

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“ ЕАД

Д-р Севда Христова Найденска-Грудкова

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

Дисертация за присъждане на образователната и научна степен
„доктор“

Научна специалност „Белодробни болести“

Научен ръководител:

Проф. Д-р Венцислава Пенчева Пенчева-Генова

София, 2023

СЪДЪРЖАНИЕ

НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	3
1. УВОД.....	5
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	6
2.1. Рискови фактори и класификация на БЕ	6
2.2. Диагностични стратегии	7
2.3. Клинична картина	10
2.4. Оценка на клинична вероятност	11
2.5. Лабораторни изследвания	15
2.6. Образни методи	20
2.7. Тромбофилии	46
Заключение	51
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	53
4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	54
4.1. Материал	54
4.2. Методи.....	56
5. РЕЗУЛТАТИ.....	73
5.1. Демографски данни.....	73
5.2. Клинико-анамнестични данни.....	74
5.3. Изследвани лабораторни показатели	80
5.4. Инструментални методи на изследване.....	85
5.5. Корелационен анализ	90
5.6. ROC анализ на показателите, доказали статистическа значимост.....	91
5.7. Резултати от логистичния анализ.....	94
5.8. Определяне на диагностичната прогностична стойност	95
5.9. Множествен логистичен анализ на показателите ДАН, D-димер и РаО ₂	95
5.10. Образни методи	97
5.11. Определяне на показателите специфичност, чувствителност и точност на образните методи пСПЕКТ/КТ и КТПА	101
5.12. Съответствие между двата образни метода – КТПА и перфузионна СПЕКТ/КТ според коефициентите КАРРА и РАВАК	102
6. ОБСЪЖДАНЕ	104
7. МОДЕЛ	132
8. ИЗВОДИ.....	133
9. ПРИНОСИ	134
Научнотеоретични приноси:	134
Научноприложни приноси:.....	134
10. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	136
I. Публикации	136
II. Научни съобщения на конгреси и симпозиуми.....	136
11. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА	137

НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица

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

На латиница

aPTT	–	активирано парциално тромбoplastиново време
------	---	---

AUC	– площ под кривата
CI	– доверителен интервал
ELISA	– ензимносвързан имуносорбентен анализ
NPV	– отрицателна прогностична стойност
OR	– отношение на шансовете
PaCO ₂	– парциално налягане на въглероден диоксид в кръвта
PaO ₂	– парциално налягане на кислорода в кръвта
PCR	– полимеразноверижна реакция
PPV	– положителна прогностична стойност
SatO ₂	– сатурация
Se	– чувствителност
Sp	– специфичност
V/Q	– вентилационно-перфузионна сцинтиграфия

УВОД

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

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

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

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

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. РИСКОВИ ФАКТОРИ И КЛАСИФИКАЦИЯ НА БЕ

БЕ е потенциално фатална болест и една от водещите причини за сърдечно-съдова смъртност. Тя е третото по честота остро заболяване след инфаркт на миокарда и мозъчния инсулт. Според Американската сърдечна асоциация (American Heart Association) в САЩ ежегодно се регистрират приблизително 600 000 случая, от които 60 000 умират, т.е. един на 10 [159]. В почти всички случаи се образува съсирек в дълбоките вени на долните крайници, състояние, известно като ДВТ. Кръвният съсирек се откъсва от мястото на образуването си и чрез кръвния поток достига до клоновете на белодробната артерия, където довежда до обтурирането ѝ и прекъсване на притока на кръв към съответния белодробен сегмент или дори до цял дял.

Съществуват множество външни и вътрешни (генетични) предразполагащи фактори. Венозният тромбоемболизъм се разглежда като резултат от взаимодействието между постоянни рискови фактори (свързани с пациента) и временни рискови фактори. ВТЕ се смята за "провокиран" при наличие на временен или обратим рисков фактор (като например операция, травма, обездвижване, бременност, перорално приложение на контрацептив или хормонозаместителна терапия) в рамките на последните 6 седмици до 3 месеца преди диагнозата [123]. При "непровокиран" тромбоемболизъм липсват рискови фактори. БЕ може да възникне и при отсъствие на известен рисков фактор.

Силно провокиращи фактори за ВТЕ са голяма травма, операция, фрактури на долните крайници, ставни размествания и увреждане на гръбначния мозък, както и карциноми [209]. Съществува различен риск спрямо вида на карцинома. С най-висок риск са хематологичните злокачествени заболявания, белодробният и карциномите на гастроинтестиналния тракт, както и рак на панкреаса, на мозъка и др. [249].

При жените в детеродна възраст, най-честият предразполагащ фактор е оралната контрацепция. Белодробната емболия, възникнала по време на бременност, е една от основните причини за майчина смъртност, като рискът е най-висок в трето тримесечие на бременността и през следващите шест седмици в послеродовия период [50]. След раждането, в продължение на 3 месеца рискът е над 60 пъти по-висок в сравнение с небременни жени

[177]. Инвитро оплождането още повече увеличава риска от ВТЕ, свързана с бременността. При жени в менопауза, които получават хормонозаместителна терапия, рискът от БЕ варира в широки граници в зависимост от използвания медикамент [70].

Установено е, че различни инфекции също могат да бъдат отключващ фактор. Кръвопреливането, както и стимулиращи еритропоезата медикаменти също са свързани с повишен риск [209]. Piazza разглежда БЕ като сърдечно-съдово заболяване, провокирано от общи рискови фактори, например тютюнопушене, затлъстяване, хиперхолестеролемия, хипертония и захарен диабет [172].

Клиничната класификация за тежестта на острата БЕ се основава на риска от ранна смърт. Тя се дефинира, като смъртност в болница или 30 дни след дехоспитализацията. Това разделяне има важно значение както за диагностичните, така и за терапевтичните стратегии. Предполагаема диагноза БЕ с висок риск има при пациенти в състояние на шок и/или трайна артериална хипотония. При пациенти с нисък риск за БЕ тези състояния липсват.

2.2. ДИАГНОСТИЧНИ СТРАТЕГИИ

Честотата на потвърдена БЕ при пациенти, със съмнение за заболяване, подложени на диагностично уточнение, е доста ниска (10-35%) поради неспецифичните белези и симптоми [268]. Това дава основание за използването на диагностични алгоритми, както и на предложените различни комбинации от показатели, включващи клинична оценка, плазмено измерване на D-димер и образни методи. През последните години изключването на БЕ е улеснено с въвеждането на неинвазивни тестове като стандартизирани правила за клинична преценка, както и количественото определяне на D-димер [245]. Тези стратегии са били изпитвани при пациенти със съмнение за БЕ в спешно отделение по време на болничния престой, както и в първичната медицинска помощ [82]. Възприети са диагностични алгоритми при пациенти в състояния на шок, без шок или хипотония. Диагностичният подход при суспектна БЕ може да варира както в зависимост от наличността и опита със специфичните изследвания, така и от клиничните условия за тяхното провеждане [5].

Според Guiseppe изборът на комбинацията от диагностични тестове зависи от следните по-важни показатели [73]:

1. Клинично състояние на пациента със съмнение за БЕ (шок или без шок, наличие или липса на хронично белодробно или сърдечно заболяване).
2. Клинична вероятност (ниска, умерена, висока).
3. Съмнение за БЕ при амбулаторни или хоспитализирани пациенти.
4. Точност на диагностичните тестове.
5. Наличност на диагностичните тестове в лечебното заведение.
6. Анализ на съотношенията цена/резултатност на диагностичната стратегия и полза/риск.

Съществуват различни диагностични алгоритми за хемодинамично стабилни и хемодинамично нестабилни пациенти.

2.2.2. Диагностични стратегии при пациенти, суспектни за БЕ, които са в шок (хемодинамично нестабилни)

Определението за критично клинично състояние включва:

- хемодинамично нестабилни пациенти (сърдечен арест, шок, хипотония)
- хемодинамично стабилни пациенти, но с най-малко един от следващите симптоми:
 - а) значителна постоянна или влошаваща се диспнея;
 - б) скорошен синкоп.

При нестабилни пациенти с клинично съмнение за БЕ не съществува алгоритъм, а са необходими неотложни терапевтични мерки. Обикновено е налице висока клинична вероятност и диференциалната диагноза включва остра клапна дисфункция, тампонада, остър коронарен синдром (ОКС) и дисекация на аортата. Най-полезният в тази ситуация първоначален диагностичен метод е трансторакалната ехокардиография при леглото на болния. Тя дава доказателства за настъпила остра белодробна хипертония и деснокамерна дисфункция при остра БЕ, която би могла да бъде причина за хемодинамичната декомпенсация на пациента [2, 7]. При хемодинамично нестабилен пациент ехокардиографските данни за деснокамерна дисфункция са достатъчен показател за започване на незабавна антикоагулантна терапия, без по-нататъшно изследване. Макар и рядко могат да бъдат визуализирани тромби в десните сърдечни кухини [74, 173]. Допълнителните образни методи при леглото на болния включват трансезофагеална ехокардиография, която директно може да визуализира тромби в главните клонове на белодробната артерия [130, 183], както и компресионна ултрасонография на долните

крайници, която би могла да открие проксимална ДВТ. След като пациентът бъде стабилизирал, окончателното потвърждение на диагнозата може да бъде извършено с компютър-томографска пулмоангиография [4]. При нестабилни пациенти, приети директно в лабораторията за катетеризация със съмнение за миокарден инфаркт, белодробната ангиография може да се разглежда като диагностична процедура [3].

2.2.2. Диагностични стратегии при пациенти, суспектни за БЕ, които не са в шок (хемодинамично стабилни)

Диагностичната стратегия при тази група пациенти е базирана на КТПА. Тя се превърна в основен диагностичен метод на гръден кош при съмнение за БЕ. При пациенти със съмнение за БЕ и без друго заболяване обаче КТПА не се препоръчва като изследване от първа линия.

При приети болни в спешно отделение първата стъпка е изследване на D-димер, комбинирано с оценка на клиничната вероятност, което позволява да бъдат изключени около 30% от пациентите със съмнение за БЕ. При пациенти с висока клинична вероятност (около 1% от случаите) не е необходимо изследване на D-димер поради ниска отрицателна прогностична стойност, тъй като нормалните му нива, получени с високочувствителни техники (ELISA) не изключват белодробна емболия [199, 38]. D-димерът е неспецифичен и при хоспитализирани болни.

В зависимост от данните от извършените диагностични методи пациентите могат да се обособят в следните групи:

а) пациенти с клинично съмнение за БЕ и висока клинична вероятност (приблизително 20%) имат доказана БЕ в 70% от случаите. За тези пациенти с висока клинична вероятност се препоръчват следните диагностични методи: белодробна сцинтиграфия, спирална компютърна томография и ехокардиография. Пациентите с висока клинична вероятност, ако е необходимо, могат да бъдат подложени на пулмоангиография за потвърждаване на диагнозата [73].

б) пациенти с клинично съмнение за БЕ и с ниска или умерена вероятност (около 80% от всички пациенти) – диагнозата се потвърждава само при 20% от случаите. Приложими при тези пациенти са следните диагностични методи: изследване на D-димер, белодробна сцинтиграфия, спирална КТ. При тези пациенти изследването на D-димер е с висока чувствителност и нормалният му резултат може да изключи белодробна

емболия [257]. За пациентите от тази група пулмоангиографията не се препоръчва за поставяне на диагноза.

В повечето центрове КТПА е втора линия на диагностични тестове за пациентите с повишени стойности на D-димер и първа линия при болни с висока клинична вероятност. КТПА се счита за диагностична, когато показва тромб най-малко в един сегментен клон на белодробната артерия. Макар и рядко са налице фалшивоотрицателни резултати при пациенти с висока клинична вероятност, при които съществува нисък тромбоемболичен риск в следващите три месеца [244, 259]. Това налага извършването на допълнителни тестове.

Първо и второ ниво на диагностичните тестове са налични във всички болници и дават възможност за диагностициране на голяма част от пациентите, които са клинично суспектни за БЕ. Следователно тези тестове са приложими дори и в болниците в следните случаи:

1. Амбулаторни пациенти с клинично съмнение за БЕ, в стабилно състояние с ниска или умерена клинична вероятност в спешните отделения: приблизително около 50%.

2. Хоспитализирани пациенти с клинично съмнение за БЕ в стабилно състояние с ниска или умерена клинична вероятност – приблизително 25% от случаите.

Според препоръките на Европейския консенсус за диагноза и лечение на БЕ от 2019 г. за клиничната практика „потвърдена БЕ” е дефинирана като високо вероятна, с необходимост от започване на специфично лечение. Изключена БЕ е при ниска клинична вероятност, което е достатъчно условие за спиране на лечението с нисък риск от рецидив [70].

2.3. КЛИНИЧНА КАРТИНА

В 90% от случаите „клинично подозрение за БЕ” се поражда от клиничните белези и симптоми особено при пациенти с данни за ДВТ или рискови за ВТЕ. Само при 10% диагнозата се подозира вследствие на случайни електрокардиографски, кръвногазови или рентгенови данни (рентгенография на бял дроб или спирална компютърна томография).

Приблизително 25-30% от пациентите с клинично съмнение за БЕ действително имат доказана БЕ. Това е потвърдено в скорошно проучване на Guiseppe и сътр. със 756 пациенти с клинично съмнение за БЕ. Те са постъпили в спешни отделения на три университетски болници, като установената честота на БЕ е била 26% [73]. Симптомите, обикновено свързани с БЕ, включват диспнея, гръдна болка, кашлица, хемоптиза, сърцебиене, синкоп, изпотяване.

Плевралната болка и внезапният задух са статистически достоверно по-често срещани при пациенти с БЕ, но не са патогномонични [103, 269].

Артериалната хипотония и шокът са редки, но изключително важни клинични симптоми, тъй като насочват към масивна БЕ и/или тежък срив на хемодинамиката. Синкопът е рядко състояние, но също може да възникне независимо от хемодинамичната нестабилност. БЕ може да бъде и напълно безсимптомна или да бъде открита случайно при аутопсия [248]. Най-честите клинични белези за БЕ са тахипнея, тахикардия, шиен венозен застой, четвърти сърдечен тон, усилена пулмонална съставка на втори сърдечен тон, инспираторни дребни влажни хрипове, плеврално триене, фебрилитет. Тахипнеята и тахикардията са по-чести при пациенти с БЕ, но останалите белези не помагат за разграничаване на пациентите със или без това заболяване [103, 271]. Клиничните симптоми самостоятелно не са специфични за БЕ, в резултат на което клиничната диагноза често е грешна. За прецизиране на клиничната вероятност се препоръчва допълнително използването на образни методи [73].

Болката в гърдите е чест симптом при БЕ и обикновено се дължи на плеврално дразнене в резултат на дистални емболи, които предизвикват белодробен инфаркт [240]. При наличие на ембол в главен клон болката в гърдите може да има типично стенокарден характер, отразявайки исхемия на дясна камера и изискваща диференциална диагноза с ОКС или аортна дисекция [8]. Задухът може да бъде остър и тежък при централна БЕ и лек (в т.ч. и преходен) при периферна БЕ. При пациенти със съществуващи преди това сърдечна недостатъчност или белодробно заболяване прогресирането на диспнеята може да бъде единственият симптом, показателен за БЕ.

Наличието на предразполагащи фактори е важно условие за определяне на БЕ като вероятна, като значението му нараства с увеличение на броя на присъстващите фактори. При 30% от пациентите предразполагащи фактори не могат да бъдат открити [272]. Тестовите от първо ниво (първа линия на диагностични методи), с които всяка болница разполага, са лесни за извършване и интерпретация и включват: ЕКГ, КГА, рентгенография на гръден кош. Диагностичната стойност на всеки един от тях самостоятелно обаче е ниска [154, 157].

2.4. ОЦЕНКА НА КЛИНИЧНА ВЕРОЯТНОСТ

Според литературата и на базата на конкретни доказателства се препоръчва клиничната вероятност при пациенти със съмнение за БЕ да бъде определяна преди пристъпването към

диагностичните тестове [31]. Според указанията на Американската академия на семейните лекари (AAFP) и Американската колегия на лекарите (ACP) за диагнозата “венозен тромбоемболизъм” се препоръчва определянето и преценяването на предшестваща вероятност за БЕ, която да бъде интерпретирана заедно с останалите резултати [31, 186].

