

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“ ЕАД**

Д-р Севда Христова Найденска-Грудкова

**СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ И КЛИНИЧНО
ПРИЛОЖЕНИЕ НА МЕТОДИ ЗА ДИАГНОСТИКА
НА БЕЛОДРОБНАТА ЕМБОЛИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

на **ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за придобиване на ОНС „Доктор“ в сфера на висше образование
7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление
7.1. „Медицина“ научна специалност „Белодробни болести“

Научен ръководител:

Проф. Д-р Венцислава Пенчева Пенчева-Генова

София, 2023

Дисертационният труд съдържа **165** страници и е онагледен с **18** фигури, **35** таблици и **1** схема. Библиографията обхваща **280** литературни източника.

Номерацията на фигурите и таблиците в автореферата е адаптирана съобразно включения обем информация и е различна от тази в дисертационния труд.

Официалната защита на дисертационният труд ще се състои на **12.10.2023** г. от **12:00** ч. в **Учебна зала № 1 на Катедра по пропедевтика на вътрешните болести**, пред

НАУЧНО ЖУРИ в състав:

- 1. Проф. д-р Огнян Борисов Георгиев, дм*
- 2. Проф. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм*
- 3. Проф. д-р Димо Митев Димов, дм*
- 4. Доц. д-р Павлина Цветкова Николова-Глоговска, дм*
- 5. Доц. д-р Динко Генчев Вълев, дм*

Резервни членове:

- Проф. д-р Росен Емилов Петков, дм*
Проф. д-р Иван Томов Груев, дм

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на Интернет страницата на МУ София и са на разположение на интересуващите се в Секретариата на Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, бул. „Св. Георги Софийски“ № 1, София.

СЪДЪРЖАНИЕ

НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
1. УВОД	7
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	8
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	9
3.1. Материал	9
3.2. Методи	11
4. РЕЗУЛТАТИ	28
4.1. Демографски данни	28
4.2. Клинико-анамнестични данни	29
4.3. Изследвани лабораторни показатели.....	34
4.4. Инструментални методи на изследване	38
4.5. Корелационен анализ.....	43
4.6. ROC анализ на показателите, доказали статистическа значимост	44
4.7. Резултати от логистичния анализ	47
4.8. Определяне на диагностичната прогностична стойност ...	48
4.9. Множествен логистичен анализ на показателите ДАН, D-димер и PaO ₂	49
4.10. Образни методи.....	50
4.11. Определяне на показателите специфичност, чувствителност и точност на образните методи пСПЕКТ/КТ и КТПА.....	55
4.12. Съответствие между двата образни метода – КТПА и перфузионна СПЕКТ/КТ според коэффициентите КАРРА и РАВАК	56
5. ОБСЪЖДАНЕ	58

6. МОДЕЛ.....	87
7. ИЗВОДИ.....	88
8. ПРИНОСИ	89
9. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	91

НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица

АФС	–	антифосфолипиден синдром
БЕ	–	белодробна емболия
ВТЕ	–	венозен тромбоемболизъм
ДАН	–	диастолно артериално налягане
ДВТ	–	дълбока венозна тромбоза
ДИК	–	дисеминирана интравазална коагулация
ДК	–	дясна камера
ЕКГ	–	електрокардиограма
ЕхоКТ	–	ехокардиография
ИБС	–	ишемична болест на сърцето (коронарна артериална болест)
ИТМ	–	индекс на телесна маса
КВУ	–	компресионна венозна ултрасонография
КГА	–	кръвногазов анализ
КТ	–	томпютърна томография
КТВ	–	компютър-томографската венография
КТПА	–	компютър-томографската пулмоангиография
ЛК	–	лява камера
МРА	–	магнитнорезонансна ангиография
ОКС	–	остър коронарен синдром
ПН	–	пулмонално налягане
САН	–	систолично артериално налягане
СПЕКТ	–	еднофотонна емисионна компютърна томография;
СПЕКТ V/Q	–	вентилационна/перфузионна еднофотонна емисионна компютърна томография
СПЕКТ/КТ	–	еднофотонна емисионна томография, комбинирана с компютърна томография
СЧ	–	сърдечна честота
УЗД	–	ултразвукова диагностика

На латиница

aPTT	–	активирано парциално тромбoplastиново време
AUC	–	площ под кривата
CI	–	доверителен интервал
ELISA	–	ензимносвързан имуносорбентен анализ
NPV	–	отрицателна прогностична стойност

OR	–	отношение на шансовете
PaCO ₂	–	парциално налягане на въглероден диоксид в кръвта
PaO ₂	–	парциално налягане на кислорода в кръвта
PCR	–	полимеразноверижна реакция
PPV	–	положителна прогностична стойност
SatO ₂	–	сатурация
Se	–	чувствителност
Sp	–	специфичност
V/Q	–	вентилационно-перфузионна сцинтиграфия

УВОД

Венозният тромбоемболизъм (ВТЕ) включва дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) и е третото най-често срещано сърдечно-съдово заболяване с обща годишна честота от 100-200 случая на 100 000 души [70]. БЕ е една от основните причини за заболяемост и смъртност в Европа, като са регистрирани над 317 000 (0.07%) смъртни случая, от които 34% са с внезапна фатална БЕ, 59% остават недиагностицирани, а само 7% от починалите пациенти са били с правилно поставена диагноза БЕ [48].

Заболяването може да протече в остра фаза (често с летален изход) или да доведе до хронично заболяване и увреждане, което може да бъде предотвратено [129, 247]. Клиничните симптоми на БЕ са разнообразни и включват диспнея и/или гръдна болка. Често срещани в клиничната практика са и случаите, съмнителни за БЕ [1].

Обективният диагностичен метод е важен както поради възможната заболяемост и смъртност при пропуснатата диагноза, така и поради риск от кървене след антикоагулантна терапия. До края на миналия век препоръчваният стандарт за диагнозата БЕ беше пулмоналната ангиография. Този метод обаче е инвазивен и скъп, поради което е изместен от компютър-томографската пулмоангиография (КТПА). Понастоящем препоръчваната диагностична стратегия започва с оценка на клиничната вероятност по скалата на Wells и изследване на D-димер, последвано от образни тестове, включващи КТПА, вентилационно-перфузионна сцинтиграфия или еднофотонна емисионна томография, комбинирана с компютърна томография (СПЕКТ/КТ). Образните методи са необходими за потвърждаване на диагнозата при случаите на клинично съмнение за възможна БЕ и/или повишени стойности на D-димер.

Въпреки наличието на различни рентгенови методи диагнозата БЕ продължава да бъде голямо клинично предизвикателство, защото избраният диагностичен метод трябва да бъде точен, безопасен, достъпен, рентабилен, лесен за изпълнение и интерпретация.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел:

Целта на настоящото проспективно проучване е да се определи ролята на КТПА, хибридният метод перфузионна СПЕКТ/КТ и на някои лабораторни показатели за ранната диагностика при суспектни за БЕ пациенти.

Задачи:

1. Определяне на клиничната вероятност по скалата на Wells с цел установяване на риска за БЕ.

2. Оценка на рисковите фактори и лабораторната констелация при пациенти с вероятна БЕ посредством:

- изследване честотата на носителство на някои генетични дефекти;

- определяне на ИТМ;

- изследване на D-димер;

- изследване на КГА;

- изследване с ултразвук на долни крайници.

3. Сравнителен анализ на КТПА и хибридният метод перфузионна СПЕКТ/КТ по отношение на чувствителност, специфичност и точност на методите за диагностициране на БЕ.

4. Определяне на степента на припокриване между КТПА и перфузионната СПЕКТ/КТ.

5. Изготвяне на алгоритъм за ранна диагностика при пациенти със съмнение за БЕ.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. МАТЕРИАЛ

В настоящото проучване са изследвани 184 лица с клинични данни за БЕ. Проучването е извършено в периода септември 2016 г. – февруари 2020 г. в Белодробно отделение към Клиниката по пропедевтика на вътрешните болести при УМБАЛ „Александровска“. Всички участници са включвани доброволно, след подписване на писмено информирано съгласие, одобрено от Етичната комисия при УМБАЛ „Александровска“. В него подробно са описани и разяснени всички извършвани процедури, съобразени с принципите на добрата клинична практика.

3.1.1. Включващи критерии

Изследвани са мъже и жени над 18-годишна възраст без ограничение в горната възрастова граница. Пациентите са подбрани по следните критерии:

– *наличие на рискови фактори за развитие на БЕ* – възраст, пациенти със злокачествено заболяване на лечение през последните шест месеца или на палиативни грижи, предшестваща операция, травма или имобилизация през последните четири седмици, наследствена или придобита тромбофилия, медикаменти, повишаващи съсирваемостта (орални контрацептиви, диуретици, хормонални препарати, кортикостероиди и др.), активна инфекция, постпартален период, кръвопреливания през последната 1 седмица или медикаменти, повишаващи еритропоезата, тютюнопушене, хиперхолестеролемия, някои заболявания – артериална хипертония, захарен диабет, обезитет, предишни епизоди на БЕ, атеросклероза и др.

– *клинична оценка, включваща анамнестични, клинични и лабораторни данни на пациентите (признаци и симптоми на БЕ и/или ДВТ)* – наличие на гръдна болка, новопоявил се или влошаващ се задух, кашлица с кръвава експекторация, синкоп, болка, оток, зачервяване на долен крайник, повишена телесна температура.

Определящи критерии при клиничния преглед са влошено общо състояние, тахидиспнея, цианоза, ниска сатурация на кислорода, субфебрилна температура, бронхиално дишане, дребни влажни хрипове, плеврално триене, бронхоспазъм, тахикардия (тахикардития), ниско артериално налягане.

– *стратифициране на пациентите според скалата на Wells* с ниска, умерена, висока клинична вероятност за БЕ.

В изследването са включени и пациенти, приемащи антикоагулантна терапия.

3.1.2. Изключващи критерии

Изключени са пациенти със следните заболявания:

– хронични белодробни заболявания, които водят до вторична редуция на микроциркулацията в белия дроб, като например ХОББ група Е по GOLD; тежка астма; белодробна фиброза; бронхиектазии;

– значими сърдечно-съдови заболявания – нестабилна стенокардия; прекаран миокарден инфаркт през последния месец, неконтролирани ритмично-проводни нарушения, хронична застойна сърдечна недостатъчност III и IV ф.к. по NYHA.

– значими ендокринни и метаболитни заболявания – неконтролирани хипер- или хипотиреоидизъм; хипер- или хипокортицизъм;

– значими чернодробни заболявания – чернодробна цироза, чернодробна недостатъчност;

– хронична бъбречна недостатъчност, нуждаеща се от хемодиализа;

– пациенти след органна трансплантация, вроден или придобит имуноен дефицит;

– системни съединителнотъканни заболявания;

– значими неврологични заболявания с мозъчен дефицит – деменция; паркинсонова болест; болест на Алцхаймер; невромускулни дистрофични болести и др.;

– психиатрични заболявания – шизофрения; биполарно афективно разстройство (БАР) с тежко протичане; тежък депресивен епизод със или без психотични симптоми; маниен епизод и др.;

- зависимост към алкохол, наркотични вещества, психотропни медикаменти и други субстанции с подобен ефект;
- бременни жени;
- лица, които не са в състояние да разберат писменото информирано съгласие.

3.2. МЕТОДИ

На всички пациенти със съмнение за БЕ за потвърждаване на диагнозата и преди започване на антикоагулантна терапия са извършени следните диагностични тестове при хоспитализацията – клинична оценка, включваща анамнестични данни и физикален преглед, определяне на клиничната вероятност по скалата на Wells, лабораторни изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, скорост на утаяване на еритроцитите, биохимични изследвания, С-реактивен протеин, коагулация, изследване на D-димер, тропонин Т), кръвногазов анализ, фасова рентгенография на сърце и бял дроб, ехокардиография, компютър-томографска пулмоангиография и/или еднофотонна емисионна компютърна томография.

3.2.1. Клинико–анамнестични методи

Клиничната оценка на всички пациенти, хоспитализирани по повод съмнение за БЕ започва с подписване на информирано съгласие, след което се преминава към следните изследвания:

3.2.1.1. Анамнестични данни:

- основните симптоми, свързани със заболяването (задух, болка в гърдите, сърцебиене, кръвохрак, синкоп, и др.);
- предишни епизоди на БЕ или ДВТ;
- провеждана до момента антикоагулантна терапия;
- придружаващи заболявания, както и терапията, свързана с тях;
- скорошни операции, травми, обездвижване, бременност;
- фамилна анамнеза за БЕ или ДВТ;
- при жени – събиране на анамнестични данни за прием на контрацептиви, аборти, раждания;

– придобити тромбозии (антифосфолипиден синдром, миелопролиферативни заболявания – полицитемия, тромбоцитемия и др., пароксизмална нощна хемоглобинурия, малигнени заболявания, употреба на цитостатици, нефротичен синдром, васкулити, хиперфибриногемии, смутена хемореология).

3.2.1.2. Физикални методи на изследване

- Общ статус
- Локален статус на всички органи и системи:
 - глава;
 - шия (наличие на шиен венозен застой);
 - гръден кош (тип дишане, наличие на хрипове, плеврално триене);
 - сърдечно-съдова система (сърдечна дейност, сърдечна честота, наличие на шумове, артериално налягане);
 - корем;
 - крайници (симетричност, наличие на промяна в цвета на кожата, оток, болезненост, оценка на периферните артериални пулсации).

3.2.1.3. Измерване на ръст, тегло, изчисляване на индекс на телесна маса

Индексът на телесната маса по (ИТМ) е определен по формулата килограми/ръст (m^2). Този индекс е най-често използваният индикатор за затлъстяване [156]. Нормалните граници при възрастни над 20 години са от 18.5 до 24.9. ИТМ между 25 и 29.9 kg/m^2 е наднормено тегло и ИТМ $\geq 30 kg/m^2$ е затлъстяване. Според критериите на СЗО от 1997 г. [156] затлъстяването сред възрастни се класифицира в три категории: затлъстяване от I степен е с ИТМ 30-34.9 kg/m^2 , II степен е ИТМ 35-39.9 kg/m^2 и III степен, или болестното затлъстяване, е ИТМ $\geq 40 kg/m^2$.

3.2.2. Клинична оценка

Оценката на клиничната вероятност за риска от БЕ е направена въз основа на комбинация от симптоми и клинични данни за всеки пациент, suspectен за БЕ. Под внимание се взема и наличието на предразполагащи фактори за БЕ, което допълва класифицирането на пациентите. Клиничната вероятност е направена

посредством скалата на Wells в резултат на сумиране на точки. Най-важното преимущество на този въпросник като прогностичен е, че дава възможност за стандартизирана оценка. Тази скала оценява седем фактора и класифицира пациентите в три рискови категории – ниска, умерена и висока. Скалата съдържа рискови фактори за БЕ, признаци и симптоми от анамнезата и физикалния преглед на пациента.

Клиничните характеристики и съответните точки, използвани в настоящата работа, са представени на табл. 1.

Таблица 1. Модифицирана скала на Wells

Клинична характеристика	Точки
Клинични признаци на ДВТ	+3
Алтернативна диагноза с по-малка вероятност от БЕ	+3
Сърдечна честота >100 уд./мин	+1.5
Операция или имобилизация последните 4 седмици	+1.5
Предишни епизоди на БЕ или ДВТ	+1.5
Хемоптоз	+1
Онкологично заболяване (последните 6 месеца на лечение или палиативни грижи)	+1

Клинична вероятност за БЕ

Ниска - 0-1

Умерена - 2-6

Висока - > 6

3.2.3. Параклинични (лабораторни методи)

3.2.3.1. Рутинни кръвни изследвания

Изследването на венозна кръв включва:

- пълна кръвна картина с диференциално броене;
- скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ);
- чернодробни ензими (АСАТ, АЛАТ);
- показатели за бъбречната функция (креатинин);
- електролити (калий, натрий, хлор);
- кръвна захар;
- общ белтък, албумин;

– пълна коагулация – протромбиново време в секунди, протромбинов индекс в проценти (INR – International normalized ratio), активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), фибриноген, D-димер;

- C-реактивен протеин;
- ензими за миокардна некроза – тропонин Т (TnT).

След стандартна подготовка се извършва венепункция на повърхостна вена на предмишницата, като за пробовземането се използва вакуумна затворена система за венозна кръв със стандартни епруветки, като се спазват правилата за минимално количество над маркера на епруветката и максимално количество 5 ml. Пробите се транспортират до Централна лаборатория на УМБАЛ „Александровска“.

3.2.3.2. Специфично изследване, включващо D-димер

На всички пациенти със съмнение за БЕ се изследва D-димер. Това изследване се извършва рутинно в Централната клинична лаборатория на УМБАЛ „Александровска“, като може да се прави по всяко време на денонощието, 7 дни в седмицата.

Анализ на кръвни проби

Венозната кръв е взета при венепункция в епруветки, съдържащи 3.8% натриев цитрат. Пробите се центрофугират на 2500 оборота за 10 мин, след което плазмата се отделя и съхранява на -70° C. Анализът на пробите се извършва в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Александровска“.

Плазмените концентрации на D-димера са измерени с аглутинационен метод. При него резултатите се представят като големи или по-малки от 0.55 mg/l. Резултатите са положителни, когато са над 0.55 mg/l или отрицателни под 0.55 mg/l.

В клиничната лаборатория е използван апарат Stago Compact Max2 за количествено имунотурбидиметрично определяне с латекс частици и отчитане при дължина на вълната от 540 nm.

3.2.4. Кръвногазов анализ от артериална кръв за оценка на степента на хипоксемия

След стандартна подготовка е взета артериална кръв главно от радиалната артерия на недоминантната ръка (в малък брой

случаи като източник е използвана артериалната артерия на доминантната ръка или общата феморална артерия). Използвана е предварително хепаринизирана спринцовка за КГА, като е спазен протоколът за стриктна анаеробна среда на пробата и температура 0°С до изследването ѝ. Пробите са изследвани във функционалния кабинет на Белодробното отделение на КПВБ при УМБАЛ „Александровска“ на апарат Siemens RAPIDLab 248 pH/Blood Gas Analyzer.

Оценяват се:

- алкално-киселинното равновесие (pH)
- парциалното налягане на кислорода (PaO₂)
- парциалното налягане на въглеродния диоксид (PaCO₂)
- насищането на кръвта с кислород (сатурация, %).

3.2.5. Генетични изследвания за доказване на вродени тромбофилии чрез ДНК анализ по метода на полимеразноверижната реакция (PCR)

Изследванията са извършени в генетичната лаборатория на СБАЛАГ „Майчин дом“. Изследван е пакет от мутации на 3 фактора на кръвосъсирване, посочени по-долу [9]. Изследвани са пациенти до 55 г., след даване на съгласие и попълване на въпросник, състоящ се от следните въпроси: първи или последващ епизод (брой епизоди) на БЕ или ДВТ, фамилна тромбофилия, за жените – преживени аборти и/или мъртви раждания, провеждана в момента антикоагулантна терапия (директна или индиректна).

Взема се венозна кръв в епруветки с вакуумна система с вместимост от 3 ml, съдържаща K₃EDTA (етилен диамин тетраацетат) като антикоагулант. Съхраняването на взетия материал се осъществява при +4°С за период от 48 ч, а при невъзможност за обработване се замразява при -70°С.

За изолиране на ДНК от венозна кръв е използван методът на изсолване на белтъци, който включва 6 етапа:

- разрушаване на кръвни клетки с хипотоничен разтвор;
- утаяване на ядрата чрез центрофугиране;
- лизиране на ядрата с подходящ буфер и протеиназа К;
- утаяване чрез изсолване на протеиназата и остатъците от белтък с NaCl;

- утаяване на ДНК с абсолютен алкохол;
- оценка на качеството и пречистването на получената ДНК чрез агарозна гел-електрофореза).

След това за намножаване на желани фрагменти от ДНК е използвана PCR. Тази реакция включва следните компоненти: ДНК едноверижна матрица, Таq-полимераза, праймери – F и R, дезоксинуклеотидтрифосфати, реакционен буфер. За амплифициране на желаните фрагменти са използвани апарати PE 2400, MJ PTC 100 Techne-grad. За визуализация на получените образи е използван трансилюминатор за U/V светлина.

Въз основа на извършените генетични изследвания са диагностицирани следните мутации:

- Фактор V Leiden – мутация R506Q, която е най-разпространената тромбофилия;
- Фактор II (протромбин) – мутация G20210A, при която патологичният ген се унаследява по автозомно-доминантен път;
- MTHFR – мутация C677T. Метилентетраhydrofolат редуктазата е ключов ензим във фолатния метаболизъм и играе централна роля в осигуряването на метилови групи при поправката на ДНК.

