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

д-р Наталия Йорданова Стоева

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

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен

“ДОКТОР”

Научна специалност БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ

Шифър 03.01.17

Клиничен център по белодробни болести

Научен ръководител:

доц. Д-р Росен Емилов Петков, д.м.

гр. София, 2015г.

1 Съдържание

2 Азбучен индекс на използваните съкращения

2.1 Кирилица

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

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

2.2 Латиница

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

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

2.3 Абревиатури на клинични проучвания

EMPEROR	Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry

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

3 Въведение

Белодробната емболия(БТЕ) и дълбоката венозна тромбоза(ДВТ) съставляват два компонента на заболяването венозен тромбемболизъм(ВТЕ). ВТЕ е здравен проблем с огромно медицинско и социално значение, като белодробната емболия е третата по честота кардиоваскуларна болест след миокардния инфаркт и мозъчния инсулт(1). Белодробната емболия е трудна за диагностициране поради неспецифичните си клинични изяви и често пъти „тихото“ или субклинично протичане при същевременно висок потенциал за смъртен изход(2). Едномесечната смъртност при БТЕ е около 12%(3), 3-месечната-17,4%(4), докато едногодишната според някои автори достига до 23,8%(5). 20- годишно епидемиологично проучване в Америка (1980- 2000година) установява подобрение на краткосрочната прогноза при болните с БТЕ, без промяна в дългосрочната(6).

Въпреки напредъка в разработването на нови, високо- чувствителни диагностични методи за доказване на БТЕ, точната клинична селекция на суспектните пациенти, подходящи за тези изследвания, е най- слабото звено в съвремения диагностичен алгоритъм. Т. напр., съвременно Американско проучване установява,че БТЕ се диагностицира едва при 9,84% от селектираните според алгоритмите суспектни случаи(7). И обратно, много често белодробната емболия остава извън клинично подозрение. Съвременни проучвания в Америка установяват че в ~70% от случаите на вътреболнична смърт, причинена от белодробна емболия, същата е приживе неразпозната(8). Голямо проучване в 6 Европейски държави от 2007 година докладва ~300 000 смъртни случаи свързани с белодробна емболия/годишно. От тях само 6% са били диагностицирани приживе, 34% са се изявили като внезапна сърдечна смърт и останалите 59% са били неразпознати приживе(9).

Ръководствата за диагноза и лечение на БТЕ определят тежестта на емболията според прогнозирания риск от смърт в първия месец след инцидента(1,10,11). Прогнозата, базирана на риска от ранна смърт, е

основният критерии за избор на лечение при пациентите с белодробна емболия. Тъй- като рискът от смърт в първия месец от емболията е основно зависим от подлежащите заболявания(12–14) и по- малко от тежестта на тромботичния товар, тези критерии създават предпоставки да се пропускат ефективни терапевтични стратегии, пряко насочени към намаляване на тромботичната маса, като напр. фибринолитичната терапия.

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

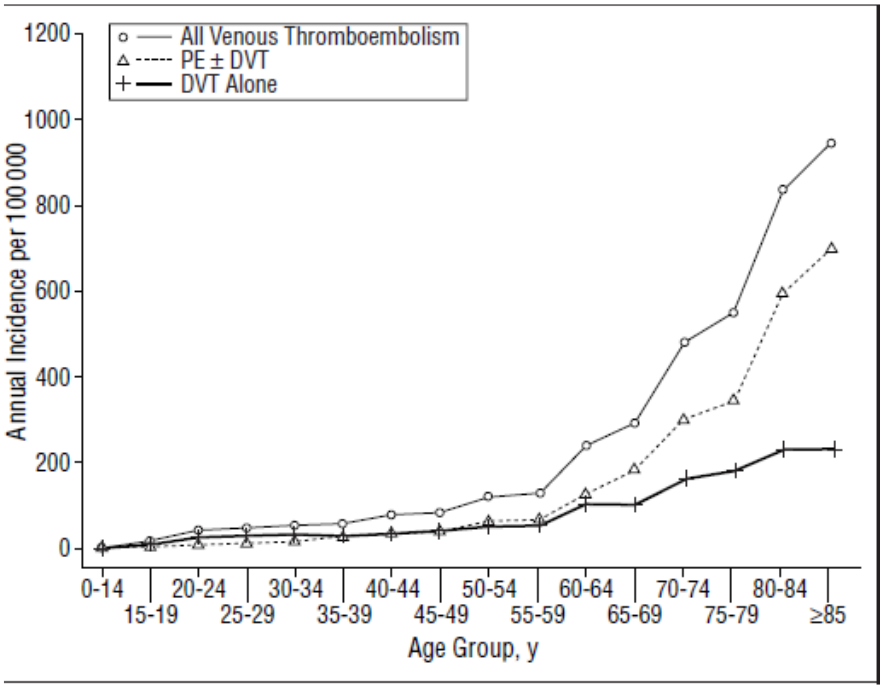
4 Литературен обзор

4.1 Епидемиология

4.1.1 Честотата на ВТЕ

при бялата раса надвишава 100/100000 годишно(12,15–18) . Голямо 25-годишно проучване на Silverstein и сътр.(15), докладва обща честота на ВТЕ 117/100 000 , от които 48/100 000 ДВТ и 69/100 000 БТЕ. Честотата нараства експоненциално с възрастта(фиг.1)

Фиг.1. Годишна честота на ВТЕ на 100 000 души**(15)**



Установената от Silverstein годишна честота на ВТЕ се потвърждава и от други епидомиологично проучвания(16,19,20) и се приема като валидна за бялата раса, макар че някои авторитетни епидемиологични проучвания като Worcester DVT Study(21) съобщават значително по- ниска честота- 48/ 100 000 за ДВТ и 23/100000 за БТЕ. Българската работна група за изработване на Консенсус за диагноза и лечение на БТЕ от 2005 год предполага годишна честота на Белодробната емболия ~ 11 200 инцидента на БТЕ/годишно(22).

Налице са етнически разлики в честота на ВТЕ, като за Афро-американците тя е с 25% по- висока, а за другите етнически групи- по ниска от тази за бялата раса(19,23,24).

4.1.2 Пол и възраст при ВТЕ

Дискусията за разликата между половете в предразположението и честотата на ВТЕ не е приключила.Според Silverstein и сътр.(15) ВТЕ е по –чест при мъжете(130/100 000) в сравнение с жените(110/100000) или (1,2: 1). Според Копенгхагското епидемиологично проучване съотношението мъже: жени е1,24:1(25). Други автори не намират разлика в честотата на ВТЕ между двата пола(21,26), а някои дори установяват лек превес на женския пол(16,27).

Белодробната емболия е рядка във възрастта 20-35 години (30/100000) и нараства значително след 60 години, като за възрастта 70-80 години достига до 300/100000)(3) (фиг.1). Горните проучвания установяват спад в честотата на БТЕ с ~ 45% след 1980год. и за двата пола, докато честотата на ДВТ при мъжете от всички възрасти остава непроменена. Честотата на ДВТ при жените под 55 год. намалява, а се увеличава честотата на ДВТпри по- възрастните жени.

4.1.3 Предразполагащи фактори

Преди повече от 10 години, в голямо епидемиологично проучване в САЩ(28) Heit и сътр утвърдиха разбирането, че белодробната емболия в над 50% се дължи на настояща или скорошна хоспитализация. Авторите на същото изследване установяват, че от останалите 50%, при около 25% са налице предразполагащи фактори за БТЕ, а другите 25% са непровокирани или идиопатични.

Редица фактори предразполагат към развитието на белодробна емболия. Проучването PIOPED II(Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study II)(29) акцентира върху следните предразполагащи фактори: имобилизация- при 20%, хирургия в последните 3 месеца при 23%, тромбофлебит в миналото-8%, активен малигнитет(с излючение на белодробен Са)- 23%: Според проучването EMPEROR (Emergency

Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry)(30) най-съществените предразполагащи фактори са: Затлъстяване- 26,9%, активно малигнено заболяване-22,3%, тютюнопушене- 17,7%, скорошна оперативна интервенция- 14,4%, имобилизация-11,6%, ХОББ- 8,5%, сърдечна недостатъчност-7,5%, неврологични парализи-2,8%, постпартум-0,9%, бременност-0,7%. Предразполагащите фактори са обект на изследване в почти всички големи епидемиологични проучвания: PIOPED II(29), ICOPER(31), MOPETT(Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis study)(32), RIETE(Registro Informatizado de la Enfermedad) (33,34) и др., както и много обзори(17,12,18,35,36). Проучването EMPEROR и RIETE са интересни с това, че представляват real life проучвания, които отразяват данните от ежедневната клинична практика. Всички те извеждат като основни предразполагащи фактори имобилизацията, неоплазиите, оперативните интервенции, затлъстяване, сърдечната недостатъчност, ХОББ. Anderson и сътр.(35) разделят рисковите фактори на 3 групи: *Силни рискови фактори с отношение на шансовете (odds ratio-OR) ≥10)*. Това са фрактура на таз или крак, голяма обща хирургия, голяма травма, травма на гръбначен мозък; *Умерени рискови фактори (OR 2–9)*, които са артроскопска хирургия, централен венозен път, химиотерапия, сърдечна или дихателна недостатъчност, хормонозаместваща терапия, малигнитет, орални контрацептиви, инсулт с пареза, постпартум, предшестваща ВТЕ, наличие на тромбофилия; и *Слаби рискови фактори (OR < 2), които са* имобилизация за > от 3 дни, продължително пътуване, възраст, лапароскопска хирургия, затлъстяване, бременност преди раждане, варикозни вени.

В съвременен обзор на рисковите фактори от 2010 год. Goldhaber(13) очертава 3 основни рискови фактора за ВТЕ- затлъстяване, тютюнопушене и хипертония. Метаанализ на Ageno и сътр(37) анализира сърдечно-съдовите рискови фактори като риск за ВТЕ и отдава най-голема тежест на обезитета с коефициент на риска(HR- hazard ratio)- 2,33, артериалната хипертония- HR -1,51, диабет- HR- 1,42 и тютюнопушене- HR- 1,18.

Много подробен анализ на рисковите фактори за БТЕ прави съвременното проучване LITE (Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology), базирано на данни от 2 кохорти с общо 19 073 пациенти на възраст над 45 години(38–48). Извън обичайните и известни рискови фактори, това проучване установява повишен риск от БТЕ при пациенти с повишени нива на фибриндеградационни продукти, повишени коагулационни фактори VIII и IX и тромбин, повишени нива на хомоцистеин, при пациенти с бъбречни заболявания, не- нулева кръвна група и др. Проучването не установява повишен риск от БТЕ при повишени маркери на възпаление, дислипидемия и метаболитен синдром. Установява намаление на риска при хранене с доминиращ прием на риба, плодове и зеленчуци. Много други проучвания, обаче, намират значима връзка между маркерите на възпалението и риска от БТЕ(49–57). LITE не установява връзка между кардиоваскуларните рискови фактори(тютюнопушене, хипертония, дислипидемия,алкохолна злоупотреба и заседнал начин на живот) и БТЕ(45,46), но други проучвания намират такава връзка(19,58–60). Установено е също, че медикаменти, намаляващи нивата на липидите в серума(статини и фибрати), понижават риска от БТЕ(61–64).

В Българско проучване от 1996г. А.Златев(65) докладва следните честоти на предразполагащи фактори: сърдечно-съдови заболявания- 54,4%; хронични белодробни заболявания- 44,7%, оперативни интервенции- 37,8%, генерализирана атеросклероза- 17,7%, неоплазии-18,9%, травми- 17,65%, диабет-13,4%, затлъстяване- 8,3%.

Пациентски популации със специфичен риск от белодробна емболия са младите жени, приемащи контрацептиви и бременните жени. Приемът на контрацептиви повишава риска за ВТЕ 3-5 пъти, но като цяло абсолютният риск при здрави жени на тази терапия е ~ 0,05% годишно(66). Дългосрочно епидемиологично проучване на Heit и сътр.(67) установява, че релативният риск за ВТЕ при бременни и постпартални жени е 4,29 до 5,22. Годишната честота на ВТЕ е 5-кратно по- висока при постпарталните в сравнение с бременните жени като ДВТ е 3- кратно по-

честа от белодробната емболия. Като цяло, за 30- годишния период на наблюдение авторите отбелязват задържане на честотата на БТЕ по време на бременност и двукратното й снижение в постпарталия период.

В голяма част от пациентите емболията се явява на първично неувреден терен. Тези случаи се дефинират като непровокирани (идиопатични). Честотата на непровокираната БТЕ варира значимо (от ~20% до ~ 50%)(3) в зависимост от авторската дефиниция за идиопатичност. Така напр., по данни от EMPEROR(30), идиопатичната БТЕ е 16,5%, Worcester VTE Study(16)-19,8%, а в RIETE(34) - 45,1%. В проучването LITE(68) честотата на идиопатичните форми достига до 48%. Рискът за рецидив при непровокираните ВТЕ е по- голям от провокираните и достига 30-50%(69,70). Непровокираната ДВТ рецидивира 2,1 пъти по- често от провокираната БТЕ(71). Marcucci и сътр.(72), анализират повишения риск от рецидиви при идиопатичните форми на ВТЕ, както и нарастване на риска от кървене при удължаване на антикоагулантната терапия и заключават, че без проучвания, които да изчислят кумулативния риск (от рецидив и терапия), не могат да се направят убедителни препоръки за продължителността на лечението при идиопатичните форми.

В последното десетилетие причините за белодробната емболия все повече се адресират към вроден или придобит дисбаланс на про/анти-коагулантната система на организма(73–77). В тази връзка са установени множество генетични дефекти, създаващи предпоставки за ВТЕ и в частност за белодробна емболия.

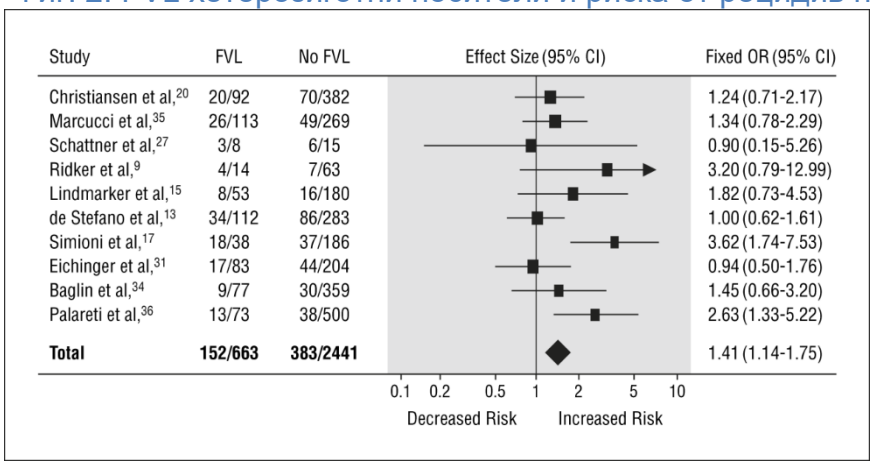
От до сега известните вродени тромбофилии, най-широко разпространения дефект сред бялата раса е мутацията във фактор V, така наречената Leiden мутация(FVL). Честотата на носителство на хетерозиготната форма за бялата раса е 2-15% и създава 3-8 пъти по-голям риск за БТЕ(76,78–83). Честота на носителство на хомозиготната форма за бялата раса е 0,02 – 0,1 % и увеличава риска за БТЕ до 80 пъти(81). В две български проучвания честотата на FVL мутацията сред

болни с белодробна емболия варира значително- от 8,3%(84) до 23,5%(82).

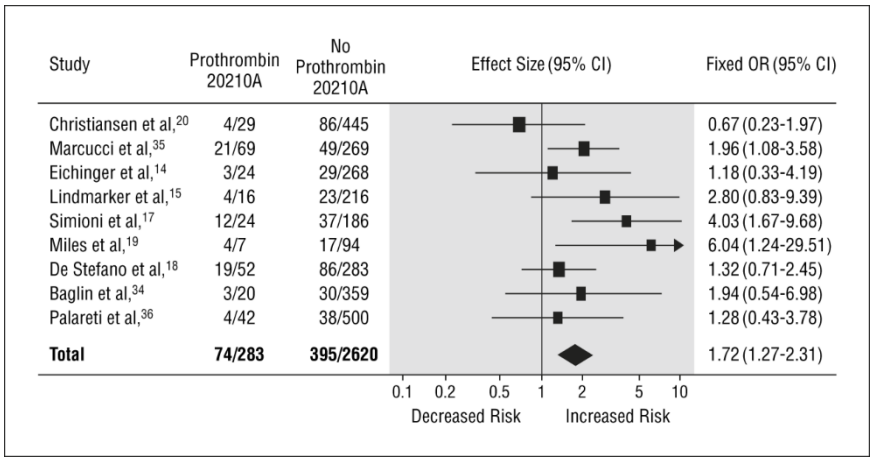
Протромбиновата мутация (Pr.G20210A) е втората по честота генетична тромбофилия с разпространеност сред бялата раса от 1% до 17% (85–91). Според горецитираните автори, протромбиновата мутация увеличава риска от ВТЕ 3-5 пъти. Хомозиготното носителство на протромбинова мутация е изключително рядко. В световен мащаб са съобщени около 70 случая на хомозиготни носители на мутацията с разнообразна клинична презентация- от напълно асимптомни индивиди до болни с тежки рецидивиращи тромбози(92,93). Български автори съобщават честота на хетерогенна протромбиновата мутация при болни с БТЕ от 5,9(82) до 25%(84,94). Липсат български съобщения за хомозиготно носителтство на G20210A мутацията.

Метанализ обобщава данните за риска от рецидив на ВТЕ при хетерозиготни носители на FVL и pr. G20210A мутация(95). Данни от 10 проучвания върху общо 3104 пациенти с ВТЕ установяват, че FVL присъства при 21,4% от пациентите, с което се повишава риска от рецидив на ВТЕ до 1,41 (фиг.2). Данни от 9 проучвания с общо 2903 пациенти с ВТЕ установяват pr.G20210A мутация при 9,7% от пациентите, което е свързано с 1,72 повишение на риска за рецидив на БТЕ (фиг.3). Установеният популационен риск от рецидив при хетерозиготни носители на FVL е 9,0%, а при prothrombin G20210A- 6,7%. Авторите на този метаанализ заключават, че хетерозиготното носителство на FVL и pr.G20210A мутациите увеличават сигнификантно, но не силно риска за рецидив на ВТЕ, като това увеличение само по себе си не е достатъчно да мотивира безсрочната антикоагулантна терапия.

Фиг. 2. FVL хетерозиготни носители и риска от рецидив на ВТЕ**(95)**



Фиг.3. Pr.G20210A хетерозиготни носители и риск от рецидив на ВТЕ**(95)**



Счита се, че останалите тромбофилии имат по- малко клинично значение, но дори и релативната значимост на FVL и Pr. G20210A мутацията все още се уточнява.

PAI-1(Plasminogen activator inhibitor-1) гена е свързан с фибринолитичната система на организма, затова хомозиготна мутация (4G/4G) и хетерозиготното носителство (4G/5G) в протомера на PAI-1 гена се сочат като рисков фактор за развитие на различни тромботични болести, в това число и ВТЕ(96), но значението им все още не е утвърдено. Sartori и сътр(97) установяват, повишен риск от тромбози при 4G/4G генотипа(OR 2,85, за всички симптоматични пациенти и OR 3,1 за пациентите с ДВТ). Gunay Balta и сътр(98) изследват ролята на

хомозиготното (4G/4G) и хетезозиготното (4G/5G) носителство на мутацията и установяват повишен риск от тромбози и в двата случая (OR 6,5 и OR 4,85, респективно). Обратно, Mansilha и сътруднци(99) не установяват повишен риск от ДВТ при пациенти с генетичен 4G/5G полиморфизъм в протомера на PAI-1 гена.

Най честата придобита тромбофилия, нарушаваща равновесието на коагулационнате система е антифосфолипидният синдром(АФС). Счита се, че до 20% от случаите на венозен тромбемболизъм имат анифосфолипидни антитела(100–104). Тези антитела се регистрират основно при изследване на лупусен антикоагулант и тест за антикардиолипинови антитела. Основните антигени, срещу които са насочени антителата, са β_2-glycoprotein I и протромбин. АФС може да се наблюдава при отсъствие на друго автоимунно заболяване- първичен АФС или да е част от друга автоимунна болест- най- често системен lupus erythematosus- вторичен АФС.

4.1.4 Рецидиви:

Годишната честота на рецидивите след спиране на антикоагулантната терапия е 3-5%/годишно, като пикът е в първите 2 години след спирането на антикоагуланта(105).

Според Heit и сътрудници кумулативният риск от рецидив на 7-ми, 30- ти и 180-ти ден, 1-ва и 10- та година съответно е 1,6%, 5,2%, 10,1%, 12.9% и 30,4%. Най- голям е рискът в първите 6 месеца, но никога на спада до 0 (106).

Prandoni и сътр.(69) установяват кумулативна честота на рецидивите на ВТЕ 11,0% след първата година, 19,6% след 3-тата и 29,1% след 5-тата година. Пресметнатият коефициент на риска (HR) след първи епизод на ВТЕ е най- висок при пациентите с непровокирана ВТЕ (HR-2,3). Пациентите с тромбофилия имат HR 2,02, а тези с терапия под 6 месеца- HR 1,44. HR се увеличава с.1,14 на всеки 10 години възраст.

В друга негова публикация се твърди, че до 10- тата година, 30-50% от непровикираните ВТЕ рецидивират(107).

Cushman и колектив(68) установяват честота на рецидивите в първите две години 7,7%. Честотата на рецидивите на фона на антикоагулантна терапия е под 5%, но след 10 години достга 30%. По вероятно е да рецидивира БТЕ, отколкото ДВТ и идиопатична, отколкото провокирана форма на ВТЕ(108).

Kyrle и сътр.(109) установяват 3 пъти повече рецидиви при мъже в сравнение с жени (20% при мъже с/у 6% при жени) 36 месеца след спиране на антикоагулантната терапия. Рискът остава непроменен след корекции за възраст, продължителност на антикоагулантната терапия, наличие на вродени тромбофилии, рискови фактори и др.

Метаанализ на 7 рандомизирани проспективни проучвания от 2011(110) върху общо 2554 пациенти установява 1- годишна честота на рецидивите 5,3% (4,1% до 6,7%) при жените и 9,5% (7,9% до 11,4%) при мъжете и 3 годишна честота 9,1%(от 7,3% до 11,3%) при жените и 19,7%(16,5% до 23,4%)при мъжете. При пациентите с непровокирана ВТЕ рискът от рецидив е по- голям при мъжете. Мъжете и жените с провокирана ВТЕ имат еднакъв риск от рецидив(HR-1,2).

Пациентите с вродени тромбофилии рецидивират по- често като индексът на риска е 1,42 при хетерозиготни носители на FVL(фактор V на Leiden) и 1,72 при хетерозиготни носители на протромбиновато мутация G20210A (pr. G20210A)(111). В същото проучване изчисленият популационен риск от рецидив при хетерозиготните носители на FVL е 9,0%, а за хетерозиготните носители на pr.G20210A е 6,7%.

Малък брой пациенти с ДВТ развиват рецидив на ВТЕ по време на антикоагулантната терапия(112). Основно това са пациенти с неоплазии.

Прогнозирането на риска от рецидиви е обект на различни студии. Rodger и сътр.(113) изследват риска от рецидив при 600 пациенти с

непровокирана ВТЕ в продължение на 18 месеца. Основни рискови категории при жените са **HER** (хиперпигментация, оток и зачервяване на крака) и **DOO** (D-dimer>250 μg/L на фона на ОАК; BMI ≥30 kg/m2; възраст ≥65 години). При наличие на 2 и повече от горните рискови критериия годишният риск от рецидив е 14,1%. При мъжете не са намерени подобни предиктивни кретерии.

При проследяване на кохорта от 900 пациенти с непровокирана ВТЕ в продължение на 43,3 месеца след спиране на антикоагулантната терапия Eichinger и сътр.(114) калкулират рисков скор с 3 вариабилни (мъжки пол, наличие на проксимална тромбоза и повишен D-dimer)(114). Tosetto и сътрудници(115) създават рисков скор, наречен DASH(**D** dimer, **A**ge,**S**ex, **H**ormonal therapy) score, който преставя годишния риск от рецидив по следния начин: Повишен **D** dimer (2 точки), възраст < 50 години(1 точка), мъжки пол (1 точка) и прием на хормонална терапия (−2 точки). При прилагане на DASH score годишният риск от рецидив се изчислява на 3,1% при пациенти със score ≤1; 6,4% при пациенти със score = 2 и на 12,3% при score ≥3. На това основание авторите препоръчват избягване на дългосрочната антикоагулантна терапия при пациенти със score ≤1, които са почти половината от пациентите, включени в изследването.

4.1.5 Хронична тромбемболична белодробна хипертония(ХТЕБХ)

Диагнозата се поставя, когато след 3- месечно ефективно лечение с антикоагуланти средното налягане в артерия пулмоналис(mPAP) е ≥25 mmHg, като успоредно се изиска наличието на поне 1 сегментен дефект в перфузията на вентилационно/перфузионната (V/Q)сцинтиграфия или КАТ- пулмоангиографията или при директно ангиографско изследване(116). Според сходно определение на Pengo и сътр.(117) ХТЕБХ се приема когато систолното налягане в артерия пулмоналис(PAPs) е по високо от 40mmHg, mPAP> 25mmHg, пулмо-капилярното вклинено налягане (wedge-pressure) е в норма и липсват ангиографски белези за друга болест.

Точното проследяване на честотата на ХТЕБХ е затруднено поради множество причини (разлика в критериите и дизайна на проучванията,

продължителност на проследяването и др.)(118), но е обект на съществен клиничен интерес. По- ранни данни съобщават честота 0,1- 0,5% от преживелите епизод от БТЕ(119), но съвременни проспективни обсервационни проучвания сочат честота на ХТЕБХ след преживяна БТЕ от 0,4 до 9%(120–130).