Комбинацията от всички променливи (рискови фактори за венозен тромбоемболизъм или установена дълбока венозна тромбоза, белези или симптоми на БЕ и резултатите от първа линия на диагностични тестове), позволяват абсолютно точна категоризация на пациентите с *клинично съмнение за БЕ* в три категории на вероятност: ниска, умерена и висока. Необходимостта от оценка на клиничната вероятност е потвърдена от няколко проучвания [136, 153, 174].

Клиничната оценка обикновено включва рутинни изследвания като рентгенография и електрокардиограма за диференциална диагноза. Поради това че липсва стандарт за оценка на клинична вероятност, са били разработени различни скали за оценка. Най-често използваната от тях е тази на Wells [267]. Според нея пациентите се разделят на три групи с ниска, умерена и висока клинична вероятност или алтернативно определяне на диагнозата БЕ като „вероятна” или „не вероятна”. В проучвания на Ceriani и сътр. в групата изследвани пациенти относителната честота на доказаната БЕ е 10% с ниска, 30% с умерена и 65% с висока клинична вероятност [43]. Когато се използва алтернативното определяне с двете нива – „вероятна” или „не вероятна” диагноза БЕ (дихотомен модел), съотношението на пациентите с потвърдена диагноза при „не вероятна БЕ” е около 12%. Определянето по тази скала за оценка е лесно, тъй като се базира на достъпна информация, получена от самия пациент, но като недостатък може да се изтъкне субективната преценка на пациента [207, 276]. При скалата на Wells освен анамнестичните данни съществуват и обективни критерии, които обаче имат малко влияние върху стратификацията на пациентите, тъй като класификацията се базира на мнението на лекаря за възможна белодробна емболия.

Клиничната вероятност може да бъде преценена емпирично или в резултат на сумиране на точки. Най-важното преимущество в сумирането на точки е, че дава възможност за стандартизирана оценка. Най-многобройните действителни точкови системи са създадени от Wells и сътр. [267] и от Женевската група [273]. Ролята на системата на PISAPED проучването не е била потвърдена. Съвременни проучвания,

сравнявайки ролята на тези три модела при 215 пациенти с БЕ, показват различия в точното определяне на съответната вероятност [152]. Това обаче не доказва, че степенуването на клиничната вероятност чрез точковите системи представя по-точен метод от емпиричната оценка на опитен лекар.

В клиничната практика се препоръчва използването на две точкови системи – модифицираната скала на Wells (Wells score) и ревизираната Женевска скала (Geneva score). Първоначални проучвания подкрепят валидността и на двете скали. За всеки отделен критерий се дават определени точки, чието сумиране води до обективно разпределяне на пациентите в съответната клинична вероятност [60, 128]. В най-многобройни проспективни проучвания е използвана модифицираната скала на Wells (табл. 1) [267].

Таблица 1. Клинични показатели за БЕ по модифицираната скала на Wells и Женевската скала

Ревизирана Женевска скала		Модифицирана скала на Wells	
Критерии	Точки	Критерии	Точки
<i>Предразполагащи фактори</i>		<i>Предразполагащи фактори</i>	
Възраст > 65 г.	+1		
Предишни БЕ или ДВТ	+3	Предишни БЕ или ДВТ	+1.5
Операция или фрактура през последния 1 месец	+2	Скорошна операция или имобилизация през последните 3 месеца	+1.5
Активно онкологично заболяване	+2	Онкологично заболяване	+1
<i>Симптоми</i>		<i>Симптоми</i>	
Болка в единия крак	+3		
Хемоптиза	+2	Хемоптиза	+1
<i>Клинични белези</i>		<i>Клинични белези</i>	
Сърдечна честота		Сърдечна честота	
удара/мин	+3	>100 удара/мин	+1.5
≥ 95 удара/мин	+5	Клинични признаци на ДВТ	+3
Болка при палпация на дълбоките вени на крака и едностранен оток	+4	Алтернативната диагноза е по-малко вероятна от БЕ	+3
Клинична вероятност	Скала	Клинична вероятност	Скала
Ниска	0-3	Ниска	0-1
Умерена	4-10	Умерена	2-6
Висока	≥ 11	Висока	≥ 7

Видно от таблицата, скалата на Wells е по-удобна за работа, тъй като се оценяват седем фактора, класифицирайки пациентите в съответните три рискови групи: пациенти с ниска (< 2 точки), умерена (2-6 точки) и висока (> 6 точки) степен на клинична вероятност.

AAFP/ACP също препоръчват използването на модифицираната скала на Wells, като система с най-висока предсказваща стойност и по-точна оценка за интерпретация на получените данни. Въпреки това консенсусът отбелязва, че тя е по-подходяща при млади пациенти без коморбидност или анамнеза за венозен тромбоемболизъм, както и при бременни [31].

Wells и сътр. [267] в собствено проучване включват алтернативно извадени стойности за клинична вероятност, като разделят на две получените резултати („вероятна БЕ” и „не вероятна БЕ”), вместо на три рискови категории. Това е направено с цел ясно разграничаване на пациентите, които нямат нужда от допълнителни изследвания (с „невъзможна БЕ” и негативен D-димер) и останалите, които се нуждаят от по-нататъшни такива. С този модел на разделяне на две и допълнителното изследване на D-димер при 46% от пациентите от съответната група, които са класифицирани като „невероятна БЕ” с негативен D-димер, доказаната честотата на инцидент от БЕ е била само 1.7%. [103]. В сравнение с другата група и в идентично проучване, оценяващо пациентите с комбинация от нисък риск и негативен D-димер по модела с три категории, се установява, че БЕ е била 27%. Доказано е също така, че дихотомният модел може да ограничи извършването на по-нататъшни изследвания в 46% от случаите.

Друга утвърдена скала, предсказваща клиничната вероятност и използвана за диагностика на БЕ, е ревизираната Женевска скала – точкова система, еквивалентна на тази на Wells, но според литературни данни, тя е по-неточна [31]. Женевските критерии, зависещи само от обективни резултати, водят до пропускане на диагностицирането на БЕ в 8% от случаите при най-ниската рискова група (Geneva score 0), което е твърде висока честота. При всички пациенти с възможна БЕ клиничната вероятност трябва да бъде преценена и документирана [38]. Позитивната предсказваща стойност за висока вероятност е приблизително 70-75%, докато негативната предсказваща стойност за ниска клинична вероятност е около 85-90%. Това налага извършването на допълнителни изследвания от втора и трета линия.

Според Wells и сътр. и Perrier и сътр. при комбинацията от ниска клинична вероятност и нормален D-димер рискът от тромбоемболичен инцидент е по-малък от 1% в следващите 3 месеца [168, 268]. Това води до намаляване броя на извършваните допълнителни образни методи като компютърна томография и белодробна сцинтиграфия при приблизително 15-50% от пациентите. Този подход е за предпочитане и все повече

нараства клиничната му приложимост, тъй като дава възможност за безопасно изключване на БЕ и без допълнителни изследвания.

2.5. ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.5.1. D-димер

D-димерът е описан още през 1970 г., но в медицинската практика навлиза през 1990 г. [14]. Той е продукт от разграждането на фибрина (FDP – фибрин-деградационен продукт). Представлява малък протеинов фрагмент, който присъства в кръвта след разграждането на кръвен съсирек от фибринолитичната система. Наречен е така, тъй като съдържа два напречно свързани D-фрагмента на фибриновия протеин. Наличието му може да бъде определено лабораторно в кръвна проба с цел подпомагане на диагнозата БЕ.

От въвеждането му в медицинската практика през 90-те години XX в., той се превърна във важен тест, провеждан при пациенти с предполагаеми тромботични заболявания. Докато отрицателният резултат на практика изключва тромбоза, то положителният може да докаже наличието на тромбоза, но не изключва и други възможни причини. Основно се използва за изключване на тромбоемболична болест при пациенти с ниска клинична вероятност. Освен това този показател се използва и за диагностициране на дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) [14].

Коагулацията, т.е. образуването на кръвен съсирек или тромб, се получава, когато се активират протеините на коагулационната каскада. Това е възможно в следните случаи:

- при контакт с увредената стена на кръвоносен съд и отлагане на колаген в тъканното пространство (вътрешен път на активиране на коагулационната каскада);
- при активиране на фактор VII от тъканния активиращ фактор (външен път на активиране).

И двата пътя водят до образуването на тромбин – ензим, който превръща разтворимия кръвен протеин фибриноген във фибрин. Друг тромбин-образуващ ензим е фактор XIII, който участва в напречното свързване на фибриновите протофибрили в съответните им D-фрагменти, като по този начин се образува неразтворим гел, служещ за скелет на образувания кръвен съсирек.

Циркулиращият ензим плазмин е основен фибринолитичен ензим, който разцепва фибриновия гел на няколко места. Получените фрагменти са полимери с високо молекулно тегло, които се раздробяват още няколко пъти от плазмина, докато се стигне

до междинни съединения и накрая до малки полимери (фибрин-деградационни продукти). Напречната връзка между двата D-фрагмента остава интактна и те се разполагат на повърхността, когато фибриновите фрагменти са достатъчно разградени. Типичният D-димер съдържа фрагмент от два D- и един E-домейн в оригиналната фибриногенова молекула.

Нормално D-димерите не присъстват в кръвната плазма, освен ако не е активирана коагулационната система, например поради тромбоза или дисеминирана интравазална коагулация. Изследването на D-димер се извършва с помощта на моноклонално антитяло и зависи от свързването му към определен епитоп на D-димеровия фрагмент. На пазара са налични няколко кита за откриването му, като всички се базират на моноклонални антитела срещу D-димер. За част от тях е известно в кой участък на молекулата се свързват. След свързването му с антитялото D-димерът се определя количествено с някои от наличните лабораторни методи.

2.5.1.1. Индикации за изследване на D-димер

Изследването на D-димер има клинично приложение при подозрение за ДВТ, БЕ или ДИК. За ДВТ и БЕ се използват различни точкови системи за определяне на предварителната клинична вероятност за тези заболявания, като най-добре познатата е тази на Wells [269]. При висока клинична вероятност антикоагулантната терапия е индикирана, независимо от резултата от изследване за D-димер, и при тези случаи са препоръчителни допълнителни тестове за потвърждение на ДВТ или БЕ. При умерена или ниска клинична вероятност отрицателният резултат на D-димер на практика изключва тромбоемболизъм – степента, с която D-димерът намалява вероятността от тромбоемболично заболяване, зависи от качествата на самото специфично изследване, използвано в клиничната практика. Най-добрите използвани тестове за изследването му с проявен отрицателен резултат биха намалили вероятността от тромбоемболично заболяване с по-малко от 1%, ако предшестващата вероятност е по-малка от 15-20%. КТПА не е индикирана за доказване на БЕ при пациенти с негативен резултат.

При високи стойности на D-димер са необходими допълнителни образни изследвания, доказващи наличието на тромб (компресионна ултрасонография на долни крайници, КТПА или белодробна сцинтиграфия). В този случай е необходимо да се прецени дали да се започне антикоагулантна терапия, или да се задържи до

потвърждаване на диагнозата, което зависи от клиничната ситуация [124, 188]. Изследването на D-димер, като първа стъпка е по-малко инвазивен подход и може да доведе до значително намаляване на извършваните образни методи. По тази причина редица специалисти препоръчват това изследване за начална диагностика на БЕ [75, 251].

2.5.1.2. Интерпретация на резултатите

Различните китове имат чувствителност от 93-95%. Schrecengost и сътр. показаха, че за хоспитализирани пациенти специфичността е около 50% при диагностицирането на тромботично заболяване [229].

Фалшивоположителните данни при тези отчитания могат да се дължат на различни причини: чернодробни заболявания, висок ревматоиден фактор, възпаление, злокачествено заболяване, травма, бременност, скорошна операция, некроза, както и напреднала възраст [120]. Следователно предиктивната стойност на високите нива на D-димера е ниска и не би могла да бъде използвана за потвърждаване на диагнозата БЕ.

Фалшивонегативни резултати могат да се появят също в случаите, когато пробата е взета твърде рано след образуването на тромбите или ако изследването се забави в продължение на няколко дни. Освен това антикоагулацията може да даде отрицателен резултат, защото предотвратява тромбообразуването.

Фалшиви стойности биха се получили, ако епруветката, в която се събира пробата, не е достатъчно пълна (фалшиво ниска стойност при недостатъчно пълна и фалшиво висока, ако е препълнена). Това се дължи на дилуционния ефект на антикоагуланта (кръвта трябва да се събира и изследва в съотношение 9:1 кръв:антикоагулант).

При пациенти над 50 години за интерпретация на резултата от D-димера е необходимо стойността от годините да се умножи по 10 [58].

Всички пациенти с доказана остра БЕ би следвало да са със стойности на D-димер над референтните. Тъй като обаче високата диагностична чувствителност на изследването е за сметка на ниската му специфичност (висока степен на фалшивоположителни стойности), високите нива на D-димер не са категорично доказателство за БЕ. Положителният D-димер обикновено води до по-нататъшни изследвания, всеки със собствена честота на фалшивопозитивна или фалшивонегативна стойност. Основна част е балансът между високата чувствителност (даваща сигурност, че диагнозата БЕ няма да бъде пропусната) и висока специфичност (избягване на хипердиагностиката на БЕ и

ненужна антикоагулантна терапия). Фалшивонегативната стойност от 1% до 2% се приема за допустима за диагностичния протокол, като се има предвид, че подобна е и стойността при пулмоангиографията, която е считана за златен стандарт [271].

По съответния протокол категоризираш пациентите в различни рискови групи (нисък, умерен и висок риск по скалата на Wells), и оценявайки предшестващата вероятност, базираща се на честотата от възникващи случаи за еднакви пациенти в потвърдени проучвания, са установени стойности от 1-3% за категорията с нисък риск. Важен е изборът на тест със съответния вероятен коефициент (негативен вероятен коефициент от 0.13 за ELISA), който води до посттестова вероятност < 1%. Важно условие, необходимо за осигуряване на точната оценка, е и подходящият подбор между пациента и клиничното предвиждане [103, 271].

Налични са два анализа за изследване на D-димер [237], а именно:

А. Количествен ензим-свързан имуносорбентен анализ (enzyme-linked immunosorbent analysis; ELISA)

Той има диагностична чувствителност над 95% и може да бъде използван за изключване на БЕ при пациенти с ниска и умерена клинична вероятност. При спешни състояния негативният D-димер, изследван с този метод, в комбинация с клиничната вероятност може самостоятелно да изключи заболяването (без допълнителни изследвания) при около 30% от болните със съмнение за БЕ [168, 268]. Клинични изследвания са показали, че тримесечният тромбоемболичен риск е 1% при нелекувани пациенти на базата на отрицателен резултат, като впоследствие са били потвърдени чрез метаанализ [41].

Б. Латекс-аглутинационен тест

Това е количествен метод, използващ латексов дериват с аглутинация на цяла кръв, има диагностична чувствителност до 95% и често се посочва като средно чувствителен. Резултатите от проучванията и направените анализи показват безопасно изключване на БЕ при пациенти с малко вероятна БЕ, а също и при такива с ниска клинична вероятност [59]. Тяхната безопасност не е била потвърдена при пациенти с умерена клинична вероятност.

При преглед на достъпната литература е установено, че при диагностицирането на БЕ, D-димерът, измерен чрез ELISA, има отрицателна предиктивна стойност в размер на 94.2% (диапазон 91 до 100) [35]. Спирането на антикоагулантната терапия при

амбулаторни пациенти с концентрация на D-димер по-малка от 500 mg/l, определен чрез ELISA, е свързано с риск само от 1% от появата на тромбоемболичен инцидент по време на тримесечно проследяване [170]. Въпреки това ELISA методът е с ограничена употреба, защото отнема време, изисква квалифициран персонал, предназначен е за тестване на определена партида, не е на разположение в повечето институции и обикновено не се извършва през нощта или в почивните дни. В сравнение с това анализът чрез латекс-аглутинация за D-димер е лесно достъпен за всеки отделен пациент и може да се извършва за по-малко от 30 минути в повечето клинични лаборатории. За този анализ, биха могли да се използват много различни китове, налични в търговската мрежа. При него отрицателната предиктивна стойност се оказва, в диапазона от 67 до 97%. Тази вариабилност в предишните резултати е причина мнозина да смятат, че този метод не е полезен за поставяне на диагноза БЕ [34].