Рискът от тромбози нараства многократно при комбинирането на някоя от тези мутации с други рискови фактори и/или тромбофилии.

3.2.6. Инструментални методи

3.2.6.1. Спирометрия

Направена е спирометрия на всички пациенти във функционалния кабинет на Белодробно отделение на КПВБ при УМБАЛ „Александровска“ при спазване на стандартите за спирометрия на ERS/ATS.

Използва се спирометър CardioSoft v 7 Spirometry/Spiro-SP TrueFlow за определяне на белодробната функция с цел изключване на хронична обструктивна белодробна болест при пациенти с ФЕО1 < 50%.

Определят се следните показатели:

- ФЕО1 – форсиран експираторен дебит за 1 секунда;

- ФВК – форсиран витален капацитет;
- ФЕО1/ФВК – показател на Тифно (прагова стойност над 70%).

3.2.6.2. Електрокардиограма

Извършена е 12-канална ЕКГ с апарат Schiller в легнало положение на пациента след 5 минути покой със стандартните отвеждания с цел търсене на характерните за БЕ изменения, както и за изключване на друго заболяване, което би могло да обясни наличните симптоми.

- наличие на р-пулмонале (повишена амплитуда на р-вълната над 2.5 mm във II, III, aVF, заостреност на р-вълната в същите отвеждания, повишена амплитуда над 2.5 mm и заострен връх на началната положителна част на бифазна р-вълна във V1);

- синусова тахикардия;
- ритъмни нарушения, екстрасистоли, предсърдно мъждене;
- симптом на Mc Ginn-White S1Q3T3, S1S2S3 или S1Q3;
- десен бедрен блок (пълен или непълен);
- издигане на ST-сегмента и негативизиране на Т-вълната в III отвеждане;
- негативни Т-вълни в десните прекордиални отвеждания V1, V2, V3.

3.2.6.3. Ехокардиография

На всички пациенти е направена ехокардиография в Кардиологично отделение на КПВБ при УМБАЛ „Александровска“ на Vivid E95 Cardiac Ultrasound – GE HealthCare. Използва се като рутинен метод за оценка на десните сърдечни кухини, измерване на пулмонално налягане при всички пациенти, суспектни за БЕ. Методът се прилага за изключване на заболявания в диференциалнодиагностичен план от страна на сърдечно-съдовата система, като например аортна дисекция, перикарден излив, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, руптура на митрално платно и др.

Оценяват се следните параметри:

- аортен корен;
- проксимална асцендентна аорта;
- ляво предсърдие;

- телесистолен обем/теледиастолен обем (ТСО/ТДО) на лява камера;
- фракция на изтласкване;
- фракция на скъсяване;
- дебелина на септум;
- дебелина на задна стена;
- диастолен размер на дясна камера;
- морфология на сърдечните клапи (митрална, аортна, трикуспидална);
- оценка на регургитации или стенози на клапния апарат;
- кинетика на левокамерен миокард;
- измерване на пулмонално налягане;
- оценка на перикарда;
- директно доказване на тромби в дясно предсърдие, дясна камера и ствола на белодробната артерия;
- индиректни белези за остро тензионно натоварване на дясна камера при хемодинамично значима БЕ – уголемяване и хипокинезия на дясна камера, парадоксално движение на междуклапния септум към лява камера.

Специфични за остро БЕ са белезите, описани от Mc Connell [148] – дисфункция на дясна камера, хипо- до акинезия на свободната стена на дясна камера, хиперкинезия на сърдечния връх.

3.2.7. Образни методи

3.2.7.1. Лицева рентгенография

При всички пациенти при хоспитализацията е направена рентгенография на бели дробове и сърце. Изследванията са проведени в Рентгеновото отделение на УМБАЛ “Александровска” на апарат Clisis, Primaх. Търсят се следните характерни за БЕ признаци:

- разширен десцендентен десен клон на пулмоналната артерия;
- остро настъпило уголемяване на сърдечната сянка;
- дилатация на проксималните и колапс на дисталните белодробни съдове от емболизирания участък (признак на Westermarck);

- ампутирани съдове при по-големите клонове на белодробната артерия;
- подчертан хилус от страна на емболизирания съд;
- плоскостни ателектази поради загуба на сурфактант;
- едностранен висок стоеж на диафрагмата;
- едностранен малък плеврален излив;
- белодробен инфаркт – триъгълна или локализирана хомогенна сянка с връх, насочен към хилуса в непосредствена близост до диафрагмата (хемптънова гърбица) [102].

3.2.7.2. Компютър-томографска пулмоангиография

КТПА е използвана за потвърждаване на диагнозата БЕ. Изследването е проведено при 89 пациенти от трите групи. Те са били или хемодинамично нестабилни и в условия на спешност, или с неубедителни за БЕ данни от пСПЕКТ/КТ. Изследването не е проведено при противопоказания – пациентите с ХБЗ и eGFR ≤ 45 ml/min/m² или с алергия към контрастното вещество.

Пациентите са изследвани с мултидетекторен двуканален 64-срезов КТ Toshiba Aquilion с придобита радиационна доза от 120 kV за 6.7 сек, с ротационно време 0.5 сек, с колимация 2 x 64 x 0.5. Контрастната материя се въвежда венозно през предварително поставен абокат със скорост 4 ml/сек на 100 ml йоден контраст (йомерон). Получаването на образа започва 6 сек след инжектирането на контрастната материя и се повтаря на всеки 1.5 сек след това. Сканирането започва при достигане на стойност 100 хънсфилдови единици в главния клон на белодробната артерия. Сканиращата маса се премества в стартова позиция (в кранио-каудална посока на пациента), по време на което пациентът се инструктира да задържи дъха си за 6-7 секунди. След това образите се реконструират. Получените срезове са с дебелина 0.5 mm, като са реконструирани в интервал 3.0 mm с използване на „болус тайминг“/„болус тракинг“ софтуер за оптимална визуализация на пулмоналните артерии.

Интерпретацията на КТПА се извършва от един и същ рентгенолог с придобита специалност от Катедрата по образна диагностика към МУ – София, УМБАЛ „Александровска“. Скенограмите са прегледани електронно с наличния компютърен софтуер. Оценяват се следните параметри:

А. Наличието или липсата на емболи в белодробните артерии. Изчислява се т.нар. **емболичен товар** (embolic burden) – главни, лобарни, десен интерлобарен и сегментните белодробни артерии за наличие на емболи, като се преценява степента на оклузия. Емболите се дефинират като дефекти в изпълването на клоновете на белодробната артерия.

Б. Изместване на междукламерната преграда. Наличието или отсъствието на този феномен се преценява субективно от разчитания рентгенолог. Счита се, че е налице, когато на скенogramите се вижда изместване на септума към лявата камера.

В. Отношението на диаметрите на дясна към лява камера (ДК/ЛК). Измерва се напречният диаметър на ДК, когато трикуспидалната клапа е най-широка. Измерването на диаметъра на камерата се извършва от нейната вътрешна стена към противоположната в най-широкия размер на камерата, което обичайно е нейната базална третина. Измерването на ЛК се извършва в трансверзална проекция, когато митралната клапа е най-широка. Подобно на ДК, лявата се измерва по същия начин от едната вътрешна стена до другата в най-широкия диаметър, след което се калкулира отношението между ДК/ЛК. За лош прогностичен белег се приема ДК/ЛК над 1.

3.2.7.3. Белодробна перфузионна сцинтиграфия с нискодозова КТ-СПЕКТ/КТ

Изследването е проведено при 146 пациенти от групите с ниска, умерена и висока клинична вероятност. Всички те са били хемодинамично стабилни, като при част от тях е имало противоположания за провеждане на КТПА или са липсвали убедителни данни, потвърждаващи наличието на БЕ. Изследванията са направени на апарат Symbia™ TruePoint SPECT-CT T2 (Siemens Medical Solutions, USA) в Клиника по нуклеарна медицина при УМБАЛ „Александровска“. Резултатите се интерпретират от един и същ специалист по образна диагностика. Подбрани са пациенти, които са хемодинамично стабилни, без анамнеза за клаустрофобия, възможност да стоят в легнало положение 15-45 мин, както и да могат при необходимост да поставят ръцете си зад тила.

СПЕКТ е томографска сцинтиграфска техника, която произвежда образи през тялото в различни равнини с използването на

въртяща се камера. Компютър-генерираното изображение в белите дробове се постига чрез отчитане на еднофотонните емисии от радионуклидите, въведени в тялото. Понастоящем са налични допълнително интегрирани СПЕКТ/КТ устройства, включващи системи от мултикомпонентна гама-камера и мултидетекторен КТ скенер за получаване на триизмерни анатомични данни с обща визуализираща система.

Като комбиниран метод на еднофотонна емисионна томография и нискодозова КТ, СПЕКТ/КТ дава както анатомична, така и функционална информация. На пациентите е направена перфузионна СПЕКТ с нискодозова КТ (без контрастна материя) с макроагрегиран човешки албумин (^{99m}Tc -МАО), белязан с ^{99m}Tc , който се инжектира бавно, докато пациентът диша дълбоко, за да се осигури равномерно разпределение на перфузията. Прилаганата доза е 185 MBq. Инжектират се общо около 400 000 МАО частици за получаването на перфузионната СПЕКТ. Перфузионните средства трябва да бъдат приложени на пациента в легнало положение, за да се намали гравитационното влияние при разпределението му.

Методът няма абсолютни контраиндикации, а относителните са бременност и кърмене. Не са описани странични ефекти и не се налага предварителна подготовка.

А. Планарно-сцинтиграфско сканиране

Започва непосредствено след интравенозното инжектиране на белязаните партикули в 6 стандартни проекции: предна (AP), предна лява коса (LAO), задна лява коса (LPO), задна (PA), задна дясна коса (RPO), предна дясна коса (RAO).

Б. Томографско сканиране на СПЕКТ в стандартен режим на 360° ротация с триизмерна реконструкция на образите

Интерпретацията се прави на базата на резултати от двете изследвания, получени на един монитор и зависи дали изследването е първично, или вторично. Отчитането на описаните образи включва качествена характеристика на двата бели дроба, съответните лобове и сегменти, както и количествени показатели за процентното участие на левия дроб към десния при норма за метода 45% към 55%.

КТ се извършва като нискодозово КТ сканиране на белите дробове без усиливане на контраста по време на дишане, непосредствено преди перфузионното СПЕКТ сканиране. Общото време,

необходимо за комбинираното изследване, е < 15 мин. Ефективната доза на радиация при нискодозовата КТ е около 1 mSv.

Описва се промяна в перфузията на реконструирани образи на белите дробове в напречна, надлъжна и предно-задна проекция на ляв и десен бял дроб, както и съответните сегменти – апикални, медиални (в десен бял дроб), лингула за ляв бял дроб, базални, антериор, постериор. Следва преглед и интерпретация на скенограмите, получени от КТ. Внимателно се оглеждат гръдна стена, плеврални кухини, перикард, трахея, бронхи, белодробен паренхим, диафрагмени куполи, медиастиnum. Накрая двете изследвания се сравняват и при налични зони на хипо- до аперфузия се търси анатомичен субстрат от КТ, който би могъл да обясни измененията. При липса на такъв се приема, че се касае за БЕ.

Ако изследването не е първично, а е проследяващо, се сравнява с предходното (от наличната база данни), като се оценява дали е възстановена перфузията в засегнатите зони.

При липса на убедителен резултат (при 51 пациенти), доказващ БЕ, в рамките на 7 дни от първоначално проведеното образно изследване е проведено другото изследване – СПЕКТ/КТ или КТПА съответно.

3.2.7.4. Ултразвукова диагностика (УЗД) на съдовете на долните крайници

В настоящото проучване на всички включени пациенти е проведено УЗ изследване на венозната система по стандартен протокол за УЗД на венозни съдове. Всички изследвания са проведени от един сертифициран изследовател в съдовохирургичен център с III ниво на компетентност. Изследването е извършено с ултразвуков апарат Philips Epiq 7 с линеарен трансдюсер (L12-4) на венозна програма за долен крайник.

УЗД протокол: след стандартно позициониране на пациента в лежача на гръб позиция се нанася ултразвуков гел и се използва линеарен трансдюсер (L12-4) с работна честота 4-12 MHz. Изследването започва с напречно поставена сонда на нивото на ингвиналния лигамент в режим B-mode. Визуализират се вена феморалис комунис (ВФК) и артерия феморалис комунис, като вената се отдиференцира от артерията. Извършва се компресия на ВФК през 1 cm в напречен срез. Достига се до сафенофеморалното съустие,

след което по описания начин през 1 cm и в напречен срез и B-mode се изследват последователно вена феморалис суперфициалис (ВФС), вена профунда феморис (ВПФ), вена поплитеа (ВП), чифтните вени тибалис антериор и постериор до нивото на глезена. При наличието на некомпесируема вена има голяма вероятност да съществува тромбоза. Изследват се също и солеусните вени на подбедрицата, както и вена сафена магна и вена сафена парва. На всяко ниво лонгитудинален срез се прилагат цветно кодиран и пулсово-вълнов доплер, за да се оцени кръвотока като посока и скорост и да се определи липсата или наличието на рефлукс.

При завършване на изследването се инсонират и документират в следната последователност:

А. Висока ВФК преди и след компресия, документира се със снимка и/или видео проксимално и дистално. Фазовостта на кръвотока се регистрира в надлъжен срез при цветно кодиран и пулсово-вълнов доплер (индиректен белег за проходимост на илео-кавалния сегмент).

Б. ВФК на нивото на вливането на ВСМ и компресия на сафенофеморалното съустие в напречен и надлъжен срез чрез цветно кодиран и пулсово-вълнов доплер. Оценява се рефлуксът във ВФК и сафенофеморалното съустие при маньовър на Валсава (рефлукс над 1 сек се смята за патологичен).

В. ВФК на нивото на бифуркацията на АФК при компресия в напречен срез и оценка на кръвотока в надлъжен срез чрез цветно кодиран и пулсово-вълнов доплер, включително и при дистална или проксимална аугментация.

Г. ВФК под нивото на бифуркацията на АФК при компресия в напречен срез и на кръвотока в надлъжен срез чрез цветно кодиран и пулсово-вълнов доплер, включително и при дистална и проксимална аугментация.

Д. ВФС на мястото на вливане на ВПФ в напречен срез преди и след компресия, документирана със снимка и/или видео, както и оценка в дистална посока.

Е. ВФС под нивото на вливане на ВПФ в напречен и надлъжен срез, като се извършва оценка на кръвотока чрез цветно кодиран и пулсово-вълнов доплер, включително и при аугментация.

Ж. ВП – напречно и надлъжно инсонирание преди и след компресия, документирано със снимка и/или видео в проксимален и дистален план.

З. ВП – надлъжен срез, оценка на кръвотока с цветно кодиран и пулсово-вънлов доплер проксимално и дистално.

И. Вене тибиялес антериор ет постериор, перонеалните вени, солеусните вени и перфорантните вени на подбедрицата в напречен и надлъжен срез. Оценка на кръвотока с цветно кодиран и пулсово-вънлов доплер.

Й. ВСМ и ВСП в напречен и надлъжен срез, като се извършва оценка на кръвотока (рефлукс) с цветно кодиран и пулсово-вънлов доплер, включително и при аугментация.

Заклучение: некомпресируема вена във всяка една точка без кръвоток на цветно кодиран и пулсово-вънлов доплер, включително и при аугментация е белег за тромбоза.

3.2.8. Статистически методи

Статистическата обработка на получените резултати е направена с помощта на IBM SPSS Statistics 25,0. Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (p-value) е по-малка от α .

3.2.8.1. Описателни методи и методи за оценка

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка на средната, 95% доверителен интервал на средната, минимум, максимум.

2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти).

3. Графични изображения.

3.2.8.2. Методи за проверка на хипотези

1. Непараметрични методи

1.1. Метод χ -квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

1.2. Тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney U test) за сравняване на две независими извадки. При него се сравняват средните рангове (или средните медиани), а не средните стойности за всяка група.

1.3. Тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis Test) за сравняване на разпределенията на повече от две независими извадки (разширение на теста на Ман-Уитни). При него се сравняват средните рангове за всяка група.

1.4 Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествени променливи.

3.2.8.3. Други методи

3.2.8.3.1. ROC криви и ROC анализ.

3.2.8.3.2. Изчисляване на чувствителност и специфичност на тестове

За определянето на показателите специфичност, чувствителност и точност на двата метода – перфузионна СПЕКТ/КТ и КТПА, резултатите от изследването са обобщени в кростаблици (табл. 28 и 29) и са изчислявани в статистически пакет SPSS.

3.2.8.3.2.1. Статистически анализ на пациентите с извършена пСПЕКТ/КТ и/или КТПА

При въвеждане на стойностите за пСПЕКТ/КТ и/или КТПА в табл. 28 и 29 и тяхното обозначаване с „a“, „b“, „c“ и „d“ се изчисляват съответните показатели – специфичност, чувствителност и точност, където:

– a – брой на пациенти с висока клинична вероятност и положителен тест (истински положителни случаи – положителен тест – висока клинична вероятност);

– b – брой на пациенти с ниска клинична вероятност и положителен тест (фалшивоположителни случаи – положителен тест – ниска клинична вероятност);

– c – брой на пациенти с висока клинична вероятност и с отрицателен тест (фалшивоположителни случаи – отрицателен тест – висока клинична вероятност);

– d – брой на пациенти с ниска клинична вероятност и с отрицателен тест (истински отрицателни случаи – отрицателен тест – ниска клинична вероятност).

За изчисляване на посочените показатели се използват следните формули:

I. Чувствителност (Se) = $a/(a+c) * 100$

II. Специфичност (Sp) = $d/(b+d) * 100$

III. Положителна прогностична стойност (PPV) = $a/(a+b) * 100$

IV. Негативна прогностична стойност (NPV) = $d/(c+d) * 100$

V. Точност на метода (V) = $(a+d)/(a+b+c+d) * 100$.

3.2.8.3.3. Изчисляване на степен на съответствие на двата теста – КТПА и перфузионна СПЕКТ/КТ. За оценката за съгласуваност на двата теста най-често се използват коефициентите КАРРА и РАВАК.

– **коефициент Карра.** Този коефициент се изчислява, както следва:

КАРРА = (наблюдавано съгласие-очаквано съгласие)/(1-очаквано съгласие)

За оценка на степента на съответствие се използва класификацията на Коен (табл. 2).

Друга класификация, използвана за определяне на степен на съответствие, е тази на Флейс, представена на табл. 3.

– **коефициент РАВАК** (Prevalence Adjusted Bias-Adjusted Карра). Изчислява се по формулата: **РАВАК = 2 * P₀ – 1**

За намиране на възможно най-добрия известен до момента коефициент РАВАК за съответствие на двата теста се изчислява така нареченото грубо съгласие (P₀).

Таблица 2. Класификация на Коен според КАРРА коефициент

Стойност на КАРРА	Степен на съответствие
< 0.20	няма
0.21-0.40	лошо
0.41-0.60	умерено
0.61-0.80	добро
0.81-1.0	много добро

Таблица 3. Класификация на Флейс според KAPPA коефициент

$K > 0.75$	отлично
$0.4 \leq K \leq 0.75$	добро
$0 \leq K < 0.4$	липсва

P_0 = (брой случаи, правилно класифицирани като отрицателни от двата теста + брой случаи, правилно класифицирани като положителни от двата теста) / общия брой пациенти.

3.2.8.3.4. Изчисляване на диагностичната ценност на факторите, като се използват резултатите от ROC анализа.

3.2.8.4. Корелационен анализ

1. Параметричен коефициент на линейна корелация – Пирсън;
2. Непараметричен коефициент на линейна корелация – Спирман.

3.2.8.5. Регресионен анализ

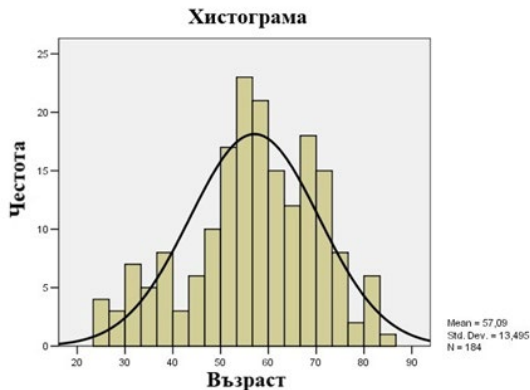
Логистичен регресионен анализ – връзка между бинарна (дихотомна) зависима променлива и множество количествени и/или качествени променливи (рискови фактори).