4.1.6 Смъртност

Worcester DVT Study(21), публикувано преди ~20 години съобщава вътреболнична смъртност от ВТЕ 12% и дългосрочна смъртност на I-ва, II-ра и III- та година от диагнозата съответно 19%, 25% и 30%. Същият авторски колектив ~10 години по- късно проследява отново дългосрочната смърност и установява минималното й, статистически недостоверно, снижение(16). Проучването ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry)(4), проведено приблизително по същото време, съобщава обща 3- месечна смъртност 17,4%. В обзор от 2003 год Richard White и сътр. обобщават. едномесечна смъртност на 12%(3). Он- лайн регистъра RIETE съобщава кумулативна 3- месечна смъртност 8,65%(14), което представлява почти двукратно снижение в сравнение с данните от края на 90-те години на миналия век. В обзор от 2008 год Meyer и сътр.(120) съобщават смъртност под 5% в първите 3-6 месеца след емболичния инцидент, като уточняват, че става въпрос за хемодинамично стабилни пациенти, без съществена коморбидност.

В края на миналия век Douketis и сътр.(131) обобщават данни от 25 предшестващи клинични проучвания за смъртността при ВТЕ по време на провеждана антикоагулантната терапия. При пациенти с ДВТ, честотата на фатална БТЕ е 0,4%, а общата смъртност на всички пациенти с ВТЕ (ДВТ + ВТЕ) е 8,8%. При пациенти с БТЕ, честотата на фатален рецидив на БТЕ по време на антикоагулантната терапия е 1,5%, а общата смъртност на болните с БТЕ, базиран на този анализ е 26,4%. Авторите на Worcester DVT Study споделят, че предвид тихото протичане и ниската честота на аутопсиите, истинската разпространеност и смъртност при БТЕ не е установена.

4.2 Симптоми и клинични находки

Симптомите при белодробна емболия са разнообразни и неспецифични, а често пъти заболяването протича субклинично или изцяло непроявено.

4.2.1 Симптоми

В доклада на PIOPED II- изследователите(29) основните клинични симптоми и синдроми на пациентите с белодробна емболия са: задух(79%), плеврална гръдна болка(44%), кашлица(34%), оток(41%) и/или болки(44%) в бедрото или прасеца, кръвохрачене(41%), хриптене в гърдите(31%) и циркулаторен колапс(8%). Изследователите установяват, че горните симптоми, с изключение на циркулаторният колапс и едностранният оток и напрежение в крака, се срещат с еднаква честота, както при пациентите с доказана емболия, така и при тези, при които диагнозата е отхвърлена. В същото пручване се установява, че диспнея или тахипнея се срещат при 86% от пациентите с белодробна емболия. Сходни са находките в проучването ICOPER(4)- диспнея (82%), гръдна болка (49%), кашлица (20%), синкоп (14%), и кръвохрачене(7%). В EMPEROR(30) диспнеята в покой е 50,1%, а при усилие- 27.0%; плевралната болка- 39.4%, болка зад гръдната кост-15,2%, а епигастрална болка- 10,7%, кръвокрачене- 7,6%; температура- 9,7%.

В българско проучване на Златка Янкова(132) от 1986 год. задухът се среща с честота от 65,2% до 81,3% в 2 субгрупи пациенти с БТЕ. В същото проучване торакалната болка е с честота 82,4% - 87,4%, а кръвохраченето- 60,6%- 66,6%.

Доста автори отбелязват възможността за субклинична или липсваща симптоматика(2,133). В проспективно проучване на Ritchie и сътр(134) при 546 хоспитализирани пациенти, при които липсват симптоми и клинична суспекция за БТЕ, след компютъртомографска пулмоангиография(КТПА), БТЕ се установява при 5,7% от изследваните, като тези находки нарастват с възрастта- 9,2% при пациенти над 70години и 16,7% при пациенти над 80 години.

4.2.2 Клинични находки

Подобно на симптомите, клиничните находки при БТЕ са неспецифични и самостоятелно имат слабо диагностично значение. Най-честите клинични находки при болните с БТЕ, описани от PIOPED II-изследователите, са: тахипнея≥20 уд/мин при 50- 59% от болните, тахикардия ≥ 100уд/мин при 20- 28% от пациентите, оток на бедрото или прасеца при 26 до 46% и болка в бедрото или прасеца-26-47%; цианоза, температура, акцентуиран втори пулмонален тон, разширени шийни вени, сухи и влажни хрипове в белия дроб, белодробно притъпление(29). Високата честота на едностранния оток или болка в бедрото и прасеца, докладвани от PIOPED II- изследователите се потвърждава в проучването EMPEROR, което доклава 23% честота на тези находки(30). Рентгенографията е патологична при около 80% от случаите с БТЕ, като най-честите рентгенови симптоми са уголемена белодробна артерия, белег на Westermark, плеврален излив и др.(135). Парциалното напрежение на кислорода(PaO2) е понижено под 80 mm Hg в над 70% от болните с БТЕ, а алвеоло-артриалната разлика е повече от 20 mm Hg при повече от 80% от болните. Неспецифични ST -T промени в електрокардиограмата(ЕКГ) са най- честият ЕКГ признак, който се среща с честота около 49%(136).

Ехокардиографски находки за деснокамерна дисфункция докладват в 69-74% от пациентите изследователите на проучването ICOPER(4), но при инвазивно кардиологично изследване се оказва, че тази честота е 24%. Честотата на Хемодинамичната нестабилност според авторите на същото проучване е 15,1%, докато в EMPEROR е едва 3%(30).

4.2.3 Дълбока венозна тромбоза

Наличието на ДВТ е от особена важност в диагностиката на белодробната емболия. Диагностицирането на ДВТ е достатъчно основание да се приеме наличието на ВТЕ и да се стартира антикоагулантно лечение. При болните с ДВТ, даже при отсъствие на симптоми, БТЕ се диагностицира в около 20%(137) до 50%(138).

Липсата на ДВТ, обаче, не изключва БТЕ. Т.напр. PIOPED II- изследователите докладват честота на ДВТ при техните пациенти с БТЕ 47%, а EMPEROR- едва 9,5%. В метаанализ от 2015 год(139), който обобщава данни от 9 проучвания, честотата на ДВТ при болните с БТЕ е 56%.

4.3 Диагноза

Диагнозата на белодробната емболия е много трудна поради неспецифичните клинични симптоми и често олигосимптомното протичане(2). Съвременният диагностичен процес протича в 3 етапа, които постепенно изграждат хипотезата за наличие(или отсъствие) на белодробна емболия, като в последния(3-ти) етап я доказват или отхвърлят чрез заключително образно изследване.

4.3.1 Клинична вероятност

Ализът на клиничните симптоми е първият етап от тристепенния диагностичен алгоритъм. Съмнението за белодробна емболия може да бъде базирано на наличие на един или повече от гореописаните симптоми. Както вече споменахме, симптомите са неспецифични. Ето защо комбинацията от повече от един клниничен факт е особено важна при оценка на вероятността пациентът да има белодробна емболия. Оценката на вероятността може да се базира на опита и интуицията на лекаря или на комбинации от клинични данни с различна диагностична тежест. Измерването на диагностичната тежест на различни клинични данни в комбинация е довело до създаване на т.нар. Правила за Клинични предвиждания (clinical prediction rules- CPRs) на вероятността за белодробна емболия(140–148). Първото правило е създадено 1987 год от Hoellerich и сътр.(147) и включва 8 променливи с предиктивна стойност 82%. В практиката най- широко приложение за оценка на клиничната вероятност намират правилата на Wells- т.н Wells score(140)(табл.1) и Ревизирания Geneva Score(143)(табл.2) поради тяхната опростеност и точност.

Табл. 1 Wells score за оценка на клиничната вероятност за БТЕ*

променливи	*Точкова оценка*
Симптоми и белези на ДВТ	3.0
Липса на по-вероятна алтернативна диагноза	3.0
Сърдечна честота> 100/мин	1.5
Имобилизация или хирургия в предшествуващите 4 седмици	1.5
Анамнеза за ДВТ в миналото	1.5
Кръвохрак	1.0
Неоплазия (на лечение, лекувана в последните 6 мес. или палиативна)	1.0

*0 или 1 точка- ниска вероятност , 2 до 6 точки- междинна и ≥7 точки- висока вероятност за БТЕ

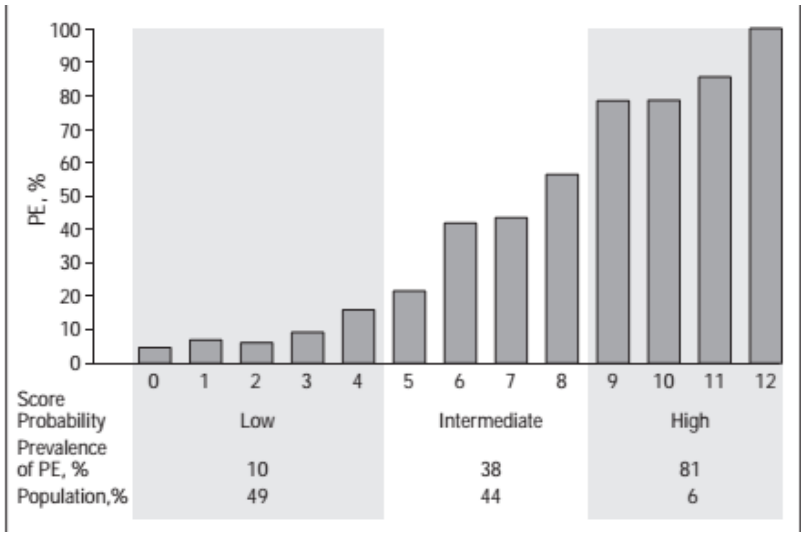
Табл. 2.Ревизиран Geneva score за оценка на клиничната вероятност за БТЕ*

променливи	*Точкова оценка*
☐ Рискови фактори	
• възраст> 65 год.	+1
• Предшествуваща БТЕ или ДВТ	+3
• Настояща хирургична интервенция или ф-ра на долен крайник	+2
• Активно малигнено заболяване	+2
❑ симптоми	
• Едностранна болка в долни крайници	+3
• кръвохрачене	+2
☐ Физикални находки	
• Сърдечна честта	
75-94	+3
≥95	+5
• Болка при палпация на долен крайник	+4

*0-3- ниска вероятност; 4-10 междинна и ≥11- висока клинична вероятност за БТЕ.

И двата модела степенуват клиничната вероятност за белодробна емболия в 3 степени- ниска, междинна и висока клинична вероятност за белодробна емболия. С нарастването на точките на клиничната вероятност, нараства честотата на диагностициране на белодробната емболия. Това е онагледено много добре още в работата на Wicki и сътр.(142) при разработване на оригиналния Geneva score (фиг.4)

Фиг. 4. Резултат за клинична вероятност и процент на доказване на белодробна емболия(142)



Във времето Wells Score се преобразува от тристепенен в двустепенен модел за клинична вероятност, при който резултат ≤4 се класифицира като „Белодробната емболия е малко вероятна“, а резулат > 4 като „Белодробната емболия е много вероятна“. В редица клинични проучвания двустепенният модел е верифициран като еднакво добър с 3-степенния(146,149). Различен двустепенен модел създават Kline и сътр(148), т.нар. правила на Charlotte, групиращи пациентите в 2 групи: безопасна и опасна БТЕ. Наличието на поне един от два рискови критерии(отношение сърдечна честота:систолно артериално налягане >1.0 и възраст> 50 години) + поне един от следните 4 допълнителни критерии (необяснима хипоксемия- SaO2 <95% при липса на белодробно заболяване, едностранен оток на крака, скорошна голяма хирургия,

кръвохрачене), класифицират пациентите в групата „опасна“ с вероятност на доказване 42%(95% CI 35,3% -49,6%) .Всички останали пациенти, които не притежават някои от 2-та рискови китерия се класифизцират като „безопасна“ БТЕ със степен на доказване 13,3% (95% CI 10,9% до 15,9%). Авторите не регистрират неоплазията като рисков фактор за БТЕ.

Метаатализ на Ceriani и сътр(150) от 2010 год установява наличие на 9 правила за клинично предвиждане на вероятността за БТЕ, проучвани в 29 студии при общо 31215 пациенти. Обобщените данни от 3- степенните модели установяват ниво на доказване на БТЕ за Wells score: 6% (95% CI, 4–8) за ниската вероятност, 23% (95% CI, 18–28%) за междинната и 49% (95% CI, 43–56%) за високата вероятност; за Geneva Score: ниска -13% (95% CI, 8–19%), междинна- 35% (95%CI, 31–38%) и висока- 71% (95% CI, 50–89%) и за revised Geneva score: ниска- 9% (95% CI, 8–11), междинна- 26% (95% CI,24–28%) и висока- 76% (95% CI, 69–82%). Обобщените данни за двустепенните модели дават : 8% (95% CI,6–11%) доказателственост за „ БТЕ- малко вероятно“ и 34% (95% CI,29–40) съответно за „БТЕ- много вероятно“ при Wells score и 6% (95% CI, 3–9) за “безопасна БТЕ“ и 23% (95% CI,11–36) за „опасна БТЕ“ при правилата на Charlotte.

Метаанализ от 2015 год на Shen и стр.(151) обобщава научните данни по отношение на диагностичната точност на най- често използваните клинични правила- Wells score и revised Geneva score. В този метаанализ са включени общо 11 проучвания до април 2015 год. Обобщението е направено чрез ROC(receiver operating characteristic) анализ и кумулативно пресмятане на площта под кривата(AUC) за двата модела. За Wells score, чувствителността варира от 63,8 до 79,3 %, а специфичността -от 48,8 до 90,0 %. Изчислената площ под кривата(AUC) е 0,778. За ревизирания Geneva score, чувствителността варира от 55,3 до 73,6 % и площта под кривата е 0,693. Установената разлика е статистически значима и авторите правят заключение, че Wells score е по- точен в предвиждането на белодробната емболия от Ревизирания Geneva score.

В заключение правилата за оценка на клиничната вероятност са задължителен първи етап от тристепенния диагностичен алгоритъм при БТЕ. Конкретният избор зависи от практиките в страната, тежестта на състоянието и също така е свързан с методиката за изследване на D-dimer.

4.3.2 D- dimer

Изследването на D- dimer е вторият етап от диагностичния алгоритъм при БТЕ. D- dimer е разграден продукт на фибрина. В процеса на формиране на фибрина, D-домените на съседни фибринови молекули от фибриновия полимер са ковалентно свързани от фактор XIIIa, което води до формиране на D-domain dimer. Протеолизата на този кръстно-свързан фибрин произвежда D- dimer като краен продукт. Т.е D-dimer е индикатор за протеолизата на кръстно- свързания фибрин. Нормалните стойности за плазмения D-dimer са ≤ 250 ng/mL D-dimer units (DDU) или ≤ 0,50 mcg/mL fibrinogen equivalent units(FEU). Стойности в рамките на докладваните нормални граници(110-250 ng/mL DDU или 0,22-0,50 mcg/mL FEU отазяват нормалната активност на про/антикоагулантната система.

Повишените стойности на D-dimer представляват патология, но не ориентират за наличието на конкретно заболяване. D-dimer може да бъде повишен при:

- Клинични или субклинични случаи на Дисеминирана вътресъдова коагулация
- Други състояния, свързани с активация на на про/антикоагулантните процеси, като например скорошна хирургия, активно или скорошно кървене, хематоми, травмви, тромбемболизъм
- При бременност, чернодробни заболявания,малигнитет, възпаление.

Към момента се счита, че степента на нарастване не отразява тежестта на горепосочените процеси.

Измерването на D-dimer се осъществява чрез множество различни имунологични методи: имуноаглутинация, имунофилтрация, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), автоматизирана ELISA, латекс-усилена имуно-фотометрия.

Плазмените нива на D-dimer се повишават при остра венозна тромбоза, което отразява повишеното образуване на фибрин и реактивната фибринолиза.

През 1993 г. Ginsberg и сътр(152) изследват D-dimer при болни със суспектен БТЕ, след което пациентите се диагностицират с V/Q сцинтиграфия. Установяват, че нормалните стойности(норма≤ 300 ng/ml) на ELISA- метода имат 100% отрицателна предвиждаща тежект за БТЕ. Положителната предвиждаща тежест, обаче, е едва 26%, а при тези с невисоко вероятен V/Q спада до 13%. При латекс аглутинационния метод и използване на разграничителна стойност 500 ng/ml, общата отрицателна предвиждаща стойност е 93%, а за пациентите с ниска и междинна клинична вероятност- 98%. През 1999 год. Perrier и сътр.(153) вграждат изследването на D-dimer в диагностичен алгоритъм, включващ оценка на клиничната вероятност, D-dimer, ехография на вени на долни крайници и V/Q сцинтиграфия. Нормалната концентрация на D-dimer (<500 mcg/L за ELISA- метода) изключва венозен тромбемболизъм при 31% от изследавната кохорта. 3- месечният тромбемболичен риск при пациенти, които на това основание не са получили антикоагуланти е 1,8% (95% CI 0,9-3,1).

Клинични проучвания от 90-те години на миналия век и началото на този утвърждават високата отрицателна предиктивна значимост на D- dimer за отхвърляне на венозен тро мбемболизъм и ниската му позитивна предиктивна стойност(154–163). В началото на 2000 година Wells и сътр.(141,163) лансират 3- степенен алгоритъм за диагноза на БТЕ, започващ с оценка на клиничната вероятност по двустепенен или 3-степенен модел на Wells, след което измерване на D- dimer. Пациенти,

при които „Белодробната емболия е малко вероятна“ (Score≤ 4), имат вероятност за БТЕ 7,8%, но ако и D- dimer е негативен, честотата на доказаната БТЕ спада до 2,2% в основната група и 1,7% във валидиращата група. Ако се използва тристепенния модел на Wells за оценка на клиничната вероятност, комбинацията от ниска вероятност (Score≤ 2) и негативен D-dimer има за резултат Белодробна емболия само в 1,5% от случаите. Различните методи за изследване на D- dimer имат различна чувствителност и специфичност при пациентите с ВТЕ (табл.3(164)

Табл. 3.Чувствителност и специфичност на различните методи за изследване на D- dimer в диагностиката на ВТЕ.

Вид D –dimer	*ДВТ*		*БТЕ*	
изследване	Чувствителност (95% CI)	Специфичност (95% CI)	Чувствителност (95% CI)	Специфичност (95% CI)
ELISA				
Microplate	94 (86-97)	53 (38-68)	95 (84-99)	50 (29-71)
Membrane	89 (76-95)	53 (37-68)	91 (73-98)	50 (29-72)
ELFA	96 (89-98)	46 (31-61)	97 (88-99)	43 (23-65)
LATEX				
количествен	93 (89-95)	53 (46-61)	95 (88-98)	50 (36-64)
полуколичествен	85 (68-93)	68 (53-81)	88 (66-97)	66 (43-83)
качествен	69 (27-93)	99 (94-100)	75 (25-96) 99	(92-100)
Цялостна кръв	83 (67-93)	71 (57-82)	87 (64-96)	69 (48-84)

Pasha и сътр.(165) през 2009год правят метаанализ на данните за ролята на D- dimer в диагностичния алгоритъм като включват 4 рандомизирани проучвания с общо 1660 изследвани пациенти, които са оценени с двустепенния модел на Wells за клинична вероятност и последващо изследване на D- dimer. Общата честота ва ВТЕ при пациенти с „ малко вероятна“ клинична вероятност и негативен D- dimer е 0,34%(95%CI, 0,036-

0,96%), което резултира в негативна предиктивна стойност на метода от 99,7% (95%CI, 99,0-99,9%).

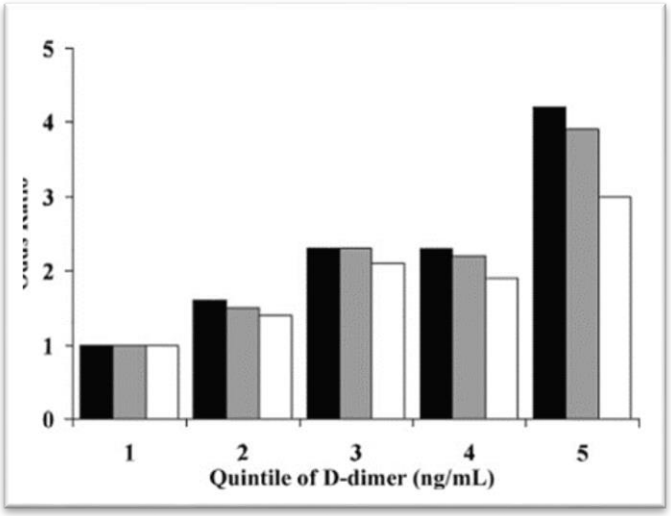
Плазмените нива на D- dimer нарастват с възрастта. Затова изследователи предлагат възрастово-адаптирани cut-off стойности за D-dimer по формулата възраст x 10 за лица над 55 години(166).

Съвременни проучвания предлагат cut-off стойности< 1,0 при ниска кинична вероятност и <0,5 при междинна(167).

Повишените нива на D- dimer имат предиктивна стойност и при пациенти с рак(168).

D- dimer предвижда също и риска от бъдещ ВТЕ. В проучване на Mary Cushman и сътр(167) от 2003 год. стойностите на D- dimer се разделят в 5 нива. При последващо 8- годишно проследяване, авторите установяват, че по- високите нива имат по- висок бъдещ риск от ВТЕ (фиг.5)

Фиг. 5.Бъдещ риск от ВТЕ в зависимост от нивото на Д-димера**(167)**



Възрастово адаптиран модел

Модел, адаптиран за възраст, пол, раса и BMI

Модел, адаптиран за горните фактори + FVLeiden, prothrombin 20210A, и фактор VIII:

В Заключение, D- dimer е вторият задължителен елемент от съвременният диагностичен алгоритъм при БТЕ. Съвременните методи за изследване осигуряват впечатляваща, близка до 100%, негативна предиктивна сила на нормалните стойности на D- dimer в диагностичния алгоритъм на белодробната емболия. Позитивната му предиктивна стойност е ниска поради ниската специфичност на метода в насока ВТЕ. Изследването крие потенциал за използването му, освен в диагностичия алгоритъм на БТЕ, също и при определяне на нейната тежест(вж. глава 4.4.4.4)

Според някои изследователи(169) употребата на D- dimer при оценка на вероятността за БТЕ е прекалена и може да бъде избегната на база клинични правила(PERC-pulmonary embolism rule-out criteria)(табл.4), при наличие на които БТЕ може сигурно да бъде изключена без изследване на D- dimer

Таблица 4. PERC (Клинични критерии за отхвърляне на БТЕ)

Възраст < 50 години
Сърдечна честота < 100 уд/мин
Кислородна сатурация > 94%
Липса на анамнеза за предшестваща ДВТ и БТЕ
Липса на скорошна травма или хирургична намеса
Липса на кръвохрачене
Липса на прием на естрогени
Липса на симптоми на ДВТ

Въпреки възраженията на някои изследователи за сигурността на PERC критериите, метаанализ на Balwinder Singh и сътр.от 2013(170), включващ 14 844 пациенти от 12 клинични проучвания, установява много висока чувствителност(97%) на метода и нисък риск за БТЕ, с което утвърждава сигурността на критериите за изключване на БТЕ

4.3.3 Образни изследвания

4.3.3.1 Компютъртомографска пулмоангиография(КТПА)

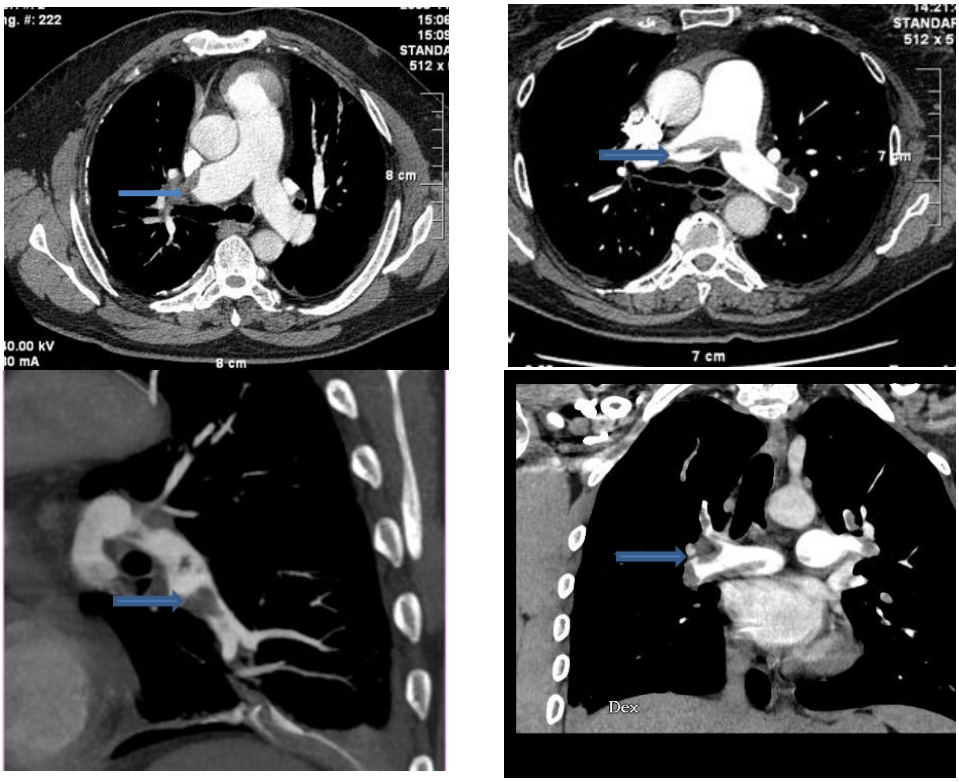
В последните 20 години компютър- томографската(КТ) диагностика се налага все- повече в диагностиката на белодробната емболия. Изследването служи освен за диагностика на белодробната емболия също и за оценка на найната разпространеност и тежест(171) (виж. Глава 4.4.2.2)

Съобщаваната чувствителност на еднодетекторната компютърна томография(ЕДКТ) в диагнозата на БТЕ варира от 53 до 100%, а специфичността от 81 до 100%(172) Въвеждането на мултидетекторната КТ (МДКТ) подобри възможностите на метода. Пред 2000год Baile и сътр(173). правят лабораторен опит с емболизация на съдове на животни и сравняват чувствителността на 3мм и 1 мм- ви срези на МДКТ с класическата пулмоангиография. Установената чувствителност на 3 и 1mm-вите срези при МДКТ са съответно 82% и 87%, а за класическата пулмоангиография - 87% (p= 0.42). Положителната предвиждаща стойност за 1 и 3мм- ови срези на МДКТ и за класическата ангиография са съответно са: 94% , 81% и 88% . Авторите заключават, че МДКТ е еквивалентна на класическата пулмоангиография за установяването на белодробни емболи(фиг.6).