Резултатът от изследването на D-димер не може да бъде интерпретиран отделно. Диагностичната точност на D-димера е по-малка при хоспитализирани пациенти, отколкото при амбулаторни. Обхватът на фалшивонегативните стойности, произтичащ от пациенти, класифицирани като "възможно БЕ" или с "висока вероятност", е значителен – 10.3% и респективно 20%. Тези данни са доказани в клинично проучване, въпреки че е извършено с по-малко чувствителен метод, поради използването на цяла кръв за анализа [267]. И в случаите, когато е използван чувствителен анализ, фалшивонегативният резултат се повишава с повишаването на предшестващата вероятност. По тези съображения е необходимо многократното му извършване за интерпретиране на резултатите, а също така и за клиничното предвиждане в контекста на многото различни фактори, които могат да окажат влияние върху проявите и последствията от БЕ.

Чувствителността на теста за D-димера е 100% във всички възрастови групи, но неговата специфичност намалява значително с възрастта, от 67% при тези на възраст ≤ 40 години до 10% при тези на възраст ≥ 80 години [198]. Последните данни посочват използването на възрастови корекции в праговете с подобряване на ефективността от това изследване при възрастни [58]. В скорошен метаанализ възрастово коригираните гранични стойности (годините, умножени по 10 ml/l над 50 години) водят до нарастване на специфичността между 34 и 46%, докато чувствителността остава над 97% [228]. В многоцентрово проспективно проучване се оценява такава възрастово коригирана граница при група от 3346 пациенти. Тези от тях, които са с нормално възрастово

коригирана стойност на D-димера, не са били подлагани на КТПА и са оставени без лечение, като са били проследявани в продължение на тримесечен период. От 766 пациенти на възраст от 75 години или по-висока 673 са били с висока клинична вероятност. Въз основа на D-димера, използващ възрастово коригирана граница (вместо стандартната граница от 500 mg/l), се увеличава броят на пациентите, при които БЕ може да бъде изключена от 43 на 200, без допълнителни фалшивонегативни резултати [202].

D-димерът също е повишен при пациенти с карциноми, хоспитализирани болни, а също и при бременни жени. Така броят на пациентите, при които трябва да се изследва D-димера за изключване на БЕ, варира между 3 в спешните отделения до 10 в конкретни ситуации.

2.5.2. Кръвногазов анализ

Кръвногазовият анализ (КГА), хипоксемията и хипокапнията се считат за типични белези за остра БЕ, но при над 40% от пациентите има нормална сатурация на кислорода, а при 20% от тях се отчита нормален алвеоло-артериален градиент [208, 242]. На рентгенографията на гръден кош много често се установяват изменения, които обикновено не са специфични за БЕ. Тя е полезна за изключване на други причини за задух или гръдна болка [68]. Промени в електрокардиограмата (ЕКГ) обикновено се намират при по-тежки случаи на БЕ, а при по-леките (40% от случаите) има синусова тахикардия. При остра БЕ най-често е налице предсърдно мъждене [83].

2.6. ОБРАЗНИ МЕТОДИ

2.6.1. Компютър-томографска пулмоангиография

През последните 15 години КТПА измества белодробната сцинтиграфия в повечето болници за поставяне на диагнозата БЕ. Поради това в практиката на много от специалистите тя се превръща в новия „златен стандарт“ за изобразяване на белодробна емболия. Тя е по-бърза като процедура и възпроизвежда по-детайлни изображения, което прави резултатите по-лесни за интерпретация. В повечето болници тя е достъпна непрекъснато, докато нуклеарномедицинските техники не са налични през нощта, както и в почивните дни, което я прави метод на избор в условия на спешност. КТПА е средство на избор както поради своята точност, така и поради допълнителните диагностични възможности за изобразяване на други състояния, които клинично

имитират БЕ, като пневмония, белодробен абсцес, плеврален или перикарден излив, дисекция на аортата, сърдечно-съдови заболявания, руптура на хранопровода, злокачествено заболяване и др. Такива състояния са докладвани при 11- 70% от случаите след извършване на КТПА по повод подозрение за емболия. Тя може директно да визуализира наличието на тромб, а също така и да оцени тежестта на заболяването, както и размера на съсирека в белодробните артерии, което е важно за пациента. Също така КТПА позволява успешно да се различи пресен от стар тромб (остра от хронична БЕ).

Мултидетекторната КТПА е основен образен метод при пациенти, суспектни за остра БЕ. След поставянето на интравенозен контраст КТПА може да бъде изпълнена от 4 до 6 секунди и БЕ се диагностицира в случаите на дефекти в контрастирането на белодробните артерии и техните клонове. Ограниченията относно прецизната диагностика на малките периферни емболи досега са предотвратени с единодушното приемане на КТПА за референтен стандарт за изобразяване на БЕ. Развитието на мултидетекторната спирална КТ доведе до подобряване визуализацията на периферните белодробни артерии и откриване на малки емболи. Намирането на малък изолиран тромб чрез пулмоналната КТ ангиография обаче не винаги корелира с резултатите от други образни методи, а и клиничното значение на подобна констатация е несигурно. Ето защо най-реалистичният начин за измерване на ефикасността на пулмоналната КТ ангиография при заподозряна БЕ може да се определи от резултатите на пациентите [224]. Резултатите от проучванията на Inge и сътр. показват висока чувствителност (96-100%) и специфичност (97-98%) на мултидетекторната КТПА, които изместват инвазивната пулмоангиография като референтен метод за диагностика на остър БЕ [155]. Други автори установяват, че чувствителността и специфичността зависят от местоположението на емболите и варират от 20 до 30% за малките субсегментни емболи, използвайки едноспирална КТ, и нарастват на 95% за сегментни, лобарни и централни емболи, използвайки мултидетекторната КТПА [260].

Компютърната томография е с най-многобройни практически приложения, поради което е образен метод от първа линия в ежедневната практика при пациенти, суспектни за БЕ. Най-голямото ѝ предимство пред останалите образни техники е възможността както за оценка на паренхимните и медиастиналните структури, така и за директната визуализация на тромба. Тя може да се използва за разграничаване на някои животозастрашаващи заболявания като аортна дисекция, пневмония, белодробен карцином и пневмоторакс [80,

266]. Проучване на Minniati и сътр. показва сравними резултати от проведените диагностични изследвания – КТПА спрямо V/Q. Същественото предимство на КТПА пред сцинтиграфията е наличието на малък брой неопределени резултати (28% спрямо 46%) и възможността за поставяне на алтернативна диагноза [153].

С развитието на техниката на КТПА могат да бъдат визуализирани все повече и по-малки по размер субсегментни емболи. Поради това диагностичният алгоритъм за БЕ, включващ КТ, е по-рентабилен в сравнение с тези, базирани на други образни методи (ултразвук на долни крайници, сцинтиграфия, белодробна ангиография) [223]. В допълнение съществуват доказателства, че КТ не само че може да бъде използвана за оценка на анатомичните структури в гръдния кош при суспекция за БЕ, но също така показва и отклоненията в някои физиологични параметри като белодробната перфузия при едно- или мултидетекторната КТ [277].

Основен недостатък на едндетекторната КТ като метод на избор за диагностика на остър БЕ е ограничението ѝ в откриването на малките периферни емболи. Резултатите от ранни проучвания, при които този вид КТ е била сравнявана със селективна пулмоангиография, са доказали високата ѝ точност за откриването на емболи в сегментни клонове на пулмоналната артерия, но субсегментните емболи са били пропускани [193]. Степента на точност, която може да се достигне за визуализацията на субсегментните белодробни артерии и за откриването на емболи в тях с едно- и двуспирална КТ е била в границите от 61% до 79%. Тези ограничения са преодоляни впоследствие с развитието на КТ технология [185].

При 90% от пациентите с БЕ източник на тромба са дълбоките вени на долните крайници, или т.нар. **дълбока венозна тромбоза (ДВТ)**. Вените на краката обикновено се изследват с ултразвук, но биха могли да бъдат оценени и с КТ. Друго предимство е възможността за оценка на тазовите и коремните вени, които не винаги са достъпни с ултразвук, по-специално vena cava inferior. Освен това изображенията на долните крайници, таза и вените в корема, могат да се комбинират в едно изследване, без допълнителното приложение на интравенозен контраст. Все пак трябва да се вземе под внимание, че това води до увеличаване на радиационната доза. Тъй като КТ директно визуализира ДВТ, е възможно да се оцени размерът на съсирека, оставащ във вените на краката. Това има значение за избора за поставяне на филтър в долна празна вена, за да се профилактират последващи тромбоемболични епизоди.

Прогнозата и оптималната терапия при пациенти с БЕ са силно повлияни от присъствието или отсъствието на сърдечна недостатъчност. Основната причина за смърт в рамките на 30 дни от остра БЕ е десностранныя сърдечна недостатъчност. При тези пациенти терапевтичните възможности са интензивна терапия с тромболитици, които разграждат съсирека, или хирургичното му отстраняване чрез емболектомия [10]. КТ дава възможност за оценка на сърдечната функция, като по този начин може да подпомогне разграничаването на пациентите с десностранна сърдечна дисфункция и да насочи към правилните терапевтичните решения [159].

Недостатъците на КТПА са свързани с контраиндикация при пациенти с алергия към йод-съдържащи контрастни вещества, които се срещат при 0.7% от хората, както и при такива с нарушена бъбречна функция. Контраст-индуцираната нефропатия след КТПА се среща при 8.9-12% от пациентите. Прекомерната употреба на КТПА, без преценка на предшестващата вероятност, може да доведе до повишена честота (> 90%) на негативни резултати [154]. В заключение, радиационната доза на едноредовната КТ се движи от 0.3 до 5 mSv и рискът от раково заболяване при експозиция на суспектни за БЕ пациенти е оценен на над 150 смъртни случая на милион. Този риск е по-висок предимно при млади пациенти и жени в репродуктивна възраст. При съвременните мултидетекторни компютърни томографии се използват протоколи с нискодозово натоварване на пациента. Повечето съвременни проучвания и технически усъвършенствания са насочени към редуциране на дозата, която пациентът получава.

PIOPED II е голямо, мултицентрово проучване, финансирано от Националния институт по кардиология, пулмология и хематология (National Heart, Lung, and Blood Institute) на САЩ, чиято цел е да оцени точността на мултидетекторната компютърна томография при диагностициране на БЕ. Резултатите са публикувани през юни 2006 г. Въз основа на тези данни авторите разработват препоръките за диагностичните пътеки при остра БЕ. Изборът на диагностични тестове зависи от клиничната вероятност, състоянието на пациента, наличните диагностични тестове в съответното здравно заведение, риска от йоден контрастен материал, радиацията и необходимите разходи. В проучването PIOPED II се наблюдава чувствителност 83% и специфичност 96% главно за мултидетекторната пулмоангиография [244]. Също така е подчертано влиянието на клиничната вероятност в предиктивната стойност на КТПА. Препоръките за избор на диагностичен метод се основават на вероятността за БЕ (ниска, средна или висока), определена по време на клиничната оценка на пациента. При пациенти с ниска или

интермедиерна вероятност за БЕ, оценена по скалата на Wells, негативният резултат от КТ има висока негативна предиктивна стойност за БЕ (96% и респективно 89%), докато при тези с висока вероятност е само 60%. Обратно, позитивната предиктивна стойност от положителния резултат от КТ е висока при пациенти с висока (96%) и умерена (92%) клинична вероятност, докато при тези с ниска е само 58%.

Основните препоръки от проучването PROPEL II са:

1. При пациенти с малка вероятност от БЕ трябва да се извърши кръвен тест за определяне на D-димер. При нормални стойности на D-димера не е необходимо допълнително образно изследване. Ако той обаче е положителен, се препоръчва КТПА [159].

2. При пациенти с междинна клинична вероятност изследователите на PROPEL II препоръчват да се направи също проверка на D-димер. Ако резултатът е отрицателен, не са необходими повече изследвания освен ултразвук на вените на долните крайници. Ако D-димерът е положителен, се препоръчва КТПА. При пациенти с клинична оценка за висока вероятност тестване на D-димер не е необходимо, тъй като отрицателният резултат на D-димер при тези пациенти не може да изключи БЕ. Лечение с антикоагуланти трябва да се прилага, докато се изчакват резултатите от диагностичните тестове. Изследователите от PROPEL II препоръчват КТПА.

Въпреки това съществуват проблеми с КТ изобразяването, един от които е дозовото облъчване, и това трябва да се има предвид, когато се изследват пациентите. Трябва да бъдат направени всички опити да се сведе до минимум дозата на облъчване, следвайки по-горе описаните насоки, както и да се извършват тестове с по-ниско или нулево лъчево натоварване. КТПА е незаменима в идентифицирането на БЕ, като с нея могат да се идентифицират и малки емболи.

В обобщение, КТПА е образен метод от първа линия за оценка при БЕ. Пациенти, изследвани с висококачествена КТПА с отрицателен резултат, не се нуждаят от допълнителни изследвания или лечение при подозрения за БЕ. Някои въпроси и проблеми обаче остават, включително и стратегиите за по-нататъшно изобразяване, когато КТ е неопределена или противопоказана, както и преценката на лекаря, свързана с необходимостта от излагането на радиация и от лечение с антикоагуланти.

Няколко други изследвания предоставят своите доказателствени данни в полза на КТ като самостоятелен образен метод за изключване на БЕ. В проспективно проучване, обхващащо 756 последователни пациенти от спешно отделение с клинично подозрение

за БЕ, всички с висока или нискока вероятност и положителен D-димер (изследван чрез ELISA тест) са били подложени на компресионна ултрасонография на долните крайници и на КТПА. Процентът на пациентите, при които е намерена проксимална ДВТ с ултразвук, е 0.9% въпреки негативния резултат от КТ [169]. В друго проучване всички пациенти, класифицирани като вероятни за БЕ по дихотомния модел на Wells или тези с положителен D-димер, са били подложени на КТПА. Тези от тях, които са с негативен резултат, са оставени без лечение. Три месечният тромбоемболичен риск е бил 1.1% [259]. Още две рандомизирани и контролирани проучвания получават сходни резултати. В Канадско проучване, сравняващо вентилационно-перфузионната сцинтиграфия и КТ, само 7 от 531 пациенти с негативен КТ имат ДВТ и един е с тромбоемболичен инцидент по време на проследявания период. Следователно тримесечният тромбоемболичен риск е бил 1.5%, ако е използвана само КТ. Европейско проучване сравнява две диагностични стратегии, базирани на D-димер и КТПА, едното със, другото без компресионно венозна ултрасонография на долните крайници. От 627 пациенти, нелекувани, поради негативен D-димер или КТПА, тромбоемболичният риск е бил 0.3% [196].

Всички тези данни показват, че отрицателният резултат от мултидетекторната пулмоангиография е достатъчен за изключване на БЕ при пациенти с нискока клинична вероятност. Спорен е въпросът дали пациентите с висока клинична вероятност и отрицателен резултат следва да бъдат подложени на допълнителни изследвания. КТПА може да покаже емболи на сегментно или по-проксимално ниво, което е достатъчно при тези с висока вероятност. Позитивната предиктивна стойност е ниска при пациенти с ниска клинична вероятност за БЕ, поради което се препоръчват допълнителни изследвания, особено ако тромбите са ограничени в сегментните или субсегментните артерии. Клиничното значение на изолиран субсегментен ембол е дискуссионно. Този резултат е налице при 4.7% от пациентите с БЕ, изследвани с еднетекторен КТ, и при 9.4% от тези с мултидетекторен КТ [40].