4. РЕЗУЛТАТИ

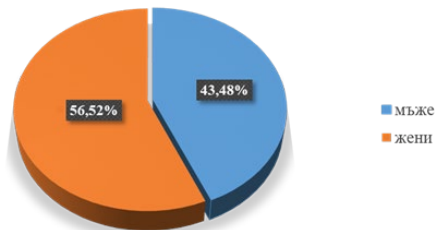
4.1. ДЕМОГРАФСКИ ДАННИ

В настоящето проспективно проучване са включени 184 пациенти, суспектни за БЕ, на средна възраст 57 години (между 24 и 84). На фиг. 1 е представена хистограма, отразяваща разпределението по възраст.

От всички изследвани пациенти 80 са мъже (43.48 %) и 104 са жени – 56.52 %. (фиг. 2).



Фигура 1. Хистограма на разпределението на изследваните пациенти по възраст



Фигура 2. Разпределение на изследваните пациенти по пол

Най-многобройна (23-ма пациенти, 12.5%) е групата от 54- до 56-годишна възраст, в която 8 пациенти са мъже и 15 са жени.

Следва групата на 57-60-годишните пациенти (общо 21, 11.41%), от които 12 са мъже и 9 жени, и т.н.

Първоначалната оценка на всички хоспитализирани пациенти е направена на базата на анализ на клинично-анамнестичните данни и тези от физикалния преглед.

4.2. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧНИ ДАННИ

Според клиничната вероятност по скалата на Wells пациентите със съмнение за БЕ са разпределени в 3 групи (фиг. 3):

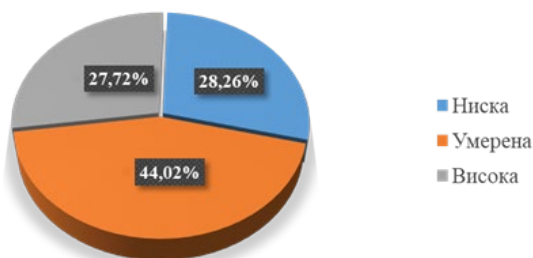
- първа група – 52 пациенти с ниска клинична вероятност;
- втора група – 81 пациенти с умерена клинична вероятност;
- трета група – 51 пациенти с висока клинична вероятност.

Контролна група със здрави лица не е правена поради липса на индикации за провеждане на КТПА и/или СПЕКТ/КТ.

В първата група – пациенти с ниска клинична вероятност за БЕ, попадат общо 52-ма пациенти (28.26%) от които 20 мъже и 32 жени. Най-многочислена (81 пациенти, 44.02%) е групата с умерена клинична вероятност, съставена от 35 мъже и 46 жени. Приблизително сходна по размер с първата група е и тази на пациентите с висока клинична вероятност – общо 51 пациенти (27.72%), от които 25 мъже и 26 жени (фиг. 3).

Основните клинични характеристики на пациентите са представени в табл. 4.

При определяне на клиничната вероятност за БЕ са търсени определени рискови фактори, клинични и лабораторни отклонения. На табл. 5 са представени резултатите от изследваните показатели, като е представен броят на пациентите с налични отклонения, разпределени по групи.



Фигура 3. Разпределение на пациентите по скалата на Wells

Таблица 4. Стойности на изследваните клинични показатели

Методи на изследване	Показател	Най-ниска стойност	Най-висока стойност	Средна стойност
Клинични	ИТМ	19	46	29 ± 5.0
	СЧ	55	130	87 ± 15.8
	САН	80	170	124 ± 16.2
	ДАН	40	100	78 ± 10.2

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса (kg/m²); СЧ – сърдечна честота (уд./мин); САН – систолно артериално налягане (mm Hg); ДАН – диастолно артериално налягане (mm Hg)

Таблица 5. Изследвани показатели спрямо групите по скалата на Wells и брой пациенти, категоризирани по степен на риска

Показател	Брой пациенти, категоризирани спрямо степента на клинична вероятност			
	Ниска	Умерена	Висока	Общо
Анамнеза за хирургични интервенции	1	2	3	6
Онкологично заболяване	2	7	4	13
Тромбофилии	3	13	7	23
СЧ (≥ 100)	7	20	20	47
САН (< 120)	10	21	14	45
ДАН (< 80)	14	23	17	54
D-димер ≥ 0.55 mg/l	33	46	36	115
D-димер < 0.55 mg/l	19	35	15	69
ПН (> 30 mm Hg)	42	67	48	157
ДК (> 26 mm)	31	61	42	134

Легенда: СЧ – сърдечна честота (уд./мин), САН – систолно артериално налягане (mm Hg); ДАН – диастолно артериално налягане (mm Hg); ПН – пулмонално налягане (mm Hg); ДК – диастолен размер на дясна камера (mm)

4.2.1. Хирургични интервенции

От анамнестичните данни и представената медицинска документация за извършена оперативна интервенция в предходните 4 седмици се установи, че от всички изследвани 184 пациенти, 178, или 96.74%, не са имали предшестваща хирургична интервенция.

От останалите шест пациенти, 4, или 2.17%, са имали коремни операции, 1 пациент, или 0.54%, е след ортопедична операция и 1 пациент (0.54%) след травма. Разпределението на пациентите по вид на хирургичната интервенция е представено на табл. 6.

Таблица 6. Разпределение на пациентите по вида на хирургичната интервенция

Вид операция	Брой пациенти	Процент в групата на оперираните пациенти	Процент в общата група пациенти
Коремна хирургия	4	66.66	2.17
Ортопедична хирургия	1	16.66	0.54
Комбинирана хирургия след травма	1	16.66	0.54

4.2.2. Онкологични заболявания

30 от пациентите (7%) са с онкологично заболяване, за което провеждат лечение през последните шест месеца или са на палиативни грижи. По степента на риска се разпределят, както следва – 2 пациенти с нисък риск, 7 с умерен и 4 с висок риск (табл. 5).

4.2.3. Разпределение на пациентите в групата с тромбофилия (табл. 7)

От проведения генетичен анализ върху 56 пациенти (23 мъже или 41% и 33 жени – 59%) на възраст между 24 и 55 години при 23 са установени генетични дефекти. Диагностицираните случаи на тромбофилии са 23 (41%) – 11 мъже и 12 жени. От тях 10 (43.4%) са с фактор V Leiden, 6 (26.1%) са с антифосфолипиден синдром, 1 (4.4%) с мутация в инхибитора на тъканния плазминогенен активатор, 1 (4.4%) с мутация на протромбиновия ген, 5 (21.7%) с мутация на метилен тетраhydrofolat редуктаза. С отрицателен резултат за тромбофилия са 33 пациенти (58.9%). Най-ниската възраст на пациентите с доказана тромбофилия е 24 г., а най-високата е 54 г.

Таблица 7. Разпределение на пациенти с тромбофилия

Тромбофилии	Честота (брой пациенти)	Процент
Антифосфолипиден синдром	6	26.1
Метилен тетраhydrofolat редуктаза	5	21.7
Инхибитор на тъканен плазминогенен активатор	1	4.4
Протромбинов ген	1	4.4
Фактор V Leiden	10	43.4
Общо	23	100.00

4.2.4. Разпределение на пациентите спрямо индекса на телесна маса (ИТМ)

При всички 184 изследвани пациенти е изчислен индексът на телесната маса. Установеният среден индекс е 28.58 (най-ниският ИТМ е 19, а най-високият 46).

От общо 184 пациенти 144 са с индекс на телесна маса ≥ 25 (мъже 64 или 44%, жени 80 или 56%), а от тях 72 пациенти са с обезитет – индекс на телесна маса ≥ 30 (жени 39, или 54.17%, мъже 33, или 45.83%).

От общо 144 болни с индекс на телесна маса ≥ 25 , БЕ се доказва при 102 пациенти (70.8%) от които 46 са мъже (45.1%) и 56 жени (54.9%).

Пациентите с индекс на телесна маса ≥ 30 са общо 72. При 49 (68.1%) от тях се доказва БЕ (19 мъже; 38.7% и 30 жени; 61.3%). В табл. 8 са представени пациентите в двете изследвани категории – ИТМ ≥ 25 и ИТМ ≥ 30 , както и тяхното разпределение в групи с ниска, умерена и висока клинична вероятност по скалата на Wells.

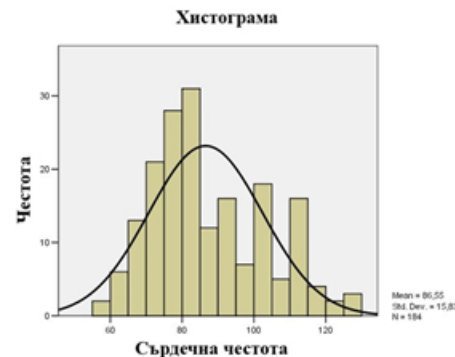
Таблица 8. Разпределение на пациентите по показателя ИТМ спрямо групите по скалата на Wells

Показател	Клинична вероятност по скалата на Wells			
	ниска	умерена	висока	общо
ИТМ (≥ 25 и ≤ 30)	45	56	43	144
ИТМ (≥ 30)	21	28	23	72
Общо	66	84	66	216

4.2.5. Групиране на пациентите според сърдечна честота

На всички пациенти е измерена сърдечната честота (СЧ) при приемането им в Клиниката. Резултатите са представени на фиг. 4, като колонките отразяват съответните стойности, измерени за една минута, на всеки пациент поотделно. От общо 184 изследвани пациенти се установява средна стойност от 87 ± 15.8 уд./мин, като най-ниската стойност е 55 уд./мин, а най-високата стойност е 130 уд./мин.

От общо 184 пациенти 137 са с нормална сърдечна честота. Четиридесет и седем пациенти са със сърдечна честота ≥ 100 уд./мин и попадат в групите с ниска, умерена и висока клинична вероятност за БЕ. Преобладаващи са пациентите с умерена (20 пациенти) и висока клинична вероятност – също 20 пациенти. От групата пациенти със сърдечна честота ≥ 100 уд./мин анализът на данните показва, че 12 пациенти, или 25.5%, нямат данни за БЕ, докато при 35 пациенти (74.5%) диагнозата е доказана с един от двата образни метода.



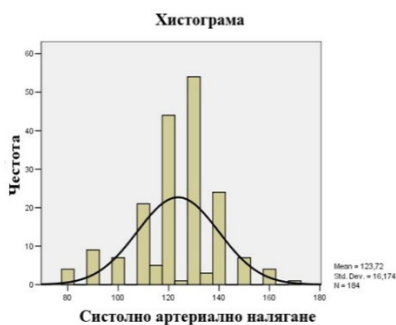
Фигура 4. Хистограма на разпределението на изследваните пациенти спрямо стойностите на сърдечната честота

4.2.6. Разпределение на пациентите спрямо стойностите на САН и ДАН

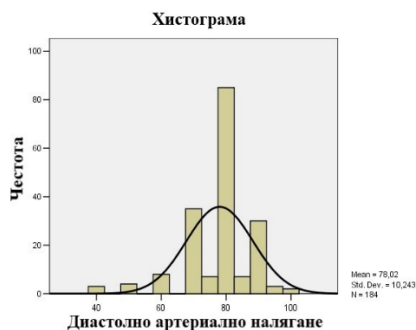
САН е измерено по време на клиничния преглед на всички 184 пациенти (фиг. 5). Установените стойности варират от 80 до 170 mm Hg при средна стойност 124 ± 16.2 mm Hg. Категоризи-

рането на пациентите спрямо степента на клинична вероятност показва, че от общия брой пациенти със САН < 120 mm Hg са 45 души. Десет от тях са с ниска клинична вероятност, 21 с умерена и 14 с висока клинична вероятност.

Паралелно със систолното е определяно и диастолното налягане на всички 184 изследвани пациенти – представено на фиг. 6. Резултатите показват най-ниска стойност 40 mm Hg и най-висока стойност 100 mm Hg при средна стойност 78.02 ± 10 mm Hg. Случаите с ДАН < 80 mm Hg са 54 от общо 184 пациенти, като от тях 14 са с ниска клинична вероятност за БЕ, 23-ма – с умерена, и 17 – с висока.



Фигура 5. Хистограма на разпределението по САН



Фигура 6. Хистограма на разпределението на пациентите спрямо стойностите на ДАН

4.3. ИЗСЛЕДВАНИ ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Лабораторни изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, биохимия, коагулационен статус, D-димер) и кръвногазов анализ са проведени на всички пациенти, участващи в проучването. Разпределението на пациентите е направено спрямо резултатите от лабораторните изследвания, включващи най-важните показатели при клинично съмнение за БЕ. Получените резултати – най-ниска, най-висока и средна стойност, са показани на табл. 9.

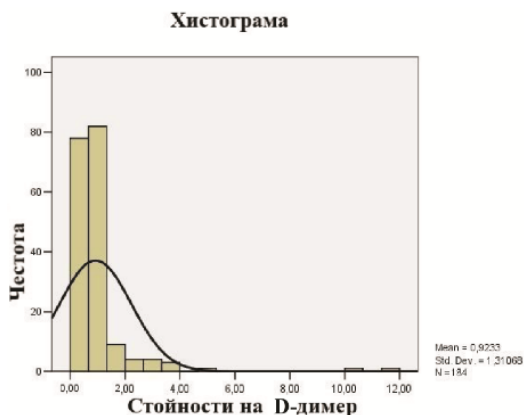
Таблица 9. Стойности на изследваните показатели чрез лабораторни изследвания

Методи на изследване	Показател	Най-ниска стойност	Най-висока стойност	Средна стойност
Лабораторни	D-димер	0.04	11.9	0.92 ± 1.3
	PaO ₂	30	98	72 ± 13.0
	PaCO ₂	22	71	32 ± 5.5
	SatO ₂	50	99	92 ± 5.7

Легенда: PaO₂ – парциално налягане на кислорода (mm Hg); PaCO₂ – парциално налягане на въглероден диоксид (mm Hg); SatO₂ – кислородна сатурация (%)

4.3.1. Разпределение на пациентите спрямо стойностите на D-димер

На всички 184 пациенти е изследван количествено D-димер. Положителен резултат (стойност на D-димера над 0.55 mg/l) има при 115 пациенти (62.5%), докато отрицателен резултат (стойност на D-димера под 0.55 mg/l) има при 69 пациенти (37.5%). Доказаните случаи на БЕ с един от двата образни методи на изследване са 131 пациенти (71.2%), а при 53-ма пациенти не се установява БЕ (28.8%). Потвърдените случаи на БЕ с образни методи са повече от пациентите с положителен D-димер, защото има и пациенти с отрицателен резултат (стойности на D-



димер, по-ниски от горната референтна граница). На фиг. 7 е представено разпределението на пациентите спрямо стойностите на D-димер.

Фигура 7. Хистограма на разпределението на изследваните пациенти по D-димер

4.3.2. Разпределение на пациентите спрямо скалата на Wells, стойностите на D-димер и резултата от образното изследване

В групата с нисък риск, която се състои от 52 болни, повишени стойности на D-димер има при 33 пациенти (63.5%), а негативни стойности при 19 пациенти (36.5%) (табл. 10).

Таблица 10. Потвърдени случаи на БЕ с образен метод спрямо групите по скалата на Wells и резултата от D-димер

D-димер	Клинична вероятност по скалата на Wells		
	нисък	умерен	висок
≥ 0.55 mg/l	18*/33**	34/46	33/36
< 0.55 mg/l	6/19	26/35	14/15

Легенда: *брой пациенти с доказана БЕ с някой от образните методи; **общ брой изследвани пациенти спрямо групите по Wells и резултата от D-димер

Доказаните случаи на БЕ с образни методи на изследване в групата с нисък риск са 24 (46.15%). От тях 6 са с отрицателен D-димер, а останалите 18 пациенти са с положителен.

В групата с умерен риск, включваща общо 81 пациенти с положителен резултат от изследването на D-димера са 46 човека (56.79%), а с отрицателен – 35 (43.21%). Доказаните с образните изследвания случаи на БЕ в групата с умерен риск са 60 болни (74.07%). От тях 34 пациенти са и с положителен D-димер, а останалите 26 – с отрицателен D-димер.

В групата с висок риск, състояща се от общо 51 пациенти, с положителен D-димер са 36 (70.59%), а с отрицателен резултат са 15 (29.41%). В групата с висок риск с образните изследвания БЕ се доказва при 47 болни (92.16%). От тях 33-ма са и с положителен резултат от D-димер, а 14 – с отрицателен.

4.3.3. Кръвногазов анализ

А. Разпределение спрямо парциалното налягане на кислорода в КГА

Разпределението на пациентите спрямо парциалното налягане на кислорода от КГА е представено на фиг. 8. Най-ниската

стойност на парциалното налягане на кислорода е 30 mm Hg, а най-високата стойност е 98 mm Hg, при средна стойност 72.21 mm Hg. От общо изследвани 184 пациенти, хипоксемия ($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$) имат 125 болни (67.9%). От общо потвърдените 131 случая на БЕ с някой от образните диагностични метода 100 пациенти (76.3%) са с хипоксемия. Разпределението на пациентите по степен на клинична вероятност спрямо PaO_2 е, както следва: 23-ма пациенти са с ниска клинична вероятност, 66 – с умерена, и 36 – с висока (табл. 11).

Б. Разпределение на пациентите спрямо парциалното налягане на въглеродния диоксид в кръвта

Установената средна стойност на парциалното налягане на въглеродния диоксид (PaCO_2) от КГА е 32.15 mm Hg. Най-ниската регистрирана стойност е 22 mm Hg, а най-високата – 71 mm Hg (фиг. 9). От общо изследваните 184 пациенти, хипокапния ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$) имат 137 болни (74.5%). От всички 131 пациенти, потвърдени с БЕ посредством образните методи, 106 (81.7%) случая са с установена хипокапния. Разпределението на пациентите по степен на клинична вероятност спрямо PaCO_2 е, както следва: 38 пациенти са с ниска, 57 – с умерена, и 42 – с висока клинична вероятност (табл. 11).

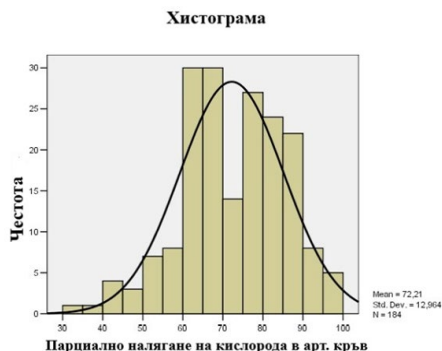
Таблица 11. Разпределение на пациентите по степен на клинична вероятност според резултатите от КГА

Параметри на КГА	Клинична вероятност по скалата на Wells			
	ниска	умерена	висока	общо
$\text{PaO}_2 (< 80 \text{ mm Hg})$	23	66	36	125
$\text{PaCO}_2 (< 35 \text{ mm Hg})$	38	57	42	137
$\text{SatO}_2 (< 92\%)$	12	31	22	65

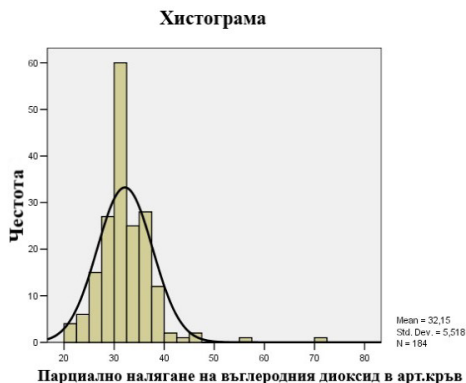
В. Разпределение на пациентите спрямо сатурацията (SatO_2) в артериална кръв

Най-ниската установена стойност на сатурацията от КГА е 50%, а най-високата – 99% (средна стойност 92.38%). От всички изследвани 184 пациенти, сатурация $< 92\%$ имат 65 човека (35.3%). Разпределението по степен на клинична вероятност

спрямо SatO₂ показва, че 12 пациенти са с ниска клинична вероятност, 31 – с умерена, и 22-ма са с висока.