През 2006 год голямо рандомизирано проучване на PIOPED II изследователите даде силен тласък в утвърждаването на МДКТ в диагностиката на БТЕ като установи обща чувствителност на КТПА 83% и специфичност 95%(174). Обща положителна предвиждаща стойност(ППС) на метода е 86%(79- 90%), а отрицателната предвиждаща стойност(ОПС) е 95% При БТЕ на главни и лобарни клонове ППС е 97%, на сегментни- 68% и на субсегментни- 25%. Високата ОПС може на практика да изключи наличието на белодробна емболия. В проучване на Subramaniam и сътр.(175) от 2006 год при 444 пациенти с негативни МДКТ пулмоангиография, проследени за 3 месеца, няма инцидент на последваща емболизация. Метаанализ на Quiroz и сътр.(176) върху 15

РКП установяват НПС на негативната КТПА 99,1% (95% CI, 98,7%-99,5%). Отрицателната вероятност (NLR- negative likehood ratio) за белодробна емболия след негативна КТПА е 0,07(0,08 за ЕДКТ и 0,15 за МДКТ). НПС на изследването е 99,1%.

Фиг. 6. Тромби в десен главен клон на артерия пулмоналис ; яздещ тромб на трункуса; сагитален срез с тромб в долнолобарна артерия и в двете главни артерии



Чувствителността на метода за установяване на периферни(субсегментни) емболизации е малка. В последните години се разработват компютърни програми, които да разчитат периферните находки- т.н. система за компютърно- усилване за установяване на емболи (computer-aided detection -CAD). При 64- срезова МДКТ чувствителността на CAD за установяване на периферни емболи е 86%, като на сегментно ниво е 78%, а на субсегментно ниво- 97%. Общата специфичност, позитивната и негативна предиктивна сила на софтуера са съответно 91,8% ,18,4% и 99,7%(177,178).

Основният проблем, който се обсъжда в настоящия момент, е риска от лъчевото натоварвне. Разработват се методики с усилване на реконструирания образ, което намалява лъчевата доза до 60% и по съвременни данни дава сходно качество на образа и чувствителност на методиката(179).

Напредъкът в компютрните технологии в последните години даде допълнително възможност за оценка на белодробната перфузия чрез т. н. Dual-Energy Computer tomography(DECT). DECT е компютър-томографски метод, осъществяващ се от 2 перпендикулярни рентгенови тръби с различна мощност и 2 детектора, което позволява сумиране на образите и повече детайлност в изображението, дава възможност за оценка на белодробната перфузия и разкрива нови хоризонти в диагностиката на белодробната емболия(180,181) и оценка на нейната тежест(182–184)

Често, обаче, пациентът с белодробна емболия не извървява диагностичният път до КТПА, тъй-като не е възникнало клинично подозрение. И обратно- при клинично съмнение и осъществена КТПА, белодробна емболия се установява в по- малко от 20% от случаите(185,186).

Допълнителен метод, който може да подпомогне правилната селекция на болните със суспектна белодробна емболия е трансторакалната ехография на бял дроб (ТТЕБД). Наличието на множествени триъгълни, хипоехогенни, субплеврални лезии и плеврален излив са типични находки при БТЕ от торакалната ехография(187,188). Съвременен метаанализ Libing Jiang(189) от 2015 год при селекция на общо 13 проучвания установява обща чувствителност на ТТЕБД – 91% и специфичност 85% и диагностичнен OR- 28.82 %. Авторите заключават, че в умерено-рисковата група, резултатите от това изследване могат да променят в положителна или отрицателна посока клиничната вероятност с около 30%. Те предполагат,че изследването може да промени и бъдещите алгоритмитми за оценка на клиничната вероятност.

4.3.3.2 Вентилационно/перфузионната(V/Q) сцинитграфия

4.3.3.2.1 Планарна V/Q сцинитграфия

Планарната V/Q сцинитграфия е добре утвърден метод, който финализира 3-степенния диагностичен процес. Възможностите на това изследване са добре проучени, а страничните ефекти- минимални. Методът е средство на избор при бременни, лица с бъбречна недостатъчност, алергия към рентгеновия контраст и при пациенти с хипервискозитет поради заболявания като напр. миелом, болест на Валденштрьом и др. Перфузионната част от изследването се осъществява с инжекция на микроагрегиран албумин, маркиран с радиоактивен технеций(Tc)-99m, а вентилаторната част- чрез инхалиране на xenon-133 или аерозоли, маркирани с Tc-99m. Критериите за анализ на сцинтиграфската находка са предложени от PIOPED изследователите(190) през 1990 год и са модифицирани впоследствие(191). При висока сцинтиграфска вероятност за БТЕ, проучването PIOPED установява висока чувствителност на метода(88%), но едва 41% от пациентите с БТЕ имат висока сцинтиграфска вероятност. Интермедиерно- вероятната сцинтиграфия установява БТЕ при 33%, а ниско-вероятната при 12%. Sostman и сътр.(192) доклакват чувствителност на високо-вероятната сцинтиграфия 77,4%, а специфичността на много ниско-вероятната и/или нормална сцинтиграфия е 97,7%. Процентът на диагностицираните чрез планарна V/Q сцинитграфия пациенти е 73,5%. Авторите препоръчват V/Q- сцинитграфията като надежден метод за финализиране на диагностичния процес в голяма част от случаите на суспектна БТЕ.

V/Q сцинтиграфията е основен метод при стартиране на диагностичния процес при болни с пулмонална хипертония(193) Счита се, че V/Q сцинтиграфията има по- висока чувствителност от КТПА в диагностика на ХТЕБХ(194).

4.3.3.2.2 V/Q- SPECT (single-photon emission computed tomography)

Методът представлява 1 до 3 Ɣ - камери, които се завъртат около пациента с придобиване на образ от всеки 3-6°. Допълнително може да се

направи компютър-томографска реконструкция за създаване на 3D образ от придобитите 2D изображения. Според някои автори V/Q- SPECT има съпоставима, дори по- добра чувствителност от МДКТ при липса на контраст-свързаните усложнения като нефропатия и алергии(195,196). Метанализ на 19 проучвания, сравняващи ефективността на планарната V/Q сцинтиграфия, КТПА и V/Q- SPECT сцинтиграфия показва, че планарната V/Q сцинтиграфия е сигнификантно по- ненадеждна от КТПА и V/Q SPECT, при липса на сигнификантни разлики между последните две. По отношение на лъчевото натоварване V/Q- SPECT е най-щадяща. Коректна диагноза се получава при лъчево натоварване от 2,12 mSv за пациент, следвана от планарната V/Q сцинтиграфия -3,46 mSv и КТПА- 4,96 mSv. По отношение на цената, най-евтиното изследване е КТПА- £129, следвано от планарната V/Q- сцинтиграфия- £226 и V/Q- SPECT- £243(197).

4.3.3.3 Магнитнорезонансна пулмоангиография(МРПА)

Клиничното проучване PIOPED III, фокусирано върху диагностичната стойност на МРПА с контрастно усилване с Gadolinium даде разочароващи резултати. Това проучване установи 11 до 52% технически некоректни изследвания, а технически адекватните ангиографии дадоха чувствителност на метода 78% и специфичност 99%(198). Съвременни магнитно-резонансни методи дават възможност да се картографира белодробната перфузия(199).

Проучване сред специалисти по образна диагностика и интервенционални ангиолози от 2011, осъществяващи класическа пулмоангиография дават предимство на КТПА като „златен стандарт“ в диагностиката на белодробната емболия(200).

4.4 Тежест на белодробната емболия

В продължение на много години, тежестта на белодробната емболия се асоциира основно с нейната разпространеност, поради което термините „тежка“ и „масивна“ се използват като синоними. Често, обаче, изходът на заболяването не е пряко свързан с разпространеността на

емболията, а е резултат от съчетанието на много фактори, включващи освен степента на съдова обструкция, още: предшестващи сърдечни, белодробни заболявания, общо състояние на организма, както и разгръщането на каскадни патофизиологични процеси като съдов спазъм, тромбоцитна агрегация, миокардно увреждане на дясната камера и т.н(201,202). Съвременните критерии за тежест на белодробната емболия се базират на прогнозата за риск от ранна смърт (до 1 месец от начало на заболяването). Търсят се различни клинични и лабораторни маркери, който прогнозират риска от ранна смърт и по този начин служат като критерии за тежест на емболията. Клиничните предиктори за ранна смърт са изследавани в редица епидемиологични проучвания(4,31,14,203–206). Chun Ran и сътрудници в свой метаанализ от 2015 год.(207) са преброили 16 различни индикатори за тежест. Основните клинични фактори, определящи изхода при белодробна емболия са нарушената хемодинамика и газообмен(4,206,208,209).

4.4.1 Нарушение в хемодинамиката

Тя е клиничен резултат от наличието на тежка деснокамерна(ДК) дисфункция . Проучването MAPPET(31) дефинира 3 степени на хемодинамична нестабилност: Iст.- артериална хипотония със систолно налягане < 90 mmHg или срив на артериалното налягане с повече от 40 mmHg за ≥15 min; IIст- кардиогенен шок, налагащ приложение на вазопресори и IIIст- приложение на кардиопулмонална ресусцитация. Вътреболничната смъртност, дължаща се на БТЕ в трите групи е съответно 14%, 23% и 60%. Хемодинамично стабилните пациенти с деснокамерна дисфункция в това проучване са имали вътреболнична смъртност 7,1%. Регистърът ICOPER(4) (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) дефинира хемодинамичната нестабилност като систолно артериално налягане (САН) < 90 mm Hg. При пациентите с хемодинамична нестабилност този регистър установява 3- месечна смъртност 54%, докато при тези с деснокамерна дисфункция и съхранена хемодинамика-14,7%(210). Регистърът RIETE дефинира 3 независими критерия за хемодинамична нестабилност: 1) САН <100 mmHg; 2) САН <90

mmHg и 3)шоков индекс(сърдечна честота/ САН >1). И трите критерия за хемодинамична нестабилност са независим предиктор за повишена 30-дневна смъртност, като шоковият индекс е с най- висока чувствителност, а САН <90 mmHg с най- висока специфичност(211). Индексът на риска за смърт 30 дни след емболията при положителен шоков индекс е 2,4 (1,9–3,0; p <0,001), при САН < 100 mmHg е 1,6 (1,1–2,2; p=0,005) и при САН < 90 mmHg 1.5 (0,9–2,3; p= 0,08)

Пациентите с нарушена хемодинамика представляват ~ 3%(212) до 8%(29) от всички пациенти. Основната част от пациентите с белодробна емболия са със съхранена хемодинамика. Те съставляват групата на хемодинамично стабилните пациенти. Тя е изключително нехомогенна и разнообразна. Това са пациенти при които липсват или са налице 1 или повече други критерии за тежест.

4.4.2 Деснокамерна дисфункция

Тежестта на деснокамерната дисфункция е основният патофизиологичен феномен, предопределящ прогресията и изхода на заболяването Тежестта на ДК дисфункция формира риска за компрометиране на хемодинамиката и играе решаваща роля в газообменните нарушения(201). Основните методи за диагностика на ДК дисфункция са ехокардиографски и компютъртомографски.

4.4.2.1 Ехокардиографски маркери за деснокамерна дисфункция

Трансторакалната ехокардиография(ЕхоК) е основен метод за диагностика на деснокамерната функция в ежедневната практика поради своята точност, неинвазивност и ниска цена. Утвърдени ЕхоК белези на ДК дисфункция при белодробна емболия са: белодробна хипертония, деснокамерна дилатация, деснокамерна хипокинезия (табл. 5).

Табл. 5. Ехокардиографски симптоми на ДК дисфункция при пациенти с БТЕ, без и с придружаващи сърдечни заболявания(213)

	Пациенти без сърдечно-съдови заболявания			Пациенти с предшествуващи сърдечно-съдови заболявания		
	белодробна хипертония*	ДК-дилатация (белег 60/60)**	ДК- хипокинезия (белег на Mc Connell)***	белодробна хипертония*	ДК-дилатация (белег 60/60)**	ДК- хипокинезия (белег на Mc Connell)***
специфичност при БТЕ	78%	100%	100%	21%	89%	100%
чувствителност при БТЕ	81%	25%	25%	80%	26%	20%
ППС при БТЕ	90%	100%	100%	65%	82%	100%
ОПС при БТЕ	64 %	37%	37%	36%	40%	40%

* ≥1от 4 признака:

- ✓ Тромб в дясно сърце
- ✓ Диастолен размер на ДК в парастернален достъп >30мм или ДК/ЛК>1;
- ✓ Систолно люлеене на междукамерната преграда(МКП)
- ✓ Време на акцелерация(ВА)<90ms или градиент на трикуспидална инсуфициенция >30mm/Hg при отсъствие на ДК хипертрофия

** Систолно ВА на ДК <60ms при наличие на градиент на трикуспидална инсуфициенция≤ 60 mm/Hg

*** Нормо или хипокинезия на апикалния сегмент при хипо или акинезия на свободна стена.

Освен класическите методи за оценка на деснокамерната функция, нарастваща популярност придобиват данните от тъканния доплер (TDI) поради допълнителни възможности за оценка на функцията на дясната камера(214–218). В българско проучване на Р. Петков(216) при 167

пациенти с БТЕ се прави заключение,че данните от TDI са ценен неинвазивен метод за оценка на деснокамерната функция.

Много проучвания изследват ролята на ДК дисфункция, оценена ехографски, в прогнозата на белодробната емболия. Въпреки, че ползват различни критерии за оценка на ДК -функция, тези проучвания заключават, че ДК- дисфункция променя прогнозата при белодробната емболия. Пациентите със запазена функция на ДК имат благоприятна прогноза и нисък морталитет, докато при наличие на някой от критериите за ДК дисфункция, въпреки хемодинамичната стабилност, смъртността се повишава до 8-15%(219–228). Ролята на ехокардиографията за оценка на риска при хемодинамично стабилни болни се оспорва от някои автори(223). Три последователни метаанализа: на Sanchez и сътрудници(229) от 2008година, обхващащ 5 рандомизирани клиничнипроучвания(РКП), на Coutance и сътрудници(230) от 2011 год, обхващащ 8 РКП и на Cho и сътрудници(231) от 2014 година, обхващащ 12 РКП, установяват сходни данни за за нарастване на риска от смъртен изход при хемодинамично стабилните болни с деснокамерна дисфункция: HR в трите проучвания е съответно 2,5; 2,36 и 2,29. В Селективен метанализ Sanchez и сътрудници(229) обобщават ролята на ДК дисфункция в прогнозата на белодробната емболия като заключават, че ДК дисфункция, включително и при нормотензивни болни е свързана с повишен риск от смърт.

4.4.2.2 Компютърпулмоангиографски маркери за деснокамерна дисфункция

Основният компютъртомографски принцип за изследване на деснокамерната дисфункция е измерване на съотношенията дясна/лява камера(RV/LV). Основните методи за измерване на това съотношение са: 1)измерване на отношението RV/LV на един и същ аксиален транзверзален срез(232); 2) измерване на съотношението RV/LV на реконструиран 4-кухинен срез(233) и 3)Измерване на съотношението на обем на дясна към обем на лява камера(234,235). Основният метод, който

се ползва в ежедневната практика е измерване на съотншението RV/LV в един и същи трансверзален срез, макар, че Kang и стр. считат, че обемният метод е по- точен и възпроизводим(236). Най- често използваните критерии за дилатация са RV/LV >0,9 (232,237) или > 1.0 (234). Установява се корелация между индекса RV/LV и смъртността, като при 1,0 тя е ~ 5%, и достига до 50% при индекс 2,3(238,239). Допълнителни КТ критерии за ДК дисфункция са размера на горна празна вена и v. Azygos, отместване на септума на ляво, рефлукс във вена кава инфериор. В селективен метатализ от 2014 Becattini и сътр.(240) обобщават данните като заключават, че деснокамерната дилатация, диагностицирана компютъртомографски е свързана с повишен риск от смърт в 30 дневен период от диагнозата. Метаанализ от 2015г. на 49 проучвания с общо 13162 пациенти с БТЕ, при които е направена КТПА установява, че повишеният идекс RV/LV е индикатор за 2.5- кратно нарастване на общата смъртност и почти 5-кратно нарастване на риска от смърт, свързана с емболията. Тромботичният товар и централната локализация на тромбите не са предиктори за обща смъртност, въпреки че са свързани с влошен клиничен изход(241).

4.4.3 Тромботична маса (товар)- обструктивен индекс

Най- старата и най-логична хипотеза е, че тежестта на белодробната емболия е свързана с обема на тромботичната маса. Както е споменато по- горе, тази хипотеза е разколебана през последното десетилетие от големи епидемиологични проучвания, които не установяват силна връзка между тромботичната маса и изхода при белодробна емболия. Независимо от това, интересът към тромботичния товар като фактор за тежестта на емболията не е преустановен. Налице са аргументи, че тромботичата маса има отношение към развитието на хронична тромбемболична белодробна хипертония и други маркери за тежест с дългосрочно значение(32), които предстои да бъдат проучвани. Тромботичният товар се измерва основно като **Обструктивен индекс(ОИ)**- т.е. степен на обструкция на белодробната съдова мрежа.

Първите опити за количествено измерване на тромботичния материал в белодробната циркулация датират от преди 40 години, когато Miller и сътрудници предлагат ангиографски индекс за тежест , който е основан на следното:

4.4.3.1 Miller score(242)

а) Изчислява се *индекса на засягане*: Изброяват се засегнатите сегменти от белодробната циркулация. Приема се, че сегментните белодробни артерии са 9 в десен бял дроб и 7 в ляв бял дроб. Проксималната съдова обструкция(лобарна или дялова) се приравнява на броя на прилежащите белодробни сегменти. Максималният индекс за засягане е 16.

б) Изчислява се *индекса на хипоперфузия*: белият дроб е разделен на 6 топографски области- по 3 в десен и 3 в ляв белодробен дял. Оценява се перфузията във всяка от тези области по 4-степенна скала от 0 до 3.(0- запазена перфузия, 1- леко нарушена, 2- умерено нарушена и 3- силно нарушена). Т. е липсата на перфузия в цял бял дроб се скорира с общо 9 точки.Максимално възможният индекс за нарушена перфузия е 18.

в) Накрая се сумират *индекса за засягане* с *индекса за перфузия* и се получава сумарен индекс за емболичен товар. Максимално възможният индекс е 34.

4.4.3.2 Walsh Score(243):

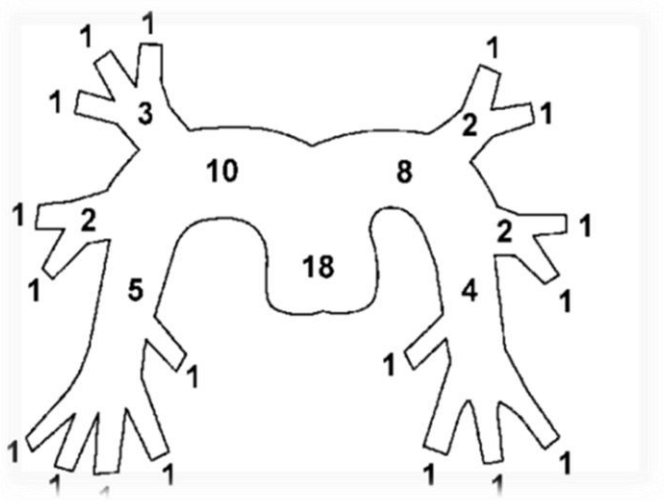
е също ангиографски индекс, производен на Miller Score, но усложнен с това, че 6- те топографски зони, известни от предшествуващия автор се оценяват с различен обструктивен индекс. В момента не се използува поради своята усложненост.

С утвърждаване ролята на КТПА в съвременния диагностичен алгоритъм на БТЕ отново се възражда интересът към количественото измерване на тромботичния товар и се търсят корелации, както с клинични параметри, така и с прогнозата на заболяването. Най- широка популярност има създаденият през 2001 год. т.н.

4.4.3.3 Qanadli Score(244).

Тук артериалното дърво се разглежа като имащо общо 20 сегментни артерии – по 10 от всяка страна. Наличието на тромб в който и да е сегмент се индексира с индекс 1 (при наличие на проксимална находка, се броят дистално прилежащите сегментни артерии)(фиг.7). При наличие на дистален кръвоток в обструктирания сегмент индексът остава 1, а при липса на дистален кръвоток, индексът се умножава х 2. Т.е. теоретично максималният обструктивен сбор може да бъде 40. Авторите на този индекс установяват, че индекс ≥24 е свързан с лоша прогноза.

фигура 7. Точкова система за оценка на тромботичния товар(245)



4.4.3.4 Mastora Score(246)

е също популярен КТПА калкулатор за пресмятане на тромботичната маса. Базира се на % на запушване на всеки централен и периферен белодробен артериален сегмент в 5- степенна скала (1: <25%, 2: 25-49%, 3: 50-74%, 4: 75-99%; 5:100%). Общият резултат се калкулира и се преставя в общ процент на белодробно-съдова обструкция. Авторите приемат прагова стойност за тежка емболия 49%.

Тромботичният товар като критерий за оценка на тежестта е изследван от редица автори(247,247–252). Въпреки първоначалният ентусиазъм и изводи за връзка на тежестта на емболията с

тромботичната маса(244,247–250,252–255), системен метаанализ на Vedovati и сътрудници(251) от 2013 год.върху 30 проучвания прави извода, че обструктивният индекс, респ. тромботичен товар, измерени по метода на Qanadli не корелира с 30- дневната преживяемост при болните с белодробна емболия.

4.4.4 Лабораторни маркери за тежест

4.4.4.1 Тропонин:

Увеличеният тропонин е белег за миокардна увреда. При белодробната емболия това се причинява от острата дилатация и исхемия на дясното сърце. Нивото на тропонина (troponin I и troponin T) корелират с прогнозата при белодробната емболия(256–261). Метаанализ на Becattini и колектив(257) от 2009 год прави извод, че при пациентите с БТЕ, повишените нива на тропонина селектират тези с повишен риск от вътреболнична и скорошна смърт. Метаанализ на Bajaj и колектив(262) от 2015 год пресмята,че риска за смърт при нормотензивни болни с повишен тропонин е 5- кратно по- висок от този при пациенти с нормален тропонин. Рискова стратификация, базирана на тропонина, е елемент от стратификационния модел на Европейското дружество по Кардиология(1).

Освен маркер за тежест на БТЕ, повишеният тропонин е рисков фактор за бъдеща БТЕ(263). Този извод е валиден за провокираните, но не за непровокираните форми на БТЕ.

4.4.4.2 BNP и pro- BNP

Повишените нива на BNP и pro- BNP са лабораторни маркери за сърдечна недостатъчност, а при белодробна емболия са индикатор за наличието ДК дисфункция. Нивата на BNP и pro- BNP са съществен прогностичен маркер за изхода при белодробна емболия(264–266) и са включени в прогностичния модел на Европейското дружество по Кардиология(1), където нормотензивните пациенти с повишен BNP се стратифицират в групата на интермедиерния риск за ранна смърт.

4.4.4.3 H-FABP(heart-type fatty acid-binding protein

Повишеното ниво на този белтък е също лабораторен маркер за ДК дисфункция и е индикатор за влошена прогноза при нормотензивни пациенти(267,268). Метаанализ върху 6 проувания на Ruan и колектив(269) от 2014 год установява висока чувствителност(98%) и специфичност(86%) на този маркер като предиктор за компликации и ранна смърт при болни с белодробна емболия.

4.4.4.4 D- dimer

Значението на D- dimer в диагностичния алгоритъм на белодробната емболия е утвърдено, но- по малко е изяснена ролята му в прогностичната стратификация. В последните години се търси връзка м/у нивото на D- dimer и разпространеността и прогнозата на белодробната емболия(270–274). Регистърът RIETE установява връзка между нивото на D- dimer и прогнозата на белодробната емболия, като пациентите с по-високи нива на D- dimer имат повишена смъртност в сравнение с тези с по- ниски. Тези изводи са валидни както за пациентите с рак, така и без рак(275). Само 1 проучване извежда D- dimer като фактор на риска в интегриран модел за тежест на емболията(276). Метаанализ на Becattini и сътр.(277) обобщава данните от 11 проучвания със заключение, че D-dimer не може сигурно да се свърже с тежестта, респ.прогнозата на белодробната емболия, а по- скоро отразява тромботичния товар.

Налице са нарастващ брой доказателства от проспективни проучвания и метаанализи за връзката на повишения D- dimer с риска от рецидив на белодробната емболия(278–282).

4.4.4.5 Артериални кръвни газове(АКГ)

Още в края на миналия век проучванията, търсещи самостоятелната роля на артериалните кръвни газове в диагностичният алгоритъм на белодробната емболия установяват ниската им диагностична стойност(283–285). Когато АКГ са инкорпорирани в модели на клинична вероятност за белодробна емболия, тяхната релативна значимост нараства. Парциалното артериално напрежение на кислорода

(PaO_2) участва като предиктивен фактор в диагностичните модели Geneva score(142) и Revised Geneva score(143). АКГ са изследвани малко за оценка тежестта на белодробната емболия. Нивото на PaO_2 е интегрирано в комбинирания прогностичен модел за тежест на Wiki сътр.(206), а оксихемоглобиновото насищане($SatO_2$) е включено в комбинираните модели PESI(205) и sPESI(286) (вж. глава 4.4.5).

4.4.4.6 CRP (C- реактивен протеин)

C- реактивният протеин е острофазов белтък, който се синтезира в черния дроб в отговор на стимули от тъканна увреда. Редица състояния като възпаление, неоплазия, белодробен и сърдечен инфаркт стимулират производството му. В ежедневната кличина практика се използва основно като маркер за активност на инфекция. Съществуват научни публикации, които свързват повишеното ниво на CRP с повишен риск от бъдеща БТЕ при проследяване средно 8,3год. с OR- 2,06(49). Белодробната емболия активира възпалителната каскада и повишава възпалителните маркери(56), поради което някои автори търсят връзка между нивата на CRP и прогнозата при БТЕ(51,57,287,288).