Компютър-томографската венография (КТВ) се препоръчва като лесен начин за диагностициране на ДВТ при пациенти, суспектни за БЕ, тъй като може да бъде комбиниран с торакалната ангиография в една процедура, използваща едно инжектиране на контрастно вещество. В проучването PLOPED II комбинирането на КТ ангиография заедно с венографията води до нарастване на чувствителността за БЕ от 83% до 90%, като специфичността е много висока – около 95% [92]. КТВ обаче добавя значително

облъчване, което би могло да бъде притеснително, особено при млади жени [37]. ROPED II доказва също, че при налични белези или симптоми за ДВТ, КТВ и компресионната ултразвукова сонография на долните крайници дават подобни резултати, поради което се препоръчва използването на ехографията [92].

При 1-2% от всички КТ изследвания на гръден кош, най-често при пациенти с карциноми, пристъпно предсърдно мъждене или сърдечна недостатъчност, може случайно да бъде открита БЕ [72].

2.6.1.2. Предимства на мултидетекторната спирална КТПА при изобразяване на БЕ

През последните няколко години се наблюдава решаващо динамично по-устойчиво развитие в КТ технологиите, предизвикано главно от появата на мултидетекторната спирална КТ [107]. Настоящото поколение на 4, 8, 16, 64 а вече и 128-детекторни спирални скенери дава възможност за покритие на целия гръден кош на 1 mm или по-малко, с резолюция на задържане на дишането по-малко от 10 секунди при 16-детекторната КТ.

Възможността за покриване на значителна анатомична област с висока пространствена разделителна способност има редица предимства, а именно:

1. Намаляват се сроковете за задържане на дишането при пациенти с подозрение за БЕ и белодробни заболявания, което води до намаляване на процента на недиагностични КТ пулмоангиографии [191].

2. КТ данни се подават като дву- и триизмерна визуализация, което подобрява диагностиката на БЕ и има по-голямо значение за предаване на информация на клинициста за местоположението и степента на ангажиране на ембола директно върху дисплея [194].

3. Подобрява се изобразяването на малките периферни емболи. Показано е, че едндетекторната спирална КТ с дебелина на срезите 2-3 mm може да представи добра демонстрация в сегментен или субсегментен клон на белодробната артерия.

Обхватът на скениране е ограничен в рамките на един дъх [192]. Тези скенирания с висока резолюция от 1 mm или по-малка дават оценка на белодробните съдове до разклонения от шести ред и увеличават скоростта на откриване на сегментна или субсегментна белодробна емболия [226]. Тази подобрена скорост на детекция вероятно се дължи на намален среден обем и по-точен анализ на прогресивно по-малки съдове чрез използване на по-тънки срезове.

2.6.1.3. Проблеми и ограничения на компютър-томографията при диагностиката на белодробната емболия

КТ има и някои ограничения, свързани с неговото техническо изпълнение, а именно:

1. Инжектирането на контрастната материя и артефакти са ключови елементи от КТ

Въпреки напредъка в развитието на КТ технология, все още съществуват няколко фактора, които могат да направят ангиографските изображения на белите дробове неопределени. Най-честите причини, поради които КТ изображения могат да бъдат недиагностични, са: бавното изпълване на белодробните съдове с контраст, движенията на пациента, повишеният фонен образ при пациентите със затлъстяване.

Появата на мултидетекторните КТ наложи преразглеждане на протокола за инжектиране на контрастната материя. По-бързото скениране дава възможност за оценка на белодробните съдове, когато са максимално усилены от контрастното вещество [225].

Друго ограничение, което води до недиагностична КТПА в някои случаи, е артефакт от някакво движение, дължащо се на дишане на пациента или на предадени сърдечни пулсации.

Кратковременното задържане на дишането, което е възможно при мултидетекторните КТ улеснява изследването при пациенти с дихателни нарушения и намалява артефактите вследствие на респираторните движения [191]. По същия начин артефактите, произтичащи от предадени сърдечни пулсации, се преодоляват със съвременните по-бързи техники [225]. Електрокардиографското синхронизиране с КТ позволява ефективно намаляване на артефактите от сърдечните пулсации, които могат да попречат на оценката на сърдечните кухини, гръдната аорта и белодробните структури [77].

С появата на новата генерация апарати, какъвто е 16-детекторният спираловиден КТ, е възможно покритие върху целия гръден кош с резолюция под 1 mm с еднократно задържане на дишането, както и намаляване на артефактите, предизвикани от предадени сърдечни пулсации. Тази техника е ефективна и при откриване на малки емболи в близост да сърцето.

2. Радиационна доза

Използването на мултидетекторни спираловидни скенери с тънки срезове е с цел подобряване на визуализацията на белодробните артерии и откриване на малки субсегментни емболи [85]. При заподозряна БЕ поставянето на недвусмислена диагноза с висококачествените мултидетекторни техники може да намали общата радиационна доза при пациенти в тежко състояние, тъй като по този начин се предотвратява

необходимостта от по-нататъшни изследвания, свързани с йонизиращи лъчения. Въпреки това, ако 4-детекторният скенер с дебелина на среза 1 mm измества едндетекторния (с дебелина на среза 5 mm), нарастването на радиационната доза е в границата между 30% и 100% [227]. Подобно увеличение на радиационната доза обаче не се наблюдава при 16-детекторния скенер с дебелина на среза под 1 mm. Това се дължи на добавянето на датчици, които подобряват използването на тръбата на изхода, в сравнение с 4-детекторните, като по този начин намаляват излишната радиационна доза.

3. Управление на данните

Мултидетекторната КТ увеличава диагностичните възможности, но голямото количество данни, генерирани от тази техника, води до значително натоварване на всеки анализ и изисква надеждна архивираща система. Тънките срезове при 16-детекторния скенер при изследване на пациент със съмнение за БЕ водят до 500-600 напречни изображения. Данните върху триизмерния дисплей на мултидетекторните КТ при такъв болен могат да подпомогнат диагнозата, както и да предотвратят диагностичните трудности, например чрез точна интерпретация на хилусите и лимфната тъкан в непосредствена близост до главните белодробни артерии [190]. При индикации за фокално засягане на белите дробове мултидетекторната КТ може да бъде точно диагностицирана чрез използване на максимална интензивност от прожекционните изображения [97]. За разлика от това обаче диагнозата БЕ най-лесно се установява чрез отделните напречни секции при масивни или изолирани белези за БЕ. Нормалното белодробно съдово русло може да бъде визуализирано също с помощта на триизмерни изображения на тънките срезове на данните от мултидетекторния скенер.

2.6.2. Белодробна сцинтиграфия (V/Q)

В центровете, в които V/Q е лесно достъпна, тя е възможна алтернатива за пациентите с повишени стойности на D-димер и контраиндикация за провеждане на КТПА. Освен това тя е предпочитан метод пред КТПА заради избягване на ненужно облъчване, по-специално при млади пациенти и жени, при които води до повишаване на риска от карцином на гърдата [37]. V/Q е диагностичен при приблизително 30-50% от спешните пациенти със съмнение за БЕ [18, 174, 270]. Съотношението на диагностичните V/Q изследвания е по-високо при пациенти с нормална рентгенография, което е в потвърждение на препоръките за използването ѝ като образен метод на първа линия при млади пациенти [239].

2.6.3. Пулмонална ангиография

Белодробната ангиография е била "златен стандарт" за диагностициране или изключване на БЕ в продължение на десетилетия. В момента тя се извършва рядко поради наличието на по-малко инвазивната КТ ангиография, която е с подобна диагностична точност [258].

Белодробната ангиография не е без риск. В проучване с 1111 пациенти смъртността, свързана с процедурата, е 0.5%, сериозни нефатални усложнения настъпват в 1%, а незначителни – в 5% от случаите [236]. По-голямата част от смъртните случаи се наблюдават при пациенти с хемодинамични нарушения или дихателна недостатъчност. При пациенти на антикоагулантна терапия съществува риск от кървене от пункционното място [264]. По време на процедурата е необходимо постоянно следене на хемодинамичните показатели за оценяване тежестта на белодробната емболия или за диференциална диагноза с други сърдечни или белодробни заболявания. При пациенти с хемодинамични нарушения количеството на приложения контраст трябва да бъде намалено, както и да се избягва неселективното приложение на контрастната материя.

2.6.4. Магнитнорезонансна ангиография (МРА)

Нарастващ брой факти указват, че магнитнорезонансната ангиография може да бъде алтернативно диагностично средство в случай на съмнение за остра БЕ. При нея не се използва йонизираща радиация и може да се прилага при пациенти с контраиндикации за КТПА, като алергия към йод-съдържащо контрастно вещество, тъй като се използва по-малко токсичният гадолинов контраст. Няколко проучвания с ограничен брой пациенти показват чувствителност между 77 и 100% и специфичност от 55 до 98%.

2.6.5. Компресионна венозна ултрасонография (КВУ)

При определени обстоятелства КВУ все още може да бъде полезна в диагностиката на подозирана БЕ. Тя показва ДВТ при 30-50% от пациентите с доказана БЕ [166,200], а намирането на проксимална ДВТ е достатъчно основание за провеждане на лечение с антикоагуланти без допълнителни изследвания [135]. Извършването на КВУ може да бъде опция при пациенти с относителни противопоказания за КТПА като бъбречна недостатъчност, алергия към контрастно вещество или бременност.

При 13-15% от пациентите, суспектни за БЕ, може да бъде открита проксимална ДВТ [154]. Компресионната венозна ултрасонография (КВУ) на долните крайници изцяло замества венографията в диагностиката на ДВТ. Тя има чувствителност над 90% за проксимална ДВТ и специфичност около 95% за симптоматична БЕ [70]. Тя показва ДВТ при 30-50% от пациентите с БЕ [67, 125, 201].

2.6.6. Ехокардиография

Острата БЕ може да доведе до рязко деснокамерно свръхнатоварване и дисфункция, които да бъдат открити с ехокардиографията. Като се има предвид особената геометрия на дясната камера (ДК), няма индивидуален ехокардиографски параметър, който да осигурява бърза и точна информация за нейната големина или функция. Ето защо ехокардиографските критерии за диагностициране на БЕ са различни в отделните проучвания. Поради докладваната висока честота (40-50%) на отрицателна прогностична стойност негативният резултат не може да изключи диагнозата БЕ [96, 252]. Също така признаци на деснокамерно обременяване или дисфункция могат да бъдат открити при липса на БЕ или при съпътстващи сърдечни или белодробни заболявания [36].

Дилатацията на ДК присъства при около 25% от пациентите с БЕ и откриването ѝ ехокардиографски или на КТ е полезно за определяне на риска от болестта. Ехокардиографските признаци, базирани на нарушение на деснокамерното изтласкване или на намалена контрактилност на свободната стена на ДК в сравнение с този на апекса (признак на McConnell – дисфункция на ДК, хипо- до акинезия на свободната стена на ДК, хиперкинезия на сърдечния връх), се приема, че имат висока позитивна предиктивна стойност дори при наличие на предшестващо кардиологично или белодробно заболяване [133]. Допълнителните ехокардиографски показатели за деснокамерно обременяване са необходими, за да се избегне фалшива диагноза за остра БЕ при пациенти с хипокинезия или акинезия на свободната стена на ДК, дължаща се на деснокамерен инфаркт, който може да имитира признака на McConnell [42]. Също така би била полезна оценката на трикуспидалната клапа по време на систолата [184]. Rudski и сътр. установяват, че параметрите за деснокамерната функция, получени чрез тъканен доплер, и оценката на напрежението в стената се променят при налична БЕ, но те не са специфични и могат да са нормални при хемодинамично стабилни пациенти [175, 214].

Ехокардиографското изследване не се препоръчва като част от диагностичния процес при хемодинамично стабилни пациенти с нормално артериално налягане при ниска или умерена клинична вероятност за БЕ [213]. При висока клинична вероятност за БЕ и при хемодинамично нестабилни пациенти липсата на ехокардиографски признаци за деснокамерно обременяване или дисфункция на практика изключва БЕ като възможна причина. Това изследване може да подпомогне диференциалната диагностика при наличие на шок чрез откриване на перикардна тампонада, остра дисфункция на клапния апарат, тежка левокамерна дисфункция, аортна дисекция или хиповолемия. При хемодинамично нестабилни пациенти със съмнение за БЕ и категорични данни за деснокамерно свръхнатоварване или дисфункция при невъзможност за извършване на КТПА е показано спешно реперфузионно лечение [132].

Чрез трансторакална или трансезофагеална ехокардиография (или КТ ангиография) са открити подвижни тромби в десните сърдечни кухини при по-малко от 4% от всички пациенти и при 18% от хоспитализираните в интензивни отделения с белодробна емболия [145, 253]. Наличието на подвижни тромби в десните сърдечни кухини потвърждава диагнозата БЕ и намирането им е свързано с деснокамерна дисфункция и висока честота на ранна смърт [210]. Трансезофагеалната ехокардиография се препоръчва при търсене на емболи в главните клонове на белодробната артерия и би могла да има диагностична стойност при хемодинамично нестабилни пациенти в резултат на множество централни емболи [182].

2.6.7. Еднофотонна емисионна компютърна томография (СПЕКТ)

СПЕКТ е нуклеарномедицински томографски образен метод, използващ гама-лъчи. Той е подобен на конвенционалната нуклеарномедицинска планарна образна методика, използваща гамакамера, но с възможност за осигуряване на триизмерна информация [66]. Тя обикновено се представя като напречни срезове на пациента, като може да бъде променена според съответните изисквания.

Техниката включва въвеждане на гама-излъчващ радиоизотоп (радионуклид) в пациента чрез инжектирането му в кръвния ток. В някои случаи радиоизотопът е разтворим йон, като например галий (III), чиито химични свойства позволяват натрупването му в определени тъкани в зависимост от търсеното заболяване. В повечето случаи при СПЕКТ маркираният радиоизотоп е свързан към специфичен лиганд за

създаване на радиолиганд, чиито свойства го свързват към определени тъкани. Това позволява комбинирането на лиганд и радиоизотоп (радиофармацевтик) да бъде извършено в определени зони от тялото на пациента, където концентрацията на лиганда може да бъде отчетена от гама-камерата.

2.6.7.1. Принципи

СПЕКТ изследването сканира нивото на биологична активност на всяко място в изследвания регион. Емисиите на радиоизотопа показват количествения приток на кръв в капилярите в изобразените райони. Подобно на рентгенографията, даваща двуизмерно изображение на триизмерни структури, образът, получен от гама-камерата е триизмерен от натрупването на радиоизотопа.

Изображенията се получават от гама-камерата като множество двуизмерни образи (наречени проекции) от различни ъгли, след това с помощта на компютър, те се трансформират в томографски реконструкции, при което се получава пълен набор от данни на изследвания триизмерен регион. Тези данни могат да бъдат преработени и изобразени в тънки срезове на избрана част от тялото, подобно на получените от други томографски техники като МРА, КТ или ПЕТ.

СПЕКТ методът е подобен на ПЕТ поради използването на радиоактивен индикаторен материал и откриването му чрез гама-лъчи. За разлика от ПЕТ обаче средствата за маркиране при СПЕКТ излъчват гама-лъчение, което се измерва директно, докато ПЕТ маркерите излъчват позитрони, които се неутрализират с електроните на няколко милиметра разстояние, водещо до излъчването на два гама-фотона в противоположни посоки. ПЕТ сканирането улавя тези емисии, съвпадащи по време на повишена радиация в мястото на локализация, и по-този начин дава възможност за по-висока пространствена разделителна способност в сравнение със СПЕКТ (която има 1 cm резолюция). СПЕКТ процедурата обаче е значително по-евтина, тъй като се използват по-лесно достъпни и по-дълго живеещи радиоизотопи.

Тъй като СПЕКТ методът е подобен на останалите планарни гама-камерни образни методики, могат да бъдат използвани едни и същи радиоизотопи. Ако даден пациент се изследва с друг нуклеарномедицински метод, който обаче не е диагностичен, е възможно директно пристъпване към СПЕКТ само чрез придвижването му към съответния апарат

или чрез преконфигуриране на гама-камерата за това изследване, без да е необходимо той да става от масата.

За получаването на образите гама-камерата се върти около пациента. Проекциите се получават на определени места по време на въртенето, обикновено на всеки 30-60 градуса. В повечето случаи се използва пълното завъртане на 360 градуса за постигане на оптимална реконструкция. Времето, необходимо за получаване на всяка една проекция, е различно, но обикновено е 15-20 секунди, което дава общо време на сканиране 15-20 минути.