Фигура 8. Хистограма на разпределението на пациентите спрямо парциалното налягане на кислорода в кръвта (PaO₂)



Фигура 9. Хистограма на разпределението на пациентите спрямо парциалното налягане на въглеродния диоксид в кръвта (PaCO₂)

4.4. ИНСТРУМЕНТАЛНИ МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

4.4.1. Разпределение на пациентите спрямо промените от електрокардиограмата

Резултатите от електрокардиограмата са представени на табл. 12. От общо изследваните 184 пациенти при 131 (71.2%) не са намерени специфични изменения на ЕКГ. При 2 пациенти

(1.1%) са намерени предсърдни екстрасистоли, 1 пациент (0.5%) е с ритъм от пейсмейкър, при 3-ма пациенти (1.6%) е установен S₁Q₃T₃-синдром, при 2-ма (1.1%) са налице камерни екстрасистоли, 6 пациенти (3.3%) са с десен бедрен блок, 1 пациент (0.5%) е с ляв бедрен блок, 11 пациенти (6%) са с регистриран пристъп от предсърдно мъждене, а 27 (14.7%) са със синусова тахикардия.

На табл. 13 са представени резултатите от разпределението на пациентите по групи спрямо данните от ЕКГ.

Таблица 12. Промени от ЕКГ изследване при пациентите с БЕ

ЕКГ	Изменения	Честота (бр. пациенти)	Процент
Нормално	–	131	71.2
Патологично	предсърдни екстрасистоли	2	1.1
	ритъм от пейсмейкър	1	0.5
	S ₁ Q ₃ T ₃ -синдром	3	1.6
	камерни екстрасистоли	2	1.1
	десен бедрен блок	6	3.3
	ляв бедрен блок	1	0.5
	пристъпно предсърдно мъждене	11	6
	синусова тахикардия	27	14.7
Общо		184	100.0

Разпределението на пациентите по степен на клинична вероятност спрямо електрокардиограмата е, както следва: от групата пациенти без отклонения 38 са с ниска, 68 с умерена и 30 с висока клинична вероятност. При пациентите с екстрасистоли 2-ма са от групата с ниска, 1 с умерена и 1 с висока клинична вероятност за БЕ. Със синдром на S₁Q₃T₃ е един пациент от групата с умерена и 2-ма от тази с висока клинична вероятност. ДББ е установен при 2-ма пациенти от групата с

ниска, 2-ма с умерена и 2-ма с висока вероятност. От случаите с пристъпно предсърдно мъждене 4-ма пациенти са в групата с ниска, 4-ма с умерена и 3-ма с висока клинична вероятност. Синусова тахикардия е регистрирана при 6 пациенти от тези с ниска клинична вероятност за БЕ, 8 с умерена и 13 с висока клинична вероятност. При един пациент с висока клинична вероятност е установен ЛББ (табл. 13).

Таблица 13. Разпределение на пациентите по групи според данните от ЕКГ

ЕКГ	Брой пациенти категоризирани по степен на риска			
	Ниска	Умерена	Висока	Общо
Нормално	38	63	30	131
Екстрасистоли	2	1	1	4
S ₁ Q ₃ T ₃		1	2	3
ДББ	2	2	2	6
ППМ	4	4	3	11
Синусова тахикардия	6	8	13	27
Пейсмейкър	0	1	0	1
ЛББ	0	0	1	1

4.4.2. Разпределение на пациентите спрямо находката от ЕхоКГ

За измерване на пулмоналното налягане и оценка на диастолния размер на дясната камера е извършена ехокардиография на всички 184 пациенти (табл. 14).

Таблица 14. Данни от ехокардиографията

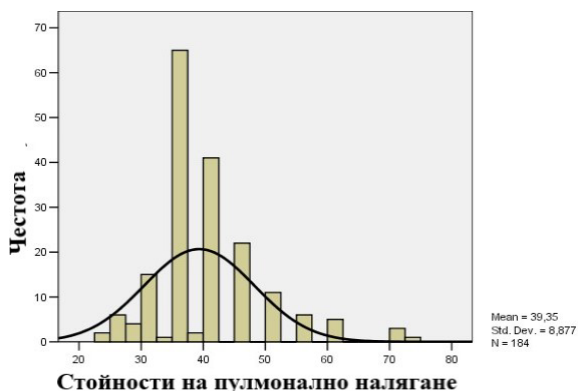
Метод на изследване	Показател	Най-ниска стойност	Най-висока стойност	Средна стойност
Ехокардиографски	ПН	24	75	39 ± 8.9
	ДК	20	43	28 ± 3.3

Легенда: ПН – пулмонално налягане (mm Hg); ДК – диастолен размер на дясна камера (mm)

А. Разпределение на пациентите спрямо измереното систолно пулмонално налягане

Разпределението на всичките 184 пациенти според резултатите от измереното пулмонално налягане е представено на фиг. 10. Най-ниската установена стойност е 24 mm Hg, а най-високата – 75 mm Hg (средна стойност 39 mm Hg). При 27 пациенти пулмоналното налягане е в референтни стойности. Разпределението на пациентите с повишено пулмонално налягане по степен на клинична вероятност спрямо ехокардиографски измереното ПН е както следва: 42-ма пациенти са с ниска, 67 с умерена и 48 с висока клинична вероятност.

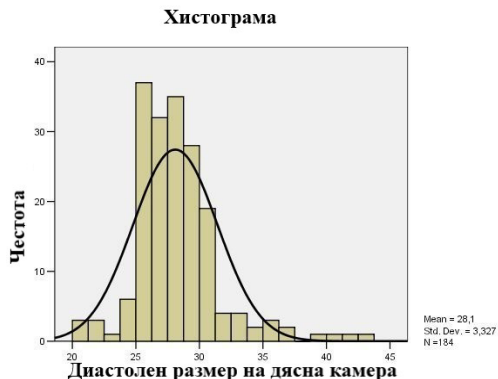
Хистограма



Фигура 10. Хистограма на разпределението на изследваните пациенти спрямо систолното пулмонално налягане

Б. Разпределение на пациентите спрямо диастолния размер на дясна камера (фиг. 11)

При проведеното ехокардиографско изследване при 134 пациенти (72.8%) са измерени размери на дясна камера > 26 mm. При 98 пациенти (73.1%) е доказана БЕ с някои от диагностичните тестове. При 50 пациенти размерът на ДК е в норма. Разпределението на пациентите по степен на клинична вероятност спрямо ехокардиографски измерения диастолен размер на ДК показва, че 31 пациенти са с ниска клинична вероятност, 61 с умерена и 42 с висока.



Фигура 11. Изменения в размерите на дясната камера при изследваните пациенти

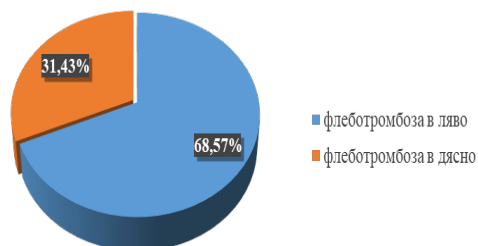
4.4.3. Ултразвукова диагностика на долни крайници

Резултатите от проведената ултразвукова диагностика на долни крайници са представени на табл. 15. От изследваните 184 пациенти 35 са с флеботромбоза, което представлява 19% от всички изследвани.

Таблица 15. Разпределение на пациентите спрямо резултата от ултразвукова диагностика на долни крайници

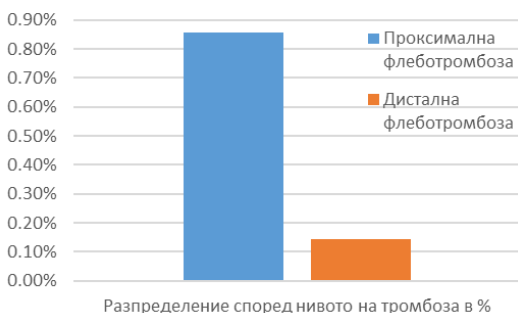
Пациенти	Брой	Процент
С флеботромбоза	35	19
Без флеботромбоза	149	81
Общо	184	100

При 24 пациенти флеботромбозата е локализирана вляво, което е 68.57%, а при 11 (31.43 %) – вдясно (фиг. 12).



Фиг. 12 Локализация на флеботромбозата

Проксимални флеботромбози (обхващащи сегмента на вена поплитеа и проксимално от нея) са диагностицирани при 30 пациенти, съответно 85.7%. Много по-малко случаи (само 5, 14.3%) са с дистална флеботромбоза (фиг. 13).



Фиг. 13. Разпределение на пациентите според нивото на тромбозата в проценти

От доказаните случаи с флеботромбоза (общо 35), 33 (94.3%) са с висока клинична вероятност по скалата на Wells, докато само двама (5.7%) са с умерена. От изследваните пациенти ДВТ не се установява за нито един случай от групата с ниска клинична вероятност за БЕ.

При 23-ма пациенти с доказана ДВТ се установява положителен D-димер, а при 12 – отрицателен.

4.5. КОРЕЛАЦИОНЕН АНАЛИЗ

На табл. 16 и 17 са предствени резултатите от установените корелационни зависимости между отделните фактори, които са обект на настоящото проучване.

Стойностите на D-димера имат положителна корелация със СЧ ($R = 0.226$ при $p = 0.002$) и отрицателна – с ДАН ($R = -0.145$ при $p = 0.049$) (табл. 16).

Отрицателна корелационна зависимост се установява между $SatO_2$ и СЧ ($R = -0.246$ при $p = 0.001$). Също така отрицателна корелационна зависимост се установява между PaO_2 и СЧ ($R = -0.269$ при $p < 0.001$) и пулмоналното налягане ($R = -0.208$ при p

= 0.005) (табл. 17). Отрицателна корелационна зависимост се установява между ДАН на СЧ ($R = 0.182$ при $p = 0.013$).

Таблица 16. Корелационни зависимости и статистическа значимост между D-димер и СЧ/ДАН

Показатели	R	P-стойност
D-димер – СЧ	0,226**	0.002
D-димер – ДАН	-0.145*	0.049

Легенда: R – корелационен коефициент; ** – Корелацията е статистически значима при $p < 0.01$; * – Корелацията е статистически значима при $p < 0.05$

Таблица 17. Корелационни зависимости и статистическа значимост между SatO₂ и СЧ, респективно PaO₂ и СЧ/ПН

Показатели	R	P-стойност
SatO ₂ – СЧ	-0.246*	0.001
PaO ₂ – СЧ	-0.269**	< 0.001
PaO ₂ – ПН	-0.208**	0.005

Легенда: R – корелационен коефициент; ** – Корелацията е статистически значима при $p < 0.01$; * – Корелацията е статистически значима при $p < 0.05$

4.6. ROC АНАЛИЗ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ, ДОКАЗАЛИ СТАТИСТИЧЕСКА ЗНАЧИМОСТ

При проведения ROC анализ със зависима променлива (случаи-контроли) обект на изследването са количествените променливи, които са показали статистически значимост ($p < 0.05$):

1. Сърдечна честота;
2. ДАН;
3. D-димер;
4. Пулмонално налягане;
5. Парциално налягане на кислорода в кръвта.

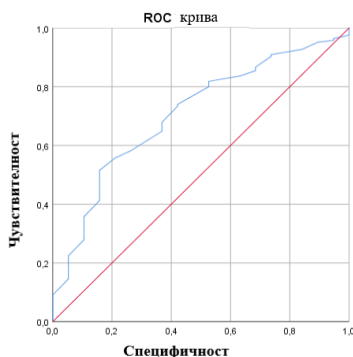
A. ROC анализ на показателя сърдечна честота

На фиг. 14 е представена ROC кривата за стойностите на сърдечна честота, разграничаваща потвърдените от непотвърдените случаи на БЕ. Площта под ROC кривата (AUC) е 0.706 с

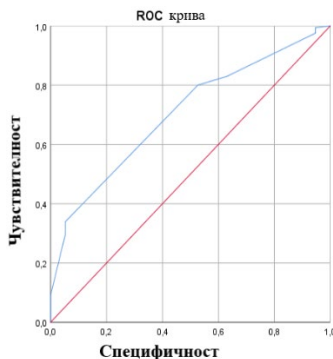
95% доверителен интервал (95% CI, 0.590-0.822). При стойности на СЧ 83.5 уд./мин, вероятността да се касае за БЕ е с чувствителност 51.5% и специфичност 84.20%, $p = 0.003$.

Б. ROC анализ на показателя диастолично артериално налягане

На фиг. 15 е представена ROC кривата за стойностите на ДАН, разграничаваща потвърдените от непотвърдените случаи на БЕ. Площта под ROC кривата (AUC) е 0.704 с 95% доверителен интервал (95% CI, 0.594-0.813). При стойности на ДАН 77.5 mm Hg вероятността да се касае за БЕ е с чувствителност 33.9% и специфичност – 94.7%, $p = 0.004$.



Фигура 14. ROC крива на променливата сърдечна честота



Фигура 15. ROC крива на променливата диастолично артериално налягане

В. ROC анализ на показателя D-димер

На фиг. 16 е представена ROC кривата за стойностите на D-димер, разграничаващи потвърдените от непотвърдените случаи на БЕ. Площта под ROC кривата (AUC) е 0.863 с 95% доверителен интервал (95%CI, 0.808-0.918). При стойности на D-димер 0.31 mg/l, вероятността да се касае за БЕ е с чувствителност 78.8% и специфичност 84.2%, $p < 0.0001$.

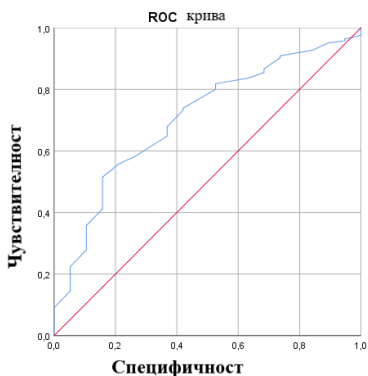
Г. ROC анализ на показателя пулмонално налягане

На фиг. 17 е представена ROC кривата за стойностите на ПН, разграничаващи потвърдените от непотвърдените случаи на БЕ. Площта под ROC кривата (AUC) е 0.692 с 95% доверителен интервал (95%CI, 0.572-0.813). При стойности на ПН 36.5 mm Hg, вероятността да се касае за БЕ е с чувствителност 52.7% и специфичност 78.9%, $p = 0.006$.

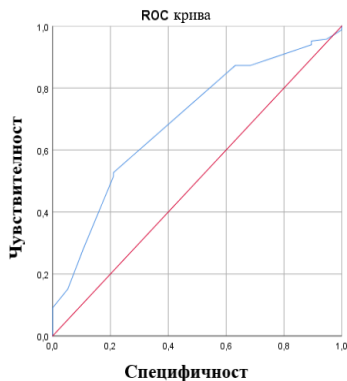
Д. ROC анализ на показателя парциално налягане на кислорода в кръвта

На фиг. 18 е представена ROC кривата за стойностите на P_{aO_2} , разграничаващи потвърдените от непотвърдените случаи на БЕ. Площта под ROC кривата (AUC) е 0.768 с 95% доверителен интервал (95% CI, 0.676-0.861). При стойности на P_{aO_2} 79.5 mm Hg, вероятността да се касае за БЕ е с чувствителност 73.3% и специфичност – 78.9%, $p < 0.0001$.

На табл. 18 са представени в обобщен вид резултатите от ROC анализа.



Фигура 16. ROC крива на променливата D-димер

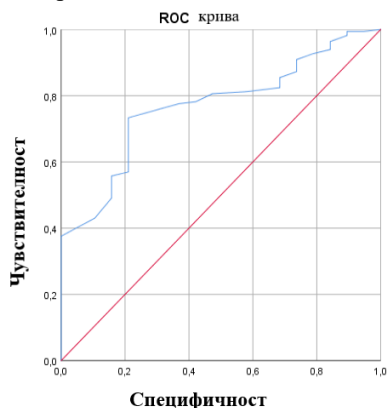


Фигура 17. ROC крива на променливата пулмонално налягане

Таблица 18. ROC анализ на изследваните количествени промени, показващи статистичека значимост

Показатели	Точка на прекъсване	Чувствителност	Специфичност
СЧ	83.5	51.5%	84.2%
ДАН	77.5	33.9%	94.7%
D-димер	0.31	78.8%	84.2%
ПН	36.5	52.7%	78.9%
PaO ₂	79.5	73.3%	78.9%

Легенда: СЧ – сърдечна честота; ДАН – диастолично артериално налягане (mm Hg); PaO₂ – парциално налягане на кислорода (mm Hg); ДИ – доверителен интервал



Фигура 18. ROC крива на променливата парциално налягане на кислорода в кръвта

4.7. РЕЗУЛТАТИ ОТ ЛОГИСТИЧНИЯ АНАЛИЗ

На табл. 19 са представени резултатите от логистичния регресионен анализ на изследваните количествени промени, показващи статистичека значимост.

Логистичният регресионен анализ показва, че стойности на СЧ ≥ 83.5 увеличават вероятността да се касае за БЕ 5.667 пъти (OR 5.667; 95%CI, 1.591-20.185, $p = 0.007$).

Таблица 19. Логистичен регресионен анализ на изследваните количествени промени, показващи статистическа значимост

Показател и	Коефициент на вероятност (OR)	95% CI (долна граница)	95% CI (горна граница)	р-стойност
СЧ \geq 83.5	5.667	1.591	20.185	0.007
ДАН \leq 77.5	9.248	1.203	71.07	0.033
D-димер \geq 0.31	19.81	5.462	71.846	< 0.0001
ПН \geq 36.5	4.183	1.332	13.137	0.014
РаО ₂ \leq 79.5	10.312	3.247	32.753	< 0.0001

Легенда: СЧ – сърдечна честота; ДАН – диастолично артериално налягане (mmHg); РаО₂ – парциално налягане на кислорода (mm Hg); CI – доверителен интервал

При стойности на ДАН \leq 77.5 вероятността да се касае за БЕ нараства 9.248 пъти (OR 9.248, 95%CI, 1.203-71.07, $p = 0.033$).

При изследване на D-димер се установява, че стойности на D-димер \geq 0.31 увеличават вероятността да се касае за БЕ 19.81 пъти (OR 19.81, 95% CI, 5.462-71.846, $p < 0.0001$).

От логистичния регресионен анализ се констатира, че стойности на ПН \geq 36.5 увеличават вероятността да се касае за БЕ 4.183 пъти (OR 4.183, 95% CI, 1.332-13.137, $p = 0.014$).

При стойности на РаО₂ \leq 79.5 вероятността да се касае за БЕ нараства 10.312 пъти (OR 10.312, 95% CI, 3.247-32.753, $p < 0.0001$).

4.8. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ДИАГНОСТИЧНАТА ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ

Получените резултати за диагностичната стойност на изследваните показатели са отразени в табл. 20.

Изчислените стойности на площта под кривата са изобразени графично на представените фигури 19-23.

Таблица 20. Диагностична стойност на изследваните показатели

Показатели	Площ	SD	Z	Оценка
СЧ	0.706	0.059	3.49	Добра
ДАН	0.704	0.056	3.64	Добра
D-димер	0.863	0.028	12.96	Много добра
ПН	0.692	0.061	3.15	Средна
PaO ₂	0.768	0.047	5.70	Добра

Легенда: SD – стандартно отклонение; Z – диагностична стойност

4.9. МНОЖЕСТВЕН ЛОГИСТИЧЕН АНАЛИЗ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ ДАН, D-ДИМЕР И PaO₂

От проведения множествен логистичен регресионен анализ са изработени три модела, с помощта на които с висока вероятност да може да се предскаже дали се касае за БЕ.

При обработката на данните от показателите ДАН, D-димер и PaO₂ е приложен логистичен модел с включени три фактора. Прогностичната стойност на модела е представена на табл. 21.

**Таблица 21. Логистичен модел с включени три фактора
(ДАН, D-димер, PaO₂)**

Показател/ стойност	p-стой- ност	OR	95% CI	
			Горен	Долен
ДАН – 77.5	0.022	13.285	1.449	121.793
D-димер – 0.31	0.000	20.347	4.922	84.122
PaO ₂ – 79.5	0.000	12.579	3.287	48.144

Легенда: статистическа достоверност – $p < 0.05$; OR – коефициент на вероятност; CI – доверителен интервал за коефициента на вероятност

Установената очаквана обща точност на предсказване с използване на показателите ДАН, D-димер и PaO₂ е 94.6%.

На табл. 22 е представен логистичен модел с включени два фактора – ДАН и PaO₂.

Очакваната обща прогностична точност на създадения модел с използване на показателите ДАН и РаО₂ е 89.7%.

В заключение трябва да се отбележи силното действие на D-димера като самостоятелен фактор. Моделът, в който е включен само този фактор, е представен на табл. 23.