Търсенето на един единствен критерий, който да изрази тежестта на емболията и да прогнозира изхода дава доста непълна представа за заболяването. Това е наложило във времето разработване на

4.4.5 Комбинирани клинични модели за тежест

Те съчетават редица различни елементи на тежестта в единен прогностичен модел, статистически отегловен в мащабни епидемиологични проучвания. Основната отправна точка, спрямо която се оценява тежестта при тези хибридни модели е ранната смъртност (до 1 месец от емболичния инцидент). Разработени са десетки комбинирани модели за тежест, като най-изследвани са PESI(205), GENEVA(206), PRER(289), HESTIA(290). Анализ на данните от регистъра RIETE установява, че фактори свързани с повишен риск за смърт са възраст над 75 години, рак и имобилизация във връзка с неврологични заболявания(291). Възрастта и наличието на активен карцином са

интегрирани в почти всички прогностични модели. Много проучвания са адресирани към това да се дефинират пациентите с нисък риск от смърт, които да бъдат лекувани амбулаторно(290,290,292–295). Метаанализ на Squizzato и сътр.(293) от 2012 год. анализира смъртността в нискорисковата група. Данните от този метанализ установяват 14- дневна смъртност -0,7%; 30- дневна смъртност 1,7% и 90 дневна- 2,2%.

На табл. 6 е представен т. н. PESI(Pulmonary embolism severity index) score(205), базиран на проучване върху 15 551 пациенти и последващи валидиращи проучвания върху по- малки групи(296–298).

Табл. 6: PESI индекс за тежестта на белодробната емболия

Възраст в години	+ 1/год
Мъжки пол	+10
Рак	+30
Сърдечна недостатъчност	+10
ХОББ	+10
Сърдечна честота> 110 уд./мин	+20
Систолно кръвно налагане < 100 mmHg	+30
Дихателна честота > 30/min	+20
Телесна температура < 360 C	+20
Делириум	+60
SatO2 < 90%	+20

Калкулираният риск за 1-месечна смъртност според PESI score е:
клас I - < 65- много никък риск от смърт -1,6%
клас II - 66-85- нисък риск риск от смърт -3,5 %
клас III- 86-105- интермедиерен риск от смърт -4,8%
клас IV- 106-125- висок риск от смърт -13,6%
клас V- >125- много висок риск от смърт- 25%

PESI score се използва интензивнвно в клинични проучвания и в рутинната практика за стратифициране на тежестта на белодробна емболия, като пациентите от гр I и гр.II се дефинират като нискорискови с вероятност за близка смъртност под 3,5%, а пациентите от IV и V- група като високо-рискови с очаквана смъртност над 13%.

Във времето PESI score е опростен(sPESI- simlyfied PESI)(286) като прогностичните маркери от 11 са намалени на 6, всеки с еднаква прогностична тежест. sPESI е валидиран като еднакво добър с оригиналния в предвиждане на риска от близка смъртност(299), което е потвърдено в редица проучвания, като RIETE(291), EINSTEIN PE(300), SWIVTER(301) и др. PESI и sPESI участват равнопоставено алтернативно в прогностичния модел на Европейската кардиологична асоциация .

В България още през 1986 год. Златка Янкова в своя дисертационен труд(132) създава клиничен модел за тежест на емболията като анализира 24 клинични показатели и ги съотнася към прогнозата за ранна смърт, прилагайки регресионен анализ.От тях тя извежда следните рискови показатели: Сърдечен порок, ритъмни нарушения, тахипнея, циркулаторен колапс, торакална болка, инсулт, миокарден инфаркт.Чувствителността и специфичността на предложените прогностични модели надвишава 90%.

4.5 Ръководства

Европейската кардиологична асоциация(European Society of Cardiology) и Американската кардиологична асоциация (American Heart Association) са формирали 3- степенен модел на риска. И двете групи експерти изтъкват обърквашия смисъл на термините масивна, субмасивна и немасивна, като изразители на тежестта, но Американската асоциация въпреки това запазва терминологията(10), а Европейската кардиологична асоциация приема вместо тях термините високо- рискова, интермедиерно- рискова и ниско-рискова БТЕ(1).

Независимо от терминологичните разлики, принципите на тази стратификация са сходни. В стратума „високорискова(или масивна) емболия“ попадат пациентите с хемодинамичен срив- шок или хипотензия

(артериално налягане под 90 mmHg и/или спад с 40 mmHg или повече за > 15min). Стратума на пациентите с интермедиерен риск (субмасивна БТЕ) обхваща пациенти, които са хемодинамично стабилни, но имат един или повече рискови белега. За Американската кардиологична асоциация рисковите критериии са наличието на деснокамерна дисфункция или миокардна увреда. В ръководството от 2014 год на Европейската кардиологична асоциация групата на интермедиерния риск се дефинира чрез PESI score от клас III до V. Допълнителни критерии за тежест в тази група са ДК дисфункция и миокардна увреда. При наличие и на двата допълнителни критерии, интермедиерните пациенти се подгрупират като интермедиерно-високо рискови, а при липса или наличие само на един допълнителен критерий групата е интермедиерно- ниско рискова.Групата на интермедиерния риск е най- голяма и нехомогенна.В нея се включват както пациенти с голям тромботичен товар без коморбидност, така и такива с изразен коморбидитет и нисък обстуктивен индекс. Въпреки изразената нееднородност на групата, експертните съвети на Европейската и Американска асоциации предлагат еднакви терапевтични решения за всички пациенти от тази група.

Групата на ниския риск(или немасивна БТЕ) се състои от пациенти без деснокамерна дисфункция и миокардна увреда(AHA) или с PESI score I или II(ESC).

Българското дружество по белодробни болести, съвместно с Българското кардиологично дружество, през 2005 разработиха български консенсус за „Диагноза и лечение на белодробен тромбемболизъм(БТЕ)(22), който през 2009 год. претърпя осъвременяване в съзвучие с актуалните промени залегнали в Ръководството на ESC от 2008(213)

На 29.09. 2015 беше публикувана on-line версия на ръководство на American college of physician(11) за оценка на болните със съмнение за белодробна евболия. Това ръководство включва 6 съвета за най- добра практика

1. Пациентите трябва да се оценяват за клинична вероятност с валидирани CPRs

2. Пациенти с ниска клинична вероятност и налични PERC- критерии не се налага да бъдат скринирани с D-dimer
3. Пациентите с ниска вероятност, които не отговарят на PERC-критериите и тези с междинна вероятност, следва да се изследват с високочувствителен D-dimer метод.
4. Трябва да се използват възрастово-адаптирани норми за D-dimer
5. Не трябва да се прилагат образни методи за диагностика на БТЕ при пациенти с D-dimer под установените норми.
6. Пациенти с висока клинична вероятност отиват на КТПА без D-dimer. V/Q сцинтиграфия се прилага само при контаиндикации за КТПА или при липса на такава

4.6 Лечение:

Стратифицирането на пациентите по тежест определя освен прогнозата още и подходящия избор на лечение(204,302–312). Пациентите от високорисковата група имат доказани ползи и намаление на смъртността от приложение на фибринолитично лечение(307,310,313–319), а тези от нискорисковата група се нуждаят от нефракциониран хепарин(НФХ) или нискомолекулен хепарин(НМХ). Мащабно 9 годишно пручване в САЩ(320) от 1999 до 2008 год.установява, обаче, че едва 30% от хемодинамично нестабилните пациенти получават фибринолитична терапия.Същото проучване констатира обща вътреболничната смъртност при фибринолизираните нестабилни пациенти 15%, а при нефибринолизираните- 47%. Фибринолиза +импланитране на вена кава филтър редуцира вътреболничната смъртност до 7,6%, а поставянето само на вена кава филтър, без фибринолиза дава обща вътреболнична смъртност 33%. Към момента най- спорно е лечението на интермедиерната група пациенти. Официалните ръководства на Европейското и Американско кардиологични общества препоръчват антикоагулантна терапия с Хепарин или Нискомолекулни хепарини, но дебатът за ползите и риска от фибринолитичната терапия при интермедиерно-рисковите болни продължава. Проучването PEITHO(308), публикувано в New England Journal of Medicine през 2014г. е осъществено

с цел да даде отговор на тези въпроси. В него се сравнява ефекта на еднократна болусна инжекция Tenecteplase плюс Heparin срещу Heparin при хемединамично стабилни болни с интермедиерен риск, дефиниран като наличие на ДК дисфункция и повишен тропонин. Изводите от проучването са, че фибринолитичната терпия има отчетливи хемодинамични и респираторни предимства пред консервативната терапия, но повишава риска от голямо кървене, в това чисто и интракраниална хеморагия, поради което авторите препоръчват много предпазливо прилагане на фибринолитична терапия при хемодинамично стабилните пациенти от интермедиерно- рисковата група. В последващия метанализ на Christophe Marti и колектив(321) се отбелязва, че кохортата от пациенти, включени в проучването PEITHO е сигнификантно по-възрастна от тези в предшестващите проучвания, като финално изводите от този метаанализ са, че фибринолитичната терапия намалява значително смъртността, дължаща се на белодробна емболия, но увеличава риска от голямо кървене и интракраниални хеморагии, което намалява съотношението полза/риск. Затова авторите споделят необходимост от допълнителни проучвания, които да дефинират по- точно субгрупата от пацинти с интермедиерен риск, които биха имали полза от фибринолитичната терапия. Друг метаанализ от същата година на Chatterjee и сътр.(315) дава по- категорични заключения в полза на фибринолитичната терапия, вкл. и в интермедиерната група, като заключава, че фибринолитичното лечение намалява общата смъртност и риска от рецидиви.

Нискорисковата група пациенти се счита за подходяща за домашно лечение с НМХ, орални антикоагуланти(ОАК) или нови ОАК(НОАК). Тези заключения са изведени от редица клинични проучвания(290,292,293). В 2015 год., обаче, някои изследователи вече споделят обоснована тревога, че пациентите, реферирани като ниско-рискови и определени за домашно лечение, са рискови от гледна точка на лош комплаянс към лечението, което се потвърждава от регистър на болните с венозен тромбемболизъм

в Канада(The Cardiovascular Research Network Venous Thromboembolism Study)(322).

4.7 Обобщение на литературните данни:

Данните от литературата могат да бъдат обобщени в следните изводи:

- ✓ Честотата на белодробната емболия нараства с възрастта и при наличие на предразполагащи фактори като рак, оперативни интервенции, имобилизация.
- ✓ Белодробната емболия клинически е трудна за разпознаване поради неспецифичните симптоми и често пъти олиго- или безсимптомното протичане.
- ✓ Над 60% от белодробната емболия остава приживе неразпозната
- ✓ Диагнозата на белодробната емболия се изгражда стъпаловидно на 3- етапа.
- ✓ Първият етап е оценка на клиничните симптоми и определяне на клиничната вероятност за БТЕ
- ✓ На втори етап пациентите с ниска и междинна клинична вероятност се скринират допълнително с изследване на D- dimer и тези с отрицателен D- dimer преустановяват диагностичния алгоритъм с отхвърляне на диагнозата
- ✓ Пациентите с позитивен D- dimer или висока клинична вероятност за БТЕ на трети етап отиват на валидиращо образно изследване, което потвърждава или отхвърля диагнозата.
- ✓ Този алгоритъм селектира група от пациенти, при които, на финалния етап, БТЕ се доказва в по- малко от 20%.
- ✓ Компютър- томографската пулмоангиография и V/Q- SPECT са образните изследвания с най- висока чувствителност и специфичност за доказване на белодробна емболия. Чувствителността и при двете изследвания надвишава 80%, а специфичността надвишава 90%.
- ✓ Т.е. за момента най- слабото място в диагностичния алгоритъм е правилната клинична селекция на пациентите, нуждаещи се от образно изследване

- ✓ Тежестта на белодробната емболия се определя според риска от смъртен изход в първия месец от инцидента.
- ✓ В зависимост от риска за смърт пациентите се разделят на 3 рискови групи:
  - Висок риск- очакван риск от смърт до 30%. Това са пациентите с шок и хемодинамична нестабилност, дефинирана по- горе;
  - интермедиерен риск- очакван риск от смърт до 15%. Това са хемодинамично стабилни пациенти с наличие на един или повече рискови белега.
  - нисък риск, очакван риск от смърт- под 5%. Хемодинамично стабилни пациенти, без наличие на рискови белези.
- ✓ Рискът от смъртен изход е многофакторно обусловен, но в най- голяма степен зависи от наличието на съпровождащи заболявания.
- ✓ Обемът на тромботичната маса в белия дроб не се приема като рисков фактор.
- ✓ Тежестта, определена според прогнозата, е основен критерий при избора на лечение на съвремения етап.
- ✓ Фибринолитичното лечение има ясни ползи при високо-рисковите пациенти с хемодинамична нестабилност.
- ✓ Интермедиерно- рисковата група пациенти е нехомогенна и включва както пациенти с висок коморбидитет и нисък тромботичен индекс, така и такива без подлежащи заболявания и висок обструктивен индекс.
- ✓ На настоящия етап медицинската наука предлага общи терапевтични решения за всички пациенти от интермедиерната група.

4.8 В България

- ✓ Има проучвания, касаещи епидемиологични характеристики, тромбофилна предразположеност и тежест на протичане на белодробната емболия.
- ✓ Още през 1986 год в България е създаден прогностичен скор за тежест на емболията,свързващ симптомите със смъртността.
- ✓ Нямаме данни за проучвания върху белодробната емболия, използващи компютър- пулмоангиографски критерии за доказване и тежест.
- ✓ Не са ни известни клинични проучвания, използващи болнична електронна база- данни

4.9 Нерешени проблеми

Нерешените проблеми в диагностиката и лечението на белодробната емболия са много. Основните от тях са:

- ✓ Недостатъчно ефективна клинична селекция на болните със суспектна белодробна емболия
- ✓ Подценяване на заболяването в младата възрастова група
- ✓ Недостатъчно проучвания в групата на „непровокирана“ БТЕ представляваща заболяването в „чист вид“.
- ✓ Подценяване на клиничното значение на тромботичния товар в презентацията на белодробната емболия.
- ✓ Групата на интермедиерния риск обединява пациенти с различна патология и различни терапевтични потребности, но към момента разполагаме с единни терапевтични стратегии за тази група
- ✓ Това ни даде основание да формираме следните:

5 Цел, задачи, материал и методи на изследването

5.1 Цел

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

5.2 Задачи

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Материал и методи

5.3.1 Материал

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

5.3.1.1 Включващи критерии:

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

5.3.1.2 Изключващи критерии

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

5.3.2 Методи:

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

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

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

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

⇒На всички пациенти са събрани основни епидемиологични характеристики:

- ✓ възраст, пол, подлежащи заболявания: рак, сърдечна недостатъчност, ХОББ, оперативни интервенции, ортопедични операции, инсулт и имобилизация, инфекции, затлъстяване, предсърдно мъждене, предшестващи инциденти на венозен тромбемболизъм- дълбока венозна тромбоза и/или белодробна емболия.
- ✓ При 30 пациенти с идиопатична БТЕ са изследвани вродени и придобити тромбофилии в пакет, включващ следните изследвания: серумно ниво на протеин С(Pr.C), протеин S (Pr.S)и антитромбин III(AT III), антифосфолипидни антитела и генетично изследване за следните мутации FVL, Pr.A20210G, PAI-1 4G/5G, A1298C, C677T

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

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

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

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

⇒Калкулиран е PESI score за всеки пациент и е определена PESI групата му.

5.4 Статистически анализ

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

6 Резултати

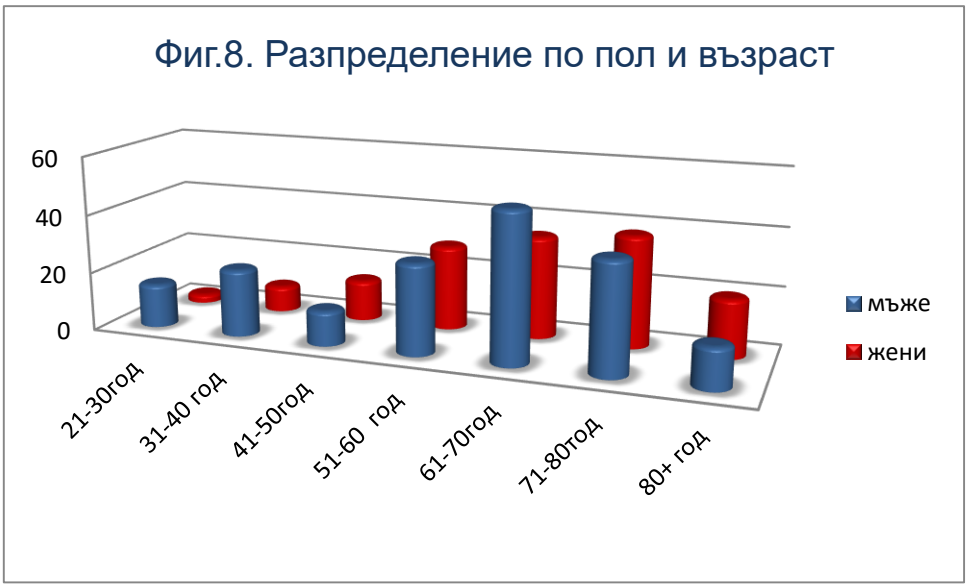
6.1 Възраст и пол на пациентите

6.1.1 Възраст

331 пациенти са включени в проучването. Средната възраст на изследваната група е 61,4± 16,07 години (21 до 86 години). Средната възраст на мъжете е 59,39± 17,07години (21-85години), а на жените 64,04 ± 14,36години (21 до 86 години), което прави жените в това проучване статистически значимо по- възрастни от мъжете (p= 0,008).
50 пациенти(15,01%)- 12 жени и 38 мъже- са на възраст до 40 години и формират групата на т.н. „млади“ пациенти, а 160 (78 мъже и 82 жени) - 48,34%- са на възраст ≥ 65 год. и формират групата на „възрастните пациенти“ по критериите на Erick Erikson за стадиите на човешкото развитие(323).

6.1.2 Пол

Общо мъжете в проучването са 184(55,6%) , а жените 147(44,4%). Разликата в честотите между двата пола е статически значима, изчислено по метода Хи-квадрат(χ^2) (p= 0,042) и точния критерий на Фишер(p= 0,048).Тези данни сочат, че мъжете боледуват по- често от жените от белодробна емболия, като съотношението мъже/жени е 1,25: 1. Разпределението на пациентите по пол и възраст е показано на фиг.8.



При по- подробен анализ на разпределението на болестта по полове в различните възрастови групи, обаче, може да бъде забелязано следното: Половата диференциация е най- изявена при младите пациенти и намалява с възрастта, както е показано на фиг. 9 и табл.7

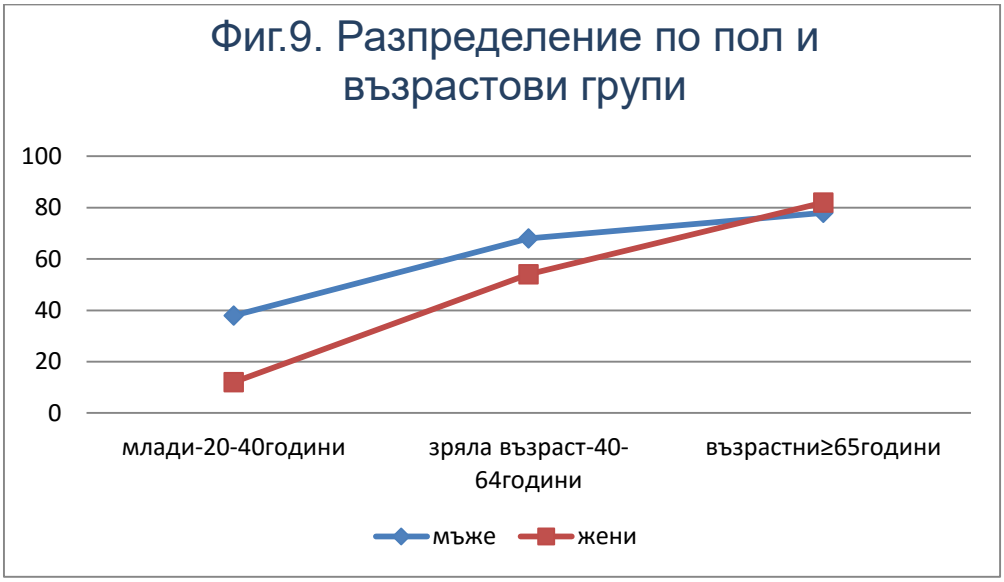


Табл.7. Разпределение на пациентите по пол и възрастови групи	20-40год.	41- 65год.	≥65
Мъже	38	68	78
Жени	12	54	81

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

6.2 Предразполагащи фактори

В табл. 8 са показани най- честите предразполагащи фактори за белодробна емболия в изследваната група.

Табл. 8. Предразролагащи фактори

Предразполагащ фактор	Брой пациенти	% от общия брой
възпаление	84	25,37%
имобилизация	82	24,77%
рак	73	22,05%
сърдечна недостатъчност	64	19,31%
Хирургия • неортопедична • ортопедична	56 45 11	16,92% 13,59% 3,32%
ортопедични събития (общо) - операции, артроскопии, фрактури	19	5,74%
ХОББ	37	11,17%
предсърдно мъждене	35	10,57%
инсулт или пареза	30	9,06%
екстремално затлъстяване	18	5,43%
Предшестваща ДВТ	61	18,43%
Предшестваща БТЕ	24	7,25%

6.2.1 Възпаление

84 пациенти – 25,37% по мнение на изследователя към момента на поставяне на диагнозата имат, или са имали в близкия 1 месец, данни за възпаление. От тях 31(9,36%) са имали клинически доказана инфеция в месеца, предшестващ белодробната емболия. Най- честите инфекции са белодробните (пневмония, бронхиектазии, абсцес, туберкулоза), последвани от следоперативни възпалителни усложнения, панкреатити, холецистити , уросепсис и др. Повишена температура> 37°C в деня на постъпването имат 78 пациенти (23,56%). При 2 пациентки с известна бронхиектазна болест и екзацербация на същата, белодробната емболия е установена във връзка с кръвохрачене и пулмоангиографско изследване за уточняване локализацията на кървенето.

6.2.2 Имобилизация

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

6.2.3 Активна неоплазия

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

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

На второ място по честота са гинекологичните неоплазии(матка и яйчник)- 13 пациенти(17,8% от всички неоплазии), от които- 4 пациентки с новодиагностициран карцином на яйчници.

7 пациентки са с рак на гърда, всички- с известна диагноза преди емболичния инцидент.

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

При 4- ма от пациентите е налице метастатична болест без уточнен първичен източник.

6.2.4 Сърдечна недостатъчност

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

От сърдечните предразполагащи фактори специален акцент заслужава предсърното мъждене. Честотата на предсърдно мъждене в нашата група е 10,57%- 35 болни. Тази честота е статистически по- висока от честотата на предсърдно мъждене в общата човешка популация(1,1% за мъжете и 0,8 за жените; 9% за възрастта над 80 години)(324).

6.2.5 Хирургия:

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

след онкохирургия, 5 след неврохирургия, 4 след съдови операции, 3 след гинекологични и 2 след кардиохирургия.

6.2.6 ХОББ

37(11,7%) от пациентите с БТЕ имат документирана ХОББ в история на заболяване или диагностицирана по време на престоя. Тази честота надвишава двукратно честотата на ХОББ в общата популация~ 6% от възрастното население(325).

6.2.7 Инсулт и парези:

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

6.2.8 Екстремално затлъстяване (IIIст)

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

6.2.9 Предшестваща ВТЕ

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

6.2.10 Непровокирана(идиопатична БТЕ)

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

6.2.11 Тромбофилии

При 30 пациенти с непровокирана БТЕ са изследвани вродени и придобити тромбофилии: Leiden мутация (FVL), prothrombin factor II мутация (G20210A), plasminogen activator inhibitor-1 мутация (PAI-1), C677T и A1298C на methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) мутация; дефицит на протеин C (pr.C), дефицит на протеин S (pr.S), дефицит на antithrombin III (AT III) и антифосфолипидни антитела. При 80% (24души) от тези пациенти са установени общо 40 патологични находки.

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

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

Протромбинова мутация(G20210A) е установена при 4-ма пациенти (13,3% от изследваните пациенти с БТЕ са носители на тази мутация, като 1 от тях е хомозиготен носител на протромбинова мутация). Доколкото ни е известно, хомозиготният носител е първи случай на хомозиготно носителство, докладвано в Балканския регион. Протромбинова(G20210A) мутация съставлява 10% от всички установени тромбофилии

От 24 носители на мутации, 11(45,8%) са носители на 1 тромбофилия, а останалите 54.2% са носители на две и повече тромбофилии

Анифосфолипиден синдром (АФС) установихме при 5 пациенти (16,67%), при 2-ма от които- на фона на lupus erythematodes и при 3-ма - първичен АФС. При една от пациентите с lupus erythematodes на 37 години, белодробната емболия е начален старт на лупуса и повод за диагностицирането му.

6.3 Тромботична маса(товар)

Mastora score измерва обструктивния индекс в процент на обструкция на белодробната съдова мрежа. С цел намаление на риска от

грешка, стратифицирахме пациентите в 3 степени на тромботична обструкция, както е описано в глава“Методи“ и по този начин преобразувахме променливата на тромботичния товар от количествена в качествена. Разпределението на пациентите според тромботичния товар е показано на фиг.10.

В групата на Малка сегментарна емболия попадат 43- ма пациенти (13%). Най- голяма е групата на Субмасивен тромботичен товар, където са ангажирани повече от 2 сегментни артерии, но по- малко от 50% от белодробната циркулация. Тук попадат 147 пациенти или 44% от изследваните.Групата с Масивен тромботичен товар, където са ангажирани 50% и повече от белодробната циркулация съставлява 43% от обшия дял или 141 пациенти.

6.4 Клинични симптоми:

Най- честите клинични симптоми са показани на табл.9.

Табл.9. Честота на най-чести симптоми при белодробна емболия

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

6.4.1 Диспнея:

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

Ние класифицирахме диспнеята в 3 степени: 1ст- диспнея при натоварване; 2 ст- диспнея при ежедневна физ.активност и 3 ст.- диспнея в покой. С 0 отбелязваме липса на диспнея (табл.10)

Табл.10. Тежест на диспнеята	брой пациенти	%
0-липса на диспнея	49	14,80%
1-диспнея при натоваране	47	14,20%
2--диспнея при мин. усилия	91	27,49%
3-диспнея в покой	144	43,50%

Разпределението на диспнеята в различините категории тромботичен товар е представено на табл. 11.