Гама-камерите с повече глави осигуряват ускорено време за получаване на образите. Например камера с две глави, разположени на 180 градуса една от друга, позволяват придобиването на две проекции едновременно, като всяка глава извършва ротация на 180 градуса. Използват се и такива с три глави, разположени на 120 градуса една от друга.

Със СПЕКТ също така е възможна оценка на сърдечните структури и функция. Заедно с електрокардиограмата се получава информация за сърцето в различните части на сърдечния цикъл, както и количествена информация за миокардната перфузия, дебелината и контрактилитета на миокарда по време на различните фази на сърдечния цикъл. Освен това могат да бъдат изчислени левокамерната фракция на изтласкване, ударният обем и сърдечният дебит.

2.6.7.2. Приложение

СПЕКТ може да бъде използван допълнително към друг образен метод с гама-камера, където е необходимо триизмерно представяне, например при наличие на тумор, инфекция (левкоцити), щитовидна жлеза, костна сцинтиграфия и др. Тъй като методът позволява точна пространствена локализация, той може да бъде използван и за локализация и функционална оценка на различни вътрешни органи.

2.6.8. СПЕКТ V/Q

Подобно на планарните методики, при СПЕКТ V/Q обикновено се започва с изследване на вентилацията, последвано от изследване на перфузията.

За изобразяване на вентилацията съществуват няколко възможности. Най-точно представят регионалната вентилация инертните радиоактивни газове като ^{81m}Kr и ^{133}Xe . Те обаче се използват само в ограничен брой центрове поради изискването за постоянното им прилагане по време на изследването, високата цена и краткотрайния срок на годност на

генератора за ^{81m}Kr [171]. Въпреки че ^{133}Xe има по-дълъг полуживот, той също не е средство на избор поради рецикулацията, ниската гама-фотонна енергия, а оттам и лошата пространствена разделителна способност [171]. Предвид тези ограничения ^{99m}Tc белязани аерозолни частици, като ^{99m}Tc -диетилентриаминопентаоцетна киселина (^{99m}Tc -ДТРА) или ултрафини наночастици, белязани с въглерод ^{99m}Tc -Technegas, са много по-широко приложими, поради по-голямата им достъпност, ниска цена и добро качество на изображението [205]. Technegas е идеалното средство за вентилационната част на СПЕКТ поради малкия размер на частиците (30-60 nm), което води до по-дълбоко алвеоларно проникване и по-малко отлагане в бронхиалното дърво, отколкото прилагания с небулайзер водноразтворим аерозол ^{99m}Tc -ДТРА [230]. Въпреки това качеството на изображението с ^{99m}Tc -ДТРА е адекватно при много пациенти. Technegas е предпочитан при пациенти с ХОББ поради по-доброто му периферно проникване. Обичайната доза, която се прилага с белязаните с ^{99m}Tc вентилационни агенти, е 30-50 MBq, което е сравнимо с тази при планарните изображения [205].

Перфузията като цяло се оценява чрез използването на макроагрегиран с ^{99m}Tc албумин. Дозата на макроаггирания албумин зависи от използвания вентилационен агент и обикновено е от порядъка на 100-250 MBq, ако е използван белязан с технеций. Според указанията на Европейската асоциация по нуклеарна медицина се препоръчват дозите да са в долния край на този диапазон, но всяка лаборатория определя приложените дози в зависимост от качеството на получените изображения (това се влияе от много фактори, като избор на колиматор, чувствителност на гама-камерата и обработка на данните) и указанията на местната радиационна защита [19].

При бременни пациентки се препоръчва намаляване на дозата наполовина както за вентилационните, така и за перфузионните средства, като за да се получи изображение с добро качество, е необходимо по-дълго изследване [19]. Някои центрове препоръчват изпускане на вентилационната част с цел намаляване на радиационната доза [220].

Според *Европейския консенсус за белодробна сцинтиграфия* съществен момент е оценката на клинична вероятност за БЕ преди пристъпването към образна диагностика [24]. Основните предимства на СПЕКТ V/Q спрямо КТПА според Консенсуса са, че този метод дава диагностична информация при други заболявания, като пневмония, ХОББ и левостранна сърдечна недостатъчност. Тя отговаря на всички условия, на които би трябвало да отговаря основният диагностичен метод за БЕ [20], а именно:

- бързо изследване;
- ниска радиационна доза;
- няма контраиндикации;
- висока диагностична точност с малък брой неопределени резултати;
- полезност за избор на лечебна схема;
- подходяща за последваща изследователска работа.

Белодробната сцинтиграфия трябва да включва изследване на вентилацията и перфузията за диагностика на БЕ и на други заболявания [160, 189]. При белодробната емболия перфузионният дефект се дължи на ембол, блокиращ кръвния поток. Поради липса на съответстващо нарушение на вентилацията (тя остава нормална) се получава несъответствие между вентилация/перфузия. Това разграничаване на съответстващ или не перфузионен дефект е от голямо значение за поставянето на диагнозата. Следващата стъпка е да се характеризират перфузионните дефекти. Тези от тях, които се дължат на обструкция на пулмоналната артерия, трябва да отразяват разклоненията на белодробната циркулация и нейната сегментна анатомия. Сегментният дефект е с клиновидна форма и с основа, обърната към плеврата.

Европейските насоки по нуклеарна медицина препоръчват нов подход за цялостна интерпретация и докладване на резултатите от белодробната СПЕКТ [25]. Тази интерпретация включва:

- клинична информация и оценка на предшестваща клинична вероятност;
- рентгенография на торакс, ако е налична;
- разпознаване на сегментни нарушения, типични за БЕ;
- разпознаване на други заболявания, освен БЕ, ако е възможно [25].

Интерпретацията на резултатите е толкова важна, колкото и самата техника на извършване на образното изследване. Клиницистът може да използва единствено резултати, които ясно показват наличието или отсъствието на БЕ. Многобройни проучвания със СПЕКТ V/Q показват, че това е постижимо, когато при всички пациенти се интерпретира вентилацията заедно с перфузията. Окончателната диагноза в тези случаи се дава при 97-99% от изследваните [99, 137].

Препоръчителните критерии за разчитане на СПЕКТ V/Q за остра БЕ според Европейския консенсус са следните:

Липса на БЕ е, ако има една от следните характеристики:

1. Нормална перфузионна диаграма, отговаряща на анатомичните граници на белите дробове.
2. Съвпадащи вентилационно-перфузионни дефекти от всякакъв размер, форма или брой при липса на мисмач такива.
3. Несъответствие, което не съвпада с лобарна, сегментна или субсегментна диаграма.

Наличието на несъответствие в съотношението вентилация/перфузия при най-малко един сегмент или два субсегмента, съответстващи на белодробната съдова анатомия, е основание за поставяне на диагнозата БЕ. Като недиагностични за БЕ показатели се приемат множествените вентилационно/перфузионни нарушения, които не са типични за конкретно заболяване.

Най-характерният признак за БЕ са зоните на несъответстваща вентилация/перфузия с конусовидна форма с основа, насочена към плеврата и съответстващи на сегментна или субсегментна съдова анатомия. С тези критерии за интерпретация на резултатите според последни проучвания за СПЕКТ V/Q при повече от 3000 случая се установява чувствителност 96-99%, специфичност 91-98% и недиагностични 1-3% [21, 99]. Тази техника предоставя изображенията на вентилацията и перфузията в абсолютно същите проекции като действителните. Това прави възможно определянето на съотношението вентилация/перфузия и улеснява разпознаването на несъответствията, особено в областта на среден дял и лингуа, където нарушенията често се пропускат, тъй като вентилационните изображения не са ясно очертани [149].

СПЕКТ V/Q е метод на избор за количественото определяне на степента на емболията, тъй като се разпознават всички емболи в целия бял дроб и показва по-висока чувствителност в сравнение с КТПА [99]. Броят на сегментите и субсегментите с типичните за БЕ характеристики се преброяват и се изразяват като процент от общия

белодробен паренхим [158]. Понижаването на цялостната белодробна функция може да бъде изчислено чрез събирането на броя на регионите с намалена вентилация и/или перфузия. Пациенти с БЕ, при които има перфузионни нарушения до 40% и вентилационни до 20%, могат да бъдат лекувани амбулаторно.

Провеждане на СПЕКТ V/Q изследване има за цел:

1. Поставяне на диагноза

Клиничната стойност на СПЕКТ V/Q е била потвърдена в редица проучвания [99, 139]. СПЕКТ V/Q е методът, препоръчван от *Европейската асоциация по нуклеарна медицина* за клинична диагноза, проследяване и научни изследвания за БЕ [25].

2. Избор на терапевтичен подход

Лечението на БЕ се осъществява най-често в болница, използвайки фибринолиза или тромболиза с последваща антикоагулантна терапия за продължителен период от време. СПЕКТ V/Q дава възможност за количествена оценка на степента на БЕ. Доказано е, че това има отношение към продължаващото амбулаторно лечение, базирано на резултатите от изследването и разграничаването на вентилационно/перфузионните дефекти, дължащи се на друго заболяване [158]. Това го превръща в средство за индивидуално лечение.

3. Проследяване

Методът, препоръчван за проследяване и оценка от лечението от Европейската асоциация по нуклеарна медицина, е СПЕКТ V/Q поради неговата висока чувствителност, неинвазивен характер, ниско лъчево натоварване и липса на контраиндикации [25]. Клиничните индикации за проследяване са:

- персистиращи несъответстващи нарушения на вентилацията и перфузията, често срещани при БЕ;
- повторни епизоди на БЕ с една и съща локализация;
- отдиференциране на нов от стар епизод на БЕ при предварителното изследване;
- избор на подходящо лечение.

Проучвания, сравняващи планарните образни методи и СПЕКТ, непрекъснато демонстрират превъзходство на СПЕКТ над останалите. Вајс и сътр. откриват, че СПЕКТ

е по-чувствителен метод спрямо планарните (100% срещу 85%) за откриване на БЕ [23]. В тези изследвания СПЕКТ показва по-добро различаване на несъответстващите дефекти за разлика от останалите методи. Collart и сътр. също показват по-висока специфичност (96% срещу 78%) и по-добра възпроизводимост (94% срещу 91%) спрямо планарните методи [49]. В проучване с 83 пациенти, Reinartz и сътр. демонстрират по-висока чувствителност (97% срещу 76%), по-висока специфичност (91% срещу 85%) и по-висока точност (94% срещу 81%) за СПЕКТ спрямо планарните методи [189]. Също така методът показва нарастване честотата на откриване на сегментни нарушения с около 13% и субсегментни с над 80%. По литературни данни СПЕКТ има чувствителност от 80 до 100% и специфичност от 93 до 100% [241]. Установените неопределени резултати при тези изследвания са били по-малко от 5% [204, 241]. Leblanc показва, че СПЕКТ има много висока отрицателна прогностична стойност (98.5%) за БЕ [137]. В проучване със 108 пациенти само 3% са били неопределените резултати. В публикуваната литература към днешна дата резултатите показват, че СПЕКТ има по-добра чувствителност, специфичност и възпроизводимост и по-нисък процент на неопределени резултати спрямо планарната белодробна сцинтиграфия.

2.6.9. СПЕКТ/КТ

В някои случаи СПЕКТ гама-сканирането може да бъде съчетано с конвенционален скенер със съвместно регистриране на изображенията. Подобно на ПЕТ/КТ това позволява локализация на тумори или тъкани, които могат да бъдат видени със СПЕКТ сцинтиграфия, но е трудна точната им локализация по отношение на останалите анатомични структури. Такива сканирания са полезни извън мозъка, където местоположението на дадена тъкан може да бъде променливо.

Триизмерните образи, получени чрез еднофотонно емисионната компютърна томография (СПЕКТ), използваща предаването на гама-изотоп, може да усъвършенства V/Q сцинтиграфията и има по-ниска радиационна доза [243]. Съвместното регистриране на вентилационно-перфузионна сцинтиграфия и КТ (СПЕКТ/КТ) в едно изследване

осигурява по-прецизна функционална и допълнителна морфологична информация за белодробния паренхим, плевралната и медиастиналната структура. Добавената КТ обикновено е нискодозова и може да бъде осъществена за кратко време и с ниска лъчева експозиция [112]. Подходяща е както за първично изследване при пациенти с контраиндикации, свързани с контраста, а така също и за млади пациенти и пременопаузални жени поради ниската експозиция на цялото тяло и гърдите. Методът може да бъде използван и за проследяване на оздравели пациенти.

Компютър-томографската пулмоангиография е метод на избор, визуализираща директно тромбите в пулмоналните клонове. Тя е налична в условия на спешност и е подходяща за разграничаване на БЕ, миокарден инфаркт и аортна дисекция. Също така дава допълнителна информация за белодробния паренхим и евентуална плеврална, перикардна и медиастинална патология. Ограниченията на метода са свързани с голяма лъчева експозиция, а именно висока експозиция в гърдите, което е нежелателно при пременопаузални жени (20-50 mGy срещу 1.3 за V/Q сцинтиграфия) или контраиндикации (бъбречна недостатъчност, тежка алергия към контраста, диабетици на метформин), засягащи до 23-31% от пациентите, нуждаещи се от образно изследване [244, 274]. Хибридният метод СПЕКТ/КТ може да замени КТПА при тези пациенти. Той е свързан с по-малко лъчево натоварване. Неговата функционална характеристика улеснява оценката на дефектите и открива евентуално нови дефекти, което го прави метод на избор за проследяване.

Miles и сътр. съобщават за 95% съвпадение между СПЕКТ V/Q сцинтиграфията и данните от КТПА за диагностика на белодробната емболия с чувствителност 83% и специфичност 98% за СПЕКТ V/Q [150]. Друго проучване показва изключително достижение на СПЕКТ V/Q към планарната V/Q сцинтиграфия с чувствителност от 100% и специфичност от 87% за СПЕКТ V/Q. Но липсват резултати от задълбочени проучвания при остра БЕ [98].

Сравнение с КТПА

С развитието си КТПА е утвърден метод за първично изследване на пациенти, суспектни за БЕ [275]. Това предпочитание се дължи на много причини като наличност в

голяма част от центровете, получаване на резултат за кратко време, възможност за диагностика на други състояния освен БЕ, при налични симптоми и други [241].

Съществуват обаче голям брой ограничения, които могат да повлияят използването на КТПА за диагностика на БЕ, като например:

1. Няколко проучвания показват, че чувствителността на КТПА е по-малка от желаната [99, 238]. В ROPED II, чувствителността на КТПА е била 83% [238]. Точността също не е била оптимална поради несъответствия между сканирането и клиничната вероятност.

2. Технически артефакти биха могли да повлияят качеството на изображението. Те са свързани главно с лошо контрастиране на белодробните артерии, движение, лош образ, свързан с хабитуса на някои пациенти [114]. Неопределените резултати са между 5 и 11% [256]. При бременни пациентки честотата е по-висока при около една трета от КТПА, като вероятната причина за това е повишеното налягане във вена кава по време на бременността [138].

3. Усложнения, които могат да възникнат след използване на интравенозен контраст. В проучването ROPED II, 22% от пациентите са били изключени заради алергия към контрастното вещество и нарушена бъбречна функция [238]. По литературни данни КТПА предизвиква алергична реакция при около 3% [250] и контраст-индуцирана нефропатия при 1-3% от пациентите [26].

4. Високо дозово натоварване. Дозовото облъчване на гърдите от КТПА се изчислява в границите 10-70 mSv, което е изключително обезпокоително, особено при млади жени [162]. За сравнение, изчислената радиационна доза от белодробната сцинтиграфия е от порядъка на 0.3-1 mSv [111]. Общото дозово излъчване на КТПА е от порядъка на 8-20 mSv, сравнено с приблизително 2.5 mSv за СПЕКТ V/Q [205], което на практика я прави неподходяща за контролни изследвания.

