, за Wells score- 5,25, за Revised Geneva score- 8,5. Въз основа на тези точки на прекъсване и изполвайки мултивариационния регресионен анализ успяхме да изработим няколко групови клинични модела, които да прогнозират масивен товар на белодробната емболия. Изработените клинични модели за белодробна емболия с масивен товар могат да послужат за начална клинична ориентация и повишено внимание към пациентите със суспектен висок товар. Същите модели за масивност на тромботичния товар могат

да се използват за стратифициране на пациентите с БТЕ, диагностицирани с друго образно изследване- напр. Сцинтиграфия.

В публикация от 2002год Galle и Papazyan, по начин, сходен на нашия търсят връзка между разпространеността на БТЕ, определена по сцинтиграфски критерии и клинични маркери. Клиничните маркери, които се свързват с разпространени перфузионни дефекти са дихателната и сърдечна честота, D-dimer и ДВТ. Стойности на D-dimer > 4000 µg/L се свързват с перфузионни дефекти >50%, а наличието на ДВТ предвижда по- разпространен перфузионен дефект. В друга скорошна работа на Keller и сътр., целяща да разграничи клинически хемодинамично стабилната субмасивна БТЕ от немасивната, установените маркери за тежест са сърдечната честота, PAPs и D- dimer. Дискриминантните стойности на сърдечната честота и PAPs в голяма степен съвпадат с нашите резултати, а стойностите на D- dimer са по- ниски > 1,32 mg/l.

Ролята на D- dimer като прогностичен маркер за тежест на емболията в последните години се разработва от редица автори. Нашите находки потвърждават вече оформящото се становище, че D- dimer нараства с товара на емболията и може да служи като индикатор за тежест.

Прогностичната роля на деснокамерната дисфункция, в това чисто и на PAPs също е добре известна.

Наличието на ДВТ като прогностичен маркер за тежест на емболията е относително нова концепция, разработена в метаанализ на Cecilia Becattini от юли 2015. В него се установява, че ДВТ се свърза с 30- дневната прогноза за смърт с OR 1.9(CI 95%, 1.5 -2.4). Ние установяваме, че наличието на ДВТ е маркер за висок тромботичен товар с OR 2,82 (95% CI 1,769 -4,5).

Нашите резултати установяват, че скоровете за клинична вероятност за БТЕ могат да прогнозират тромботичния товар. Това не е утвърден принцип.Само 1 проучване установява връзка между тежестта (но,

измерена като прогноза) и скоровете за клинични предвиждания (Bova C, Pesavento R, Marchiori A).

За разлика от някои твърдения, че CRP може да прогнозира разпространеността на БТЕ, ние не установихме подобна закономерност. Не установихме също връзка между тромботичния товар и прогностичния индекс PESI.

5.4 Непровокираната БТЕ

е обект на специално наблюдение в нашата работа. Обратно на очакванията, не открихме съществени разлики в клиничните проявления на идиопатичната и вторична БТЕ. Закономерно PESI score е по- висок при вторичните форми, но на практика основните наблюдавани показатели- диспнея, кашлица, гръдна болка, PAPs, D- dimer и артериални кръвни газове не показаха статистически значими разлики в двете групи. Сигнификантно по- високите стойности на Wells score при непровокираните форми по наше мнение се дължи на отговор на въпроса „ Има ли други болести, които да са по- вероятни от БТЕ“, чийто отговор „не“ се индексира с 3 точки. При непровокираните случаи, поради липсата на коморбидни „замъглявания“ в клиничната картина, този отговор е „не“ при 73 пациенти- 68,18% от всички болни, докато при провокираната БТЕ само при 73 от 222- ма болни(33,88%). Белодробната емболия с висок товар при непровокираните случаи се прогнозира най- добре по комбинация от клиничните маркери сърдечна честота, D- dimer и PaO2.