Очакваната обща прогностична точност на създадения модел с използване единствено на D-димера е 89.7%. Двата модела – с участието на ДАН и РаО₂, и моделът, в който е включен само D-димер, показват еднаква диагностична точност.

Таблица 22. Логистичен модел с включване на факторите ДАН и РаО₂

Показател/стойност	p-стойност	OR	95 % CI	
			Долен	Горен
ДАН – 77.5	0.017	12.571	1.570	100.645
РаО ₂ – 79.5	0.000	12.373	3.784	40.464

Легенда: статистическа достоверност – $p < 0.05$; **OR** – коефициент на вероятност; **CI** – доверителен интервал за коефициента на вероятност

Таблица 23. Логистичен модел с включен само D-димер

Показател/стойност	p-стойност	OR	95 % CI	
			Долен	Горен
D-димер – 0.31	0.000	0.050	0.014	0.183

Легенда: статистическа достоверност – $p < 0.05$; **OR** – коефициент на вероятност; **CI** – доверителен интервал за коефициента на вероятност

4.10. ОБРАЗНИ МЕТОДИ

В настоящото проучване на всичките 184 пациенти е направена рентгенография на бял дроб и сърце. При 38 пациенти е проведена само КТПА, а при 95 - само пСПЕКТ/КТ за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата БЕ. При 51 пациенти се е наложило провеждането и на двата образни метода – пСПЕКТ/КТ и КТПА.

4.10.1. Разпределение на пациентите спрямо находката от рентгенографията на бял дроб и сърце

Резултатите от рентгенографското изследване на торака са представени на табл. 24. От всички изследвани 184 пациенти, при 158, или 85.9%, не се установяват изменения при рентгенография на бял дроб. При 5-ма пациенти, или 2.7%, е налице плоскостна ателектаза, при 11 пациенти, или 6%, е наличен излив в костодиафрагмален синус. Инфилтрат се наблюдава при 10 души (5.4%).

На табл. 25 е представено разпределението на пациентите по групи спрямо резултата от образното изследване.

Таблица 24. Изменения в рентгенографията на бял дроб при изследваните пациенти

Рентгенография	Честота (брой пациенти)	Процент
Без изменения	158	85.9
Плоскостна ателектаза	5	2.7
Излив в костодиафрагмален синус	11	6
Инфилтрат	10	5.4
Общо	184	100.0

Разпределението на пациентите по степен на клинична вероятност спрямо образа от рентгенографията е, както следва: от групата пациенти без промяна в рентгенографията 47 са с ниска, 70 с умерена и 41 с висока клинична вероятност. При пациентите с рентгенови данни за плоскостна ателектаза 2 са с ниска, 1 с умерена и 2 с висока клинична вероятност. От случаите с излив в костодиафрагмален синус 1 е с ниска, 6 с умерена и 4 с висока клинична вероятност. При пациентите с инфилтрат 1 е с ниска, 5 с умерена и 4 с висока клинична вероятност.

Таблица 25. Разпределение на пациентите по групи според рентгенографските изменения

Промени от рентгенографията	Клинична вероятност по скалата на Wells			
	ниска	умерена	висока	общо
Без изменения	47	70	41	158
Плоскостна ателектаза	2	1	2	5
Излив в костодиафрагмален синус	1	6	4	11
Инфилтрат	1	5	42	10

4.10.2. Разпределение на пациентите спрямо находката от КТПА

На табл. 26 са представени обобщените резултати от КТПА по отношение на потвърдена БЕ и нейната локализация.

От всички 89 пациенти изследвани с КТПА, негативни за БЕ са 42-ма пациенти, или 47.2%. Позитивни са 47 пациенти, от които със сегментна форма са 21, или 23.6%, а със субсегментна форма са 26 пациенти, или 29.2%.

На табл. 27 е показано разпределението на пациентите по групи спрямо резултата от КТПА.

Таблица 26. Потвърдена БЕ чрез компютър-томографска пулмоангиография и локализация на находката

КТ – данни	Патологични изменения	Честота (брой пациенти)	Процент
С БЕ	сегментна	21	23.6
	субсегментна	26	29.2
Без БЕ	-	42	47.2
Общо:		89	100.00

Разпределението на пациентите по степен на клинична вероятност спрямо резултата от КТПА е следният: от пациентите с отрицателен резултат 21 са с ниска, 14 с умерена и 7 с висока клинична вероятност. При пациентите с доказана БЕ от КТПА 7 са с ниска, 13 с умерена и 17 с висока клинична вероятност.

При разпределението спрямо локализацията на БЕ – със сегментна форма – 4 са с ниска, 12 с умерена и 5 с висока клинична вероятност, докато със субсегментна форма 3 с ниска, 11 с умерена и 12 с висока клинична вероятност.

Таблица 27. Разпределение на пациентите по групи според резултата от КТПА

КТПА резултат	Изменения	Клинична вероятност		
		Ниска	Умерена	Висока
Отрицателни	–	21	14	7
Положителни	Сегментна форма	4	12	5
	Субсегментна форма	3	11	12

4.10.3. Разпределение на пациентите спрямо находката от пСПЕКТ/КТ

Резултатите от изследването пСПЕКТ/КТ са представени на табл. 28. От всички изследвани 146 пациенти с пСПЕКТ/КТ при 33 пациенти, или 22.6%, не е установена БЕ. При 4 пациенти, или 2.7%, методът е недиагностичен. Потвърдените случаи на БЕ с този образен метод са 109 пациенти. Със сегментна форма са 73 пациенти, или 50%, докато със субсегментна форма са 36 пациенти, или 24.7%. При 13 пациенти с доказана БЕ субсегментна форма от пСПЕКТ/КТ е установен нормален резултат от КТПА, което съставлява 11.9% от общо диагностицираните случаи на БЕ с пСПЕКТ/КТ.

Таблица 28. Потвърдена БЕ чрез перфузионна еднофотонна емисионна компютърна томография, съчетана с нискодозова компютър-томография (пСПЕКТ/КТ)

пСПЕКТ/КТ–данни	Патологични и изменения	Честота (брой пациенти)	Процент
С БЕ	сегментна	73	50
	субсегментна	36	24.7
Без БЕ	–	33	22.6
Недиагностични	–	4	2.7
Общо	–	146	100.00

На табл. 29 е представено разпределението на пациентите по групи спрямо резултата от пСПЕКТ/КТ.

Разпределението на пациентите по степен на клинична вероятност спрямо резултата от пСПЕКТ/КТ е следният: от пациентите с отрицателен резултат 18 са с ниска, 12 с умерена и 3 с висока клинична вероятност. При пациентите с доказана БЕ от пСПЕКТ/КТ 19 са с ниска, 53 с умерена и 37 с висока клинична вероятност. Недиагностични са 1 с умерена и 3 с висока клинична вероятност.

При разпределението спрямо локализацията на БЕ – със сегментна форма – 14 от пациентите са в групата с ниска, 33 с умерена и 26 с висока клинична вероятност за БЕ. С доказано БЕ – субсегментна форма – 5 от пациентите са от групата с ниска, 20 с умерена и 12 с висока клинична вероятност.

Таблица 29. Разпределение на пациентите по групи според резултата от пСПЕКТ/КТ

пСПЕКТ/КТ резултат	Изменения	Клинична вероятност		
		Ниска	Умерена	Висока
Отрицателни	–	18	12	3
Положителни	Сегментна форма	14	33	26
	Субсегментна форма	5	20	11
Недиагностични	–	0	3	1

4.10.4. Разпределение на пациентите спрямо находката от КТПА и пСПЕКТ/КТ

На табл. 30 са представени сравнителни данни от резултатите, получени от двата метода, приложени при едни и същи пациенти.

На 51 пациенти са извършени и двете изследвания в рамките на 7 дни поради липса на категорични данни за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата БЕ от единия или другия първоначално проведен образен метод. При КТПА 24 пациенти (47.1%) са с отрицателен резултат, а доказаните случаи на БЕ са 27 (52.9%). От тях 11 са със сегментна форма, докато 16 са със субсегментна форма.

Таблица 30. Разпределение на пациентите спрямо находката от двата образни метода

Резултат		Изследване	
		пСПЕКТ/КТ	КТПА
Положителни	сегментни	21	11
	субсегментни	17	16
Отрицателни		11	24
Недиагностични		2	0

При изследването с пСПЕКТ/КТ отрицателните случаи са 11, недиагностични 2, докато доказаните случаи на БЕ са 38. От тях 21 са със сегментна форма, а 17 са със субсегментна форма.

При 13 пациенти (25.5%) с отрицателен резултат от КТПА БЕ се доказва от пСПЕКТ/КТ. От тях 8 са със субсегментна и 5 със сегментна форма. Тези пациенти на практика биха могли да бъдат пропуснати. Само при 1 пациент с отрицателен резултат от пСПЕКТ/КТ има доказана БЕ от КТПА. Един недиагностичен резултат от пСПЕКТ/КТ е с доказана БЕ от КТПА.

4.11. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ СПЕЦИФИЧНОСТ, ЧУВСТВИТЕЛНОСТ И ТОЧНОСТ НА ОБРАЗНИТЕ МЕТОДИ пСПЕКТ/КТ И КТПА

4.11.1. Статистически анализ на пациентите с извършена пСПЕКТ/КТ

В кростаблица (табл. 31) е представено разпределението на пациентите с цел определяне на вероятността за наличие на заболяване, съпоставена с резултата от пСПЕКТ/КТ.

От направените изчисления и анализ на данните от настоящото проучване се установява, че методът има относително висока чувствителност (82.9%), специфичност 64.7% и точност (80.8%). Негативната прогностична стойност е ниска (33.3%) а положителната прогностична стойност е много висока и достига 94.7%.

Таблица 31. Кростаблица с разпределение на пациентите според пСПЕКТ/КТ

Пациенти	Клинична вероятност за наличие на заболяването		Общо
	Висока	Ниска	
пСПЕКТ/КТ позитивни	107 (a)	6 (b)	113 (a+b)
пСПЕКТ/КТ негативни	22 (c)	11 (d)	33 (c+d)
Общо	129 (a+c)	17 (b+d)	(a+b+c+d)

4.11.2. Статистически анализ на пациентите с извършена КТПА

На табл. 32 е представено разпределението на пациентите с цел определяне на вероятността за наличие на заболяване, съпоставена с резултата от КТПА.

Таблица 32. Кростаблица с разпределение на пациентите според КТПА

Пациенти	Клинична вероятност за наличие на заболяването		Общо
	Висока	Ниска	
КТПА позитивни	46 (a)	1 (b)	47 (a+b)
КТПА негативни	33 (c)	9 (d)	42 (c+d)
Общо	79 (a+c)	10 (b+d)	89 (a+b+c+d)

От направените изчисления и анализ на данните от пациентите с извършена КТПА се установява, че този метод има висока специфичност (90%), ниска чувствителност (58.2%) и точност 61.8%. Негативната прогностична стойност е ниска (21.4%), а положителната прогностична стойност е много висока и достига 97.9%.

4.12. СЪОТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ДВАТА ОБРАЗНИ МЕТОДА – КТПА И ПЕРФУЗИОННА СПЕКТ/КТ СПОРЕД КОЕФИЦИЕНТИТЕ КАРРА И РАВАК

На табл. 33 е представено взаимното честотно разпределение на пациентите, които при използване на методите КТПА и пСПЕКТ/КТ имат еднакъв резултат.

Таблица 33. Честотно разпределение на пациентите спрямо резултатите от КТПА и пСПЕКТ/КТ

Използван метод	пСПЕКТ/КТ			
	установени случаи	отрицателни	положителни	общо
КТПА	отрицателни	10	13	23
	положителни	1	25	26
	Общо	11	38	49

От общо 26 пациенти с доказана БТЕ, двата теста са положителни за 25 души (96.2%), като те са правилно разпознати като пациенти с БТЕ от двата проведени теста. Двата теста са отрицателни за 10 от общо 23-ма пациенти (43.5%). Двама пациенти не попадат в обхвата на статистическата обработка поради недиагностичните резултати от пСПЕКТ/КТ.

За оценката за съизмеримост на двата теста най-често се използват коефициентът КАРРА и класификацията на Коен (табл. 2). Според тази класификация полученият от нас коефициент КАРРА (0.41) попада в умерено съответствие на двата теста (табл. 2).

При друга класификация, използвана за определяне на степента на съизмеримост – тази на Флейс (табл. 3), полученият от нас коефициент КАРРА (0.41) попада в категорията „добро съответствие“ между двата теста.

Двете класификации – на Коен и на Флейс, са в сила и за коефициента РАВАК. Полученият от нас коефициент РАВАК е 0.43. Той представлява коригираният коефициент КАРРА спрямо разпространението и потвърждава умерената степен на съответствие, доказана с коефициента КАРРА. РАВАК коефициентът дава по-точен резултат и по-добра оценка от КАРРА коефициента и затова се приема за окончателна оценка за съизмеримост между двата теста.

5. ОБСЪЖДАНЕ

Венозният тромбоемболизъм е третото по честота сърдечно-съдово заболяване след миокардния инфаркт и мозъчния инсулт [87, 89]. Установената годишна честота в САЩ е 1-2 на 1000 души [84]. ВТЕ води до значително натоварване на здравната система на САЩ. Първоначалното клинично диагностициране и лечение, рецидиви и дългосрочните му усложнения, включващи посттромботичен синдром и други съпътстващи състояния, свързани с ВТЕ, компрометират качеството на живот и струват между 2 и 10 млрд. годишно на здравната система на САЩ [122, 215].

ВТЕ обхваща две различни клинични единици: дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) и белодробната емболия (БЕ). Белодробната емболия е често и потенциално опасно заболяване, чието лечение крие рискове от сериозни странични реакции. Ето защо е особено важно поставянето на бърза и точна диагноза. Тя обаче е трудна в ежедневната клиничната практика поради неспецифичната клинична картина. Това налага извършването на обективни методи на изследване за потвърждаване или изключване на заболяването. Въпреки че белодробната ангиография е считана за „златен стандарт“ за диагностицирането на острата белодробна емболия, тя има известни ограничения. Това изследване е инвазивно, скъпо, отнема много време и е свързано с голямо лъчево натоварване при използването на контрастна материя.

През последните години са разработени различни комбинации от неинвазивни методи за диагностициране на БЕ, включващи оценка на клиничната вероятност, изследване на D-димер, КГА ултразвукова доплерова сонография на долните крайници, вентилационно-перфузионна белодробна сцинтиграфия на бял дроб, еднофотонна емисионна компютърна томография, комбинирана с нискодозова компютър-томография (СПЕКТ/КТ) или КТПА. Тези методи са валидирани и се използват в ежедневната клинична практика с цел намаляване на необходимостта от извършване на белодробна ангиография [78].

КТПА се превърна в предпочитан диагностичен метод. Доказано е, че има висока специфичност, чувствителност и предиктивна прогностична стойност за диагнозата на острата БЕ [71].

Комбинацията от симптоми и клинични находки, както и от предразполагащи фактори за ВТЕ позволява класифицирането на пациентите със съмнение за БЕ в отделни категории, които кореспондират съответно с честотата на действително потвърдените случаи на БЕ. Тази оценка преди последващите диагностични методи може да се извърши по емпиричен начин или чрез използване на точни критерии за прогнозиране, което представлява ключова стъпка във всички диагностични алгоритми за БЕ [70]. За емпиричната клинична преценка липсват правила, поради което са разработени критерии за клинично прогнозиране, целящи по-точно определяне на клиничната вероятност [164, 216]. Най-често използваните правила (скали) за предвиждане вероятността за БЕ са ревизираната Женевска скала и тази на Wells [267]. И двете са валидирани и максимално опростени с цел по-широката им употреба в клиничната практика [86, 128].

Проведени са множество сравнителни проучвания между двете скали. В метаанализ за оценка по скалата на Wells са включени единадесет проучвания, като докладваната чувствителност варира от 63.8% до 79.3%, а специфичността – от 48.8% до 90.0%. За оценката според ревизираната Женевска скала чувствителността варира от 55.3% до 73.6%. Данните показват, че резултатът на Wells е по-точен от този на ревизираната Женевска скала за прогнозиране на БЕ при suspectни пациенти [233]. В друго проспективно проучване, сравняващо двете скали, е докладвана сходна диагностична точност [59].

В нашето проучване сме използвали скалата на Wells за групиране на пациентите. Тя е най-използваната в клиничната практика, защото е лесна за изпълнение и валидирана в България и в други държави, и е утвърдена за откриване на белодробна емболия в болничната помощ. Тази скала се базира на седем елемента в оценката, варираща от 0 до 6. Въз основа на много проучвания в болничната помощ е приет праг под/равен на 4 точки по скалата на Wells, считани за липса на БЕ [267]. Под тези нива пациентите са класифицирани съответно като много нискорискови или такива с нисък риск от белодробна емболия. Данните от голямо проучване в болничната помощ сочат, че при отрицателен D-димер (изследван с количествен метод) при пациенти с оценка по скалата на

Wells ≤ 4 със сигурност може да бъде изключена белодробна емболия без необходимост от допълнителни образни методи на изследване [259]. Получените от нас резултати на базата на изчисления по скалата на Wells установяват общо 52 пациенти с ниска клинична вероятност (0-2 точки), 81 пациенти с умерена клинична вероятност (2-6 точки) и 51 пациенти с висока клинична вероятност (над 6 точки).

В настоящото изследване, включващо 184 пациенти с клинични данни за БЕ, установихме, че ако не бъде взета предвид клиничната вероятност, въз основа единствено на стойностите на D-димера, съществува висок риск за поставяне на неточна диагноза. От получените резултати е видно, че в групите с ниска и умерена клинична вероятност, включващи общо 70 пациенти, отрицателните стойности на D-димера са 54 (съответно 19 в групата с нисък риск и 35 в тази с умерен риск). Доказаните от нас случаи на БЕ с отрицателен D-димер в тези две групи пациенти са общо 32-ма. Шест от тях са в групата с нисък риск и 26 – в групата с умерен риск. В групата с висок риск, включваща 51 пациенти, с отрицателен D-димер са 15 пациенти. От тези пациенти с негативен резултат от D-димер, с образните изследвания БЕ е доказана в 14 случая. Следователно установеният отрицателен резултат в тези групи не е основание за изключване на диагнозата БЕ.

В групата с нисък риск от общо 52 болни положителен D-димер е установен при 33-ма пациенти. С образните методи БЕ е доказана в едва 18 от случаите с повишени стойности на D-димер. В групата с умерен риск от общо 81 пациенти с положителен резултат на D-димера са 46, като само при 34 от тях е доказана БЕ. В групата с висок риск с положителен D-димер са 36 пациенти, като при 33 от тях е доказана БЕ. Следователно по резултата от изследването (отрицателен или положителен) на D-димера като самостоятелен лабораторен показател не може да се изключи или да се приеме категорично диагнозата БЕ. Ето защо е важно първо да бъдат снети подробни анамнеза и физикален статус с цел да се оцени клиничната вероятност при всеки отделен пациент. Стойността на D-димера обаче трябва да се вземе под внимание особено в случаите с ниска и умерена клинична вероятност. Пациентите с висока клинична вероятност трябва да бъдат подложени и на допълнителни тестове, независимо от резултата на D-димера.

В проучването, изследвайки D-димера при всички пациенти, определихме неговата прогностична стойност. Установихме, че D-димерът се характеризира с висока чувствителност и ниска специфичност, поради което има отрицателна прогностична стойност. Подобни са резултатите, докладвани и от други авторски колективи [199, 235, 237]. Повишени нива на D-димер може да има при различни състояния, като например чернодробни и ревматични заболявания, възпаление, злокачествено заболяване, травма, бременност, скорошна операция, както и напреднала възраст [237]. Независими метаанализи показват, че двата метода за автоматизираното количествено изследване на D-димер – имунотурбодиметричен метод и ELISA, имат приблизително еднаква чувствителност 95% и специфичност 45%.

Изследването на D-димер в плазмата обикновено се използва като първи тест при пациенти със съмнение за белодробна емболия. Определянето на D-димер е неинвазивен и бърз метод, който може да бъде използван за оценка на възможността за БЕ [118]. Въпреки това ниската специфичност ограничава полезността на D-димера. Специфичността обикновено е между 40% и 60%, което води до висок процент на фалшивоположителни резултати [237].