В заключение, съществува известно притеснение относно откриването на случайни или други находки, които не са свързани с БЕ. Въпреки че КТПА може да диагностицира други състояния, при много пациенти (повече от 33%) те не могат да обяснят наличните

симптоми [101]. Изследването на такива случайни находки може да бъде много скъпо и води до допълнително лъчево натоварване и експозиция на контрастно вещество, както и до изпълнение на инвазивни процедури с несигурен резултат [218]. Проучване показва, че само 3.2% от пациентите с ниска и умерена клинична вероятност, изследвани с КТПА, имат поставена алтернативна диагноза, която не може да бъде видяна при рентгенография на гръден кош [46].

Диагностичната стойност на образните методи е представена в табл. 2.

Таблица 2. Диагностична точност на образните методи

Показатели	Образен метод			
	СПЕКТ V/Q	СПЕКТ V/Q с нискодозова КТ	Перфузионна СПЕКТ с нискодозова КТ	КТПА
Чувствителност (%)	97% (82-100)	97% (83-199)	93% (81-98)	68% (49-83)
Специфичност (%)	88% (75-95)	100% (93-100)	51% (43-55)	100% (93-100)
PPV (%)	82% (65-93)	100% (88-100)	57% (49-60)	100% (84-100)
NPV (%)	98% (88-100)	98% (90-100)	91% (76-98)	83% (71-92)
Точност (%)	91% (83-93)	99% (93-100)	68% (58-72)	88% (78-94)
Недиагностични резултати (%)	5% (1-12)	0 (0-4)	17% (10-28)	0 (0-4)

Легенда: PPV – позитивна предиктивна стойност; NPV – отрицателна предиктивна стойност

Съществуват малко проучвания, които директно сравняват СПЕКТ V/Q и КТПА. Reinartz и сътр. показват, че СПЕКТ е по-чувствителен метод (97% срещу 86%), но по-малко специфичен (91% срещу 98%) в сравнение с 4-детекторна КТПА [189]. Miles и сътр. в изследване със 100 пациенти, използващо 16-детекторна КТПА, също намират, че точността на всяка методика е сравнима. Те отбелязват, че СПЕКТ има по-малко контраиндикации, по-ниска радиационна доза и по-малко недиагностични резултати [150]. В друго изследване с 81 пациенти Gutte и сътр. доказват по-висока чувствителност на СПЕКТ (97% срещу 68%), но по-ниска специфичност (88% срещу 100%) спрямо 16-детекторна КТПА [99].

Тези проучвания, които директно сравняват двете методики, демонстрират по-високата чувствителност, но по-ниска специфичност на СПЕКТ в сравнение с КТПА. И двата метода обаче показват сравнима точност, като всеки има своите предимства и

недостатъци, поради което трябва да бъдат избирани индивидуално. При всеки отделен пациент се предпочита един или друг в зависимост от редица фактори, като възраст, пол, бъбречна функция, диабет, наличие на белодробно или сърдечно-съдово заболяване), както и институционални причини като наличност на съответната апаратура и опит на специалистите.

Въпреки че несъответствието между вентилация и перфузия е отличителен белег за БЕ, други заболявания също могат да доведат до подобни нарушения. Освен това не всички пациенти с БЕ имат несъответствие между перфузия и вентилация, поради това че при някои от тях се развива инфаркт пневмония [24]. В тези случаи допълнителното провеждане на белодробна рентгенография спомага за изключване на други причини за нарушения във вентилацията и перфузията, като същевременно може да подобри точността и специфичността на белодробната сцинтиграфия [153].

С развитието на СПЕКТ/КТ вече е възможна интеграцията на анатомичната (от КТ) и функционалната от (СПЕКТ) информация. Чрез комбинирането на СПЕКТ V/Q и нискодозова КТ (с цел намаляване на облъчването на пациента) могат да бъдат осъществени ползите от двата образни метода. Вентилационно-перфузионните нарушения, дължащи се на други заболявания, освен БЕ (след лъчева терапия, емфизем, външна съдова компресия от неоплазми или медиастинална лимфаденомегалия) могат да бъдат открити със СПЕКТ/КТ [203]. Също така КТ може да подпомогне диагностицирането на неемболични състояния като пневмония, абсцес, плеврални или перикардни изливи, карциноми или белодробен инфаркт [246]. Целта на хибридното СПЕКТ/КТ изследване е да се увеличи специфичността на белодробната сцинтиграфия чрез охарактеризиране на причините, довели до перфузионните дефекти [203]. Този метод предлага откриване на БЕ с висока чувствителност и специфичност в една процедура, както и допълнително идентифициране на други заболявания, които могат да предизвикат болка в гърдите и задух [88, 205].

При сканиране на бял дроб компютър-томографският образ се получава веднага след това на перфузионната част на СПЕКТ. Не се изисква интравенозното инжектиране на контрастно вещество. Общата радиационна доза е от порядъка на 1-2 mSv [99], сравнено

с 2-2.5 mSv от самостоятелно изследване с белодробна сцинтиграфия и доста под нивата при КТПА [79, 110]. Получаването на образа от КТ е бързо по-малко от 1 мин и се добавят само две минути за СПЕКТ V/Q изследването. По време на това комбинирано изследване не е възможно задържане на дишането, тъй като проявлението на СПЕКТ V/Q е по-продължително. С цел намаляване на фалшивите резултати, дължащи се на дихателните движения, е необходимо КТ да се извършва по време на дишане, което да бъде със среден или нисък обем на вдишване по време на придобиването на образа [56].

Европейската асоциация по нуклеарна медицина е изготвила препоръки за начина на докладване на резултатите от СПЕКТ/КТ, подобно на тези от СПЕКТ изследването, тъй като добавянето на КТ може да подпомогне по-точно класифицирането на СПЕКТ. КТ сканиране би могло да осигури анатомична информация, специфична за пациента, включваща белодробни граници, сегменти, фисури, локализации на големите съдове и наличието на паренхимно заболяване. Трябва да бъдат отбелязвани местоположението на фисурите, както и съответстващото им линейно намаляване на перфузията (в по-малка степен на вентилацията), което може да бъде видяно на СПЕКТ образа. Обикновено вторично възникналите след БЕ промени като консолидиращи засенчвания са периферно разположени, докато тези вследствие на възпалителни промени са централни [279].

Няколко проучвания показват, че комбинацията от СПЕКТ/КТ подобрява специфичността и диагностичната точност на белодробната сцинтиграфия. Herald и сътр. показват 50% намаляване на фалшивоположителните резултати от СПЕКТ V/Q в изследване с 48 пациенти, където СПЕКТ е била комбинирана с нискодозова (30-50 mAs) [106].

По-голямо проспективно проучване от Gutte и сътр. демонстрира също високата диагностична точност, когато СПЕКТ се комбинира с нискодозова КТ [99]. В серия от 81 поредни пациенти СПЕКТ/КТ е показала същата чувствителност както СПЕКТ (97%). Добавянето на нискодозова КТ показва, че мисмач перфузионни дефекти биха могли да се дължат на анатомични особености като фисури или патологични състояния – емфизем, пневмония, ателектази или плеврални изливи. В резултат на това специфичността на сцинтиграфията нараства от 88 до 100%. Честотата на неопределените резултати е била 0

(сравнено с 5% при СПЕКТ самостоятелно). Това изследване може единствено да бъде сравнено с КТПА [99]. КТПА има висока специфичност (100% идентична с тази, съобщавана за СПЕКТ V/Q/КТ) и чувствителност много по-ниска от тази на СПЕКТ или СПЕКТ/КТ (68% сравнена с 97%).

Друго предимство на СПЕКТ/КТ е възможността да локализира точно перфузионните дефекти в определените сегменти при всеки отделен болен. Това е от значение за правилната интерпретация на резултатите от рентгенолога, тъй като чрез КТ се потвърждава заключението от СПЕКТ и се определя сегментът на засегнатата артерия [93].

2.6.10. Комбиниране на СПЕКТ V/Q с КТПА

Друга възможност за комбиниране на структурни и функционални изображения е съчетаването на перфузионната СПЕКТ с диагностична КТПА, извършени от един и същи хибриден скенер или от друг КТ със същия софтуер. Този подход изисква специални софтуерни програми и опитен оператор, но може да бъде полезен при определени пациенти, като посочва точното място на самия съсирек благодарение на КТПА [93].

Съществуват множество различни мнения по въпроса дали е необходимо изследването на вентилацията. Тъй като СПЕКТ/КТ е в състояние да покаже структурни нарушения, въпросът за необходимостта от изследване на вентилацията е дискуссионен. Няколко проучвания показват, че специфичността намалява, ако липсва вентилация. Gradinscak и сътр. показват, че паренхимните промени (обикновено субсегментни ателектази) се появяват на КТ в 13% от общите нарушения на СПЕКТ V/Q [93]. Gutte и сътр. демонстрират също, че само перфузионната СПЕКТ/КТ има по-висока честота на недиагностични резултати (17%) и по-ниска специфичност в сравнение със СПЕКТ/КТ V/Q (51% срещу 100%) [99]. Въпреки това перфузионната СПЕКТ е метод, който трябва да бъде обмислен в центрове, неразполагащи с подходящ вентилационен агент [205]. Литературните данни обаче са оскъдни. В свое проучване върху 93 пациенти, клинично суспектни за БЕ, Palmowski и сътр. са използвали СПЕКТ V/Q като златен стандарт за

диагностициране на заболяването спрямо перфузионна СПЕКТ/КТ. Те получават чувствителност 95.8%, специфичност 82.6%, фалшивонегативни резултати 4.2% и фалшивоположителни 17.3% за перфузионната СПЕКТ/КТ [161].

Понастоящем много центрове използват само КТПА, но това не е напълно достатъчно, защото тя е с доказано по-ниска чувствителност и по-високо радиационно облъчване. Причините за широкото ѝ използване са следните: денонощна наличност, по-ниска цена, висок процент убедителни резултати, неопитност в извършването на СПЕКТ V/Q. В последните алгоритми за образна диагностика при suspectни пациенти не е включена белодробната сцинтиграфия като възможен метод [38] и само някои автори я препоръчват като алтернативен метод при болни, при които КТПА не може да бъде извършена – с тежка бъбречна недостатъчност или алергия към интравенозното приложение на контрастно вещество, също така при неубедителни резултати от КТ [134]. В свое изследване Gutte и сътр. показват висока честота – 24%, при пациенти, на които не може да бъде извършена КТПА поради бъбречна недостатъчност. Това показва, че СПЕКТ V/Q не може да бъде опция при много пациенти, което е важно за сцинтиграфския подход.

За разлика от КТПА СПЕКТ V/Q е функционална техника, която не показва самия ембол, а физиологичните последствия от нарушената перфузия. Добавянето на нискодозова КТ без контраст намалява честотата на неубедителните резултати от 5% за СПЕКТ на 0% за СПЕКТ/КТ. Освен това се подобряват специфичността и фалшивоположителните резултати (от 18% на 0%).

В критериите за интерпретация на проучванията PIOPED и PISAPED (Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis) рентгенографията е била част от диагностичния алгоритъм за белодробна емболия [174]. Нискодозовата КТ премахва необходимостта от рентгенография, тъй като е с повишена чувствителност, специфичност и точност в сравнение с нея. КТ подобрява визуализацията на ателектази, емфизем или други заболявания, които могат да причинят вентилационни или перфузионни дефекти на белодробната сцинтиграфия. Ето защо добавянето на нискодозова КТ дава същата възможност за поставяне на алтернативна диагноза, както е при КТПА. Въпреки че по

същество КТ с контрастно вещество има по-голяма диагностична стойност, нискодозовата КТ без контраст в голяма степен може да даде информация за произхода на вентилационно-перфузионните нарушения. Добавянето на нискодозова КТ към СПЕКТ удължава времето за сканиране само с 1 минута. Радиационната доза се увеличава само с 1 mSv, като общата доза става 3 mSv за СПЕКТ/КТ. За сравнение радиационната доза от КТПА е 11 mSv [99].

В заключение, СПЕКТ V/Q, комбинирана с нискодозова КТ, може да бъде лесно приложим рутинен метод. Иммобилизацията по време на СПЕКТ V/Q, комбинирана с нискодозова КТ, продължава 20 мин. Тя се толерира добре дори от пациенти в критично състояние.

2.7. Тромбофилии

Тромбофилията включва редица състояния с повишен риск от образуване на кръвни съсиреци в съдовете и може да бъде вродена или придобита, като всички симптоми зависят от местоположението и степента на тромбоза [262].

Тромбоемболичните заболявания са водеща причина за заболяемост и смъртност с нарастваща годишна честота и това ги прави важен социален проблем [211].

2.7.1. Вродени тромбофилии

1. Дефицит на антитромбин III. Антитромбин III е естествен антикоагулант (гликопротеин произведен в черния дроб) и е описан през 1965 г. от Egeberg [61]. Основната му функция е да инхибира тромбина, както и факторите Ха, IXa, XIa и XIIa. Действието му се ускорява в присъствието на хепарин и не се влияе от антагонистите на витамин К.

Честотата на ВЕ в резултат на дефицит на антитромбин III в България варира от 0.5% до 7.5% според различните литературни данни, а разпространението в световен мащаб е 0.2% [51]. Установено е, че хетерозиготни носители на антитромбиновата недостатъчност имат 20 пъти по-висок риск за развитие на ВЕ, отколкото общата популация. Клиничните прояви включват тромбоза на илеофеморалните вени, дълбоките вени на горните крайници, мезентериалните вени, празната вена, бъбречни вени и тези в ретината, както и централна церебрална венозна тромбоза и синдром на Budd-Chiari.

2. Дефицит на протеин С. За първи път протеин С е описан през 1981 г. от Griffin [95], като естествен антикоагулант. Той заедно с протеин S разцепват факторите V и VIII, което води до блокиране на кръвосъсирващия процес. При отсъствието на тези два фактора – протеин С и S, балансът на съсирващата и противосъсирващата система се нарушава, като по този начин се развива склонност към венозни и артериални тромбози.

Протеин С е витамин К-зависима серин протеаза, която инхибира коагулационната система чрез инактивиране на фактори Va и VIIIa – двата кофактора, необходими за активирането на фактор X и образуването на тромбин.

Друга важна функция на активирания протеин С (APC) е профибринолитичната. Тя се осъществява чрез инактивацията на плазминогеновия активатор (PAI) и инхибицията на образуването на тромбин. Също така притежава и противовъзпалителни свойства, блокирайки индуцираната с ендотоксин коагулопатия, шок и натрупване на левкоцити в белите дробове [9, 105].

3. Дефицит на протеин S. Протеин S е естествен антикоагулант, който представлява витамин К-зависим кофактор на инактивирането на протеин С, причинено от фактори Va и VIIIa. Освен това протеин S може директно да инхибира пътя на кръвосъсирване чрез взаимодействие с фактори Va и Xa. Той се синтезира от хепатоцитите и мегакариоцитите. В кръвта циркулира в свободна форма или свързан към C4b-свързващия протеин, който единствено в свободна форма може да взаимодейства с протеин С.

Дефицит на протеин S се развива при бременност, употреба на контрацептиви или хормонозаместителна терапия. Това обяснява повишения риск при тези заболявания. Бъбречните заболявания също могат да доведат до понижено ниво на протеин S.

Познати са повече от 130 мутации на протеин S, които са групирани в три категории. Дефицитът на тип I е количествен, дефицитът на тип II е качествен, а дефицитът на тип III се причинява от мутации, които повишават афинитета на протеин S към протеина, свързващ C4b.

Клиничните прояви при пациенти с хетерозиготен протеинов дефицит S са подобни на тези при пациенти с дефицит на протеин С, характеризиращи се с повишена честота

на ВЕ и индуцирана при лечение с индиректни антагонисти на витамин К некроза на кожата. Хомозиготните индивиди са рядкост, но имат клиничната картина на фулминантна пурпура при новородени.

Съществуват съобщения и за придобит дефицит на протеин S при пациенти с дисеминирана интравазална коагулация, захарен диабет, бременност, орална контрацепция, нефритен синдром, чернодробно заболяване и есенциална тромбоцитемия.