5.5 Лечение:

8,76% от болните са получили фибринолитично лечение. Ние отчитаме много добър ефект от фибринолитичната терапия, когато водещ критерий за избора й е тромботичния товар, подкрепен от клинични маркери за тежест като сърдечна честота, PAPs, D- dimer, Wells score и Revised Geneva score. Подобен принцип за селекция на болни, подходящи за фибринолиза е използван от изследователите на проучването MOPPET, които също регистрират значителни хемодинамични ползи при минимални странични ефекти и подобрена преживяемост на лекуваните с

фибринолитик. Проучването PEITHO, където селекцията на болните за фибринолиза е базирана на белези на деснокамерна дисфункция и миокардно увреда, съобщават по- разочароващи резултати. Тук не са ползвани допълнителни критерии за тежест. В това проучване средната възраст на лекуваните пациенти е 66,5±14,7 (значително по- висока от нашата група), като 4,3% са на възраст над 75 години, а 8,1% имат активна неоплазия. Средната сърдечна честота на лекуваните е 94,5±17,1 (значително по- ниска в сравнение с нашата група).. Подобна селекция на болните за фибринолиза крие риск да бъдат лекувани пациенти с нисък тромботичен товар и комплексни причини за деснокамерна дисфункция и миокардна увреда. Смятаме , че добре селектираните болни са по- млади, с нисък риск от кървене, с голям тромботичен товар и допълнителни маркери за тежест като PAPs, D-dimer, ДВТ. В тази насока са и заключенията на Paul Stein и сътр, които считат, че интракраниалните хеморагии са много по- редки при пациенти под 65 години с идиопатична БТЕ в сравнение с възрастните и коморбидни пациенти с вторична БТЕ. Нашите резултати подкрепят и заключението на Chatterjee, публикувано в JAMA 2014 год, за ползите от фибринолитичната терапия. Ние споделяме мнението на Pollack и сътр., че има разминаване между практиките за приложение на фибринолитична терапия и действащите в момента ръководства.

5.6 Смъртност:

Докладваните от нас данни за вътреболнична и едномесечна смъртност са по- ниски от в сравнение с епидемиолоичните проучвания от преди 10 години и са близки до данните от проучването EMPEROR, което има сходен дизайн и съобщава за обща вътреболнична смъртност 3,4% и едномесечна смъртност- 5,4%.(нашите данни са съответно 1,8 и 8,16%)

6 Изводи

1. Нашите данни подкрепят доминиращото становище, че белодробната емболия е статистически по- честа при мъжете в сравнение с жените, като внасяме уточнение, че разликите се дължат на силен превес на мъжкия пол в младата възраст и постепенно изравняване на половото представителство във възрастта след 40 години.
2. Най- честите предразполагащи фактори за БТЕ са възпаление, имобилизация и рак, следвани от сърдечна недостатъчност, хирургия и ХОББ, като повече от 1/4 от случаите на БТЕ са непровокирани.
   - Ние извеждаме възпалението като водещ предразпалагащ фактор.
   - Пациентите с непровокирана БТЕ са по- млади от пациентите с „провокирана“ БТЕ и са доминиращо мъже, като 80% от тях са носители на вродени или придобити тромбофилии.
3. Тромботичният емболичен товар зависи от наличието на ДВТ
4. Някои клинични симптоми на БТЕ като задух и гръдна болка са зависими от тромботичния товар, а други, като кашлица и кръвохрачене не са. Клиничните находки: PAPs, D-Dimer, артериални кръвни газове зависят от тромботичния товар.Нивата на клинична вероятност за БТЕ (Wells sore и Revised Geneva score) са свръзани с тромботичния товар
5. Идиопатичната БТЕ не се различава сигнификантно от вторичната БТЕ по клиничнични симптоми и клинични находки като PAPs, D-Dimer, Wells sore и Revised Geneva score, артериални кръвни газове.
6. PESI score и CRP не зависят от тромботичния товар, а зависят от подлежащите фактори(провокацията)
7. Тромботичният товар, подкрепен от клинични маркери за тежест като PAPs≥41mmHg, СЧ ≥ 100 уд/мин, D-dimer≥ 5,5 и наличие на ДВТ може да се използва като ефективен критерий за избор на фибринолитично лечение при нормотензивните пациенти, особено при по- младите.
8. Вътреболничната смъртност при БТЕ е основно резултат на прогресия на белодробната емболия, докато 1- месечната- в повечето случаи се дължи на коморбидни усложнения.

7 Научни приноси и приложения

7.1 Научни приноси

- Български принос върху епидемиологичните особености и половото разпределение на острата белодробна емболия.
- Установява се,че голяма част от клиничните изяви на белодробната емболия са свързани с тромботичния товар, въпреки, че прогнозата е свързана с подлежащите фактори.
- Установява се, че резултатът от правилата, създадени да предвиждат вероятността за БТЕ, са свързани с тромботичния товар и могат да служат за прогнозиране на разпространеността на емболията.
- Установява се, че провокираната и непровокирана белодробна емолия нямат съществени разлики в клиничните си изяви.