Kabrhel и сътр. в свое проучване потвърждават силната зависимост на D-димера с възрастта, хирургична интервенция, бременност и злокачествено заболяване, заболявания на съединителната тъкан, хронични белодробни заболявания. Те откриват и асоциация със сърповидно-клетъчната анемия, която все още не е добре известна. Стойности на D-димера $\geq 0.5\text{mg/l}$ увеличават вероятността да се касае за БЕ между 1.5 и 2 пъти. [120]. В проучването рискът от БЕ е установен при стойности на D-димер, повишени с 44% спрямо горната референтна стойност (0.5 mg/l), така че увеличаването му до стойности от 50% до 100% над горната граница са сигнификантни. Идентифицирането на рисковите фактори, свързани с положителни резултати от D-димера би било полезно за клиничната практика с оглед използването му за пациенти, при които резултатът ще

има диагностична стойност. На базата на тези резултати биха могли да се вземат решения за извършването на по-нататъшни инструментални диагностични тестове, както и за започване на антикоагулантна терапия при подозрителните пациенти.

Данни, публикувани от Righini, подкрепят връзката между нарастването на възрастта и положителните резултати от D-димера [197]. При пациенти под 50-годишна възраст не се наблюдава значима корелация – положителен резултат на D-димер се наблюдава при 40%, а отрицателен при 60% от изследваните. При пациентите на възраст 60-69 години, положителният D-димер се увеличава на 58%, а отрицателният спада на 42%. При пациенти над 80 години положителният D-димер е 83%, а отрицателният – само 17%. Тези резултати биха били полезни за клиничната практика относно решението за изследване на D-димер и неговата интерпретация при пациенти над 60 години. Вероятно по-високата честота на БЕ се свързва с нарастване на D-димер с увеличаване възрастта на пациентите.

Stein и сътр. [237] също установяват, че венозната тромбоемболия и БЕ са заболявания, свързани с напредването на възрастта поради кумулативния ефект на рисковите фактори, като напреднала възраст, обездвиженост, травма, хирургия, бременност и затлъстяване. Подобни са и резултатите на Patrick и сътр. [163], които съобщават, че резултатът от D-димера не може да се използва за изключване или потвърждаване на ВТЕ. Докладваната чувствителност, специфичност, отрицателната прогностична стойност и положителна прогностична стойност на D-димера по отношение на окончателната диагноза, установена чрез КТПА белодробна ангиографията, е съответно 78%, 41%, 84% и 34%. В свое изследване Youssf и сътр. установяват чувствителност, специфичност и точност на D-димера спрямо окончателната диагноза с извършване на КТПА съответно в 90%, 37.5% и 76.6% [278]. Определената от тях чувствителност на D-димера за оценка на БЕ при ниска и междинна клинична вероятност е 100%, специфичността му е 37.5%, негативната предиктивна стойност е 100%, а позитивната предиктивна стойност е 67.7%. В изследването се съобщава и за 5

случая с недоказана БЕ при пациенти с междинна клинична вероятност и положителен D-димер [278]. Това се дължи на факта, че стойностите на D-димера са чувствителни, но неспецифични маркери за тромбоза, тъй като те биха могли да се повишат и от други клинични състояния [235]. При всички случаи с висока клинична вероятност (общо 12), Youssf и сътр. потвърждават БЕ с КТПА, като 10 от тях са и с положителен D-димер, а останалите 2 случая – с отрицателен. При висока клиничната вероятност съобщената от тях чувствителност е 83.3%, специфичност 100% и положителна предиктивна стойност – 100% [278]. Подобни стойности за чувствителност и специфичност на D-димера – 78.80%, респективно 84.20%, установяваме и от нашите резултати.

Rajan доказва, че положителният D-димер с количествен метод (ELISA) може да бъде използван за изключване на БЕ при ниска и умерена клинична вероятност, но не и при висока [187]. Други автори [78] показват, че при пациенти с висока клинична вероятност нормалните стойности на D-димера не могат да отхвърлят диагнозата, поради което трябва да бъдат игнорирани. В свое изследване Geersing и сътр. докладват, че при 422 пациенти с Wells score ≤ 4 наблюдаваните случаи на венозна тромбоемболия са при 21 пациенти (5%). При други 237 пациенти с резултат Wells score < 2 , наблюдаваните случаи на венозна тромбоемболия са били при 7 пациенти (3.0%) [81].

В изследване на Krup и сътр. 234 пациенти на средна възраст 51 години са проследени за период от три месеца, като докладваната честота на ВТЕ е 22% [131]. На всички участници в проучването е бил изследван D-димер, като при 100 от тях (43%) този показател е с нормални стойности < 0.5 mg/l. Част от пациентите (26% от случаите), освен с нормални стойности на D-димер < 0.5 mg/l, са били и с ниска клинична вероятност за БЕ. Те не са били подложени на по-нататъшни диагностични методи. За тримесечния период не е имало доказан случай на БЕ от тази група пациенти. Установеният тримесечен тромбоемболичен риск е 0% (95% CI, 0-6%). От участниците в проучването, които са били с нормален D-димер, един пациент е имал БЕ, доказана чрез белодробна ангио-

графия, при стойност на D-димера от 0.48 mg/l. Изчислената чувствителност на D-димера е 98% (95% CI, 90-100%), а отрицателната прогностична стойност е 99% (95% CI, 95-100%). Основната констатация на това проучване е, че комбинацията от ниска клинична вероятност и нормален D-димер може да изключи болестта в значителна част (26%) от пациентите със съмнение за БЕ. Този извод е потвърден в редица други проучвания, използващи белодробна сцинтиграфия и пулмоангиография [131].

Една от най-честите патофизиологични последици от БЕ е хипоксемията, въпреки че нормалното парциално артериално налягане на кислорода (PaO_2) не изключва БЕ [217]. Най-често срещаните механизми на хипоксемия са вентилационно-перфузионните несъответствия и образуването на шънтове [108].

Масивната БЕ може да доведе до намален сърдечен дебит и ниска сатурация в артериалната кръв. Ниското парциално налягане на кислорода, съчетано с нарушените вентилация и перфузия вследствие на БЕ, може да задълбочи хипоксемията [255].

В свое проучване Egermaier и сътр. оценяват безопасността и клиничната ползност на D-димера, парциалното налягане на кислорода в артериалната кръв и дихателната честота за изключване на БЕ. Те установяват, че най-добрата комбинация за категорично изключване на БЕ е отрицателният D-димер и парциално налягане на кислорода $PaO_2 > 80$ mm Hg, с чувствителност и отрицателна прогностична стойност от 100% [62]. Други автори считат, че КГА самостоятелно или в комбинация с други клинични променливи има много ограничена диагностична стойност при съмнение за БЕ [208].

Нашето изследване върху кръвногазовия анализ показва, че от общо изследваните 184 болни 125 са с хипоксемия. От всички потвърдени случаи на БЕ с някой от образните диагностични методи пСПЕКТ/КТ и/или КТПА – общо 131 пациенти, 100 болни (76.3%) са с хипоксемия, докато при 23.7% тя липсва. Това е в съответствие с данните, получени до момента. Подобни резултати са представени и в проучване на Youssf, който показва, че от 22 потвърдени случая на БЕ с КТПА, при 20 (91%) има хипоксемия,

докато при 2 (9%) липсва [278]. Тези резултати са подобни на резултатите и на други автори, отбелязващи, че хипоксемията е най-честото нарушение от кръвногазовия анализ в артериалната кръв. При 20% от случаите с БЕ, хипоксемията може да липсва [70].

От получените от нас резултати, както и от литературните данни на други автори, може да се приеме, че КГА има ограничена диагностична стойност при пациенти със съмнение за БЕ.

Подобно на изследванията на Egermauer и сътр. ние създадохме логистичен модел с използването на D-димер като самостоятелен фактор. Установената точност на предсказване е 89.7%. Същият резултат се постига и с модел, включващ два фактора – ДАН и РаО₂. По-висока точност на предсказване се постига при комбиниране на три фактора – ДАН, D-димер и РаО₂. В този случай точността на предсказване е 94.6%. Анализът на факторите ДН, D-димер и РаО₂ ги определя като предиктори за заболяването, които могат да бъдат използвани с точност 94.6%. Клиничен модел за прогнозиране на масивен товар на провокираната БЕ с използването на три променливи (D-димер, Wells score и ПН) е изработен от Стоева. Определената от нея чувствителност за модела е 77.5% [12].

Логистичният анализ дава възможност факторите да се подредят по сила на действие в определена последователност. Стойности на СЧ ≥ 83.5 увеличават вероятността да се касае за БЕ 5.667 пъти, при D-димер ≥ 0.31 вероятността да се касае за БЕ е повишена 19.81 пъти. Според получените от нас резултати стойности на ДАН ≤ 77.5 увеличават вероятността за БЕ 9.248 пъти, а стойности на ПН ≥ 36.5 я увеличават 4.183 пъти. Вероятността да се касае за БЕ се увеличава 10.312 пъти при стойности на РаО₂ ≤ 79.5 . Най-голяма вероятност има при D-димера, последвана от РаО₂, а най-малка има ПН.

В заключение следва да се изтъкне, че е възможно да се създадат математически формули на моделите и да се изчисли вероятността за БЕ при рискови пациенти. Това ще даде възможност с по-голяма вероятност да се постави първоначалната диагноза при приема на пациента в лечебното заведение.

Съществуват ограничен брой проспективни проучвания, използващи определянето на D-димер, оценката на клиничната вероятност или комбинация от двете. Нашите наблюдения от комбинацията между клиничната вероятност и D-димер са сравними с констатациите на тези проучвания и потвърждават необходимостта от посочената комбинация като задължителен компонент от диагностичния алгоритъм при пациенти със съмнение за БЕ. De Groot и сътр. [55] и Perrier и сътр. [165] са използвали комбинацията само при пациенти с несигурни резултати от перфузионно-вентилационната сцинтиграфия, докато в настоящото изследване комбинацията е използвана като първа стъпка в диагностичния алгоритъм. Това дава възможност да се насочи вниманието към преоценяване на необходимостта от извършване на диагностичните образни методи с цел пациентите да бъдат предпазени от допълнително лъчево натоварване.

В проучване на Perrier и сътр. върху 444 амбулаторни пациенти е изследван D-димерът като първа стъпка в диагностичния алгоритъм при съмнителни пациенти. Общо 159 пациенти (36%) са с нормални стойности на D-димер и този метод е използван като единствен тест за изключване на ВТЕ с негативна прогностична стойност 0% [167].

Обобщените резултати от нашите изследвания върху диагностичната стратегия за оценка на клиничната вероятност според скалата на Wells е следната: 52-ма пациенти (28.26%) са с нисък риск, 81 са с умерена клинична вероятност (44.02%) и 51 пациенти са с висока (27.72%). От пациентите с ниска клинична вероятност 33 (63.5%) са с повишени стойности на D-димера, докато 19 (36.5%) са с отрицателни стойности. При всички са извършени допълнителни диагностични изследвания – перфузионна СПЕКТ/КТ и/или КТПА. Важно е да се отбележи, че от пациентите, преценени като такива с нисък клиничен риск, които са и с отрицателен D-димер, БЕ е доказана в 6 от случаите при провеждане на перфузионна СПЕКТ/КТ.

В групата с умерен риск, включваща 81 пациенти, с положителен резултат от изследването на D-димера са 46 (56.79%) болни, а с отрицателен – 35 (43.21%). С потвърдена диагноза БЕ в

тази група са 60 болни (74.07%), докато при 21 (25.93%) диагнозата не се доказва. В групата с умерен риск при 3-ма пациенти резултатите от СПЕКТ/КТ са недиагностични, поради което е извършен КТПА. В два от случаите БЕ е отхвърлена, но при един пациент е установена инфаркт-пневмония.

В групата с висок риск, състояща се от 51 пациенти, с положителен D-димер са 36 пациенти (70.59%), а с отрицателен резултат са 15 (29.41%). БЕ се доказва при 47 болни (92.16%), а при 4 (7.84%) диагнозата не се потвърди. При един пациент се наблюдава недиагностичен резултат от пСПЕКТ/КТ, но при референтния метод КТПА той е с негативен резултат.

Анализът на достъпната литература и резултатите от нашите изследвания, базирани на доказателствата, показват, че комбинацията от ниска клинична вероятност, оценена по скалата на Wells, и нормалните стойности на D-димер е бърз, лесен, ефективен и надежден подход за изключване на БЕ. От друга страна, при пациентите с висока клинична вероятност, резултатът от D-димера не би трябвало да се взема предвид.

Публикуваните клинични насоки на Агенцията по лекарствата и храните на САЩ препоръчват използването на предшестваща оценка на вероятността в комбинация с изследване на D-димер като метод за изключване на БЕ [17]. Наличните данни, подкрепят използването на отрицателния D-димер при пациенти с ниска клинична вероятност за изключване на заболяването. Данните от Европейски проучвания предполагат, че тестването на D-димер също може да бъде от полза за пациенти с умерена клинична вероятност, но при тези с висока клинична вероятност данните са оскъдни [168].

Практиката за използване на D-димера като лимитиращ фактор при пациентите с нисък риск предполага, че той има висока диагностична стойност при тестваните. Използването на положителния или отрицателния му резултат според клиничната вероятност на пациента позволява категорично изключване на диагнозата при голям брой болни, включително тези с по-висок риск. Това би намалило броя на пациентите с нисък риск, които се подлагат на лъчево натоварване. Тази стратегия е оценена от Linkins и сътр.

[141]. В ретроспективен анализ те показват, че използването на три гранични стойности за D-димера според групите – ниска, умерена и висока клинична вероятност, вместо използването на една стойност (≥ 0.5 mg/l) може да увеличи специфичността му до 60%, без да компрометира неговата чувствителност (95%) или отрицателна му прогностична стойност ($> 98\%$). Подобна стратегия е анализирана ретроспективно и от Righini и сътр. [199], които демонстрират високата диагностична стойност на D-димера.

В свое проучване Kabrhel и сътр. разработват стандарт, използван в практиката на количествения резултат на D-димера в голяма представителна извадка от пациенти и определят дали ефективността на D-димера може да се увеличи чрез повишаване на стойностите на горната референтна граница според клиничната оценка. Те изследват количествено D-димер в комбинация с клиничната вероятност при 4357 пациенти с доказана БЕ, разпределени, както следва според клиничната вероятност – ниска при (74%), умерена (21%) и висока (4%). Те установяват за D-димер чувствителност 94% (95% CI, 91-97%), специфичност 58% (95% CI, 56-60%) и негативна предиктивна стойност от 99.5% (95% CI, 99,1-99.7%). При повишаване на горната граница общата чувствителност би била 88% (95% CI, 83-92%), специфичност 75% (95% CI, 74-76%) и негативна предиктивна стойност 99.1% (95% CI, 98.7-99.4%) [117]. Те подкрепят тезата за използването на настоящия стандарт на отрицателен D-димер за изключване на БЕ при пациенти с нисък риск. Техният анализ потвърждава слабото разпространение (3%) на БЕ при пациенти с нисък риск, оценен в САЩ. Анализи на европейски данни показват, че чувствителността на количествения D-димер може да бъде достатъчно висока, за да изключи диагнозата и при пациенти с умерена клинична вероятност [169]. Според Kabrhel и сътр. при пациентите с умерен риск разпространението на БЕ е $< 13\%$. Това дава основание да се приеме, че използването на количествения D-димер има отрицателен коефициент на вероятност 0.13 (в съответствие с други мета-анализи) [39]. Анализът на Kabrhel и сътр. предполага, че отрицателният D-димер, определен с количествен метод, може да изключи БЕ при пациенти с умерена клинична вероятност. Този резултат

е сравним с други критерийни стандарти, използвани за изключване на БЕ, включително и с проучването PROPEL-II [244]. В него при ниска клинична вероятност и отрицателен резултат от КТПА отрицателната предиктивна стойност е 96%. Това е най-голямото проспективно проучване до момента, което е направено в реалната клинична практика, и показва, че резултатът от D-димера може да бъде използван за изключване на БЕ при пациенти с междинна клинична вероятност [244].

Пациентите с ниска и умерена клинична вероятност съставляват по-голямата част от всички тествани пациенти [119]. Kabrhei и сътр. установяват, че при 3-6% от пациентите с висока клинична вероятност има повишени стойности на D-димера. Според техните данни D-димерът под праговата стойност има неприемливо ниско ниво на отрицателна предиктивна стойност (приблизително 90-92%). Това обяснява факта, че те не препоръчват използването на D-димер с цел изключване на диагнозата при пациенти с висока клинична вероятност [117].

В проучване на Wells и сътр. за тримесечен период са проследени 930 суспектни за БЕ пациенти. Авторите определят безопасността при използване на комбинацията за определяне на клиничната вероятност на база модифицираната скала на Wells score и количественото изследване на D-димер в спешно отделение с оглед намаляване на необходимостта от диагностични образни методи [268]. Първоначално е направена клинична оценка за вероятността за БЕ, след което е изследван D-димер. Пациентите с ниска вероятност и отрицателен резултат не са подлагани на допълнителни методи на изследване. При тях диагнозата е била изключена. Всички останали пациенти са подложени на вентилационно-перфузионна сцинтиграфия. При недиагностичен резултат е направена пулмоангиография за потвърждаване или изключване на диагнозата. Според резултатите от определянето на клиничната вероятност по Wells score с ниска вероятност са 527 пациенти (57%), умерена – 339 (36%), и висока – 64 (7%). Диагностицирана БЕ има при 7 пациенти (1.3%) с ниска клинична вероятност, 55 (12.5%) с умерена клинична вероятност и 24 (40.6%) с

висока клинична вероятност [268]. Wells и сътр. съобщават, че само един пациент от изследваните 437 с отрицателен D-димер и ниска клинична вероятност е получил БЕ по време на проследяването. Определената отрицателна прогностична стойност за комбинираната стратегия за използване на клиничния модел с изследване на D-димер е 99.5% (95% CI, 99.1-100%) [268]. Изводът от проучването е, че БЕ може да бъде диагностицирана или изключена безопасно на базата на комбинацията между предшестващата клинична вероятност и резултата от D-димера с цел намаляване на необходимостта от образни методи. В периода на проследяване не са били регистрирани рецидив или смъртен случай от емболия. Освен това проучването показва, че клиничният модел може да се приложи в условия на спешност, за да се категоризират точно пациентите спрямо вероятността за БЕ и резултата от D-димера. 93% от пациентите са с поставена или изключена диагноза БЕ в рамките на 24 часа.

Потвърждаването или отхвърлянето на диагнозата БЕ е основен проблем. Златният стандарт – пулмоангиографията, е инвазивен, ограничен и скъп метод с потенциални рискове [236]. Вентилационно-перфузионната сцинтиграфия обаче дава окончателна диагноза в по-малко от 40% от случаите [27, 174]. Тези ограничения обясняват защо клиницистите се стремят да прецизират използването на диагностичните тестове [221]. Когато пациентите са с недиагностичен резултат от вентилационно-перфузионната сцинтиграфия, е необходимо извършване на допълнителни тестове. До момента са валидирани два метода за диагностика на БЕ – пулмоангиография и КТПА. Тяхното използване обаче се ограничава от факта, че те трябва да бъдат извършени максимално бързо.

Определянето на клиничната вероятност с последващо изследване на D-димер е безопасна стратегия, която намалява необходимостта от образни методи при 53% от пациентите. Само 16% от пациентите с умерена и 25% от тези с висока вероятност от белодробна емболия биха се нуждаели от допълнителни образни методи [268].

В заключение, такава диагностична стратегия би била рационална за доболничната помощ, тъй като може да помогне за

правилното насочване на нуждаещите се пациенти към лечебни заведения. Посочените методи са лесни за използване, а D-димерните тестове осигуряват резултати в рамките на минути и са на разположение във всички клинични лаборатории.

Един от важните рискови фактори за възникването на БЕ е затлъстяването. Още от 1927 г. се предполага, а впоследствие и редица изследвания са показали наличието на повишен риск за дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия при жените с обезитет [13, 90, 91]. При мъжете литературните данни са по-малко убедителни.

Затлъстяването е основен проблем за общественото здраве не само в САЩ, но и бързо се превръща в глобална заплаха [179]. Известно е, че то е рисков фактор за редица заболявания, в т.ч. и за БЕ. Затлъстяването също може да повлияе на вече съществуващи усложнения или да доведе до множество нови, включително исхемична болест на сърцето (ИБС), захарен диабет тип 2, артериална хипертония, мозъчен инсулт, сърдечна недостатъчност, синдром на обструктивна сънна апнея, стомашно-чревни разстройства, депресия, злокачествени заболявания [116, 156, 219]. В настоящата работа ние разглеждаме и връзката между затлъстяването и БЕ. От общо изследвани 184 пациенти, 144 са с ИТМ ≥ 25 . От тях 64 (44%) са мъже, а 80 (56%) – жени. В допълнение 72-ма от пациентите са с обезитет (ИТМ ≥ 30) – 39 (54.2%) жени и 33 (45.8%) мъже.