4. Мутация на фактор V Leiden. Този феномен първоначално е описан от Dahlbäck и сътр. през 1993 г. [53], а последващи изследвания разкриват, че този лабораторен фенотип е в резултат на точкова мутация в гена за фактор V на коагулационната каскада в 95% от случаите. Мутацията води до заместване на аргинин с глутамин в позиция 506, така че фактор V а става нечувствителен или е устойчив на разцепването от APC, което протича много по-бавно. По този начин се увеличава количеството на фактор V а, което от своя страна води до повишаване на нивата на тромбин.

Фактор V Leiden представлява гликопротеин, който се синтезира в черния дроб, като нормално се намира в плазмата и тромбоцитите и изпълнява ролята на кофактор [54]. Той се освобождава при активиране на тромбоцитите.

При пациенти с бъбречна трансплантация съществува 4 пъти по-висок риск от тромбоза на венозния графт при носители на фактор V Leiden. При операция на пациенти с мутация на фактор V Leiden има 5 пъти по-висок риск за развитие на ВЕ, както и 2-3 пъти по-висок риск от развитие на миокарден инфаркт. Хетерозиготни възрастни пациенти са с 2-4 пъти по-висок риск за рецидивирани ВЕ [234].

При пациенти под 50 години с мутация на фактор V Leiden съществува 3 пъти по-висок риск от развитие на исхемичен мозъчен инсулт [64]. При съчетание с други рискови фактори (диабет, хипертония, хиперхолестеролемия) този риск се повишава 11 пъти. При млади жени, употребяващи контрацептиви, рискът се увеличава 13 пъти.

5. Протромбинова генна мутация. Наследствена тромбофилия с относително висока честота е генната мутация протромбин 20210. Нормално протромбинът циркулира в кръвта и когато бъде активиран, се превръща в тромбин, който от своя страна превръща

фибриногена във фибрин. Патологично високото ниво на мутиралия протромбин създава условия за развитие на тромбоза.

Мутацията G20210A на гена за протромбин е описана за първи път от Poort и сътр. през 1996 г. [178]. Те демонстрират, че 28 семейства с данни за ВЕ са имали 18% честота на преход от гуанин към аденин при нуклеотида 20210 на протромбиновия ген. Сравнението със здрави контроли разкрива само 1% честота на същата мутация. В същото това изследване Poort и съавтори съобщават и че при 87% от индивидите с такава мутация нивата на протромбина са над 115% от нормалните. По този начин повишените нива на протромбин, предшественик на тромбин, са свързани с повишен риск за ВЕ.

Голямо многоцентрово изпитване е показало, че честотата на тази мутация в населението на Европа е от 0,7% до 4%. Мутацията е рядка при индивиди от Азия или Африка [212]. Допълнителни изследвания показват, че при пациенти със спонтанна ДВТ честотата на мутацията може да варира от 7% до 16% в зависимост от изследваната популация.

Мутацията на протромбина G20210A може да бъде едновременно унаследена с тази на фактор V Leiden в приблизително 1% до 10% от симптоматичните носители.

6. Хиперхомоцистеинемия. Високите плазмени нива на хомоцистеин са свързани с повишен риск както за венозни, така и за артериални тромбози. Този ефект се дължи на токсичното въздействие на повишения хомоцистеин в кръвта върху съдовия ендотел. Рискът от тромбози значително нараства при комбиниране с други рискови фактори, като напр. тромбофилията на фактор V Leiden.

Мутацията на гена, отговарящ за редукцията на хомоцистеина в кръвта, е известен като C667T вариант. Хомозиготните носители на този ген имат ограничена възможност да метаболизират хомоцистеина, при което нивото му се повишава. Лечението на този дефект се състои в приемането на фолиева киселина, витамини B₆ и B₁₂, които понижават нивото на хомоцистеина и намаляват токсичните му ефекти върху съдовия ендотел.

Хиперхомоцистеинемията бива вродена и придобита. Вродената е в резултат от мутации в гена за метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR). Придобитата е в

резултат на недостиг на фолиева киселина, витамини В₆ и В₁₂ в резултат на недोхранване.

Хиперхомоцистеинемията се характеризира с повишен плазмен хомоцистеин повече от 100 $\mu\text{mol/L}$ при тежките случаи. Леката до умерена форма е с плазмени нива на хомоцистеин на гладно от 15 до 100 $\mu\text{mol/L}$. Това причинява хомоцистеинурия, катаракта, скелетни отклонения, ранна ангиопатия, тромбоемболични събития, умствена изостаналост и е рисков фактор за тромбоемболия [206]. Нивата на хомоцистеин са по-високи при мъжете и се увеличават с възрастта. Напротив, бременността и нивата на естроген намаляват нивата му поради генетични фактори (липса на β -синтаза на цистатионин или 5,10-метилентетрахидрофолат редуктаза) [280]. Съществуват и фактори на околната среда, които влияят върху нивата на хомоцистеин, като например прием на фолиева киселина, метионин, тютюнопушене, повишен прием на кафе, намалена бъбречна функция, хипотиреоидизъм и някои лекарства, като метотрексат, стероиди, циклоспорин и др. Нивата на хомоцистеин намаляват по време на бременност поради повишена бъбречна инфилтрация и хемодилуция. Освен това плодът увеличава поемането на хомоцистеина от майката. Високите нива са свързани с увреждания на невралната тръба, плацентарна тромбоза, прееклампсия и тромбоза на плацентата. Също така се повишава процентът на ранните аборти [181].

Механизмите, по които се развиват тромбоемболичните усложнения, включват съдова ендотелна дисфункция, клетъчна апоптоза, дължаща се на намалена биоактивност на азотния оксид, намаляване на антиоксидантната регулация, промени в активността на тромбоцитите, елиминиране на пътя на простациклиновия биосинтез, намаляване на антитромбиновата активност, инхибиране активирането на протеин С и инхибиране свързването на тъканния плазминогенен рецептор с ендотела [144].

Лечението включва заместване с витамин В₁₂ (0,5 mg/ден) и фолати (0,5-5 mg/ден) и е с нисък риск по отношение на намаляване нивата на хомоцистеин.

9. Дисфибриногенемии. Индивиди с дисфибриногенемия имат аномална молекула на фибриногена в кръвта. Тя се предава по автозомно-доминантен път. Когато единият

родител е носител на този дефект, децата имат 50% шанс за неговото унаследяване. При тази тромбофилия пациентите могат да имат склонност към развитие на кървене, тромбози и/или и двете. Рискът от венозни тромбози зависи от типа на дисфибриногенемията. Той се увеличава значително при наличие на други рискови фактори, като голяма хирургия, имобилизация, употреба на контрацептиви, хормонозаместителна терапия или бременност. Този риск значително намалява при провеждане на профилактика.

Съществуват и други вродени тромбофилии, проучени в различна степен.

2.7.2. Придобити тромбофилии

Придобитите тромбофилии включват състояния, свързани с повишен риск от развитие на тромбоза, като например антифосфолипиден синдром, редица миелопролиферативни заболявания и др. Антифосфолипидният синдром (АФС) е описан през 1983 г. [109]. Той е една от най-често срещаните причини за придобита хиперкоагулация, свързана с повишен риск както за артериална, така и за венозна тромбоза. Клинично се наблюдават чести венозни и артериални тромбози, спонтанни аборти, тромбоцитопения, а от лабораторните изследвания диагнозата се потвърждава от наличието в серума на антитела срещу отрицателно заредени фосфолипиди и/или лупусен антикоагулант и рядко фалшивоположителен тест за сифилис (VDRL) [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагнозата БЕ е голямо предизвикателство, тъй като най-често срещаните клинични признаци и симптоми могат да се дължат както на това заболяване, така и на редица други. За потвърждаване на диагнозата БЕ се използва комплексен подход, който включва различни клинични, лабораторни и образни изследвания. Значението на част от диагностичните методи все още не е напълно изяснено, като за уточняване на тяхната роля са необходими още доказателства [22, 238, 268].

В резултат на представения литературен обзор и анализ на получените данни от български и международни колективи могат да бъдат направени следните по-важни **изводи**:

1. Белодробният емболизъм е изява на венозната тромбоемболична болест и обикновено е усложнение на тромб, произлизащ от проксималните вени на долните крайници. Понастоящем е необходимо да бъде създаден съвременен диагностичен алгоритъм за надеждна диагностика на БЕ в клиничната практика в България.

2. Приложението на скалата на Wells в комбинация с изследването на D-димер подпомага поставянето или отхвърлянето на диагнозата БЕ в клиничната практика. Негативният резултат на D-димер при използване на високочувствителен и специфичен тест до голяма степен изключва остра БЕ при пациенти с ниска или умерена клинична вероятност. При пациенти с хронична БЕ прогностичната стойност на негативния резултат от D-димера не може да бъде приложена, което налага извършване на допълнителни диагностични изследвания.

3. КТПА показва наличието на тромб до субсегментно ниво, което може да бъде достатъчно за потвърждаване на БТЕ в голям брой случаи. При пациенти с микроемболична форма на БЕ тази диагноза може да бъде пропусната.

4. Представените литературни данни относно диагностичната стойност на хибридният метод перфузионна СПЕКТ/КТ са недостатъчни, за да може той да бъде използван рутинно като метод на първи избор.

5. Съществуват ограничени литературни данни за степента на корелация и кумулативния ефект между рисковите фактори (ИТМ, ДВТ и някои генетични дефекти) и непровокирана БЕ.

Тези изводи подчертават необходимостта от провеждане на допълнителни изследвания върху пациенти, суспектни за БЕ, с цел обогатяване на съществуващите познания и подобряване на лечебно-диагностичните алгоритми, използващи методите КТПА, хибридният метод перфузионна СПЕКТ/КТ и някои лабораторни показатели.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел:

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

Задачи:

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

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

- изследване честотата на носителство на някои генетични дефекти;
- определяне на ИТМ;
- изследване на D-димер;
- изследване на КГА;
- изследване с ултразвук на долни крайници.

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

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

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

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

4.1. МАТЕРИАЛ

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

4.1.1. Включващи критерии

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

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

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

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

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

В изследването са включени и пациенти, приемащи антикоагулантна терапия.

4.1.2. Изключващи критерии

Изключени са пациенти със следните заболявания:

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

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

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

– значими чернодробни заболявания – чернодробна цироза, чернодробна недостатъчност;

– хронична бъбречна недостатъчност, нуждаеща се от хемодиализа;

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

– системни съединителнотъканни заболявания;

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

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

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

4.2. МЕТОДИ

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

4.2.1. Клинико–анамнестични методи

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

4.2.1.1. Анамнестични данни:

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

- при жени – събиране на анамнестични данни за прием на контрацептиви, аборти, раждания;

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

4.2.1.2. Физикални методи на изследване

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

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

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

4.2.2. Клинична оценка

Оценката на клиничната вероятност за риска от БЕ е направена въз основа на комбинация от симптоми и клинични данни за всеки пациент, suspecten за БЕ. Под

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

Клиничните характеристики и съответните точки, използвани в настоящата работа, са представени на табл. 3.

Таблица 3. Модифицирана скала на Wells

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

Клинична вероятност за БЕ

Ниска - 0-1

Умерена - 2-6

Висока - > 6

4.2.3. Параклинични (лабораторни методи)

4.2.3.1. Рутинни кръвни изследвания

Изследването на венозна кръв включва:

- пълна кръвна картина с диференциално броене;
- скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ);
- чернодробни ензими (АСАТ, АЛАТ);

- показатели за бъбречната функция (креатинин);
- електролити (калий, натрий, хлор);
- кръвна захар;
- общ белтък, албумин;
- пълна коагулация – протромбиново време в секунди, протромбинов индекс в проценти (INR – International normalized ratio), активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), фибриноген, D-димер;
- C-реактивен протеин;
- ензими за миокардна некроза – тропонин Т (TnT).

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

4.2.3.2. Специфично изследване, включващо D-димер

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

Анализ на кръвни проби

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

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

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

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

След стандартна подготовка е взета артериална кръв главно от радиалната артерия на недоминантната ръка (в малък брой случаи като източник е използвана артериалната артерия на доминантната ръка или общата феморална артерия). Използвана е предварително хепаринизирана спринцовка за КГА, като е спазен протоколът за стриктна анаеробна среда на пробата и температура 0°C до изследването ѝ. Пробите са изследвани във функционалния кабинет на Белодробното отделение на КПВБ при УМБАЛ „Александровска“ на апарат Siemens RAPIDLab 248 pH/Blood Gas Analyzer.

Оценяват се:

- алкално-киселинното равновесие (pH)
- парциалното налягане на кислорода (PaO_2)
- парциалното налягане на въглеродния диоксид (PaCO_2)
- насищането на кръвта с кислород (сатурация, %).

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

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

Взема се венозна кръв в епруветки с вакуумна система с вместимост от 3 ml, съдържаща K_3EDTA (етилен диамин тетраацетат) като антикоагулант. Съхраняването на взетия материал се осъществява при $+4^{\circ}\text{C}$ за период от 48 ч, а при невъзможност за обработване се замразява при -70°C .

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

- разрушаване на кръвни клетки с хипотоничен разтвор;
- утаяване на ядрата чрез центрофугиране;
- лизиране на ядрата с подходящ буфер и протеиназа К;
- утаяване чрез изсолване на протеиназата и остатъците от белтък с NaCl;
- утаяване на ДНК с абсолютен алкохол;
- оценка на качеството и пречистването на получената ДНК чрез агарозна гел-електрофореза).

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

Въз основа на извършените генетични изследвания са диагностицирани следните мутации:

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

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

4.2.6. Инструментални методи

4.2.6.1. Спирометрия

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

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

Определят се следните показатели:

- ФЕО1 – форсиран експираторен дебит за 1 секунда;
- ФВК – форсиран витален капацитет;
- ФЕО1/ФВК – показател на Тифно (прагова стойност над 70%).

4.2.6.2. Електрокардиограма

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

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

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

4.2.6.3. Ехокардиография

На всички пациенти е направена ехокардиография в Кардиологично отделение на КПВБ при УМБАЛ „Александровска“ на Vivid E95 Cardiac Ultrasound – GE HealthCare. Използва се като рутинен метод за оценка на десните сърдечни кухини, измерване на пулмонално налягане при всички пациенти, суспектни за БЕ. Методът се прилага за изключване на заболявания в диференциалнодиагностичен план от страна на сърдечно-

съдовата система, като например аортна дисекция, перикарден излив, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, руптура на митрално платно и др.

Оценяват се следните параметри:

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

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

4.2.7. Образни методи

4.2.7.1. Лицева рентгенография

При всички пациенти при хоспитализацията е направена рентгенография на бели дробове и сърце. Изследванията са проведени в Рентгеновото отделение на УМБАЛ

“Александровска” на апарат Clisis, Primax. Търсят се следните характерни за БЕ признаци:

- разширен десцендентен десен клон на пулмоналната артерия;
- остро настъпило уголемяване на сърдечната сянка;
- дилатация на проксималните и колапс на дисталните белодробни съдове от емболизирания участък (признак на Westermarck);
- ампутирани съдове при по-големите клонове на белодробната артерия;
- подчертан хилус от страна на емболизиращия съд;
- плоскостни ателектази поради загуба на сърфактант;
- едностранен висок стоеж на диафрагмата;
- едностранен малък плеврален излив;
- белодробен инфаркт – триъгълна или локализирана хомогенна сянка с връх, насочен към хилуса в непосредствена близост до диафрагмата (хемптънова гърбица) [102].

4.2.7.2. Компютър-томографска пулмоангиография

КТПА е използвана за потвърждаване на диагнозата БЕ. Изследването е проведено при 89 пациенти от трите групи. Те са били или хемодинамично нестабилни и в условия на спешност, или с неубедителни за БЕ данни от пСПЕКТ/КТ. Изследването не е проведено при противопоказания – пациентите с ХБЗ и $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/m}^2$ или с алергия към контрастното вещество.

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

интервал 3.0 mm с използване на „болус тайминг“/„болус тракинг“ софтуер за оптимална визуализация на пулмоналните артерии.