Табл.11. Тежест на диспнеята в зависимост от тромботичния товар

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

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

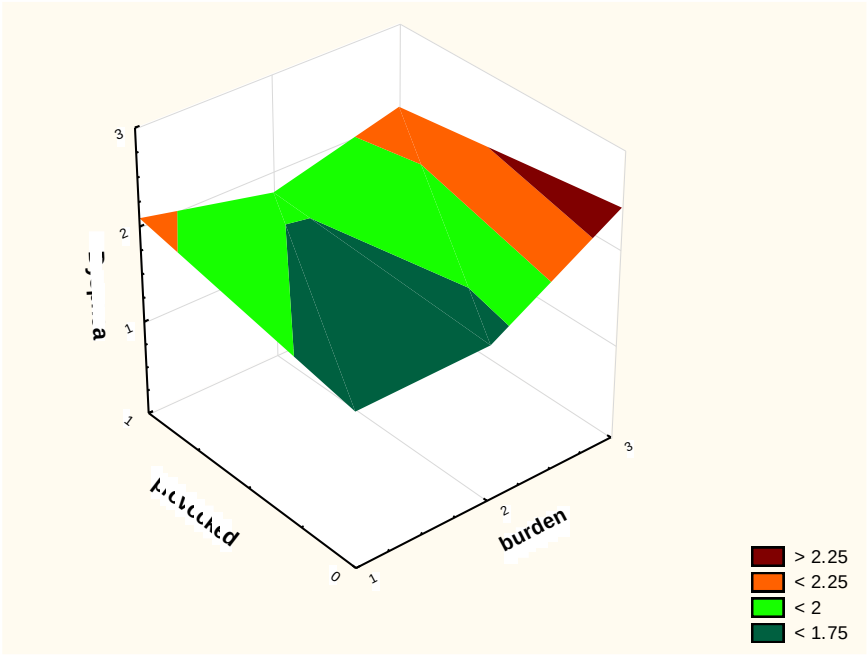
При допълнително разделяне на пациентите в подгрупи на „провокирана“ и „непровокирана“ тази зависимост се запазва. Това означава, че при отстраняване на модифициращото въздействие на придружаващата патология, диспнеята продължава да зависи от тежестта на тромботичния товар. И обратно, тромботичният товар влияе на тежестта на диспнеята, независимо от наличието на съпровождащи заболявания. Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между товара и диспнеята както при непровокирана (P<0,0001), така и при провокирана (P=0,009) БТЕ. Тези зависимостти са отразена в табл. 12.

Табл.12. Разлики в диспеята в зависимост от провокацията и тромботичния товар

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

Зависимостта на диспнеята от товара и провокацията е представено графично на фиг.11

Фиг.11. Зависимост на диспнеята от провокацията и товара



6.4.2 Гръдна болка

Болката в гърдите е вторият по честата симптом при белодробна емболия. Тя се наблюдава при 46,83% от пациентите с белодробна емболия. Гръдната болка зависи от товара, като е статистически по- честа при пациентите със субмасивен тромботичен товар в сравнение с тези с масивен (P=0,040).

Честотата на гръдната болка при различен тромботичен товар е показана на табл.13. Пациентите допълнително са групирани в зависимост от наличието или отсъствието на провокиращ фактор.

Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между тромботичния товар и гръдната болка при непровокираната белодробна емболия (P=0,006), докато при провокираните форми такава закономерност, липсва (P=0,566)(табл.14)

Табл. 13. Гръдна болка в зависимост от товара и провокацията

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

Табл.14 Разлика в гръдната болка в зависимост от провокацията и тромботичня товар

		стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)	p
непровокирана	Pearson Chi-Square	9,949(a)	2	0,007	0,005
	Likelihood Ratio	10,102	2	0,006	0,011
	Fisher's Exact Test	9,973			0,006
	Брой на случаите	108			
провокирана	Pearson Chi-Square	1,095(b)	2	0,578	0,566
	Likelihood Ratio	1,096	2	0,578	0,566
	Fisher's Exact Test	1,095			0,566
	Брой на случаите	222			

6.4.3 Кашлица:

При 155 болни(45,32%) е налице кашлица. Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима разлика в честотата на кашлицата в групите с различен тромботичен товар (P=0,078). Честотното разпределение на кашлицата според товара и провокацията е представено в табл.15.

таблица 15. Взаимно честотно разпределение на кашлицата в зависимост от товара и провокацията

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

Допълнителното групиране на пациентите в зависимост от провокацията не променя тази констатация: точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между кашлицата и тромботичния товар както при непровокирана (P=0,309), така и при провокирана БТЕ (P=0,128), т. е коморбидитета няма съществен модифициращ ефект върху симптома „кашлица“.(табл.16)

Табл.16 Разлики в кашлицата в зависимост от товара и провокацията					
		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	p
непровокиранаи	Pearson Chi-Square	4,048(a)	4	0,400	0,315
	Likelihood Ratio	4,416	4	0,353	0,315
	Fisher's Exact Test	4,946			0,309
	Брой на случаите	108			
провокирани	Pearson Chi-Square	6,128(b)	4	0,190	.(c)
	Likelihood Ratio	6,405	4	0,171	0,127
	Fisher's Exact Test	6,262			0,128
	Брой на случаите	222			

6.4.4 Кръвохрачене

Наблюдаваната честота на кръвохрачението в нашата група болни с БТЕ е 15,11%- 50 болни. Честотно разпределение на кръвохрачението според товара и провокацията е показано на табл. 17.

таблица 17: Честотно разпределение на кръвохрачението според товар и провокация

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

Честотата на кръвохраченето не зависи от тромботичния товар(p=0,086). Точният критерий на Фишер показва, че това е валидно както за непровокираната БТЕ(p=0,187), така и за провокираната БТЕ(p=0,160) (табл.18).

Таблица 18. Разлики в кръвохраченето в зависимост от товара и провокацията

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

6.4.5 Асиметричен оток на крак(а)

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

6.5 Клинични находки:

6.5.1 Хемодинамика:

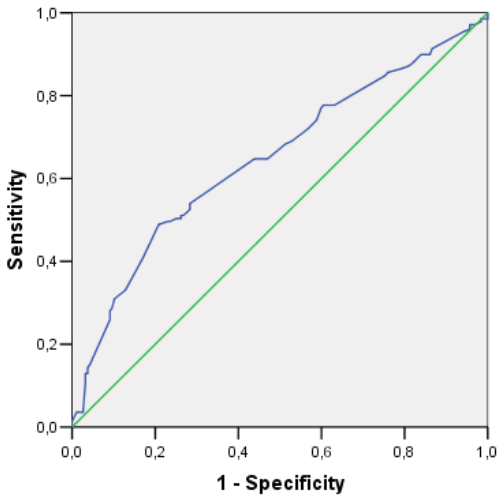
14 от общо 331 пациенти(4,23%) са били хемодинамично нестабилни със систолно артериално налягане < 90 mmHg за повече от 15 мин., а останалите 317 пациенти- 95,77% са били със съхранена хемодинамика в момента на постъпването. От тези 14 пациенти, 2-ма (14,28%) са имали субмасивен тромботичен товар, а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

6.5.2 Сърдечна честота

Сърдечната честота е водещ клиничен маркер за тежест в диагностиката на белодробната емболия. В изследваната група болни 106 пациенти(32,02%) имат сърдечна честота ≥ 100 удара за минута. От тях,

според пулмоангиографските критерии, 65 пациента имат масивен товар, 30- субмасивен и 8- сегментен. Тестът на Kruskal-Wallis установява, че сърдечната честота статистически значимо зависи от тромботичния товар(p< 0,001).

Фиг. 12. ROC крива на Сърдечната чесота



Използвайки ROC- анализа се установява точка на прекъсване(cut off value)- 99уд/мин на сърдечната честота, разграничаваща БТЕ с масивен товар от другите 2 форми (субмасивен и сегментен товар)- с площ под ROC кривата (AUC) - 0,65 (95% CI, 0,58-0,71), чувствителност 48,92% и специфичност 79,14%.(фиг.12)

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

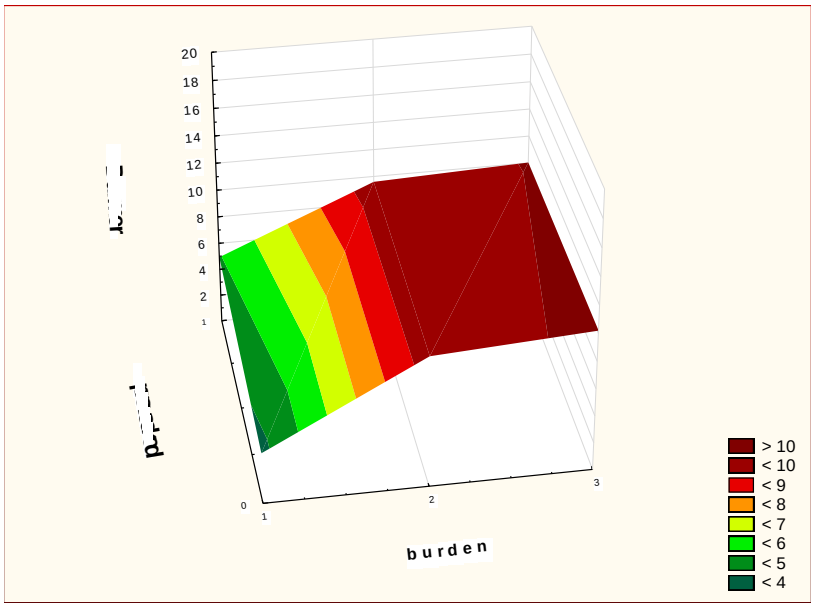
6.5.3 D- dimer

Нашите данни установяват, че D- dimer нараства с нарастване на тромботичния товар (фиг.13, табл.19). На табл. 19 са показани средните стойности± SD и медианите на D- dimer в групите с различен тромботичен товар

Табл.19. D-dimer means ± SD, median

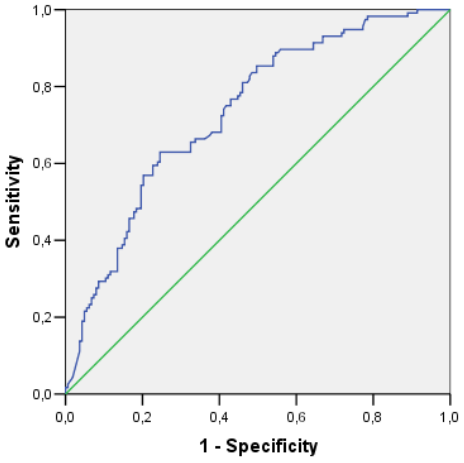
тромботичен товар	N	D-dimer-means(ug/ml)	±SD	D-dimer-median(ug/ml)
Сегментен товар	39	4,81	6,13	2,04
Субмасивен товар	124	9,52	7,81	6,22
Масивен товар	116	10,46	11,34	8,02

Фиг.13. D-dimer в зависимост от товара и провокацията



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

Фиг.14. ROC крива на D- dimer



Използвайки ROC анализа, между белодробната емболия с масивен товар и другите 2 форми (субмасивен и немасивен) се установява cut off value на D- dimer- 5,55 ug/ml с площ под ROC кривата - 0,73 (95% CI, 0,67- 0,79) чувствителност- 62,93% и специфичност 75,46%. (фиг.14)

Методът на едновариантна логистична регресия установява отношение на шансовете (OR)- 5,22, (95% CI, 3,11- 8,77) за D-dimer ≥ 5.56 при пациентите с масивен тромботичен това($p < 0,0001$).

6.5.4 Ехокардиографски белези за деснокамерна дисфункция

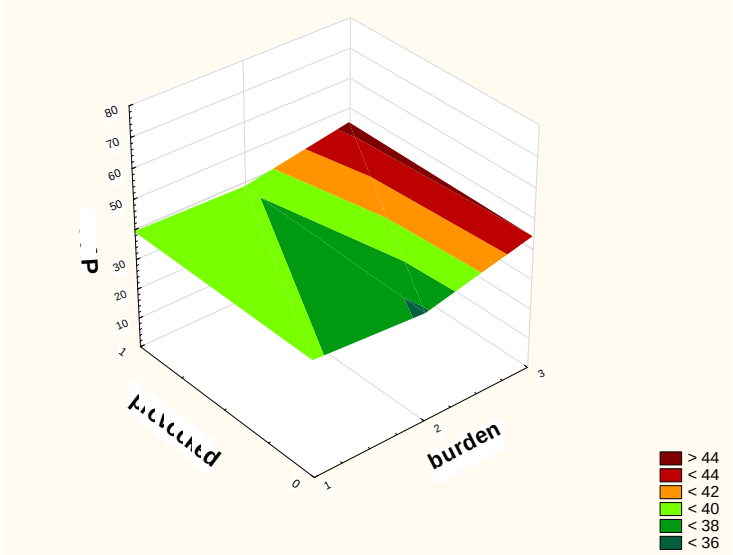
При всички болни проследихме показателя PAPs. На табл.20 са представени средните стойности и медианите на PAPs в групите с различен тромботичен товар

Табл.20. PAPs means ±SD, medians

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

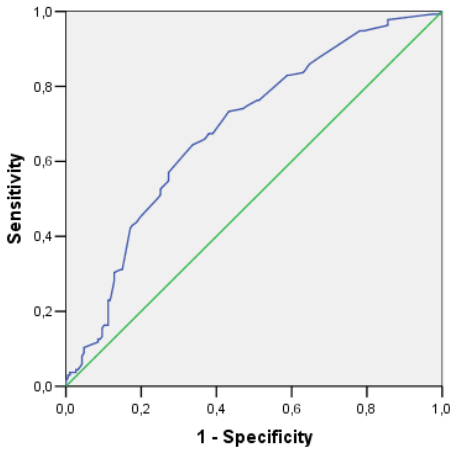
Установяваме, че PAPs нараства с нарастване на тромботичния товар (фиг.15).

Фиг.15. PAPs нараства с тромботичния товар



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

Фиг. 16. ROC крива на PAPs



Използвайки ROC анализа, между групата на масивния тромботичен товар и другите 2 групи (субмасивен и сегментен товар) се установява cut off value за PAPs - 40mmHg с площ под ROC кривата (AUC) - 0,68, (95% CI, 0,63- 0,74), чувствителност- 64,44% и специфичност 66,31%(фиг.16)

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

6.5.5 Артериални кръвни газове

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

6.5.5.1 Парциално артериално напрежение на въглероден двуокис (PaCO2)

Средните стойности и стандартното отклонение на PaCO2 в групите с различен тромботичен товар е показано на табл.21.

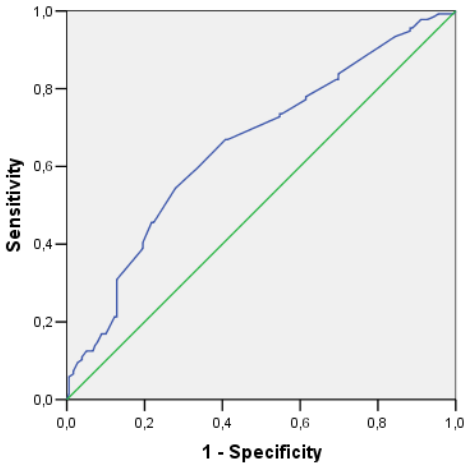
Табл.21. PaCO2 means ±SD, medians

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

Тестът на Kruskal-Wallis установява , че между групите с различен тромботичен товар съществува статистически значима разлика(p< 0.0001)

в PaCO2, а post hoc тестът на Dunn установява, че тази разлика е статистически значима между групи 1-3 и 2-3. М/у групи 1 и 2 не се установява статистическа значима разлика в pCO2.

Фиг. 17. ROC- крива на PaCO2



С помощта на ROC-анализа се установява, че между БТЕ с масивен товар и другите 2 форми (субмасивен и немасивен) има точка на прекъсване за PaCO2- 30,5mmHg с площ под ROC кривата- 0,65, (95% CI, 0,59- 0,71), чувствителност- 54,41% и специфичност 72,07%(фиг.17)

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

6.5.5.2 Парциално артериално напрежение на кислорода (PaO2)

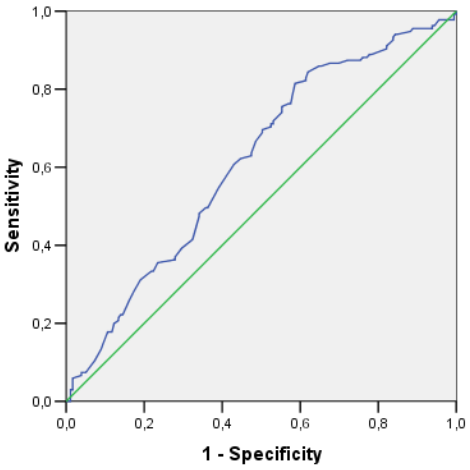
Стойностите на PaO2 показват нормално разпределение. На табл. 22 са показани средните стойности на PaO2 и станд. отклонение по групи.

Табл.22. PaO2 means ±SD, medians

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

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

Фиг.18. ROC крива на PaO2



С помощта на ROC-анализа се установява, че между групата на масивен тромботичен товар и другите 2 групи (субмасивен и сегментен товар) за PaO2 има точкка на прекъсване - 74,5 mmHg с площ под ROC кривата- 0,62 (95% CI, 0,55-0,68), чувствителност- 81,48% и специфичност 41,34%(фиг.18)

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

6.5.5.3 Кислородна сатурация (SatO2)

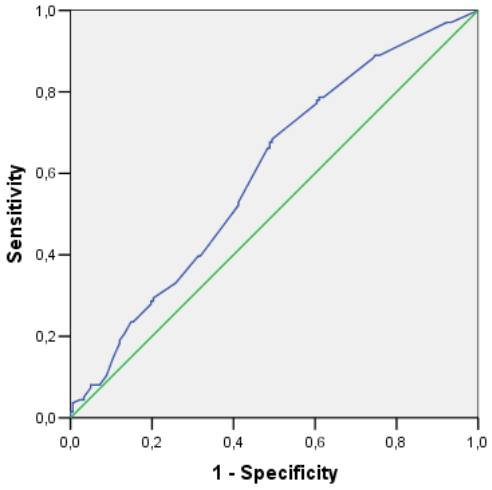
Кислородното насищане на кръвта е бърз и лесно достъпен метод за начална клинична оценка на болните с белодробна емболия. Стойностите на SatO2 в нашата група са получени от артериалните кръвни газове при 315 болни и от пулсова оксиметрия при 3-ма. Средните стойности и стандатното отклонение са представени на табл.23.

Табл.23. SatO2 means ±SD, medians

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

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

Фиг.19. ROC крива на SatO2



С помощта на ROC-анализа се установява, че между групата с масивен товар и другите 2 групи (субмасивен и сегментен товар) има разграничителна стойност за SatO2 - 94,95% с площ под кривата- 0,60, (95% CI, 0,54- 0,66), чувствителност- 68,38% и специфичност 50,55%(фиг.19).

Методът на едновариантна логистична регресия установява OR- 2,21 (95% CI, 1,39- 3,51) за SatO2 ≤ 94,95% при пациентите с масивен тромботичен товар (p =0,001).

6.5.6 Дълбока венозна тромбоза

Общо 141 пациенти- 46,23% от изследваните 305 пациенти, имат ДВТ по време на емболичния инцидент. В Групата на сегментната емболия само 28,94%- (11от 38 души) имат ДВТ, в групата със субмасивен товар- 50 от 135 човека (37,04%) имат ДВТ, докато в Групата с масивен тромботичен товар 80 от 132-ма (60,61%) имат ДВТ. На табл. 24 е представено честотното разпределение на дълбоката венозна тромбоза в зависимост от тромботичния товар.

Табл.24.			ДВТ		общо
			няма	има	
1-сегментарен 2-субмасивен 3- масивен товар	1	брой	27	11	38
		%	16,46%	7,80%	12,46%
	2	брой	85	50	135
		%	51,83%	35.46%	44,26%
	3	брой	52	80	132
		%	31,71%	54,74%	43,28%
общо		брой	164	141	305
		%	100%	100%	100,0%

Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между честотата на ДВТ, установена с УЗД и тромботичния товар на белодробната емболия(P<0,0001) (табл. 25)

Таблица 25. Зависимост на товара от ДВТ

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

Методът на едновариантна логистична регресия установява, че наличието на ДВТ е рисков фактор за БТЕ с масивен товар с OR- 2,82, 95%CI(1,77 - 4,51) (p <0,0001)

6.5.7 Клинична вероятност

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

6.5.7.1 Wells score

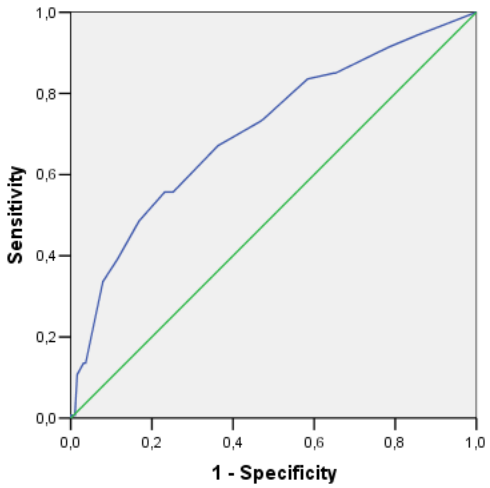
На табл.26 са представени средните стойности, медианите и стандартното отклонение на Wells score в групите с различен тромботичен товар.

Табл.26. Wells score means ±SD, medians в групите с различен тромботичен товар

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

Тестът на Kruskal-Wallis установява , че между групите с различен тромботичен товар съществува статистически значима разлика (p < 0,001) в стойностите на Wells score, а post hoc тестът на Dunn установява, че тази разлика е статистически значима между групи 1и 3 и 2 и 3. М/у групи 1 и 2 не се установява значима разлика в стойностите на Wells score.

Фиг.20. ROC крива на Wells score



С помощта на ROC-анализа се установява, че между белодробната емболия с масивен товар и другите 2 форми (субмасивен и сегментен товар) има разграничителна стойност за Wells score - 5,25 с площ под ROC кривата- 0,71 (95% CI, 0,65- 0,76), чувствителност- 55,71% и специфичност 76,84%(фиг.20)

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

6.5.7.2 Ревизиран Geneva score

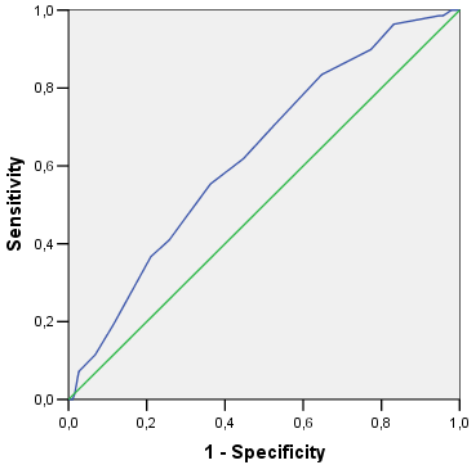
На табл.27 са представени средните стойности, медианите и стандартното отклонение на Ревизирания Geneva score в групите с различен тромботичен товар.

Табл.27. Ревизиран Geneva score means ±SD, medians в групите с различен тромботичен товар

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

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

Фиг.21. ROC крива на Ревизирания Geneva score



С помощта на ROC-анализа се установява, че между белодробната емболия с масивен товар и другите 2 форми (субмасивен и сегментарен) има разграничителна стойност за Ревизирания Geneva score - 8,5 с площ под ROC кривата- 0,63 (95%CI, 0,57- 0,69), чувствителност- 55,40% и специфичност 63,68%(фиг.21)

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

6.5.8 CRP

CRP е изследван при 276 от нашите болни. Средните стойности на CRP в групите с различен тромботичен товар е представена в табл.28.

Табл.28. CRP means ±SD, medians в групите с различен тромботичен товар

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

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

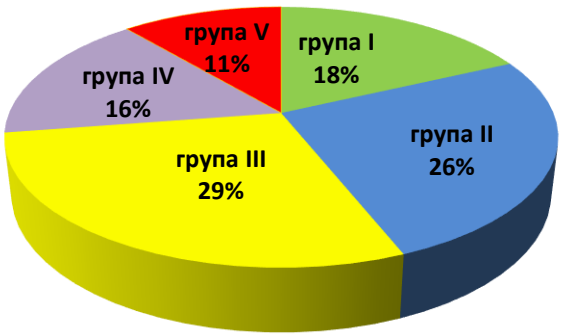
6.5.9 Риск- PESI score

При 321 болни рискът беше определен по оригиналния PESI score и пациентите бяха групирани в петте рискови PESI- групи по следния начин (табл.29,фиг.22)

Табл.29. Разпределение на пациентите по PESI групи

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

Фиг.22. Разпределение на пациентите по PESI групи



Средните стойности на PESI score в групите с различен тромботичен товар са представени на табл.30

Табл.30. PESI means± SD, medians в групите с различен тромотичен товар

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

Тестът на Kruskal Wallis не установява статистически значима разлика в стойностите на PESI score в групите с различен тромботичен товар (p= 0,254).Потърсихме връзка между PESI score и проследяваните от нас количествени клинични променливи.

6.5.9.1 Взаимовръзка PAPs/ PESI score:

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

6.5.9.2 Взаимовръзка D-dimer /PESI score:

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

6.5.9.3 Взаимовръзка pO2 /PESI score:

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

6.5.9.4 Взаимовръзка Клинична вероятност/ PESI score

Не се установява статистически значима линейна корелационна зависимост между Wells score и PESI score и се установява слаба, но статистически значима положителна линейна корелационна зависимост между Wells score и Revised Geneva score (r = 0,162).

6.5.10 Непровокирана/провокирана БТЕ

Допълнително разделихме пациентите на такива с провокирана и непровокирана белодробна емболия. Сравнихме основните количествено- измерими клинични маркери в двете групи. Двуизвадковият тест на Колмогоров-Смирнов показа, ча между непровокирана и провокирана БТЕ има статистически значима разлика по отношение на:

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

За останалите променливи (PAPs ,D-dimer, PaCO2, SatO2, Revised Geneva score) не се установяват значими различия. Т -тестът на Student показва, ча няма статистически значима разлика между средните стойности на PaO2 в двете групи- непровокирана и провокирана БТЕ.

На табл.31 са показани описателните статистически характеристики на сравняваните показатели.

Табл.31. Means ±SD, medians за количествени променливи при провокирана и непровокирана белодробна емболия

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

6.6 Клинични модели за масивност на емболията

6.6.1 Едновариантна логистична регресия

Към описаните по- горе количествени характеристики приложихме метода на ROC- кривите с цел търсене на точка на прекъсване между БТЕ с масивен товар и другите 2 форми, след което с метода на едновариантна

логистична регресия установихме тези находки, които отличават групата с масивен тромботичен товар от останалите две групи. На табл.32 е представено резюме на резултатите от този анализ за променливите, които показват статистически значима разлика между групата с масивен тромботичен товар и тази със субмасивен или сегментарен тромботичен товар.