7.2 Приложения

- Изработен е клиничен модел с 5 променливи (Сърдечна честота PAPs, D-dimer, PaCO2 и PaO2), за прогнозиране на масивен тромботичен товар на белодробната емболия с чувствителност на модела 77,1%.Създаден е софтуерен калкулатор за пресмятане вероятността за масивен товар на белодробна емболия.
- Изработен е клиничен модел с 3 променливи (Сърдечна честота, D-dimer и PaO2) за прогнозиране на масивен товар на непровокираната БТЕ с чувствителност на модела 79,3%, както и софтуерен калкулатор за пресмятане на вероятноста за масивен товар на непровокираната белодробна емболия.
- Изработен е клиничен модел с 3 променливи(D-dimer, Wells score и PAPs) за прогнозиране на масивен товар на провокираната БТЕ с чувствителност на модела 77,5%, както и софтуерен калкулатур за пресмятане на вероятността за масивен товар на провокираната БТЕ.

8 Публикации и Конгреси свързани с темата

8.1 Публикации

1) Н.Стоева, Алгоритъм за диагноза и лечение на белодробната емболия, Мединфо, бр.12, 2010г, год. X

2) Н.Стоева, Тежест на белодробната емболия, Торакална медицина, том III, 2011, бр. 3

3) Н.Стоева, Белодробна емболия при млади пациенти: обзор и собствено клинично проучване I част: Обзор; Наука Пулмология; Брой 1/2012:

4) Н.Стоева, Белодробна емболия при млади пациенти: обзор и собствено клинично наблюдение II част: Собствено клинично наблюдение, Наука Пулмология, Брой 2/2012

5) М.Станева, Б.Минкова,Н.Стоева, Г.Кирова, В.Колева, Тромбофилии при пациенти с „идиопатична“ винжзно тромбемболия, Списание на Българското национално дружество по съдова и ендоваскуларна хирургия и ангиология, Том XV - 2012 – Брой 2

6) Staneva M., Stoeva N., Chervenkoff V., Minkova B., Markov D. Thrombophilias in Venous Thromboembolism. Proceeding of the 25th World Congress of the International Union of Angiology IUA. July 1-5, 2012, Prague. Czech Republik. Edizioni Minerva medica. Turin 2012. 37-38.

7) Е. Димитрова, В. Велчев, А. Постаджиян, Б. Финков, Н. Стоева , W. Klepetko; Белодробна тромбендартеректомия- клиничен случай и обзор на литературата, Българска кардиология; том XVIII, 2012 № 2

8.2 Конгреси

1) N.Stoeva, Algorithm for diagnosis and treatment of pulmonary embolism, орална презентация, Трети конгрес на БДББ, Пловдив, ноември 2010

2) Наталия Стоева, Милена Станева, Весела Колева, Тромбофилии при идиопатичен венозен тромбемболизъм, орална презентация, Четвърти конгрес на БДББ, София, юни 2012

3) Наталия Стоева, Галина Кирова, Анна Бенова, Антон Пенев, Диана Лекова; Клинични характеристики, тежест и масивност на белодробната емболия: 5-годишно клинично изследване, орална презентация, Четвърти конгрес на БДББ, София, юни 2012

4) N.Stoeva, G.Kirova, V.Hristova, D.Lekova; Can we predict the massiveness of pulmonary embolism in stable patients? ERS Annual congress, Barcelona, September 2010

5) N. Stoeva, D.Lekova, V. Hristova, G. Kirova; Clinical presentations of Pulmonary Embolism in young adults, ERS Annual Congress, Amsterdam, September 2011

6) N. Stoeva, M. Staneva; Thrombophilias in 60 Bulgarian patients with “idiopathic” venous thromboembolism; ERS Annual Congress, Vienna, September 2012, Eur. Respiratory journal, published online July 25, 2014. Vol 40 Issue Suppl 56

7) Staneva M., Stoeva N., Chervenkoff V., Minkova B., Markov D. Thrombophilias in Venous Thromboembolism. XXV World Congress of the International Union of Angiology 2012. July 1-5, 2012, Prague. Czech Republik. International angiology. 2012; 31(3) supp.1:168-169.

8) Natalia Stoeva, Anton Penev, Anna Benova, Diana Lekova, Galina Kirova; From CTPA-proven pulmonary embolism to patients clinical characteristics, ERS Annual congress, Barcelona 2013, Eur. Respiratory journal, published online July 25, 2014, volume 42, issue Suppl. 57