Друг рисков фактор за развитието на БЕ е ДВТ, която започва с образуването на кръвен съсирек в дълбоките вени обикновено в краката или таза. БЕ се появява, когато съсирекът се отдели и достигне до клоновете на белодробните артерии, като може да доведе до смърт. Развитието на постфлебичен синдром (ПФС) е често срещано медицинско усложнение на ДВТ [121], докато хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТБХ) може да възникне след БЕ [127]. ХТБХ се инициира от запушването на белодробните артерии с тромби, които могат да доведат до сърдечна недостатъчност и смърт, ако не се лекуват [104].

Честотата на ВТЕ варира в широки граници при различните раси и нараства с възрастта и броя на хоспитализациите. Анализът на данни в Калифорния показва, че общата годишна честота на

ВТЕ на 100 000 възрастни е 141 за афроамериканците, 104 за бялата раса, 55 за испанци и 21 за азиатци [272]. Установено е, че афроамериканците са с най-висок процент заболяемост от ВТЕ, както и със значително по-висока смъртност в резултат от БЕ [222, 238]. Според Stein честотата на БЕ сред пациентите на възраст над 70 години е над 4 пъти по-голяма от тази при пациенти на възраст под 50 години [237]. Този автор съобщава също, че хоспитализираните пациенти и наскоро дехоспитализираните имат забележимо по-висок риск за ВТЕ. За разлика от спонтанната ВТЕ, възникваща при липса на известни провокиращи фактори, ВТЕ, свързани с хоспитализация, вероятно се провокират от множество рискови фактори, включително обездвижване, хирургия, травма, раждане, сърдечно-съдов или мозъчен инцидент, инфекция или злокачествени новообразувания [243].

Затлъстяването, подобно на тютюнопушенето и артериалната хипертония, е придобит рисков фактор и независим предиктор на непровокираната белодробна емболия. В проучване в Обединеното кралство е установена съвкупност от рискови фактори, свързани с по-висок венозен тромбоемболичен риск – напреднала възраст, тютюнопушене и по-висок ИТМ [94]. Този индекс е силно свързан с ВТЕ, като основно значение се отдава на по-голямата обиколка на талията [100]. Както затлъстяването, така и недохранването, са рискови фактори, свързани с ВТЕ при критично болни пациенти, като поднорменото тегло се свързва с по-висока смъртност [195]. Затлъстяването е свързано не само с повишен риск от ВТЕ, но и с рецидиви. Повишеният риск при пациентите със затлъстяване отчасти може да се дължи на хроничното възпалително състояние с повишена резистентност към активирания протеин С.

Пациентите с БЕ и екстремно затлъстяване представляват специфична група по отношение на клиничната картина, диагнозата, лечението и прогнозата. Keller и сътр. анализират 345 831 хоспитализирани възрастни пациенти от германската база данни с диагностицирана остра БЕ. Те установяват, че 8.6% (29 817) са със затлъстяване и 0.5% (1675) са с поднормено тегло. Общата бол-

нична смъртност е 14.8% (51 226 пациенти). Пациентите са разделени по възраст, пол, съпътстващи заболявания и реперфузионна терапия. Данните на тези автори показват, че по-висока преживяемост има при I степен (ИТМ, 30-34 kg/m²) и II степен на затлъстяване (ИТМ, 35-39 kg/m²) спрямо пациентите с обезитет III степен [126].

Съществуват алтернативни антропометрични измервания, които отразяват разпределението на телесните мазнини. Те се считат за по-добри предиктори за определени заболявания [32, 52]. Обиколката на талията, отношение на талия към ханш, както и отношение талия към височина, които дефинират централното затлъстяване, са свързани по-силно с развитието на сърдечно-съдови заболявания, отколкото ИТМ [52].

В метаанализ на едно кохортно и 8 контролни проучвания, включващи общо 8125 пациенти с доказани ВТЕ и контролна група от 23 272 пациенти се установява, че вероятността от първи епизод на спонтанна ВТЕ сред хората, които са със затлъстяване, е два пъти повече, отколкото при тези с нормален ИТМ (OR 2.33; 95% CI) [15].

Увеличаването на ИТМ над нормалната стойност е свързано с нарастващ риск от ВТЕ [117]. Проспективно кохортно проучване от 87 226 жени при изследване на здравето на медицинските сестри показва, че относителният риск от непровокирана БЕ, която не е свързана с предшестваща хирургия, травма или онкологично заболяване нараства с около 8% за 1 kg/m² увеличение на ИТМ. Този риск е шест пъти по-голям при пациенти с ИТМ ≥ 35 kg/m² ($p < 0.001$) [117]. В друго проспективно датско проучване, включващо 29 340 жени и 26 674 мъже, Severinsen и сътр. установяват, че вероятността за развитие на ВТЕ при жени с ИТМ от 23.7-26.3 нараства 1.45 пъти, при тези с ИТМ 26.3-29.9 нараства с 1.81 пъти, докато при ИТМ > 29.9 , вероятността нараства 2.82 пъти. При мъжете с ИТМ 24.4-26.8 вероятността нараства с 0.98 пъти, а при ИТМ 26.8- 29.4 е увеличена 1.32 пъти. При мъже с ИТМ > 29.4 вероятността да се касае за ВТЕ нараства 1.72 пъти. И при двете изследвани групи резултатите са получени след коригиране на възрастта, физическата активност, пушенето, ръста, холестерола,

наличие на хипертония, захарен диабет и използване на хормонозаместителна терапия. Данните показват, че рискът от ВТЕ се увеличава с нарастване на ИТМ при хората, които са с наднормено тегло или затлъстяване [232]. Finkelstein и сътр. [76] прогнозира, че до 2030 г. ще се увеличи честотата на затлъстяване с 33% и на тежко затлъстяване със 130%. Тази положителна връзка между увеличаването на ИТМ и нарастващия риск от ВТЕ предвещава паралелно покачване на честотата на ВТЕ с нарастващите нива на затлъстяване.

Редица проучвания разглеждат връзката между затлъстяването и рецидивиращата ВТЕ. Eichinger и сътр. проследяват 1107 пациенти средно 46 месеца след прекратяване на антикоагулантна терапия за първи спонтанен епизод на ВТЕ. Те откриват, че честотата на повтарящи се ВТЕ е 9.3% сред пациенти с нормален ИТМ и 17.5% сред пациентите със затлъстяване [63]. В проспективно 28-месечно проучване с 583 пациенти с първи инцидент на непровокирана ВТЕ Olie и сътр. намират, че затлъстяването е свързано с повишен риск от повтарящи се ВТЕ (OR 2.8; 95% CI) [33]. Обратно на предходните автори, в проучване, състоящо се от 1006 пациенти с анамнеза за ВТЕ, Linnemann и сътр. не установяват връзка между затлъстяването и риска от рецидивиращи ВТЕ [142].

Eichinger изследва ефектите на установените сърдечно-съдови рискови фактори върху риска от повтарящи се ВТЕ [63]. Той предполага, че провокиращите рискови фактори като напр. тромбофилия, онкологично заболяване, възпаление, хормонална терапия и хирургия биха могли да маскират ефекта на затлъстяването върху рецидивиращите ВТЕ.

ВТЕ е резултат от сложното взаимодействие както на генетични, така и на фактори на околната среда, повлияващи коагулацията, възпалителния прокагулант, антикоагуланта и фибринолитичната система, водещи до повишена съсирваемост, намалена фибринолиза или и двете. С други думи, ВТЕ е многофакторно хронично заболяване, което най-често включва два или повече рискови фактора. Въпреки че затлъстяването крие умерен риск за ВТЕ [261], при взаимодействие с други рискови фактори значително нараства вероятността за развитие или рецидив на ВТЕ.

Затлъстяването (особено I и II ст.) не оказва голямо влияние върху болничната смъртност при пациенти с остра БЕ [65]. В проспективно обсервационно проучване в цял свят на Глобалния антикоагулантен регистър, средният ИТМ е бил 27.3 kg/m^2 (в диапазона $24.1\text{-}31.4 \text{ kg/m}^2$), като 32.3% от пациентите са класифицирани със затлъстяване ($\text{ИТМ} > 30 \text{ kg/m}^2$) [16]. Рискът от смърт в резултат на БЕ при пациенти над 40-годишна възраст е по-нисък при обезитет I ст. или II ст. спрямо затлъстяване III степен. Вероятно това се дължи на по-добрия метаболизъм, както и на по-малкия брой хронични заболявания при тези пациенти [265].

В нашето проучване от общо 144 болни с $\text{ИТМ} \geq 25$ посредством образните методи на изследване КТПА и/или пСПЕКТ/КТ, БЕ се доказва при 102-ма пациенти (70.8%) – 46 мъже (44.1%) и 56 жени (54.9%). При пациентите с $\text{ИТМ} \geq 30$ БЕ се доказва при 49 (68.1%), като 19 от тях са мъже (38.7%), а 30 са жени (61.3%). Повисоката честота на БЕ при пациенти с наднормено тегло или обезитет доказват ролята на ИТМ, особено в комбинация с други рискови фактори, за развитието на емболични инциденти.

Веепен и сътр. в свое проучване показват, че прогностичните характеристики на БЕ, доказана чрез КТПА, са свързани с ИТМ, като с най-висок риск за БЕ са тези с екстремно затлъстяване. $\text{ИТМ} \geq 40$ влияе върху рецидивите, смъртността и е свързан с неблагоприятна прогноза, въпреки че установените зависимости са без статистическа значимост. Проучването на Веепен и сътр. подчертава важността на оценката на ИТМ като прогностичен показател при диагностициране и лечение на пациенти с БЕ. Общите демографски данни на пациентите като ръст и тегло са лесно достъпни, без никакви разходи, и лесно могат да бъдат използвани в ежедневната клинична практика [28].

Различни ИТМ са докладвани при много патологични и физиологични състояния, като сърдечно-съдови и респираторни заболявания, мозъчен инцидент и онкологични заболявания [29]. Нашите констатации показват, че определянето на ИТМ трябва да се включи към моделите с прогностични показатели при пациенти с БЕ. С най-нисък риск за развитие или последващ рецидив на БЕ са пациентите с нормално телесно тегло, а по-висока честота се

наблюдава в групата пациенти с обезитет. ИТМ е свързан с десно-камерно обременяване и е важен прогностичен белег за клиничното протичане и изхода от заболяването. Съществуват и други проучвания, които изследват връзката между БЕ и ИТМ и нейната прогностична стойност. При пациентите със затлъстяване се наблюдават нарушения в сърдечната структура и функция, свързани предимно с нейната морфология [176]. Тези промени могат да бъдат предизвикани от повишеното натоварване на дясната камера с последващо увеличение на кръвния обем или директни миокардни увреждания, свързани със затлъстяването [45].

Връзката между рецидиви на ВТЕ и затлъстяване е разгледана в няколко статии, които обаче са с противоречиви резултати. В някои от тях не се установява връзка между затлъстяването и риска от рецидив на ВТЕ [263], докато в други се открива по-висок риск от рецидив при пациенти с по-висок ИТМ [180].

Нашата констатация е в потвърждение на тенденцията за увеличение на броя на хоспитализираните пациенти със затлъстяване. В голямо кохортно проучване в Австралия се съобщава за увеличен риск от хоспитализация за широк диапазон от сърдечно-съдови заболявания с нарастването на ИТМ. За БЕ според възрастта и пола относителният риск е 1.39 (95% CI, 1.25-1.55) в сравнение с нормалния ИТМ [115]. Съществуват сложни взаимоотношения между показателите на телесната маса, метаболитната функция и сърдечно-съдовия риск. Вероятно съставът на съсиреците при хора със затлъстяване е различен от този при хора с нормално тегло [57]. Предполага се, че тези съсиреци могат да станат по-устойчиви на фибринолиза, тъй като са с по-високи нива на фибриноген, съществува полицитемия и други хематологични промени, свързани със затлъстяването [62]. Нашето наблюдение, е че пациентите с по-високи стойности на ИТМ са предразположени към тромбобразуване в главните и сегментните клонове на белодробните артерии, което също би могло да бъде отражение на по-високия тромботичен риск при затлъстяване.

В заключение, затлъстяването остава рисков фактор за ВТЕ в световен мащаб и е свързано с увеличена заболяемост и смъртност.

В редица проучвания се определя честотата на носителство на някои генетични дефекти, свързани с увеличен риск от БЕ. Позитивната фамилна анамнеза за ВТЕ като рисков фактор предполага наличието на генетични фактори, обуславящи това състояние [151]. В литературата се съобщава за генетични фактори, свързани с по-голям риск, като основно значение имат фактор V Leiden, протромбиновият ген (FII) G20210A, някои кръвни групи с изключение на кръвна група 0, сърповидноклетъчна анемия и таласемия [146]. Сред тези наследствени рискови фактори най-чести са фактор V Leiden и фактор II G20210A мутацията [69]. Въпреки това честотата на ВТЕ сред пациентите, притежаващи тези мутации, са силно променливи, което предполага, че има и други фактори, участващи в патогенезата на ВТЕ. В контролирано проспективно проучване с включени 732 пациенти с непровокирана ВТЕ и 732 участници без ВТЕ, които са съпоставени по възраст, пол, рисков фактор за ВТЕ – операция, травма, бременност, раждане през последните 3 месеца и онкологично заболяване, Delluc и сътр. докладват, че мутацията на протромбиновия ген (FII G20210A) взаимодейства със затлъстяването и увеличава риска от ВТЕ [57]. Въпреки това при връзката между фактор V Leiden и нарастваща ИТМ липсва статистическа значимост [57]. Подобни констатации са докладвани и от Severinsen и сътр., които са анализирали ефектите на мутациите фактор V Leiden и протромбиновия ген върху риска от ВТЕ сред кохорта от 1803 индивиди, избрани на случаен принцип от датската база данни [231]. Рискът за ВТЕ е увеличен 5.27 за пациенти с фактор V Leiden и затлъстяване и 2.63 – при фактор V Leiden и нормален ИТМ в сравнение с пациентите без фактор V Leiden, които са и с нормален ИТМ [231].

Най-разпространената тромбофилия е мутацията фактор V Leiden. Нормално хемостазеологичният фактор V (проакцелерин) заедно с фактор X превръщат протромбина в тромбин с последващо образуване на фибриноген. Този процес се блокира от естествения антикоагулант протеин С. Мутиралият фактор V е резистентен към активността на протеин, което повишава риска от венозни тромбози.

Носителството на мутацията фактор V Leiden в България е високо, което означава, че тя е рисков фактор за развитие на венозни тромбози сред българската популация. Викентиева и сътр. в свое проучване при пациенти с БЕ, установяват честота на фактор V Leiden 7.84% [6].

Съобщаваната честота за мутация на фактор V Leiden е от 20% до 50% от хората с първична БЕ, което го прави най-честата причина за наследствена тромбофилия. Относителният риск за ДВТ е повишен седемкратно при тези, които са хетерозиготни за мутацията на фактор V Leiden. При индивиди с хомозиготно носителство рискът се увеличава 80 пъти. Освен това при хомозиготни пациенти ДВТ се развива в по-млада възраст, отколкото при тези, които са хетерозиготни. За хомозиготен носител с мутацията на протромбиновия ген с БЕ докладва в своето проучване Стоева. Този случай е и първият доказан хомозигот за тази мутация в Балканския регион [12].

При жени, хетерозиготни носителки на мутацията на фактор V Leiden и приемащи контрацептиви, рискът за развитие на БЕ е 30 пъти по-висок спрямо тези с нормален тип [113]. Тази мутация е свързвана и с много усложнения по време на бременността – прееклампсия, спонтанни аборти, забавено развитие на плода. Установено е, че хетерозиготни носителки на мутацията на фактор V Leiden например имат 2-3 пъти увеличен риск от усложнена бременност [254].

Критериите за предполагаеми генетични дефекти включват анамнеза за тромбоза или усложнения по време на бременността със загуба на плода (и/или и двете).

В нашето проучване е определена честотата на вродените и придобити тромбофилии в изследвания пакет, като с най-висок процент (43.4%) е мутацията в гена на фактор V Leiden, последван от антифосфолипидния синдром (26.1%) и мутация в гена за метилтетрахидрофолат редуктаза (21.7%). Най-ниска е честотата на мутацията на протромбиновия ген и инхибитора на тъканния плазминогенен активатор (4.4%). При трима от пациентите с тромбофилия (13%) с установена мутация на метилен тетраhydroфолат

редуктаза е установена едновременно БЕ и ДВТ, което подкрепя данните за по-голяма честота на развитие на ВТЕ.

Честотата на АФС в общата популация не е известна [9]. Според проучване на Servera и сътр. честотата на двете основни форми е 53.1% за първичен, 36.2% – свързан със СЛЕ, 5% – лупусно-свързани синдроми и 5.9% – АФС, свързан с други заболявания [44].

Епидемиологични данни подкрепят връзката между наличието на тези антифосфолипидни антитела и тромбоза. Съществува висок риск от развитието на тромбоза, свързан с наличието на лупусни антитела (LA) и висок титър от клас IgG на антикардиолипинови антитела. В голямо контролирано проучване на Leiden за тромбофилия, базирано на случайно подбрани пациенти с първи епизод на венозна тромбоза, се открива 3.6 пъти повишен риск от дълбока венозна тромбоза при индивиди, положителни за LA. При пациенти, които са положителни за LA и за антипротромбин или анти- $\beta 2$ -гликопротеин-1 антитела, има приблизително 10-кратно повишен риск за ВЕ.

Рискът от ВТЕ е почти пет пъти по-висок при пациенти, носещи мутация на протромбиновия ген, които са със затлъстяване, отколкото сред тези с мутация, които са с нормално тегло [231]. Тези констатации са в съответствие с тези на Delluc и сътр., което предполага, че затлъстяването може да взаимодейства с фактор II (протромбиновия ген) – но не и с фактор V Leiden, свързани с риска от ВТЕ [57, 231].

Понастоящем белодробната емболия се счита за сериозно и животозастрашаващо състояние, при което ранната диагностика и лечение значително намаляват заболяемостта и смъртността. Ето защо Европейското дружество по кардиология заедно с Европейското респираторно дружество препоръчват компютър-томографската пулмоангиография за диагностициране на остра БЕ, докато Европейската асоциация по нуклеарна медицина препоръчва използването на вентилационна/перфузионна еднофотонна емисионна компютърна томография (СПЕКТ V/Q). Експертите са категорични, че изследването на D-димер е задължително за изключване на БЕ в случаите с ниска клинична вероятност.

В литературата има сравнително малко проучвания, сравняващи пряко двата образни метода – перфузионна СПЕКТ/КТ с КТПА, с акцент върху V/Q СПЕКТ/КТ.

В ретроспективно проучване Montecalvo и сътр. Анализират диагностичната стойност на V/Q СПЕКТ/КТ, КТПА и резултата от D-димер за всеки един метод поотделно или в комбинация за период от 5 години. Те изследват общо 247 пациенти на средна възраст 58.9 год. (от 34 до 94 г.). Пациентите са изследвани с V/Q СПЕКТ/КТ и КТПА в рамките на 1-7 дни. При сравнение между V/Q СПЕКТ/КТ с КТПА докладваната чувствителност е 85%, съответно 67%, специфичността е 69%, съответно 96% при $p < 0.0001$, а позитивната предиктивна стойност е 54%, респ. 89% при $p < 0.0001$, без значима разлика в точността и негативната предиктивна стойност между двете изследвания. D-димерът показва чувствителност от 67% и специфичност от 9% с отрицателна предиктивна стойност 89%. При сравняването на V/Q СПЕКТ/КТ спрямо комбинацията (V/Q СПЕКТ/КТ и КТПА) чувствителността се повишава от 0.84 на 0.96, ($p = 0.03$), но без значима разлика в специфичността, точността, негативната предиктивна стойност и позитивната предиктивна стойност. При сравнението между КТПА спрямо комбинацията (V/Q СПЕКТ/КТ и КТПА) чувствителността е 0.65 срещу 0.95 ($p = 0.001$) и специфичността е 0.96 срещу 0.71 ($p < 0.002$). Докато чувствителността се подобрява осезаемо няма значителна разлика в точността, негативната предиктивна стойност и позитивната предиктивна стойност [99, 155].