Табл.32. Едновариантна логистична регресия на сигнификантните количествени показатели

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

Поради ниската си чувствителност и недостатъчно добра специфичност, нито един от тези показатели не е в състояние надеждно сам да

прогнозира пациентите с масивен тромботичен товар. Ето защо създадохме:

6.6.2 Групов модел за масивност на белодробната емболия

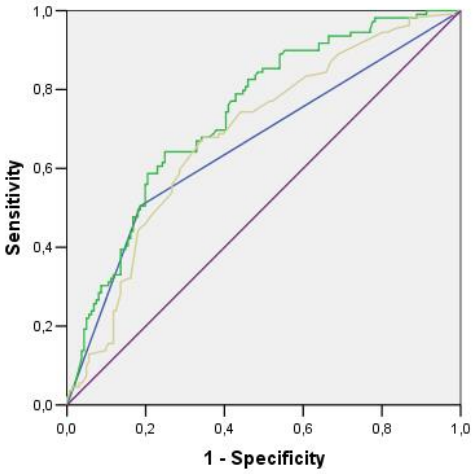
При мултивариационен регресионен анализ селектирахме 5 от горните променливи, които в комбинация продължават да показват статистическа значимост за прогнозиране на многофакторен модел, който да дефинира пациентите с масивен тромботичен товар. Тези променливи са сърдечната честота, PAPs, D-dimer, PaCO2 и PaO2. На табл.33 са представени точките на прекъсване от ROC- анализа за тези 5 вариабилни и честотите им в масивната и контролната групи.

Табл.33 Точки на прекъсване на количествените променливи със сигнификантно значение в груповия модел

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

Тези находки добре се визуализират чрез ROC- кривите(Фиг.23 и фиг.24)

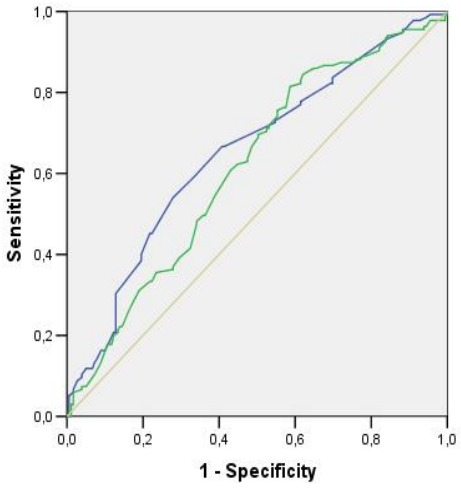
Фиг.23. ROC криви на Сърд.честота, D-dimer и PAPs от груповия модел



	Сърд.честота
	D-dimer
	PAPs
	Референтна линия

ROC- кривите на pCO2 и pO2 се представят отделно поради полож. значение на намаляващите резултати (фиг.24)

Фиг.24. ROC криви на pCO2 и pO2 в груповия модел



	pCO2
	pO2
	Референтна линия

В таблица 34 са дадени отношенията на шансовете(OR) , 95% доверителни интервали (CI) и P-стойностите за всяка от селектираните променливи.

Табл.34. Отношение на шансовете и доверителни интервали на променливите от груповия модел

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

На табл.35 може да се види как се променят отношенията на шансовете за една и съща величина при едновариантния и груповия модел

Табл.35. Отношение на шансовете при едновариантен и групов модел на логистична регресия

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

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

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

На табл.36 са показани точките на прекъсване за трите вариабилни и броя пациентите, притежаващи тези характеристики, както и изключе-нията от модела, в масивната и контролната група.

Таблица 36

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

На табл. 37 са показани отношенията на шансовате, доверителните им интервали и сигнификантността за 3-те променливи от този групов модел,

Таблица 37

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

При селектиране на болните с провокирана белодробна емболия също може да се намери групов модел със задоволителна точност на разпознаване на пациентите с масивен товар от контролната група. В този модел участват D-dimer, Wells score и PAPs. Той има обща чувствителност 77,5%, като точността на разпознаване на БТЕ с масивен товар е 80%, а на БТЕ със субмасивен и сегментен товар- 72,4%. В таблица 38 са дадени отношенията на шансовете (OR), 95% доверителни интервали(CI) и P-стойностите за всяка променлива от този модел.

Таблица 38.

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

6.7 Лечение

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

6.7.1 Фибринолиза

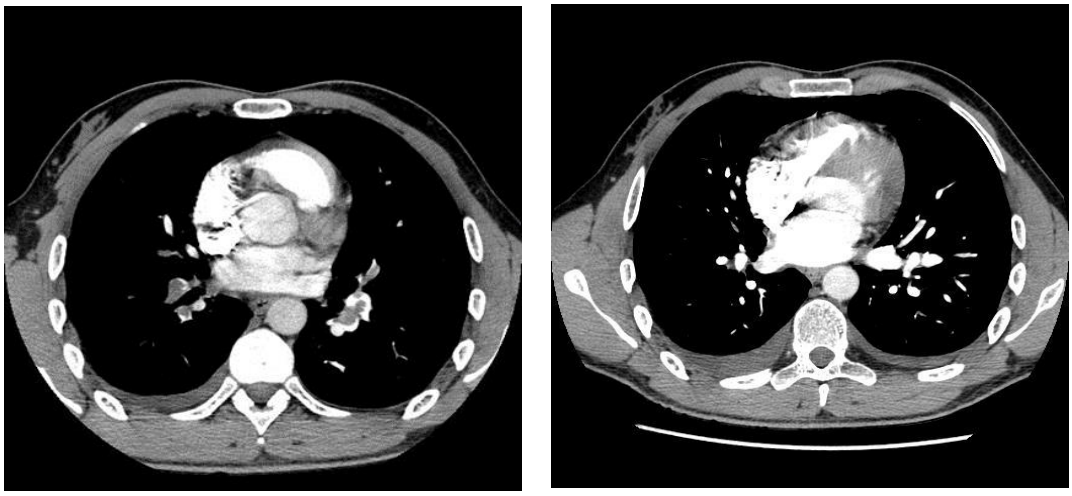
При 29 болни(8,76%) е приложена системна фибринолиза със 100мг Actilyse в 2 часова инфузия, продължена от 24- часова инфузия на НФХ. Средната възраст на лекуваните с фибринолиза е 51,35± 17,37 год., което е статистически значима разлика(p= 0,003) в сравнение с общата група. 64,28% от хемодинамично нестабилните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

- 22-ма пациенти-75, 87% от фибринолитичната група са имали сърдечна честота >100уд/мин, като средната сърдечна честота на фибринолизирана група е 108,18± 21,27 год., което е сигнификанто повече от средната сърдечна честота на общата група-91,32± 16,95(p< 0,0001)
- Средното PAPs на фибринолизираните е 50,67 ±18,44 mmHg и е статистически по- високо (P=0,0068) от PAP на общата група-40,69±18,29 mmHg.
- Средният D- dimer на фибринолизираните е 13,16± 11,16 ug/ml, а на общата група 9,07 ±12,56, като разликата е статистически несигнификантна (p= 0,058)

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

На фиг.25 е представена КТПА на пациент преди и 5 дни след фибринолитичното лечение, където се вижда възстановяване на белодробната циркулация и липса на интралуменна тромбоза, нормализиране на размера на дясната камера:

Фиг.25



6.7.1.1 Усложнения на фибриноличитичната терапия:

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

В първите 24 часа при 28 от 29-те пациенти е регистриран положителен хемодинамичен ефект със стабилизиране на артериалното налагане, снижаване на сърдечната честота и белодробното налягане. При 1 пациент не се отчете клиничен ефект от лечението, най- вероятно поради давност на емболичния инцидент.
При 2-ма пациенти, поради релативна контраиндикация за системна фибринолиза, е осъществена перкутанна тромбофрагментация плюс селективна фибринолиза
3- ма болни, хоспитализирани първоначално в Пулмологично отделение са насочени за оперативна емболектомия. И тримата са били със стабилна хемодинамика и висок тромботичен товар

6.8 Смъртност

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

- Средна възраст на починалите е 63,04± 12,66 год. и не се различава статистически от възрастта на преживелите (p=0,61).
- Средният PESI score на починалите е 111,46± 26,76 и е статистически по- висок от общата група – 89,96± 30,18
- Средният Wells score на починалите е 4,42± 2,74 и не се рзличава статистически(p=0.69) от Wells score на общата група(4,21± 2,7).
- Средният Revised Geneva score на починалите е 9,37± 3,8 и не се различава статистически (p= 0,07) от общата група, където средният Revised Geneva score е 8,03 ±3,68

Вътреболничната смъртност при 5 от 6-те пациенти се дължи на прогресия на белодробната емболия, а при 1 е резултат от прогресията на коморбидните състояния. 21 пациенти са починали в рамките на 1 месец, но не по време на вътреболничния престой. При 19 пациенти смъртта е резултат на прогресия на коморбидните състояния (при 12-неоплазми, при 5-ма- възпалителни усложнения и сърдечна недостатъчност и при 2-ма-

друго). При 2-ма от тези 21 пациенти смъртта е в резултат на прогресия на деснокамерната дисфункция. Кумулативната 1- месечна смъртност, дължаща се на прогресия на белодробната емболия, е 2,11%.

7 Обсъждане на резултатите

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

7.1 Пол и възраст

Нашите изследвания потвърждават становището, че белодробната емболия нараства с възрастта. 48,34% от нашите пациенти са на възраст над 65 одини и попадат в категорията на „Възрастни хора“ според критериите на Eric Ericson(323) за стадиите на човешкото развитие. Около 15% от всички пациенти, обаче, са на възраст под 40 години и попадат в категорията „млади хора“ по същите критерии. Това са основно млади мъже, без придружаващи заболявания, при които заболяването възниква „непровокирано”, при първично неувреден терен. Мъжете от тази група са двукратно повече от жените и по това нашите данни се различават от повечето докладвани в литературата (3,15,16,12,18,20,27,326–329). Налице са, обаче, и данни в синхрон с нашите. Quinn и сътр.(330) публикуват в JAMA проспективно проучване от 6 центъра в Америка, в която съобщават двукратно по- висока честота на БТЕ при мъжете в сравнение с жените под 50 години. Същите автори излизат с твърдението, че БТЕ при жени под 50 год е много рядка. Ние също правим подобно заключение като диференцираме възрастовата група до 40 години. В следващите

възрастови категории не установихме статистически значима разлика между половете в честотата на разпространение на белодробната емболия, макар, че във възрастовата кетегория 40-65 години все още се наблюдава превес на мъжкия пол, макар че тези тенденции не достигат статистически достоверна разлика. Като цяло мъжете в нашето проучване са повече от жените и съотношението мъже: жени е 1,25:1. Тези данни са най- близки до резултатите от Копенгхакското епидемиологично проучване, където съотношението мъже:жени е 1,24:1(25).

Това налага обмисляне на ролята на тестостерона като предразполажащ фактор за БТЕ, макар, че съвременно проучване(331) не установява нарастване на БТЕ при артифициалното му добавяне. По- малко логична изглежда хипотезата за генетично обвързани разлики между мъжа и жената в предразположението към БТЕ.

7.2 Предразполагащи фактори

Познаването на предразполагащите фактори за БТЕ е от голямо значение с оглед правилно селектиране на пациентите със суспектна емболия и профилактика на рисковите групи. Някои от предразполагащите фактори са модифицируеми- напр. сърдечна недостатъчност, обезитет, хирургия и др., а други не- като напр.напреднала възраст, генетична предразположеност(20).

Най- честият предразпологащ фактор от нашето проучване е възпалението. 25,37% от нашите болни имат клинични данни за възпаление по мнение на изследователя в момента на хоспитализацията, но едва при 9,36% имаме обективно доказана инфекция (с лабораторни, микробиологични и образни изследвания). Въпреки хетерогенността на критериите за наличие на инфекция, ние считаме, че тя е основен предразполагащ фактор за БТЕ. Този фактор не е достътъчно проучен и повечето най-цитирани емидемиологични проучвания го пропускат. Worcester VTE Study(16), обаче, определя честота на възпалението при ВТЕ на 26,9%. Данните са осреднени от 3 кохорти от пациенти- 1999г, 2001 и 2003 година. Нашите данни са много близки до тези и са в синхрон с

публикации от последните години, които идентифицират ролята на възпалението като фактор за ВТЕ. Т. напр. Schmidt и сътрудниици(332) докладват двукратно или по- голямо увеличение на риска от БТЕ при наличие на инфекции в първите 2 седмици от заболяването. Рискът намалява постепенно във времето и е независим от престоя в болница. Folsom и сътр.(333) установяват повишен риск от БТЕ при повишен CRP, а Mejer и сътр.(334) установяват, че през първия месец след стафилококова инфекция, рискът от БТЕ(HR) е 15,6 пъти повече в сравнение с контролите и остава 4,5 пъти по-висок във времето между 6-ти и 12-ти месец след боледуването. Jun Yeo и сътр.(335) дефинират възпалението като прогностичен фактор, увеличаващ риска от смърт при БТЕ.

Като втори предразпологащ фактор ние идентифицираме имобилизацията. 24,77% от нашите болни са били имобилизирани за 4 или повече дни в месеца преди инцидента. Срокът 4 и повече дни приехме за разумен на база препоръки на други изследователи(20). Честотата на имобилизацията като предразполагащ фактор за БТЕ варира значително между различните автори- 11,6% в EMPEROR(30), 25% в PIOPED II(29), 28,1% в ICOPER(4) до 42,4% при пациентите с провокирана ВТЕ в RIETE-регистъра(34). Повече от горецитираните автори приемат като критерий за продължителност на имобилизацията ≥ 3, 4 или 5 дни. Нашите данни за честота на имобилизацията заемат междинно място между тези от PIOPED II(имобилизация ≥3 дни, честота 25%) и ICOPER(имобилизация ≥5 дни, честота 28,1%).

22,05% от нашите болни имат активна неоплазия. Тази честота на неоплазиите сред болните с БТЕ е съпоставима с повечето епидемиологични проучвания: PIOPED II- 13%(без белодробен карцином + 3% белодробен Ca), EMPEROR- 18,2%, RIETE-20,5%, ICOPER-22,5%, Worcester VTE Study-30%. Причините за повишения риск от БТЕ при активна неоплазия са комплексни: от една страна самият тумор активира коагулацията, причинява компресия и стаза във венозната система, увеличава хосптиализациите и имобилизацията, от друга страна

лечението като хирургия, химиотерапия и хормонотерапия също засилва предразположението към повишена съсирваемост. Този риск налага изключване на БТЕ при всяко внезапно влошаване на състоянието при болни с активна неоплазия.

В нашата група от пациенти 19,31% са със сърдечна недостатъчност от II-ра до IV ст., което дефинира сърдечната недостатъчност като 3- ти предразполагащ фактор. Тази честота е съществено по- висока в сравнение с най- цитираните епидемиологични проучвания: RIETE-11,6%, ICOPER- 10,5%, Worcester VTE Study- 8,6%, EMPEROR- 7,5% , PIOPED II-5%. В обзорна работа Anderson и сътр.(35) се съобщава честота 8,2% на сърдечната недостатъчност при БТЕ. National Hospital Discharge Survey(336) установява удвояване на релативния риск от ВТЕ при болни със сърдечна недостатъчност.

Предсърдното мъждене е спорен рисков фактор. Wang и сътрудници установяват повишен риск от БТЕ и ДВТ при предсърдно мъждене с HR 1,74(337). Ние установихме честота на предсъдното мъждене 10,57%, което е значително по- висока отколкото честотата в общата популация-1,5-2%(324). Това ни дава основание да приемем, че предсърдното мъждене е рисков фактор за ВТЕ.

Хирургията е известен и добре проучван предразполагащ фактор за белодробна емболия. Ние установихме хирургични интервенции в предшестващия 1 месец преди емболичния инцидент в 16,92% от нашите пациенти. За PIOPED II тази честота е 21%, за RIETE-20,9%, за Worcester VTE Study-30,5%, за ICOPER- 28,9%. Интересното в нашите находки е относително ниската честота на ортопедичната хирургия в общия дял на постхирургичната БТЕ- 19,64% в сравнение с абдоминалната хирургия-28,57%. Също изненадваща находка е високият процент на БТЕ след малки хирургични интервенции-14,28% от посхирургичните белодробни емболии. Нашето обяснение е, че ортопедичните операции и голямата интракавитарна хирургия са добре известни рискови фактори за БТЕ и се профилактират в ежедневната хирургична практика, докато малките

хирургични интервенции остават без профилактика, особено в следхоспитализационния период.

11,7% от нашите пациенти имат ХОББ. Данните ни са сходни с тези на основните регистри: RIETE- 8,7%, EMPEROR-12,5%, ICOPER- 12,4%. Това е двукратно по- висока честота, отколкото в общата папулация, но считаме, че честотата на ХОББ като рисков фактор за БТЕ е силно подценена. На първо място считаме, че това се дължи на сходната клинична симптоматика при БТЕ и ХОББ, особено по време на екзацербация. Основните фактори, които предпоставят повишеният риск от БТЕ при болните с ХОББ са имобилизацията, полицитемията, повишеният CRP, възпалителните екзацербации и др. В съвременен метаанализ на Rizkallah и сътр.(338) от 2009 год се твърди, че всеки 4-ти пациент с ХОББ, нуждаещ се от хоспитализация може да има БТЕ.

Затлъстяването се счита за високо- рисков фактор за БТЕ. Основните епидемиологични проучвания приемат като критерий за затлъстяване BMI ≥30. Честотите на обезните пациенти в тези проучвания показват сходни данни и надвишават 20%: ICOPER- 29·2%, RIETE- 27,3%,EMPEROR-26,5% Anderson в своя обзор(35), посветен на рисковите фактори при БТЕ съобщава честота на обезитете 37.8%. В метаанализа на Ageno и сътр.(60) включващ 8 case- control проучвания и 1 кохортно проучване , установява затлъстяване (BMI> 30 kg/m2) при 8,3% от болните с БТЕ и при 3,6% от контролите (OR, 2.33; 95% CI, 1.68 - 3.24). Рискът, свързан с тежък обезитет (BMI>40 kg/m2) дори е по- висок(20).

В нашата група пациенти са регистрирани само пациентите с тежко затлъстяване- 3-та степен Те съставляват 5,43% от общата група. Това е значително по- нисък резултат от данните на основните епидемиологични проучвания. Най- вероятното обяснение за тези разлики е използването на различни критерии за затлъстяване (BMI>30 kg/m^2 в основните епидемиологични проучвания и BMI>40 kg/m^2 в нашата група). Възможни са етнически разлики в честотата на затлъстяването.

Предшестващ ВТЕ имат 22,96% от нашите болни. Сходни са данните от ICOPER- 24,9%, докато в PIOPED II и RIETE честотата е значително по-ниска-респективно 10% и 16%, а в EMPEROR- по висока(предшестваща ДВТ имат 19,5% а предшестваща БТЕ -9,5%). .Разгледани поотделно данните от нашата група изглеждат така: Предшестваща ДВТ- 61пациенти- 18,4%, а предшестваща БТЕ- 24 пациенти- 7,25%. Anderson(35) в свой обзор от 2003 год. събщава честота на предшестваща ВТЕ- 26%.

Непровокираната БТЕ съставлява 32,63% от нашата група. Това са пациенти без тригериращи фактори и без подлежащи заболявания представляващи риск за БТЕ. Честотата на идиопатичната БТЕ в нашата група заема междинно място в широкия диапазон от докладвани честоти- от 16,5% в EMPEROR до 48% в LITE. Епидемиологичен анализ(3), базиран на данни от Silverstein и съавт. и Heit и съавтори докладват честота на идиопатичните форми 26%, което е най-близко до нашите данни. В голямо епидемиологично проучване от Калифония, Richard White и стър.(339) включват във вторичните форми на ВТЕ само тези след оперативна интервенция или активен карцином и установяват, че от общо 23 564 пациенти с ВТЕ, само 5573(23,64%) са вторични. От тези данни става ясно, че критериите за „идиопатичност“ не са унифицирани, което поражда голямата нехомогенност на резултатите. В нашата работа посветихме специално внимание на идиопатичната БТЕ, считайки, че това е групата, представяща белодробната емболия в „чист вид“. Считаме, че изучавайки тази група, ние можем да получим по- достоверна картина за клиничните симптоми и протичане на заболяването. Т. напр. авторитетна публикация(340) твърди, че идиопатичната БТЕ има по- лоша прогноза в сравнение с вторичната БТЕ, ако същата не е резултат на карцином. Налице са сигурни доказателства за това , че идиопатичната БТЕ рецидивира 2 пъти по- често при мъжете в сравнение с жените(109,341) Основните находки, на които ние се натъкнахме в нашата работа са, че пациените с идиопатична БТЕ са по- млади от основната група и са предимно мъже. Подобно твърдение е непопулярно и до момента сме установили, че се застъпва само в един доклад(330). Нашите данни, в

съчетание с по- горе цитираните, ни дават основание да считаме, че мъжкият пол е по- уязвим за БТЕ от женския при равни други условия. Това може да се дължи както на генетични разлики между мъжа и жената, така и на хормонални причини.

В групата на непровокираната БТЕ изследвахме 30 пациенти за вродена и придобита тромбофилна предразположеност. Най- честата трембофилия, която установихме е PAI-1 мутацията- в 33,3% от изследваните пациенти. Въпреки, че се счита за слаб тромбофилен фактор приемаме, че за нашия регион е фактор със съществено клинично значение. Поради малката група изследвани пациенти не бихме могли да сравним находките си с тези от литературата. Това, което ни направи впечатление е, че от 4-мата пациенти с антифосфолипиден синдром, 2-ма прогресираха в хроничнна тромбемболична белодробна хипертония и бяха оперирани чрез тромбентартеректомия.

7.3 Тромботичен товар

Тромботичният товар(или маса) е най- прекият количествен израз на тежестта на емболията. Товарът има различна клинична изява в зависимост от подлежащия терен- генетични дадености, възраст, пол, съпровождащи заболявания. Въпреки, че изброените модифициращи фактори силно променят изхода на заболяването, считаме, че околичествяването на емболията е от особена важност за опознаване на основните клинични характеристики на заболяването. Съотнасянето на клиничните симптоми и находки към тромботичния товар е непопулярен подход в изучаването на белодробната емболия, тъй като се счита, че товарът не отразява значимо риска и прогнозата при белодробна емболия. Макар, че към момента изборът на лечение се базира на риска, ние считаме, че би следвало товарът да е основна отправна точка при избора на подходящо лечение. В синхрон с нашите схващания е философията на съвременното проучване MOPETT(32). То е планирано да оцени ефекта на редуцирана доза фибринолитик при пациенти от интермедиерно-рисковата група. Пациентите са селектирани според тромботичния товар. Авторите установяват,че 28± 5месеца след емболичния инцидент,

пациентите, лекувани с фибринолитик имат по- ниска честота на белодробна хипертония и по- ниска смъртност.

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

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

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

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

Установените cut off стойности, разделяща емболията с масивен товар от другите 2 са: за сърдечна честота 99 уд/мин, за D- dimer 5,55 ug/ml, за PAPs- 40mmHg, за pCO2- 31mmHg, за pO2- 74,5mmHg, за Wells score- 5,25, за Revised Geneva score- 8,5. Въз основа на тези точки на прекъсване и

използвайки мултивариационния регресионен анализ успяхме да изработим няколко групови клинични модела, които да прогнозират масивен товар на белодробната емболия .Изработените клинични модели за белодробна емболия с масивен товар могат да послужат за начална клинична ориентация и повишено внимание към пациентите със суспектен висок товар. Същите модели за масивност на тромботичния товар могат да се използват за стратифициране на пациентите с БТЕ, диагностицирани с друго образно изследване- напр. Сцинтиграфия.

В публикация от 2002год(342) по начин, сходен на нашия, се търси връзка между разпространеността на БТЕ, определена по сцинтиграфски критерии и клинични маркери. Клиничните маркери, които се свързват с разпространени перфузионни дефекти са дихателната и сърдечна честота, D-dimer и ДВТ. Стойности на D-dimer > 4000 μg/L се свързват с перфузионни дефекти >50%, а наличието на ДВТ предвижда по-разпространен перфузионен дефект. В друга скорошна работа(274), целяща да разграничи клинически хемодинамично стабилната субмасивна БТЕ от немасивната, установените маркери за тежест са сърдечната честота, PAPs и D- dimer. Дискриминантните стойности на сърдечната честота и PAPs в голяма степен съвпадат с нашите резултати, а стойностите на D- dimer са по- ниски > 1,32 mg/l.

Ролята на D- dimer като прогностичен маркер за тежест на емболията в последните години се разработва от редица автори (270,271,274,343,344). Нашите находки потвърждават вече оформящото се становище, че D-dimer нараства с товара на емболията и може да служи като индикатор за тежест.

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

Наличието на ДВТ като прогностичен маркер за тежест на емболията е относително нова концепция, разработена в метаанализ на Cecilia Becattini от юли 2015(139). В него се установява, че ДВТ се свърза с 30- дневната

прогноза за смърт с OR 1.9(CI 95%, 1.5 -2.4). Ние установяваме, че наличието на ДВТ е маркер за висок тромботичен товар с OR 2,82 (95% CI 1,769 -4,5).

Нашите резултати установяват, че скоровете за клинични предвиждания могат да прогнозират тромботичния товар на белодробната емболия.Това не е утвърден принцип.Само 1 проучване установява връзка между тежестта (но измерена като прогноза) и скоровете за клинични предвиждания(345).

За разлика от някои твърдения, че CRP може да прогнозира разпространеността на БТЕ, ние не установихме подобна закономерност. Не установихме също връзка между тромботичния товар и прогностичния индекс PESI. Нашите резултати индеректно съотвестват на резултатите от метатанализа на Vedovati и сътр.(251) от 2013 год, който не установява връзка между тромботичния товар и 30 дневната смъртност, както и на метаанализа на Meinel и сътр. от 2015год(346), който не намира връзка между товара, централната локализация на тромба и общата смъртност.

7.4 Непровокираната БТЕ

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

товар при непровокираните случаи се прогнозира най- добре по комбинация от клиничните маркери сърдечна честота, D- dimer и PaO2.

7.5 Лечение:

8,76% от болните са получили фибринолитично лечение. Ние отчитаме много добър ефект от фибринолитичната терапия, когато водещ критерий за избора й е тромботичния товар, подкрепен от клинични маркери за тежест като сърдечна честота, PAPs, D- dimer, Wells score и Revised Geneva score. Подобен принцип за селекция на болни, подходящи за фибринолиза е използван от изследователите на проучването MOPPET(32), които също регистрират значителни хемодинамични ползи при минимални странични ефекти и подобрена преживяемост на лекуваните с фибринолитик. Проучването PEITHO(308), където селекцията на болните за фибринолиза е базирана основно на белези на деснокамерна дисфункция и миокардно увреда, съобщават по- разочароващи резултати. В това проучване средната възраст на лекуваните пациенти е 66,5±14,7 (значително по- висока от нашата група), като 4,3% са на възраст над 75 години, а 8,1% имат активна неоплазия. Средната сърдечна честота на лекуваните е 94,5±17,1 (значително по- ниска в сравнение с нашата група). Иследователите не съобщават други клинични маркери за тежест, освен ДК дисфункция и повишен тропонин. Подобна селекция на болните за фибринолиза крие риск да бъдат лекувани пациенти с нисък тромботичен товар и комплексни причини за деснокамерна дисфункция и миокардна увреда. Смятаме , че добре селектираните болни са по- млади, с нисък риск от кървене, с голям тромботичен товар и допълнителни маркери за тежест като PAPs, D-dimer, ДВТ. В тази насока са и заключенията на Paul Stein и сътр(347), които считат, че интракраниалните хеморагии са много по- редки при пациенти под 65 години с идиопатична БТЕ в сравнение с възрастните и коморбидни пациенти с вторична БТЕ. Нашите резултати подкрепят и заключението на Chatterjee(315), публикувано в JAMA 2014 год, за ползите от фибринолитичната терапия. Ние споделяме мнението на Pollack и

сътр(30), че има разминаване между практиките за приложение на фибринолитична терапия и действащите в момента ръководства.

7.6 Смъртност:

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

8 Изводи

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

9 Приложения

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

10 Литература

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) * Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal [Internet]. 2014 Aug 29 [cited 2014 Sep 11]

2. Stein PD, Sostman HD, Bounameaux H, Buller HR, Chenevert TL, Dalen JE, et al. Challenges in the Diagnosis Acute Pulmonary Embolism. The American journal of medicine. 2008;121(7):565–71.

3. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. Circulation. 2003 Jun 17;107(90231):4I – 8.

4. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, others. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). The Lancet. 1999;353(9162):1386–9.

5. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The Clinical Course of Pulmonary Embolism. New England Journal of Medicine. 1992 May 7;326(19):1240–5.

6. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. Arch Intern Med. 1999 Mar 8;159(5):445–53.

7. Mamlouk MD, vanSonnenberg E, Gosalia R, Drachman D, Gridley D, Zamora JG, et al. Pulmonary Embolism at CT Angiography: Implications for Appropriateness, Cost, and Radiation Exposure in 2003 Patients1. Radiology. 2010;256(2):625–32.

8. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest. 1995 Oct;108(4):978–81.

9. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thrombosis and Haemostasis [Internet]. 2007 Oct 15 [cited 2015 Mar 28];

10. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2011 Mar;123(16):1788–830.

11. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Annals of Internal Medicine [Internet]. 2015 Sep 29 [cited 2015 Oct 8];

12. Heit JA. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008 Mar 1;28(3):370–2.

13. Goldhaber SZ. Risk Factors for Venous Thromboembolism. Journal of the American College of Cardiology. 2010 Jun;56(1):1–7.

14. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism: Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation. 2008 Mar 24;117(13):1711–6.

15. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Archives of Internal Medicine. 1998;158(6):585.

16. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2009;28(4):401–9.

17. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. J Thromb Thrombolysis. 2006 Feb;21(1):23–9.

18. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005;3(8):1611–7.

19. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med. 2002 May 27;162(10):1182–9.

20. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. In: Seminars in hematology [Internet]. Elsevier; 2007 [cited 2015 Jul 19]. p. 62–9.

21. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med. 1991 May;151(5):933–8.

22. Българско Национално дружество по белодробни, болести, Българско Национално дружество по, кардиология. КОНСЕНСУС НА БЪЛГАРСКАТА РАБОТНА ГРУПА "Диагноза и лечение на белодробен тромбоемболизъм" /БТЕ/. 2005.

23. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. Ann Intern Med. 1998 May 1;128(9):737–40.

24. Deitelzweig SB, Lin J, Johnson BH, Schulman KL. Venous thromboembolism in the US: does race matter? J Thromb Thrombolysis. 2011 Feb;31(2):133–8.

25. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk Factors for Venous Thromboembolism Results From the Copenhagen City Heart Study. Circulation. 2010 May 4;121(17):1896–903.

26. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and Gender-Specific Familial Risks for Venous Thromboembolism A Nationwide Epidemiological Study Based on Hospitalizations in Sweden. Circulation. 2011 Aug 30;124(9):1012–20.

27. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007;5(4):692–9.

28. Heit JA, O'Fallon W, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. Arch Intern Med. 2002 Jun 10;162(11):1245–8.

29. Stein P, Beemath A, Matta F, Weg J, Yusen R, Hales C, et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. The American Journal of Medicine. 2007 Oct;120(10):871–9.

30. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients Diagnosed With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department. Journal of the American College of Cardiology. 2011 Feb;57(6):700–6.

31. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. J Am Coll Cardiol. 1997 Nov 1;30(5):1165–71.

32. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). The American Journal of Cardiology. 2013 Jan;111(2):273–7.

33. Tzoran I, Brenner B, Papadakis M, Di Micco P, Monreal M. VTE Registry: What Can Be Learned from RIETE? Rambam Maimonides Medical Journal. 2014 Oct 29;5(4):e0037.

34. Pedrajas JM, Garmendia C, Portillo J, Gabriel F, Mainez C, Yera C, et al. Enfermedad tromboembólica venosa idiopática versus secundaria. Hallazgos del registro RIETE. Revista Clínica Española. 2014 Oct;214(7):357–64.

35. Anderson FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. Circulation. 2003 Jun;107(90231):9I – 16.

36. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1999;19(4):1026.

37. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. Circulation. 2008 Jan 1;117(1):93–102.

38. Ohira T, Cushman M, Tsai MY, Zhang Y, Heckbert SR, Zakai NA, et al. ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007 Jul 1;5(7):1455–61.

39. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic Kidney Disease Increases Risk for Venous Thromboembolism. JASN. 2008 Jan 1;19(1):135–40.

40. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). The American Journal of Medicine. 2002 Dec 1;113(8):636–42.

41. Cushman M, O'Meara ES, Folsom AR, Heckbert SR. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. Blood. 2009 Oct 1;114(14):2878–83.

42. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. The American Journal of Medicine. 2004 Jul 1;117(1):19–25.

43. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. Blood. 2003 Feb 15;101(4):1243–8.

44. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR, Rosamond WD. Greater Fish, Fruit, and Vegetable Intakes Are Related to Lower Incidence of Venous Thromboembolism The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. Circulation. 2007 Jan 16;115(2):188–95.

45. Chamberlain AM, Folsom AR, Heckbert SR, Rosamond WD, Cushman M. High-density lipoprotein cholesterol and venous thromboembolism in the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). Blood. 2008 Oct 1;112(7):2675–80.

46. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs Jr DR, Rosamond WD, et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009 May 1;7(5):746–51.

47. Lutsey PL, Folsom AR, Heckbert SR, Cushman M. Peak thrombin generation and subsequent venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009 Oct 1;7(10):1639–48.

48. Tsai AW, Cushman M, Tsai MY, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N, et al. Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). Am J Hematol. 2003 Mar 1;72(3):192–200.

49. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism: a prospective investigation in the ARIC cohort. Thromb Haemost. 2009 Oct;102(4):615–9.

50. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. J Investig Med. 2011 Jan;59(1):8–14.

51. Wynants M, Quarck R, Ronisz A, Alfaro-Moreno E, Raemdonck DV, Meyns B, et al. Effects of C-reactive protein on human pulmonary vascular cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2012 Oct 1;40(4):886–94.

52. Luo Q, Xie J, Han Q, Tang C, Chen X, Wu L, et al. Prevalence of Venous Thromboembolic Events and Diagnostic Performance of the Wells Score and Revised Geneva Scores for Pulmonary Embolism in Patients with Interstitial Lung Disease: A Prospective Study. Heart, Lung and Circulation. 2014 Aug 1;23(8):778–85.

53. Crop MJ, Siemes C, Berendes P, van der Straaten F, Willemsen S, Levin M-D. Influence of C-reactive protein levels and age on the value of D-dimer in diagnosing pulmonary embolism. Eur J Haematol. 2014;92(2):147–55.

54. Rackauskiene J, Gedvilaite V, Mataciunas M, Abrutyte M, Kusner O, Danila E. Clinical significance of C reactive protein and MASTORA score in pulmonary embolism. Eur Respir J. 2014 Sep 1;44(Suppl 58):P3659.

55. Araz O, Yilmazel Ucar E, Yalcin A, Kelercioglu N, Meral M, Gorguner AM, et al. Predictive value of serum Hs-CRP levels for outcomes of pulmonary embolism. The Clinical Respiratory Journal. 2014;n/a – n/a.

56. Lisenbee NP, Yingling JM, Marchick MR. Evaluation of C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. Annals of Emergency Medicine. 2013 Oct 1;62(4):S25.

57. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-Reactive Protein: A New Predictor of Adverse Outcome in Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2009 Apr 7;53(14):1211–8.

58. Cheng Y-J, Liu Z-H, Yao F-J, Zeng W-T, Zheng D-D, Dong Y-G, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2013;10(9):e1001515.

59. Jang MJ, Choi W, Bang S-M, Lee T, Kim Y-K, Ageno W, et al. Metabolic syndrome is associated with venous thromboembolism in the Korean population. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 Mar;29(3):311–5.

60. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism A Meta-Analysis. Circulation. 2008 Jan 1;117(1):93–102.

61. Perez A, Bartholomew JR. Interpreting the JUPITER trial: statins can prevent VTE, but more study is needed. Cleve Clin J Med. 2010 Mar;77(3):191–4.

62. Toft-Petersen AP, Thomsen RW, Schmidt EB, Larsen TB. [Statins can maybe reduce the risk of venous thromboembolism]. Ugeskr Laeg. 2011 May 30;173(22):1558–63.

63. Delluc A, Tromeur C, Le Moigne E, Nowak E, Mottier D, Le Gal G, et al. Lipid lowering drugs and the risk of recurrent venous thromboembolism. Thromb Res. 2012 Dec;130(6):859–63.

64. Squizzato A, Galli M, Romualdi E, Dentali F, Kamphuisen PW, Guasti L, et al. Statins, fibrates, and venous thromboembolism: a meta-analysis. Eur Heart J. 2010 May;31(10):1248–56.

65. Златев, Асен. Клинико-диагностични проблеми при белдробната емболия. [Дисертационен труд]; 1996.

66. Trenor CC, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR, et al. Hormonal Contraception and Thrombotic Risk: A Multidisciplinary Approach. Pediatrics. 2011 Feb 1;127(2):347–57.

67. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. Annals of Internal Medicine. 2005 Nov 15;143(10):697–706.

68. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Am J Med. 2004 Jul 1;117(1):19–25.

69. Prandoni P, Barbar S, Milan M, Vedovetto V, Pesavento R. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: new scenarios and opportunities. Eur J Intern Med. 2014 Jan;25(1):25–30.

70. Prandoni P, Barbar S, Milan M, Campello E, Spiezia L, Piovella C, et al. Optimal duration of anticoagulation. Provoked versus unprovoked VTE and role of adjunctive thrombophilia and imaging tests. Thromb Haemost. 2015 May 26;113(6):1210–5.

71. Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, LE Gal G, et al. Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2010 Sep;8(9):1926–32.

72. Marcucci M, Iorio A, Douketis J. Management of Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: An Evidence-Based and Practical Approach. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2013 Apr;15(2):224–39.

73. Zöller B, García de Frutos P, Hillarp A, Dahlbäck B. Thrombophilia as a multigenic disease. Haematologica. 1999 Jan;84(1):59–70.

74. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. The Lancet. 1999;353(9159):1167–73.

75. Heit JA, Phelps MA, Ward SA, Slusser JP, Petterson TM, De Andrade M. Familial segregation of venous thromboembolism. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2004;2(5):731–6.

76. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. Human Genetics. 2001 Oct;109(4):369–84.

77. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. New England Journal of Medicine. 2001;344(16):1222–31.

78. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. J Thromb Haemost. 2005 Feb;3(2):305–11.

79. Folsom AR, Cushman M, Tsai MY, Aleksic N, Heckbert SR, Boland LL, et al. A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors. Blood. 2002 Apr 15;99(8):2720–5.

80. Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, Heit JA. Clinical utility of factor V leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. Arch Pathol Lab Med. 2002 Nov;126(11):1304–18.

81. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance)[see comments]. Blood. 1995;85(6):1504–8.

82. Ivanov P, Komsa-Penkova R, Kovacheva K, Ivanov Y, Stoyanova A, Ivanov I, et al. Impact of Thrombophilic Genetic Factors on Pulmonary Embolism: Early Onset and Recurrent Incidences. Lung. 2007 Dec 21;186(1):27–36.

83. Joffe HV, Goldhaber SZ. Laboratory thrombophilias and venous thromboembolism. Vascular Medicine. 2002 May;7(2):93–102.

84. Викентиева Е. Тромбофилии- клинични, имунологични и генетични изследвания [Internet]. 2011. Available from: http://career.mu sofia.bg/attachments/article/111/Avtoreferat.pdf

85. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996;88(10):3698–703.

86. Jadaon MM. Epidemiology of prothrombin G20210A mutation in the Mediterenean region. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases [Internet]. 2011 Nov 28 [cited 2013 Dec 29];3(1).

87. Hillarp A, Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. Thromb Haemost. 1997 Sep;78(3):990–2.

88. Folsom AR, Cushman M, Tsai MY, Heckbert SR, Aleksic N. Prospective study of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene, plasma prothrombin concentration, and incidence of venous thromboembolism. Am J Hematol. 2002 Dec;71(4):285–90.

89. Caprini JA, Goldshteyn S, Glase CJ, Hathaway K. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005 Nov;30(5):550–5.

90. Souto JC, Coll I, Llobet D, del Río E, Oliver A, Mateo J, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. Thromb Haemost. 1998 Sep;80(3):366–9.

91. Varga EA. Prothrombin 20210 Mutation (Factor II Mutation). Circulation. 2004 Jun 28;110(3):e15–8.

92. Bosler D, Mattson J, Crisan D. Phenotypic Heterogeneity in Patients with Homozygous Prothrombin 20210AA Genotype. The Journal of Molecular Diagnostics. 2006 Sep;8(4):420–5.

93. Di Micco P, Di Fiore R, Niglio A, Quaranta S, Angiolillo A, Cardillo G, et al. Different outcome of six homozygotes for prothrombin A20210A gene variant. Journal of Translational Medicine. 2008;6(1):36.

94. Е. Викентиева, Д. Петрова, О. Георгиев, Д. Османлиев. Мутация G20210A в гена за протромбин при пациенти с белодробен тромбоемболизъм. Торакална медицина II. 2010;4:27–31.

95. Ho W, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: A systematic review. Arch Intern Med. 2006 Apr 10;166(7):729–36.

96. Sartori MT, Wiman B, Vettore S, Dazzi F, Girolami A, Patrassi GM. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter and fibrinolytic capacity in patients with deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1998 Dec;80(6):956–60.

97. Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G, Tormene D, Simioni P, Spiezia L, et al. The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia. Clin Appl Thromb Hemost. 2003 Oct;9(4):299–307.

98. Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. American journal of hematology. 2002;71(2):89–93.

99. Mansilha A, Araujo F, Severo M, Sampaio SM, Toledo T, Henriques I, et al. The association between the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and deep venous thrombosis in young people. Phlebology. 2005;20(1):48–52.

100. Farmer-Boatwright MK, Roubey RAS. Venous Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 Mar 1;29(3):321–5.

101. П. Иванов, Св. Гечева , Р. Комса-Пенкова,, Я. Иванов. АНТИКАРДИОЛИПИН И АНТИ -БЕТА 2 ГЛИКОПРОТЕИНЕИНЕИН I АНАНТИТЕЛА ПРИ ПАЦИЕНИЕНИЕНТИ С ВЕНЕНОЗЕНЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ. Торакална Медицина, Том I, септември 2009, бр.1; 2009.

102. Е. Викентиева, М. Балева, Д. Петрова. Антифосфолипидни антитела и тромбоцитни активационни маркери при пациенти с белодробен тромбоемболизъм. Торакална медицина II 2010; 2: 35 – 42.

103. Викентиева, Петрова,Георгиев, АлПетрова, ДлГеоргиев. Значение на някои предразполагащи генетични и имунологични фактори в развитието на венозния тромбоемболизъм. Медицинска Мисъл – Сборник научни трудове. 2007;том IV:19–23.

104. Stojanovich L. Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev. 2006 May;5(5):344–8.

105. Lijfering WM, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. Blood. 2009 Jul 1;114(10):2031–6.

106. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2000 Mar 27;160(6):761–8.

107. Paolo Prandoni, Sofia Barbar, Marta Milan, Valentina Vedovetto, Raffaele Pesavento.The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: New scenarios and opportunities. European journal of Internal medicine 25(2014) 25-30

108. White RH, Murin S. Long-term incidence of death due to thromboembolic disease among patients with unprovoked pulmonary embolism. Curr Opin Pulm Med. 2009 Sep;15(5):418–24.

109. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. New England Journal of Medicine. 2004;350(25):2558–63.

110. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. BMJ: British Medical Journal. 2011;342.

111. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. Archives of internal medicine. 2006;166(7):729.

112. Prandoni P. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002 Nov 15;100(10):3484–8.

113. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. CMAJ. 2008 Aug 26;179(5):417–26.

114. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk Assessment of Recurrence in Patients With Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism The Vienna Prediction Model. Circulation. 2010 Apr 13;121(14):1630–6.

115. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). J Thromb Haemost. 2012 Jun;10(6):1019–25.

116. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. Eur Respir J. 2013 Feb 1;41(2):462–8.

117. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. New England Journal of Medicine. 2004 May 27;350(22):2257–64.

118. Lang IM, Madani M. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Circulation. 2014 Aug 5;130(6):508–18.

119. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. New England Journal of Medicine. 2001;345(20):1465–72.

120. Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism. Curr Opin Hematol. 2008 Sep;15(5):499–503.

121. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, Perrot M de, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2004 Apr 1;23(4):637–48.

122. Hoeper MM. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Circulation. 2006 Apr 25;113(16):2011–20.

123. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. European Respiratory Review. 2015 Jun 1;24(136):246–52.

124. Ali JM, Hardman G, Page A, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an underdiagnosed entity? Hosp Pract (1995). 2012 Aug;40(3):71–9.

125. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. Proc Am Thorac Soc. 2006 Sep;3(7):564–7.

126. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. INcidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism*. Chest. 2006 Jul 1;130(1):172–5.

127. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis. 2010 Oct;30(3):294–9.

128. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. Clin Appl Thromb Hemost. 2012 Jun;18(3):281–8.

129. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel M-P, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2014 Sep 2;112(3):598–605.

130. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. Medicine (Baltimore). 2006 Sep;85(5):253–62.

131. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. RIsk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA. 1998 Feb 11;279(6):458–62.

132. Янкова З. Белодробен тромбемболизъм- следклинично протичане и прогноза. [Дисертационен труд]; 1986.

133. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Journal of Nuclear Medicine. 1995;36(12):2380.

134. Ritchie G, McGurk S, McCreath C, Graham C, Murchison JT. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on contrast enhanced multidetector CT (MDCT) scanning. Thorax. 2007 Jun 1;62(6):536–40.

135. Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. Chest. 1995 Jan;107(1 Suppl):25S – 32S.

136. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. CLinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest. 1991 Sep 1;100(3):598–603.

137. Schellong SM, Schwarz T, Kropp J, Prescher Y, Beuthien-Baumann B, Daniel WG. Bed Rest in Deep Vein Thrombosis and the Incidence of Scintigraphic Pulmonary Embolism. Thromb Haemost. 1999;82(1):127–9.

138. Huisman MV, BÃƒÂ¼ller HR, ten Cate JW, van Royen EA, Vreeken J, Kersten MJ, et al. UNexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Chest. 1989 Mar 1;95(3):498–502.

139. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejón B, Trujillo-Santos J, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity deep vein thrombosis: Systematic review and meta-analysis. Chest. 2015 Jul 23

140. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. Annals of Internal Medicine. 1998 Dec 15;129(12):997–1005.

141. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Annals of Internal Medicine. 2001;135(2):98.

142. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Archives of internal medicine. 2001;161(1):92.

143. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Annals of internal medicine. 2006;144(3):165.

144. Miniati M, Bottai M, Monti S, Salvadori M, Serasini L, Passera M. Simple and accurate prediction of the clinical probability of pulmonary embolism. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;200802.

145. Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos ICM, Goekoop RJ, Rodger MA, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. Thromb Res. 2010 Apr;125(4):e123–7.

146. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008 Jan;99(1):229–34.

147. Hoellerich VL, Wigton RS. Diagnosing pulmonary embolism using clinical findings. Arch Intern Med. 1986 Sep;146(9):1699–704.

148. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. Ann Emerg Med. 2002 Feb;39(2):144–52.

149. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VEA, Büller HR, Wells PS, Perrier A, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2009 Jan;101(1):197–200.

150. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010 Feb /doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x

151. Shen J-H, Chen H-L, Chen J-R, Xing J-L, Gu P, Zhu B-F. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2015 Jul 16;1–11.

152. Ginsberg JS, Brill-Edwards PA, Demers C, Donovan D, Panju A. D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Chest. 1993 Dec;104(6):1679–84.

153. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. Lancet. 1999 Jan 16;353(9148):190–5.

154. Cs G, Dv D, Km M. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. Am J Clin Pathol. 1987 Jan;87(1):94–100.

155. Freyburger G, Trillaud H, Labrouche S, Gauthier P, Javorschi S, Bernard P, et al. D-dimer Strategy in Thrombosis Exclusion A Gold Standard Study in 100 Patients Suspected of Deep Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism: 8 DD Methods Compared. Thromb Haemost. 1998;79(1):32–7.

156. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliott C, et al. QUantitative plasma d-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. JAMA. 1993 Dec 15;270(23):2819–22.

157. Js G, Ps W, P B-E, D D, A P, Ej van B, et al. Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Thromb Haemost. 1995 Jan;73(1):35–8.

158. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006 Jun 6;144(11):812–21.

159. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM. Criteria for the safe use of D -dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: A multicenter us study. Annals of Emergency Medicine. 2002 Feb;39(2):144–52.

160. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, de Moerloose P, Morabia A, Unger PF, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Aug;156(2 Pt 1):492–6.

161. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. New England Journal of Medicine. 2003;349(13):1227–35.

162. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a Simple Clinical Model and d-dimer. Ann Intern Med. 2001 Jul 17;135(2):98–107.

163. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000 Mar;83(3):416–20.

164. Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AWA, Prandoni P, Buller HR, et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005 Nov;3(11):2391–6.

165. Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos ICM, Goekoop RJ, Rodger MA, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. Thromb Res. 2010 Apr;125(4):e123–7.

166. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA. 2014 Mar 19;311(11):1117–24.

167. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. Blood. 2003 Feb 15;101(4):1243–8.

168. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac A-L, Drach J, et al. D-Dimer and Prothrombin Fragment 1 + 2 Predict Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. JCO. 2009 Sep 1;27(25):4124–9.

169. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2004 Aug;2(8):1247–55.

170. Singh B, Mommer SK, Erwin PJ, Mascarenhas SS, Parsaik AK. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in pulmonary embolism—revisited: A systematic review and meta-analysis. Emerg Med J. 2013 Sep 1;30(9):701–6.

171. Selimoglu Sen H, Abakay Ö, Cetincakmak MG, Sezgi C, Yilmaz S, Demir M, et al. A Single Imaging Modality in the Diagnosis, Severity, and Prognosis of Pulmonary Embolism. BioMed Research International. 2014;2014:1–10.

172. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med. 2000 Feb 1;132(3):227–32.

173. Baile EM, King GG, Müller NL, D'yachkova Y, Coche EE, Paré PD, et al. Spiral Computed Tomography Is Comparable to Angiography for the Diagnosis of Pulmonary Embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Mar 1;161(3):1010–5.

174. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. The New England journal of medicine. 2006;354(22):2317.

175. Subramaniam R, Chou T, Swarbrick M, Karalus N. Pulmonary embolism: Accuracy and safety of a negative CT pulmonary angiogram and value of a negative D-dimer assay to exclude CT pulmonary angiogram-detectable pulmonary embolism*. Australasian Radiology. 2006 Oct 1;50(5):424–8.

176. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmueller F, Costello P, Goldhaber SZ, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. Jama. 2005;293(16):2012.

177. Dewailly M, Rémy-Jardin M, Duhamel A, Faivre J-B, Pontana F, Deken V, et al. Computer-aided detection of acute pulmonary embolism with 64-slice multi-detector row computed tomography: impact of the scanning conditions and overall image quality in the detection of peripheral clots. J Comput Assist Tomogr. 2010 Jan;34(1):23–30.

178. Zhou C, Chan H-P, Sahiner B, Hadjiiski LM, Chughtai A, Patel S, et al. Computer-aided detection of pulmonary embolism in computed tomographic pulmonary angiography (CTPA): Performance evaluation with independent data sets. Med Phys. 2009;36(8):3385.

179. Pontana F, Henry S, Duhamel A, Faivre J-B, Tacelli N, Pagniez J, et al. Impact of iterative reconstruction on the diagnosis of acute pulmonary embolism (PE) on reduced-dose chest CT angiograms. Eur Radiol. 2015 Jan 31;25(4):1182–9.

180. Lu G-M, Wu S-Y, Yeh BM, Zhang L-J. Dual-energy computed tomography in pulmonary embolism. The British Journal of Radiology. 2010 Aug;83(992):707–18.

181. Hoey ETD, Gopalan D, Screaton NJ. Dual-Energy CT Pulmonary Angiography: A New Horizon in the Imaging of Acute Pulmonary Thromboembolism. American Journal of Roentgenology. 2009 Jun;192(6):W341–2.

182. Thieme SF, Ashoori N, Bamberg F, Sommer WH, Johnson TRC, Leuchte H, et al. Severity assessment of pulmonary embolism using dual energy CT – correlation of a pulmonary perfusion defect score with clinical and morphological parameters of blood oxygenation and right ventricular failure. Eur Radiol. 2011 Sep 14;22(2):269–78.