Заклучението на Montecalvo и сътр. е, че КТПА, както и V/Q СПЕКТ/КТ са двата основни метода за диагностициране на БЕ. При пациенти с високо клинично съмнение V/Q СПЕКТ/КТ е силно чувствителен, докато КТПА демонстрира висока специфичност. По-голямата част от фалшивоотрицателните резултати от КТПА се дължат на лоша болусна инжекция или движение на пациента. При V/Q СПЕКТ/КТ фалшивоотрицателните резултати са вследствие на заболяване на белодробния паренхим. Ето защо при недиагностичен резултат от СПЕКТ/КТ се препоръчват комбинирани изследвания с двата метода [155].

В проучване на Mazurek и сътр. е оценена ефективността на метода перфузионна СПЕКТ/КТ за диагностицирането на БЕ и е сравнена перфузионната СПЕКТ/КТ спрямо планарната перфузионна сцинтиграфия и перфузионната СПЕКТ без КТ. В изследваната група са включени 84 пациенти със съмнение за БЕ. На всички тях е направена планарна перфузионна сцинтиграфия, СПЕКТ и СПЕКТ/КТ сканиране с 6-месечен период на проследяване. БЕ се приема при наличие на най-малко 1 сегментен или 2 субсегментни перфузионни дефекта без паренхимни аномалии от компютърната томография. БЕ се изключва при нормална перфузия на съдовете или при перфузионни дефекти от наличие на белодробни паренхимни заболявания, които не съответстват на нормалното разпределение на белодробното съдово русло. Диагнозата е потвърдена при 26 пациенти (31%). Съобщаваната чувствителност и специфичност на всеки метод са следните: за перфузионната сцинтиграфия са съответно 73% и 43%, за перфузионната СПЕКТ без КТ са 88%, респ. 47%, и за комбинирания метод перфузионна СПЕКТ/КТ са 100% и 83% [147]. Перфузионната СПЕКТ/КТ е със значително по-висока диагностична точност от планарната перфузионна сцинтиграфия и перфузионната СПЕКТ без КТ. Авторът заключава, че хибридният метод перфузионна СПЕКТ/КТ, има висока диагностична ефективност при диагностицирането на БЕ. Белодробната перфузионна сцинтиграфия, извършена с хибридният СПЕКТ/КТ, има значително по-висока чувствителност и специфичност, отколкото сканирането, извършено с планарната или самостоятелната СПЕКТ техника [147].

Подобно проучване е направено и от Lu и сътр., за да се оцени дали томографското изобразяване подобрява диагностичната точност на процедурата СПЕКТ. Те сравняват перфузионните СПЕКТ с вентилационно-перфузионна сцинтиграфия при пациенти с висок риск за БЕ. Участниците в проучването са били подложени както на перфузионна СПЕКТ/КТ, така и на планарна вентилационно-перфузионна сцинтиграфия. Всички сканирания са прегледани ретроспективно от четирима независими експерти. Планарните сканирания са разчетени според критериите на проспек-

тивното изследване за белодробна емболия (PIOPED) II и проспективно изследване за белодробна емболия (PISA-PED). При перфузионната СПЕКТ/КТ всеки клиновиден периферен дефект в перфузията, заемащ 50% от сегмента без съответстващо белодробно паренхимно или плеврално заболяване, показва БЕ. Окончателната диагноза е установена с комбинирания референтен стандарт, включващ ЕКГ, ултразвук на вените на долните крайници, нива на D-димер, КТПА и клинично проследяване в продължение на най-малко 3 месеца. В това проучване са включени 106 пациенти със среден сбор по скалата на Wells 4.4. На 22-ма пациенти е поставена окончателна диагноза БЕ, докато при 84 пациенти диагнозата е отхвърлена. Съобщаваната чувствителност и специфичност са съответно 50% и 98% за планарната вентилационно-перфузионна сцинтиграфия според критериите на PIOPED II и съответно 91% и 94% при перфузионната СПЕКТ/КТ. Седемдесет и шест от пациентите са имали допълнителни съответни находки от КТ при хибридният метод перфузионна СПЕКТ/КТ. Тяхното заключение е, че неконтрастната перфузионна СПЕКТ/КТ има по-висока точност от планарната вентилационно-перфузионна сцинтиграфия въз основа на критериите PIOPED II при пациенти с висок риск за БЕ [143].

Точността на вентилационно-перфузионната СПЕКТ (V/Q СПЕКТ), както и на V/Q СПЕКТ в комбинация с ниска доза КТ са оценени в две проучвания. В проспективно проучване едновременно са сравнявани V/Q СПЕКТ, V/Q СПЕКТ/КТ и КТПА при 6-месечно проследяване на пациентите [99]. V/Q СПЕКТ и V/Q СПЕКТ/КТ имат чувствителност 97%, докато V/Q СПЕКТ/КТ и КТПА са с най-висока специфичност (100%). V/Q СПЕКТ/КТ показва най-висока точност – 99 %.

Според Gutte и сътр. при самостоятелното използване на V/Q СПЕКТ, от 81 случая 4 са неубедителни, което води до недиагностична стойност от 5%. За перфузионния СПЕКТ с ниска доза КТ недиагностичната честота е 17%. За изследванията КТПА, белодробната ангиография и V/Q СПЕКТ в комбинация с ниска доза КТ авторите не са установили недиагностични резултати, т.е.

диагностичната стойност е 100% [99]. Докладваната от тях чувствителност и специфичност за V/Q СПЕКТ са съответно 97% и 88%. При добавяне на нискодозова КТ чувствителността се запазва 97%, но специфичността се увеличава до 100%. Те съобщават за чувствителност на КТПА 68% и 100% специфичност. Перфузионната СПЕКТ/КТ според Gutte и сътр. има чувствителност 93% и специфичност 51% [99]. Тези автори доказват, че добавянето на нискодозова КТ към V/Q СПЕКТ повишава специфичността от 88% на 100% и намалява фалшивоположителните резултати от 18% на 0%, без да се засяга чувствителността (97%). Нискодозовата КТ подобрява разчитането на резултатите и намалява неубедителните от 5% до 0%. Подобряването на специфичността се дължи основно на нискодозовата КТ, предоставяща обяснения за налични фини перфузионни дефекти като малки интерлобарни фисури, парасептален емфизем, плеврален излив или ателектаза, която би се разчела на СПЕКТ като пневмония. Нискодозовата КТ, комбинирана с перфузионна СПЕКТ, има специфичност 51%, положителна прогностична стойност 57% и недиагностична честота 17%, докато чувствителността и отрицателната прогностична стойност са над 90% [99].

Blachere и сътр. в свое проучване върху 216 пациенти, изследвани с КТПА и V/Q сканиране за КТПА, съобщават чувствителност 94.1%, специфичност 93.6%, PPV 95.5%, NPV 96.2%, докато за V/Q сканирането стойностите са следните: 80.8%, 73.8%, 82% и 75.9% [30].

Ling и сътр. извършват V/Q СПЕКТ/КТ на 106 пациенти с цел определяне на диагностичната стойност на хибридният метод спрямо КТПА за БЕ, включващ 6-месечно проследяване. КТПА е използвана само при няколко пациенти с нормални резултати от V/Q, но с високо клинично подозрение [140]. БЕ е диагностицирана при 26% от пациентите, като 2% от тях са с фалшивоотрицателен резултат от V/Q СПЕКТ/КТ. Отрицателната прогностична стойност на V/Q СПЕКТ е 97%. От нискодозовата КТ са открити аномалии, корелиращи с резултатите от V/Q СПЕКТ, предполагащи алтернативни диагнози в случаите, когато не е намерена БЕ. При 41% от случаите нискодозовата КТ е открила нарушения,

докато при 27% от всички изследвани е показала други патологични промени, които биха могли да обяснят симптомите, като например пневмония, белодробен оток или ОРДС, съответстващи на КТПА. Извършването на нискодозова КТ позволява корекция на данните от СПЕКТ [47].

Броят на директните сравнения между V/Q СПЕКТ и КТПА са ограничени [99, 150]. Съответствието между двата метода е 95% [150]. СПЕКТ е с по-висока чувствителност, докато КТПА има по-висока специфичност, а точността е еднакво висока за двата метода [99, 189]. Комбинацията от V/Q SPECT с нискодозова КТ може да бъде дори по-точна от V/Q СПЕКТ или КТПА, но за доказването на това твърдение са необходими повече изследвания.

В настоящото проучване са определени диагностичната стойност на образните методи перфузионна СПЕКТ/КТ и КТПА самостоятелно и/или в комбинация при пациенти, суспектни за БЕ. Получените от нас резултати показват, че перфузионната СПЕКТ/КТ има по-висока чувствителност – 82.9%, спрямо тази на КТПА – 58.2%, но по-ниска специфичност – 64.7%, срещу 90% за КТПА. Тук следва да се подчертае, че ние за първи път в България проучваме диагностичната стойност на перфузионната СПЕКТ/КТ, като са анализирани основно четири групи пациенти – *с висока клинична вероятност с положителен резултат* (истински положителни случаи); *с ниска клинична вероятност и положителен резултат* (фалшивоположителни случаи), *с висока клинична вероятност и отрицателен резултат* (фалшивоотрицателни случаи); *с ниска клинична вероятност и отрицателен резултат* (истински отрицателни случаи). Резултатите от нашето проучване доказват, че точността на перфузионната СПЕКТ/КТ е 80.8% при положителна прогностична стойност 94.7%, респ. спрямо тази на КТПА 61.8% и също висока положителна прогностична стойност – 97.9%. Ние установяваме, че методът пСПЕКТ/КТ има висока диагностична стойност както за доказване на сегментната, така и на субсегментната форма на БЕ, като по-висока е неговата стойност за доказване на периферните малки белодробни емболии.

Според проучването P10PED II, изучаващо диагностичната стойност на КТПА като референтен метод за потвърждаване на диагнозата БЕ, установената чувствителност на КТПА е 83% [244]. Нашите резултати показват значително по-ниска чувствителност – 58.2%, наподобяваща резултатите на Gutte и сътр. – 68% за КТПА. Вероятно разликата се дължи на техническото изпълнение на самото изследване, при което определящи фактори са характеристиките на групите пациенти, при които е правено изследването.

Според най-често използваната класификация на Коен в зависимост от КАРРА коефициента степента на сходство варира от отрицателна до много добро съответствие. Нашите резултати доказват умерено съответствие на двата теста – КТПА и перфузионна СПЕКТ/КТ. Това дава възможност за изготвяне на диагностичен алгоритъм с използване на перфузионна СПЕКТ/КТ вместо досега използвания „златен стандарт“ КТПА, свързан с по-високото лъчево натоварване и по-голям брой противопоказания. Доколкото ни е известно, в литературата няма данни за използването и сравняването на КАРРА и РАВАК коефициентите за определяне степента на съответствие на двата използвани метода за диагностика на БЕ.

Перфузионната СПЕКТ/КТ се извършва във всички отделения по нуклеарна медицина, но за планови изследвания. Методът не е подходящ в условия на спешност. Ако БЕ е отхвърлена като възможна, пСПЕКТ/КТ може да предостави алтернативна диагноза. Той е лесно изпълним и може да бъде прилаган при почти всички пациенти, тъй като няма абсолютни противопоказания. КТПА може да бъде използвана за поставяне на бърза диагноза в условия на спешност, като също така би била полезна в диференциалнодиагностичен план. КТПА не може да бъде извършена при около 10-30% от пациентите поради противопоказания, вкл. бъбречна недостатъчност или алергия, както и поради голямото лъчево натоварване.

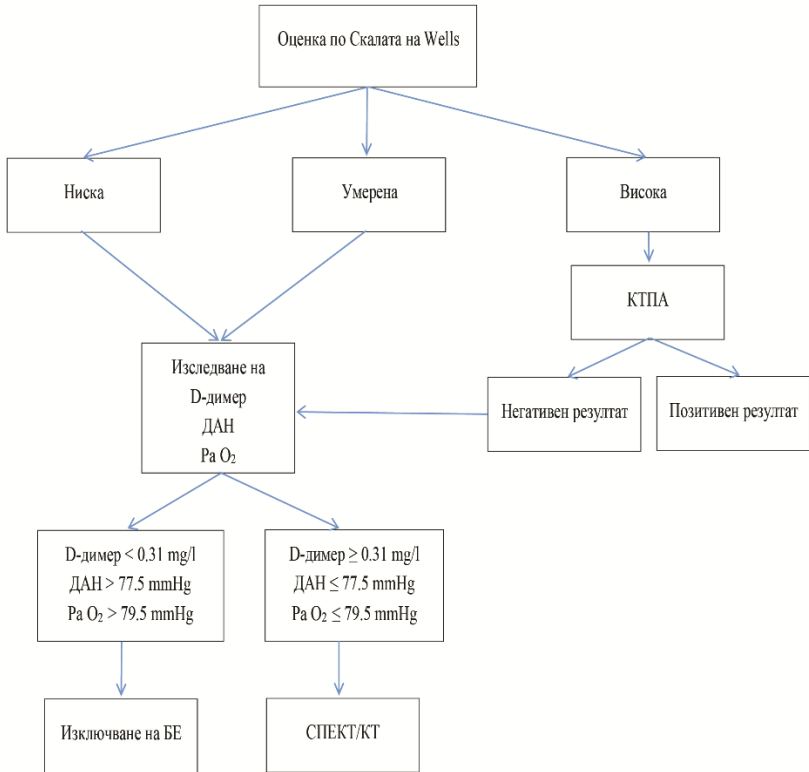
СПЕКТ в комбинация с нискодозова КТ може лесно да бъде прилагана като рутинен метод. Обездвижването по време на изследването продължава 20 минути и се понася добре дори от тежко болни пациенти. Докладваната честота на нежеланите реакции е 5.6% и включва дискомфорт, краткотрайно затруднено дишане или липса на сътрудничество в легнало положение. По литературни данни само около 2-3% от пациентите не са в състояние да сътрудничат по време на изследването. Това изследване е единствената алтернатива при пациенти с противопоказания за КТПА. Перфузионната СПЕКТ в комбинация с нискодозова КТ без контрастното усилване има отлична диагностична стойност и трябва да бъде считана за метод на първа линия при пациентите със съмнение за БЕ.

Цялостният анализ показва, че и двата образни метода – хибридният метод перфузионна СПЕКТ/КТ и КТПА, имат висока диагностична стойност и могат да се използват за диагностициране на БЕ. Те имат висока степен на съответствие и показват сходна диагностична точност. Перфузионната СПЕКТ/КТ показва по-висока чувствителност, докато КТПА – по-висока специфичност. СПЕКТ/КТ има по-висока клинична стойност в откриването на малки субсегментни БЕ и не се нуждае от допълнително изясняване. Комбинацията от СПЕКТ/КТ може да бъде дори по-точна в сравнение с КТПА. Всеки един от тези образни методи е с най-висока прогностична стойност, когато има съответствие между клиничното подозрение и резултата от D-димера. Необходими са обаче повече проучвания в тази насока.

На базата на направените изследвания и анализи е изготвен диагностичен алгоритъм, който включва определяне на клиничната вероятност по скалата на Wells и избор на подходящ диагностичен метод по приложена схема.

7. МОДЕЛ

Схема на диагностичен алгоритъм



8. ИЗВОДИ

1. Съществува положителна корелация между степента на клинична вероятност (ниска, умерена и висока) и честотата на случаите на БЕ, потвърдени с образни методи на изследване – пСПЕКТ/КТ и КТПА.

2. Затлъстяването, генетичните фактори и ДВТ се определят като основни рискови фактори за БЕ.

3. Установено е, че при стойност на D-димер над 0.31 mg/l съществува висока вероятност за БЕ.

4. При ПН над 36.5 mm Hg, ДАН под 77.5 mm Hg и/или PaO₂ под 79.5 mm Hg съществува висока вероятност за БЕ.

5. Перфузионната СПЕКТ/КТ за потвърждаване на диагнозата на БЕ е със значително по-висока чувствителност (82.9%) и точност (80,8%) при положителна и отрицателна предиктивна стойност, съответно 94.7% и 33.3%, в сравнение с КТПА (58.2% и 61.8%, при положителна и отрицателна предиктивна стойност 97.9% и 21.4% респ.). Въз основа на тези данни пСПЕКТ/КТ може да се приеме за метод на първи избор при съмнение за БЕ при планови болни.

6. Съществува умерена степен на съгласуваност между КТПА и перфузионната СПЕКТ/КТ с използване на коефициентите КАРРА и РАВАК. Тези резултати дават основание да се предпочете с еднаква степен на достоверност пСПЕКТ/КТ или КТПА при хемодинамично стабилни пациенти.

9. ПРИНОСИ

НАУЧНОТЕОРЕТИЧНИ ПРИНОСИ

1. За първи път в България са проведени клинично проучване и сравнителен анализ, определящи диагностичната стойност (чувствителност, специфичност и точност) на КТПА и перфузионната СПЕКТ/КТ за ранна диагностика на БЕ (*оригинален принос*).

2. Установено е, че при пациентите с доказана БЕ с ниска клинична вероятност и отрицателен D-димер е необходимо извършване на скринингови изследвания преди окончателното изключване на БЕ (*оригинален принос*).

3. Доказана е по-високата чувствителност и точност на перфузионната СПЕКТ/КТ, както и умерената степен на съответствие с използването на коефициентите КАРРА и РАВАК. Тези резултати дават основание да се предпочетат с еднаква степен на достоверност двата основни диагностични метода (КТПА и перфузионна СПЕКТ/КТ) при планови пациенти (*оригинален принос*).

4. На базата на направените анализи е установена по-ниска горна граница от референтната за стойността на D-димера, при която следва да се подозира БЕ.

НАУЧНОПРИЛОЖНИ ПРИНОСИ

1. Установено е, че диастолното артериално налягане, D-димерът и парциалното налягане на кислорода в артериалната кръв с голяма точност могат да се използват за поставяне на диагнозата БЕ при високорискови пациенти в условия на спешност и невъзможност за извършване на образни методи, и намаляват необходимостта от извършване на скъпо струващи изследвания (*оригинален принос*).

2. Определена е ролята на тромбофилиите в развитието на БЕ, като са определени най-честите мутации в изследваната по-

пулация. Това са мутация в гена на фактор V Leiden, антифосфолипидният синдром и мутация в гена за метилентетрахидрофолат редуктаза.

3. Създаден е математически модел за поставяне на диагноза БЕ с използване на показателите D-димер, диастолно артериално налягане и парциално налягане на кислорода в артериална кръв.

4. Изграден е диагностичен алгоритъм при пациенти със съмнение за БЕ.

10. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. ПУБЛИКАЦИИ

1. **С. Найденска**, Д. Петрова, О. Георгиев, В. Пенчева, М. Гарчева, Д. Златарева. Образни методи за диагноза на БТЕ. Торакална медицина, 2014; том VI, брой 3, 22-30.

2. **С. Найденска**, Д. Петрова, О. Георгиев, В. Пенчева, Е. Смилкова, П. Шошков. Метод на избор в диагностиката на белодробната емболия – КТ – пулмоангиография или СПЕКТ/КТ. Торакална медицина, 2016; том VIII, брой 3, 46-57.

3. **S. Naydenska**, K. Grudkov, D. Petrova, D. Zlatareva, R. Bilyukov, D. Krasimirova, V. Pencheva. Diagnostic value of hybrid perfusion SPECT/CT and CTPA for detection of pulmonary embolism. Biotechnology and biotechnological equipment, 2023, vol 37, № 1, 34-41.

II. НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ НА КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ

1. Д. Златарева, **С. Найденска**, Д. Петрова, К. Карамфилов, П. Георева. Белодробна тромбемболия: находки при 64-многосрезова компютъртомографска пулмоангиография. Международна конференция на мадите учени – СУБ Пловдив, 2015 – постер.

2. **С. Найденска**, К. Грудков, Д. Златарева, П. Билуков, Д. Милетиева, В. Пенчева. Диагностична стойност на перфузионната СПЕКТ/КТ и мултидетекторна компютър томографска белодробна ангиография за диагностициране на белодробна емболия. Национален конгрес БДББ, Златни пясъци, 2022.

3. **S. Naydenska**, D. Zlatareva, B. Stancheva, E. Smilkova, R. Bilyukov, V. Pencheva, D. Miletieva, T. Mondeshki, D. Petrova, O. Georgiev. Diagnostic value of perfusion lung scintigraphy in SPAECT/CT and computed tomography pulmonary angiography for detection of pulmonary embolism. ERS Annual Congress, Milan, Italy, 09-13 Sept 2017; Eur. Resp. Jour. Sept. 2017, Vol.50, Suppl.61, 2123.