183. Sakamoto A, Sakamoto I, Nagayama H, Koike H, Sueyoshi E, Uetani M. Quantification of Lung Perfusion Blood Volume With Dual-Energy CT: Assessment of the Severity of Acute Pulmonary Thromboembolism. American Journal of Roentgenology. 2014 Jul 23;203(2):287–91.

184. Bauer RW, Frellesen C, Renker M, Schell B, Lehnert T, Ackermann H, et al. Dual energy CT pulmonary blood volume assessment in acute pulmonary embolism – correlation with D-dimer level, right heart strain and clinical outcome. Eur Radiol. 2011 Apr 30;21(9):1914–21.

185. Mamlouk MD, vanSonnenberg E, Gosalia R, Drachman D, Gridley D, Zamora JG, et al. Pulmonary Embolism at CT Angiography: Implications for Appropriateness, Cost, and Radiation Exposure in 2003 Patients1. Radiology. 2010 Aug 1;256(2):625–32.

186. Warren DJ, Matthews S. Pulmonary embolism: investigation of the clinically assessed intermediate risk subgroup. British Journal of Radiology. 2011 Sep 21;85(1009):37–43.

187. Р. Петков, Й. Ямакова. Ултразвуково изследване на торакс при пациенти с БТЕ. Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2013, 2-3: 78-83.

188. Reissig A, Heyne J-P, Kroegel C. Sonography of lung and pleura in pulmonary embolism*: Sonomorphologic characterization and comparison with spiral ct scanning. Chest. 2001 Dec 1;120(6):1977–83.

189. Jiang L, Ma Y, Zhao C, Shen W, Feng X, Xu Y, et al. Role of Transthoracic Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2015 Aug 19];10(6). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468196/

190. Enrollment P. Value of the Ventilation/Perfusion Scan in Acute Pulmonary Embolism. JAMA. 1990;3:2553–759.

191. Freitas JE, Sarosi MG, Nagle CC, Yeomans ME, Freitas AE, Juni JE. Modified PIOPED criteria used in clinical practice. Journal of Nuclear Medicine. 1995;36(9):1573.

192. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute Pulmonary Embolism: Sensitivity and Specificity of Ventilation-Perfusion Scintigraphy in PIOPED II Study 1. Radiology. 2008;246(3):941–6.

193. Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2013 Dec;62(25):D1–3.

194. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. Journal of Nuclear Medicine. 2007 May 1;48(5):680–4.

195. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation / Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. Journal of Internal Medicine. 2008 Oct 1;264(4):379–87.

196. Skarlovnik A, Hrastnik D, Fettich J, Grmek M. Lung scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism: current methods and interpretation criteria in clinical practice. Radiol Oncol. 2014 Jun;48(2):113–9.

197. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. European Journal of Radiology. 2015 Jul;84(7):1392–400.

198. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). Annals of internal medicine. 2010;152(7):434–43.

199. Bauman G, Johnson KM, Bell LC, Velikina JV, Samsonov AA, Nagle SK, et al. Three-dimensional pulmonary perfusion MRI with radial ultrashort echo time and spatial-temporal constrained reconstruction. Magn Reson Med. 2015 Feb;73(2):555–64.

200. Estrada-Y-Martin RM, Oldham SA. CTPA as the gold standard for the diagnosis of pulmonary embolism. Int J CARS. 2010 Aug 6;6(4):557–63.

201. Wood KE. Major Pulmonary Embolism : Review of a Pathophysiologic Approach to the Golden Hour of Hemodynamically Significant Pulmonary Embolism. Chest. 2002 Mar;121(3):877–905.

202. Lankeit M, Konstantinides S. Thrombolysis for pulmonary embolism: Past, present and future. Thrombosis and haemostasis. 2008;99(1):229–34.

203. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Reyes NL, Hooper WC, Atrash HK. Correlates of In-Hospital Deaths among Hospitalizations with Pulmonary Embolism: Findings from the 2001−2008 National Hospital Discharge Survey. PLoS ONE. 2012 Jul 6;7(7):e34048.

204. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M, “MOPETT” Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). Am J Cardiol. 2013 Jan 15;111(2):273–7.

205. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1041–6.

206. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. Thromb Haemost. 2000 Oct;84(4):548–52.

207. Tong C, Zhang Z. Evaluation Factors of Pulmonary Embolism Severity and Prognosis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2015 Apr 1;21(3):273–84.

208. Kasper MD, others. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. Journal of the American College of Cardiology. 1997;30(5):1165–71.

209. Nordenholz K, Ryan J, Atwood B, Heard K. Pulmonary Embolism Risk Stratification: Pulse Oximetry and Pulmonary Embolism Severity Index. Journal of Emergency Medicine. 2011 Jan 1;40(1):95–102.

210. Kucher N. Massive Pulmonary Embolism. Circulation. 2006 Jan;113(4):577–82.

211. Otero R, Trujillo-Santos J, Cayuela A, Rodriguez C, Barron M, Martin JJ, et al. Haemodynamically unstable pulmonary embolism in the RIETE Registry: systolic blood pressure or shock index? European Respiratory Journal. 2007 Aug;30(6):1111–6.

212. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients Diagnosed With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department. Journal of the American College of Cardiology. 2011 Feb;57(6):700–6.

213. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2008;29(18):2276.

214. Hsiao S-H, Chang S-M, Lee C-Y, Yang S-H, Lin S-K, Chiou K-R. Usefulness of Tissue Doppler Parameters for Identifying Pulmonary Embolism in Patients With Signs of Pulmonary Hypertension. The American Journal of Cardiology. 2006 Sep 1;98(5):685–90.

215. Gromadziński L, Targoński R. The role of tissue colour Doppler imaging in diagnosis of segmental pulmonary embolism in congestive heart failure patients. Kardiol Pol. 2007 Dec;65(12):1433–9; discussion 1440–1.

216. Petkov R, Yamakova Y, Petkova E. TDI velocities of tricuspid annulus in patients with acute pulmonary embolism. Eur Respir J. 2013 Sep 1;42(Suppl 57):P4101.

217. Petkov, R.; Nossikoff, A. TDI velocities of tricuspid annulus are lower in patients with PTE compared with healthy controls. European Journal of Echocardiography;Dec2006 Supplement 1,. Dec2006;Vol. 7, pS125(Euroecho 10, Prague, Czech Republic, December 6-9,2006.).

218. Gromadziński L, Targoński R, Januszko-Giergielewicz B, Ostrowski P, Pruszczyk P. The significance of mitral and tricuspid valve systolic lateral annular velocities in the diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic heart failure. Arch Med Sci. 2014 Feb 24;10(1):39–46.

219. Goldhaber SZ. Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism. Annals of Internal Medicine. 2002 May 7;136(9):691–700.

220. Park JR, Chang S-A, Jang SY, No HJ, Park S-J, Choi S-H, et al. Evaluation of right ventricular dysfunction and prediction of clinical outcomes in acute pulmonary embolism by chest computed tomography: comparisons with echocardiography. Int J Cardiovasc Imaging. 2012 Apr;28(4):979–87.

221. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic Role of Echocardiography Among Patients With Acute Pulmonary Embolism and a Systolic Arterial Pressure of 90 mm Hg or Higher. Arch Intern Med. 2005 Aug 8;165(15):1777–81.

222. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Heart. 1997;77(4):346–9.

223. Jiménez D, Escobar C, Martí D, Díaz G, Vidal R, Taboada D, et al. Prognostic value of transthoracic echocardiography in hemodynamically stable patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Archivos de bronconeumología. 2007;43(9):490–4.

224. Keller K, Beule J, Schulz A, Coldewey M, Dippold W, Balzer JO. Right ventricular dysfunction in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. Thrombosis Research. 2014 Apr;133(4):555–9.

225. Kreit JW. The Impact of Right Ventricular Dysfunction on the Prognosis and Therapy of Normotensive Patients With Pulmonary Embolism. Chest. 2004 Apr;125(4):1539–45.

226. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. PRognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2004 Aug 9;164(15):1685–9.

227. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. American Heart Journal. 1997 Sep 1;134(3):479–87.

228. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. Circulation. 2000;101(24):2817–22.

229. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. European Heart Journal. 2008 Jan 3;29(12):1569–77.

230. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. Crit Care [Internet]. 2011 [cited 2015 May 21];15(2): R103).

231. Cho JH, Sridharan GK, Kim SH, Kaw R, Abburi T, Irfan A, et al. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. BMC Cardiovascular Disorders. 2014;14(1):64.

232. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. European Heart Journal. 2011 Jul 1;32(13):1657–63.

233. Quiroz R. Right Ventricular Enlargement on Chest Computed Tomography: Prognostic Role in Acute Pulmonary Embolism. Circulation. 2004 May;109(20):2401–4.

234. van der Meer RW, Pattynama PM., van Strijen MJ., van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ., Putter H, et al. Right Ventricular Dysfunction and Pulmonary Obstruction Index at Helical CT: Prediction of Clinical Outcome during 3-month Follow-up in Patients with Acute Pulmonary Embolism1. Radiology. 2005;235(3):798.

235. Doğan H, Kroft LJ., Huisman MV, van der Geest RJ, de Roos A. Right Ventricular Function in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Analysis with Electrocardiography-synchronized Multi–Detector Row CT1. Radiology. 2007;242(1):78.

236. Kang DK, Ramos-Duran L, Schoepf UJ, Armstrong AM, Abro JA, Ravenel JG, et al. Reproducibility of CT Signs of Right Ventricular Dysfunction in Acute Pulmonary Embolism. American Journal of Roentgenology. 2010 Jun;194(6):1500–6.

237. Jimenez D, Lobo JL, Monreal M, Moores L, Oribe M, Barron M, et al. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the protect study. Thorax. 2014 Feb 1;69(2):109–15.

238. Ghuysen A. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. Thorax. 2005 Nov;60(11):956–61.

239. Ghaye B, Ghuysen A, Willems V, Lambermont B, Gerard P, D'Orio V, et al. Severe Pulmonary Embolism: Pulmonary Artery Clot Load Scores and Cardiovascular Parameters as Predictors of Mortality1. Radiology. 2006;239(3):884.

240. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. European Respiratory Journal. 2014 Jun 1;43(6):1678–90.

241. Meinel FG, Nance Jr. JW, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. The American Journal of Medicine. 2015 Jul;128(7):747–59.e2.

242. Miller GAH, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. British Medical Journal. 1971;2(5763):681.

243. WALSH PN, GREENSPAN RH, SIMON M, SIMON AL, HYERS TM, WOOSLEY PC, et al. An Angiographic Severity Index for Pulmonary Embolism. Circulation. 1973 Apr 1;47(4S2):II – 101–8.

244. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. American Journal of Roentgenology. 2001;176(6):1415.

245. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekar JN. Pulmonary Embolism: Prognostic CT Findings1. Radiology. 2007;242(3):889.

246. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, Galland E, Delannoy V, Bauchart J-J, et al. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. Eur Radiol. 2003 Jan;13(1):29–35.

247. Vedovati MC. Multidetector CT Scan for Acute Pulmonary Embolism: Embolic Burden and Clinical Outcome. CHEST Journal. 2012 Dec 1;142(6):1417.

248. Ferretti GR, Collomb D, Ravey JN, Vanzetto G, Coulomb M, Bricault I. Severity assessment of acute pulmonary embolism: role of CT angiography. In: Seminars in Roentgenology. 2005. p. 25–32.

249. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT Pulmonary Angiography Allow Assessment of Severity and Prognosis in Patients Presenting with Pulmonary Embolism? What the Radiologist Needs to Know1. Radiographics. 2006;26(1):23.

250. Subramaniam RM, Mandrekar J, Chang C, Blair D, Gilbert K, Peller PJ, et al. Pulmonary Embolism Outcome: A Prospective Evaluation of CT Pulmonary Angiographic Clot Burden Score and ECG Score. American Journal of Roentgenology. 2008;190(6):1599.

251. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013 Dec;11(12):2092–102.

252. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT Pulmonary Angiography: Quantification of Pulmonary Embolus as a Predictor of Patient Outcome—Initial Experience1. Radiology. 2004;230(3):831.

253. Warren DJ, Matthews S. Pulmonary embolism: investigation of the clinically assessed intermediate risk subgroup. The British Journal of Radiology. 2012 Jan;85(1009):37–43.

254. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, Galland E, Delannoy V, Bauchart J-J, et al. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. European radiology. 2003;13(1):29–35.

255. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Sandset PM. The association between the proximal extension of the clot and the severity of pulmonary embolism (PE): a proposal for a new radiological score for PE. J Intern Med. 2007 Jan;261(1):74–81.

256. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation. 2007;116(4):427.

257. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-Based Risk Stratification of Patients With Acute Nonmassive Pulmonary Embolism. Chest. 2009 Oct 1;136(4):974–82.

258. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. Circulation. 2002;106(10):1263.

259. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuß G, Katus H, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. European Heart Journal. 2010;31(15):1836–44.

260. Masotti L, Antonelli F, Venturini E, Landini G. Cardiac troponin I and plasma D-dimer are related to proximal and bilateral extension of clots and right cardiac dysfunction in patients with pulmonary embolism. J Intern Med. 2007 Nov;262(5):588–9.

261. Moores L, Aujesky D, Jiménez D, Díaz G, Gómez V, Martí D, et al. Pulmonary Embolism Severity Index and troponin testing for the selection of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2010 Mar;8(3):517–22.

262. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care [Internet]. 2015 May [cited 2015 May 22];

263. Folsom AR, Lutsey PL, Nambi V, deFilippi CR, Heckbert SR, Cushman M, et al. Troponin T, NT-proBNP, and venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). Vasc Med. 2014 Feb;19(1):33–41.

264. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. Intensive Care Med. 2008 Dec;34(12):2147–56.

265. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. British Medical Journal. 2009;(64):869–75.

266. ten Wolde M. Brain Natriuretic Peptide as a Predictor of Adverse Outcome in Patients With Pulmonary Embolism. Circulation. 2003 Apr;107(16):2082–4.

267. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schäfer K, Cuny M, Berner M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. J Am Coll Cardiol. 2010 May 11;55(19):2150–7.

268. Lauque D, Maupas-Schwalm F, Bounes V, Juchet H, Bongard V, Roshdy A, et al. Predictive value of the heart-type fatty acid-binding protein and the Pulmonary Embolism Severity Index in patients with acute pulmonary embolism in the emergency department. Acad Emerg Med. 2014 Oct;21(10):1143–50.

269. Ruan LB, He L, Zhao S, Zhu P, Li WY. Prognostic value of plasma heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. Chest. 2014 Dec 1;146(6):1462–7.

270. Aujesky D, Roy P-M, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2006 Oct;96(4):478–82.

271. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Ross S, Sandset PM. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. Thrombosis research. 2007;120(2):281–8.

272. Klok FA, Djurabi RK, Nijkeuter M, Eikenboom HCJ, Leebeek FWG, Kramer MHH, et al. High D-dimer level is associated with increased 15-d and 3 months mortality through a more central localization of pulmonary emboli and serious comorbidity. Br J Haematol. 2007 Nov;071119224223002 – ???

273. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. J Thromb Haemost. 2009 Nov;7(11):1795–801.

274. Keller K, Beule J, Schulz A, Coldewey M, Dippold W, Balzer JO. D-dimer for risk stratification in haemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. Advances in Medical Sciences. 2015 Sep;60(2):204–10.

275. Maestre A, Trujillo-Santos J, Visoná A, Lobo JL, Grau E, Malý R, et al. D-dimer levels and 90-day outcome in patients with acute pulmonary embolism with or without cancer. Thrombosis Research. 2014 Mar;133(3):384–9.

276. Agterof MJ, Schutgens REG, Moumli N, Eijkemans MJC, van der Griend R, Tromp EAM, et al. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. American Journal of Hematology. 2011 Aug;86(8):646–9.

277. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-Dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2011 Nov 23;33(1):48–57.

278. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Alatri A, et al. Use of D-dimer testing to determine duration of anticoagulation, risk of cardiovascular events and occult cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism: the extended follow-up of the PROLONG study. J Thromb Thrombolysis. 2009 Nov;28(4):381–8.

279. Cosmi B, Palareti G. Update on the predictive value of D-dimer in patients with idiopathic venous thromboembolism. Thromb Res. 2010 Apr;125 Suppl 2:S62–5.

280. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. d-Dimer Levels Over Time and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: An Update of the Vienna Prediction Model. J Am Heart Assoc [Internet]. 2014 Feb 28 [cited 2015 Jul 26];3(1).

281. Palareti G, Cosmi B, Legnani C. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. Curr Opin Pulm Med. 2007 Sep;13(5):393–7.

282. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. Annals of internal medicine. 2008;149(7):481–90.

283. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. CHEST Journal. 1996;109(1):78–81.

284. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. CLinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest. 1991 Sep 1;100(3):598–603.

285. Brau J, Benacerraf A, Wainer R, Tonnelier M, Estève C. [Arterial blood gas analysis in acute pulmonary embolism]. Arch Mal Coeur Vaiss. 1981 Feb;74(2):207–14.

286. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2010 Aug 9;170(15):1383–9.

287. Abul Yasin, Karakurt, Sait Ozben, Beste, Toprak, Ahmet at al .C-Reactive Protein in Acute Pulmonary Embolism : Journal of Investigative Medicine [Internet]. LWW. [cited 2015 Jan 1].

288. Aujesky D, Hayoz D, Yersin B, Perrier A, Barghouth G, Schnyder P, et al. Exclusion of pulmonary embolism using C-reactive protein and D-dimer. A prospective comparison. Thromb Haemost. 2003 Dec;90(6):1198–203.

289. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic Factors for Pulmonary Embolism: The PREP Study, A Prospective Multicenter Cohort Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2009 Nov;181(2):168–73.

290. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study: Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011 Aug;9(8):1500–7.

291. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation. 2008;117(13):1711.

292. Yoo HHB, Queluz THAT, El Dib R. Outpatient versus inpatient treatment for acute pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2014;11:CD010019.

293. Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis: Prognostic clinical prediction rules for PE. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012 Jul;10(7):1276–90.

294. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, et al. Prognostic Models for Selecting Patients With Acute Pulmonary Embolism for Initial Outpatient Therapy*. Chest. 2007;132(1):24.

295. Davies CWH, Wimperis J, Green ES, Pendry K, Killen J, Mehdi I, et al. Early discharge of patients with pulmonary embolism: a two-phase observational study. European Respiratory Journal. 2007 Oct;30(4):708–14.

296. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. Journal of internal medicine. 2007;261(6):597–604.

297. Choi WH, Kwon SU, Jwa YJ, Kim JA, Choi YH, Chang JH, et al. The Pulmonary Embolism Severity Index in Predicting the Prognosis of Patients With Pulmonary Embolism. 2009;24:123–7.

298. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008 Nov;100(5):943–8.

299. Venetz C, Jiménez D, Mean M, Aujesky D. A comparison of the original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index. Thromb Haemost. 2011 Sep;106(3):423–8.

300. Fermann GJ, Erkens PMG, Prins MH, Wells PS, Pap ÁF, Lensing AWA. Treatment of Pulmonary Embolism With Rivaroxaban: Outcomes by Simplified Pulmonary Embolism Severity Index Score from a Post Hoc Analysis of the EINSTEIN PE Study. Kline J, editor. Academic Emergency Medicine. 2015 Mar;22(3):299–307.

301. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index: The SWIss Venous ThromboEmbolism Registry (SWIVTER). Thrombosis and Haemostasis. 2011 Aug 11;106(5):978–84.

302. Konstantinides S, Torbicki A. Management of venous thrombo-embolism: an update. European Heart Journal. 2014 Nov 1;35(41):2855–63.

303. Morpurgo M, Palla A, Perrier A, Morice AH, Musset D, Samama MM, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal. 2000;21(16):1301.

304. Tilli P, Testa A, Covino M, Portale P, Capaldi L, Carbone L, et al. Diagnostic and therapeutic approach to acute pulmonary embolism in an emergency department. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2006;10(2):91.

305. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. American Thoracic Society Documents: An Official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline--Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. Radiology. 2012 Jan 26;262(2):635–46.

306. Ashton RW, Daniels CE, Ryu JH. Thrombolytic therapy in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med. 2003;348(4):357–9.

307. Meneveau N. Therapy for acute high-risk pulmonary embolism: thrombolytic therapy and embolectomy. Curr Opin Cardiol. 2010 Nov;25(6):560–7.

308. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. New England Journal of Medicine. 2014 Apr 10;370(15):1402–11.

309. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thrombosis Research. 2010 Mar;125(3):e82–6.

310. Piazza G, Goldhaber SZ. Fibrinolysis for acute pulmonary embolism. Vascular Medicine. 2010 Oct 1;15(5):419–28.

311. Stein PD, Matta F. Treatment of Unstable Pulmonary Embolism in the Elderly and Those with Comorbid Conditions. The American Journal of Medicine. 2013 Apr;126(4):304–10.

312. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014 Apr;12(4):459–68.

313. Fengler BT, Brady WJ. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence-based treatment algorithm. The American Journal of Emergency Medicine. 2009 Jan;27(1):84–95.

314. Wan S. Thrombolysis Compared With Heparin for the Initial Treatment of Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials. Circulation. 2004 Jul;110(6):744–9.

315. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage: A Meta-analysis. JAMA. 2014 Jun 18;311(23):2414.

316. Lankeit M, Konstantinides S. Thrombolysis for pulmonary embolism: Past, present and future. Thrombosis and haemostasis. 2008;99(1):229–34.

317. Dalen JE. Thrombolytics Decrease Mortality in Elderly Patients with Unstable Pulmonary Embolism. The American Journal of Medicine. 2013 Apr;126(4):278–9.

318. Todd JL, Tapson VF. Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism: A Critical Appraisal. Chest. 2009 May;135(5):1321–9.

319. Beckman JA. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. JAMA. 2014 Jun 18;311(23):2385–6.

320. Stein PD, Matta F. Thrombolytic Therapy in Unstable Patients with Acute Pulmonary Embolism: Saves Lives but Underused. The American Journal of Medicine. 2012 May 1;125(5):465–70.

321. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. European Heart Journal [Internet]. 2014 Jun 10 [cited 2014 Sep 13]; Available from: http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehu218

322. Fang MC, Fan D, Sung S, et al. Outcomes in adults with acute pulmonary embolism who are discharged from emergency departments: The cardiovascular research network venous thromboembolism study. JAMA Intern Med. 2015 Jun 1;175(6):1060–2.

323. Crain W. Theories of Development: Concepts and Applications. 6th ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson Education, Inc.; 2011.

324. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. European Heart Journal. 2012 Nov 1;33(21):2719–47.

325. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary disease. Guide to COPD diagnosis mamagement and prevention. 2015.

326. Moysidis T, Kröger K, Moerchel C, Santosa F, Gröchenig E. Pulmonary embolism in young males and females in Germany: data from the federal statistical office. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2010 Sep;21(6):511–5.

327. Moores L, Bilello KL, Murin S. Sex and gender issues and venous thromboembolism. Clinics in chest medicine. 2004;25(2):281–98.

328. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Carrier M, Couturaud F, Perrier A, Bounameaux H, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010 Apr;8(4):693–8.

329. Donnamaria V, Palla A, Giuntini C. Gender, age and clinical signs in patients suspected of pulmonary embolism. Respiration. 1994;61(1):1–7.

330. D A Quinn BTT. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1992;268(13):1689–96.

331. Sharma R, Oni O, Barua R, Sharma M, Sharma R, Chen G, et al. Effect of testosterone replacement therapy on incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 19];65(10_S).

332. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sørensen HT. Acute infections and venous thromboembolism. J Intern Med. 2012 Jun;271(6):608–18.

333. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism: a prospective investigation in the ARIC cohort. Thromb Haemost. 2009 Oct;102(4):615–9.

334. Mejer N, Westh H, Schønheyder HC, Jensen AG, Larsen AR, Skov R, et al. Increased risk of venous thromboembolism within the first year after Staphylococcus aureus bacteraemia: a nationwide observational matched cohort study. J Intern Med. 2014 Apr;275(4):387–97.

335. Jo JY, Lee MY, Lee JW, Rho BH, Choi W-I. Leukocytes and systemic inflammatory response syndrome as prognostic factors in pulmonary embolism patients. BMC pulmonary medicine. 2013;13(1):74.

336. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized With Heart Failure. American Journal of Cardiology. 2006 Sep 15;98(6):793–5.

337. Wang C-C, Lin C-L, Wang G-J, Chang C-T, Sung F-C, Kao C-H. Atrial fibrillation associated with increased risk of venous thromboembolism: A population-based cohort study. Thrombosis and Haemostasis. 2014 Oct 16;113(1):185–92.

338. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of copd: A systematic review and metaanalysis. Chest. 2009 Mar 1;135(3):786–93.

339. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of Idiopathic Deep Venous Thrombosis and Secondary Thromboembolism among Ethnic Groups in California. Ann Intern Med. 1998 May 1;128(9):737–40.

340. Lehmann R, Luxembourg B, Miesbach W, Suess C, Leus M, Lindhoff-Last E, et al. Idiopathic (unexplained) pulmonary embolism is associated with an impaired prognosis compared to other entities of pulmonary embolism. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010 Jan;21(1):70–6.

341. Prandoni P, Barbar S, Milan M, Vedovetto V, Pesavento R. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: New scenarios and opportunities. European Journal of Internal Medicine. 2014 Jan;25(1):25–30.

342. Galle(1) C, Papazyan(2) J-P, Miron(1) M-J, Slosman(2) D, Bounameaux(1) H, Perrier(3) A. Prediction of Pulmonary Embolism Extent by Clinical Findings, D-dimer Level and Deep Vein Thrombosis Shown by Ultrasound. Thromb Haemost. 2001;86(5):1156–60.

343. Coskun F, Yilmaz D, Ursavas A, Uzaslan E, Ege E. Relationship between disease severity and D-dimer levels measured with two different methods in pulmonary embolism patients. Multidiscip Respir Med. 2010;5(3):168–72.

344. Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. Crit Care Med. 2007 Aug;35(8):1937–41.

345. Bova C, Pesavento R, Marchiori A, Palla A, Enea I, Pengo V, et al. Risk stratification and outcomes in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective, multicentre, cohort study with three months of follow-up. J Thromb Haemost. 2009 Jun;7(6):938–44.

346. Meinel FG, Nance JW, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. Am J Med. 2015 Jul;128(7):747–59.e2.

347. Stein PD, Matta F, Steinberger DS, Keyes DC. Intracerebral Hemorrhage with Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism. The American Journal of Medicine. 2012 Jan 1;125(1):50–6.