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

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

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

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

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

Изследването е проведено при 146 пациенти от групите с ниска, умерена и висока клинична вероятност. Всички те са били хемодинамично стабилни, като при част от тях е имало противопоказания за провеждане на КТПА или са липсвали убедителни данни, потвърждаващи наличието на БЕ. Изследванията са направени на апарат SymbiaTM TruePoint SPECT-CT T2 (Siemens Medical Solutions, USA) в Клиника по нуклеарна медицина при УМБАЛ „Александровска“. Резултатите се интерпретират от един и същ

специалист по образна диагностика. Подбрани са пациенти, които са хемодинамично стабилни, без анамнеза за клаустрофобия, възможност да стоят в легнало положение 15-45 мин, както и да могат при необходимост да поставят ръцете си зад тила.

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

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

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

А. Планарно-сцинтиграфско сканиране

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

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

Интерпретацията се прави на базата на резултати от двете изследвания, получени на един монитор и зависи дали изследването е първично, или вторично. Отчитането на

описаните образи включва качествена характеристика на двата бели дроба, съответните лобове и сегменти, както и количествени показатели за процентното участие на левия дроб към десния при норма за метода 45% към 55%.

КТ се извършва като нискодозово КТ сканиране на белите дробове без усилване на контраста по време на дишане, непосредствено преди перфузионното СПЕКТ сканиране. Общото време, необходимо за комбинираното изследване, е < 15 мин. Ефективната доза на радиация при нискодозовата КТ е около 1 mSv.

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

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

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

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

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

УЗД протокол: след стандартно позициониране на пациента в лежаща на гръб позиция се нанася ултразвуков гел и се използва линейен трансдюсер (L12-4) с работна честота 4-12 MHz. Изследването започва с напречно поставена сонда на нивото на ингвиналния лигамент в режим B-mode. Визуализират се вена феморалис комунис (ВФК) и артерия феморалис комунис, като вената се отдиференцира от артерията. Извършва се компресия на ВФК през 1 cm в напречен срез. Достига се до сафенофеморалното съустие, след което по описания начин през 1 cm и в напречен срез и B-mode се изследват последователно вена феморалис суперфициалис (ВФС), вена профунда феморис (ВПФ), вена поплитеа (ВП), чифтните вени тибалис антериор и постериор до нивото на глезена. При наличието на некомп्रेसируема вена има голяма вероятност да съществува тромбоза. Изследват се също и колеусните вени на подбедрицата, както и вена сафена магна и вена сафена парва. На всяко ниво лонгитудинален срез се прилагат цветно кодиран и пулсово-вълнов доплер, за да се оцени кръвотока като посока и скорост и да се определи липсата или наличието на рефлукс.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.8. Статистически методи

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

4.2.8.1. Описателни методи и методи за оценка

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

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

3. Графични изображения.

4.2.8.2. Методи за проверка на хипотези

1. Непараметрични методи

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

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

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

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

4.2.8.3. Други методи

4.2.8.3.1. ROC криви и ROC анализ.

4.2.8.3.2. Изчисляване на чувствителност и специфичност на тестове

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

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

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

- a – брой на пациенти с висока клинична вероятност и положителен тест (истински положителни случаи – положителен тест – висока клинична вероятност);
- b – брой на пациенти с ниска клинична вероятност и положителен тест (фалшиво-положителни случаи – положителен тест – ниска клинична вероятност);
- c – брой на пациенти с висока клинична вероятност и с отрицателен тест (фалшивоположителни случаи – отрицателен тест – висока клинична вероятност);
- d – брой на пациенти с ниска клинична вероятност и с отрицателен тест (истински отрицателни случаи – отрицателен тест – ниска клинична вероятност).

За изчисляване на посочените показатели се използват следните формули:

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

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

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

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

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

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

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

$$KAPPA = (\text{наблюдавано съгласие} - \text{очаквано съгласие}) / (1 - \text{очаквано съгласие})$$

За оценка на степента на съответствие се използва класификацията на Коен (табл. 4).

Таблица 4. Класификация на Коен според KAPPA коефициент

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

Друга класификация, използвана за определяне на степен на съответствие, е тази на Флейс, представена на табл. 5.

Таблица 5. Класификация на Флейс според KAPPA коефициент

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

– **коефициент РАВАК** (Prevalence Adjusted Bias-Adjusted Kappa). Изчислява се по формулата: $РАВАК = 2 * P_0 - 1$

За намиране на възможно най-добрия известен до момента коефициент РАВАК за съответствие на двата теста се изчислява така нареченото грубо съгласие (P_0).

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

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

4.2.8.4. Корелационен анализ

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

7.2.8.5. Регресионен анализ

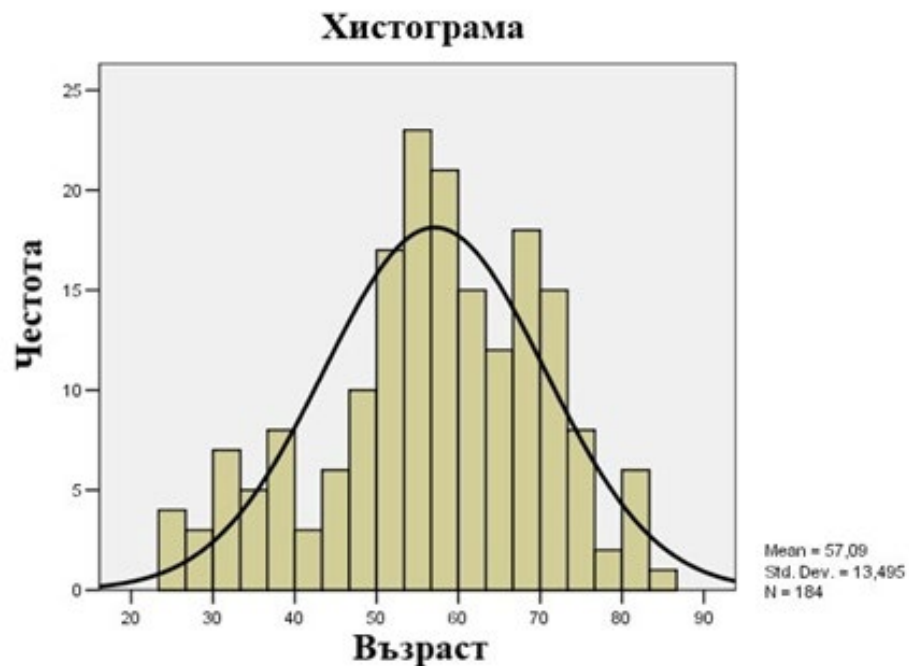
Логистичен регресионен анализ – връзка между бинарна (дихотомна) зависима променлива и множество количествени и/или качествени променливи (рискови фактори).

5. РЕЗУЛТАТИ

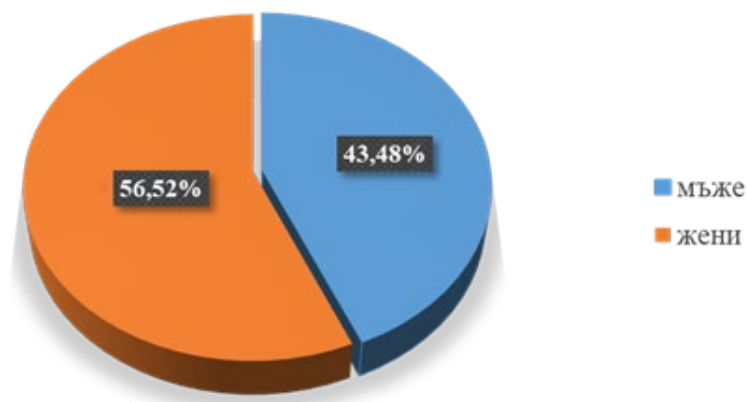
5.1. ДЕМОГРАФСКИ ДАННИ

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

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



Фигура 1. Хистограма на разпределението на изследваните пациенти по възраст



Фигура 2. Разпределение на изследваните пациенти по пол

Най-многобройна (23-ма пациенти, 12.5%) е групата от 54- до 56-годишна възраст, в която 8 пациенти са мъже и 15 са жени. Следва групата на 57-60-годишните пациенти (общо 21, 11.41%), от които 12 са мъже и 9 жени, и т.н.

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

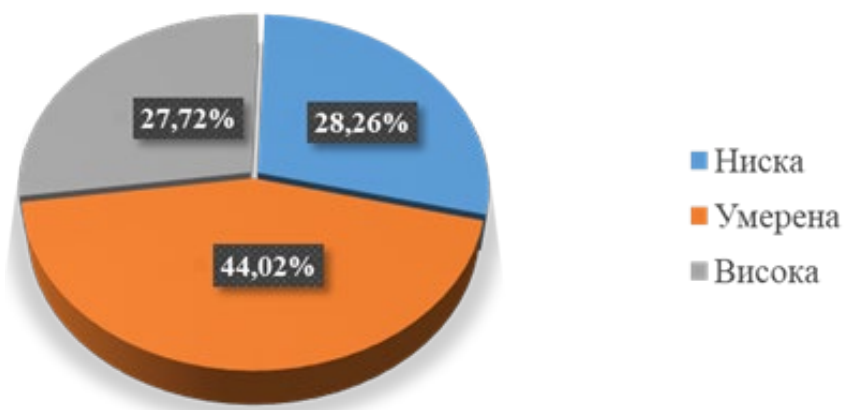
5.2. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧНИ ДАННИ

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

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

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

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



Фигура 3. Разпределение на пациентите по скалата на Wells

Основните клинични характеристики на пациентите са представени в табл. 6.

Таблица 6. Стойности на изследваните клинични показатели

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

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

При определяне на клиничната вероятност за БЕ са търсени определени рискови фактори, клинични и лабораторни отклонения. На табл. 7 са представени резултатите от изследваните показатели, като е представен броят на пациентите с налични отклонения, разпределени по групи.

Таблица 7. Изследвани показатели спрямо групите по скалата на Wells и брой пациенти, категоризирани по степен на риска

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

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

5.2.1. Хирургични интервенции

От анамнестичните данни и представената медицинска документация за извършена оперативна интервенция в предходните 4 седмици се установи, че от всички изследвани 184 пациенти, 178, или 96.74%, не са имали предшестваща хирургична интервенция. От останалите шест пациенти, 4, или 2.17%, са имали коремни операции, 1 пациент, или 0.54%, е след ортопедична операция и 1 пациент (0.54%) след травма. Разпределението на пациентите по вид на хирургичната интервенция е представено на табл. 8.

Таблица 8. Разпределение на пациентите по вида на хирургичната интервенция

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

5.2.2. Онкологични заболявания

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

5.2.3. Разпределение на пациентите в групата с тромбофилия (табл. 9)

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

отрицателен резултат за тромбофилия са 33 пациенти (58.9%). Най-ниската възраст на пациентите с доказана тромбофилия е 24 г., а най-високата е 54 г.

Таблица 9. Разпределение на пациенти с тромбофилия

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

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

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

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

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

Таблица 10. Разпределение на пациентите по показателя ИТМ спрямо групите по скалата на Wells

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

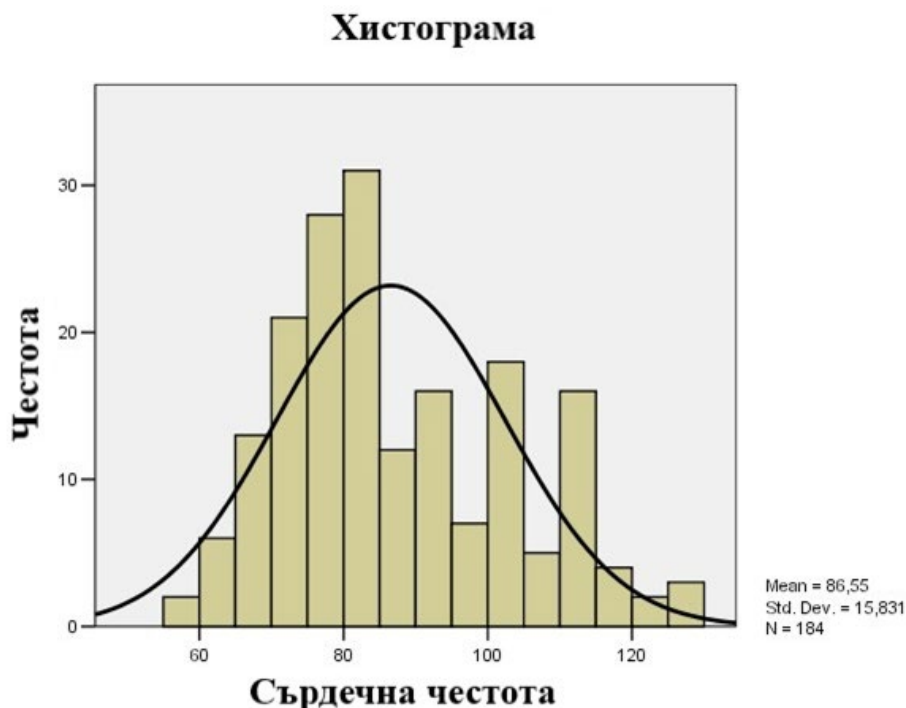
Пациентите с индекс на телесна маса ≥ 30 са общо 72. При 49 (68.1%) от тях се доказва БЕ (19 мъже; 38.7% и 30 жени; 61.3%). В табл. 10 са представени пациентите в

двете изследвани категории – ИТМ ≥ 25 и ИТМ ≥ 30 , както и тяхното разпределение в групи с ниска, умерена и висока клинична вероятност по скалата на Wells.

5.2.5. Групиране на пациентите според сърдечна честота

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

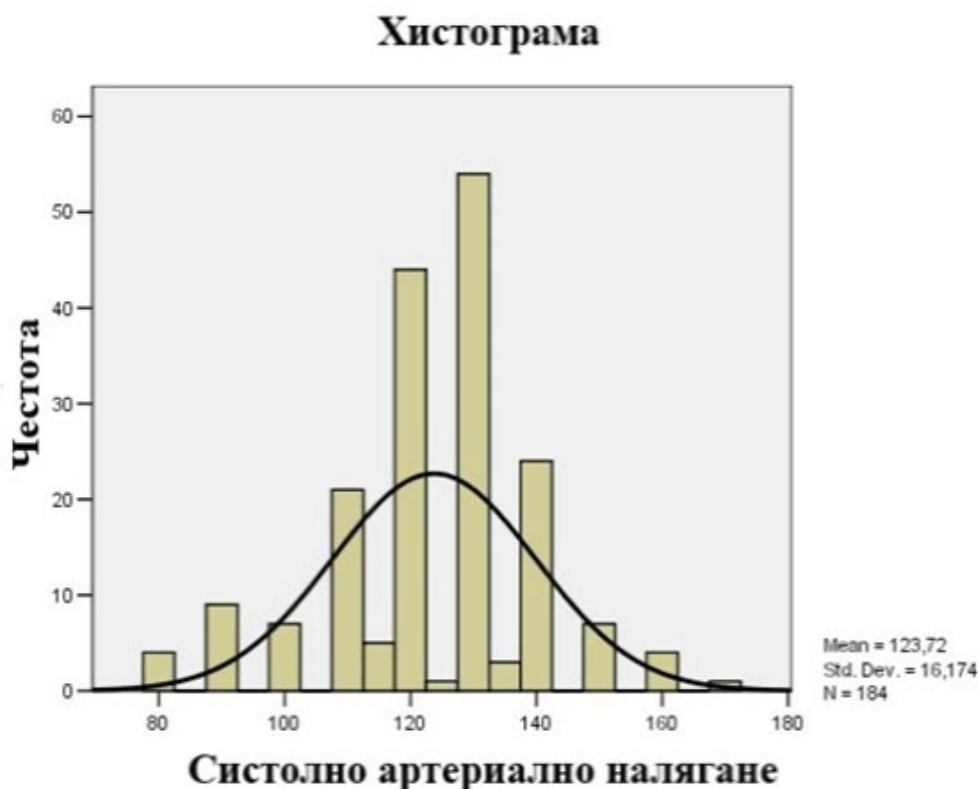
От общо 184 пациенти 137 са с нормална сърдечна честота. Четиридесет и седем пациенти са със сърдечна честота ≥ 100 уд./мин и попадат в групите с ниска, умерена и висока клинична вероятност за БЕ. Преобладаващи са пациентите с умерена (20 пациенти) и висока клинична вероятност – също 20 пациенти. От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



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

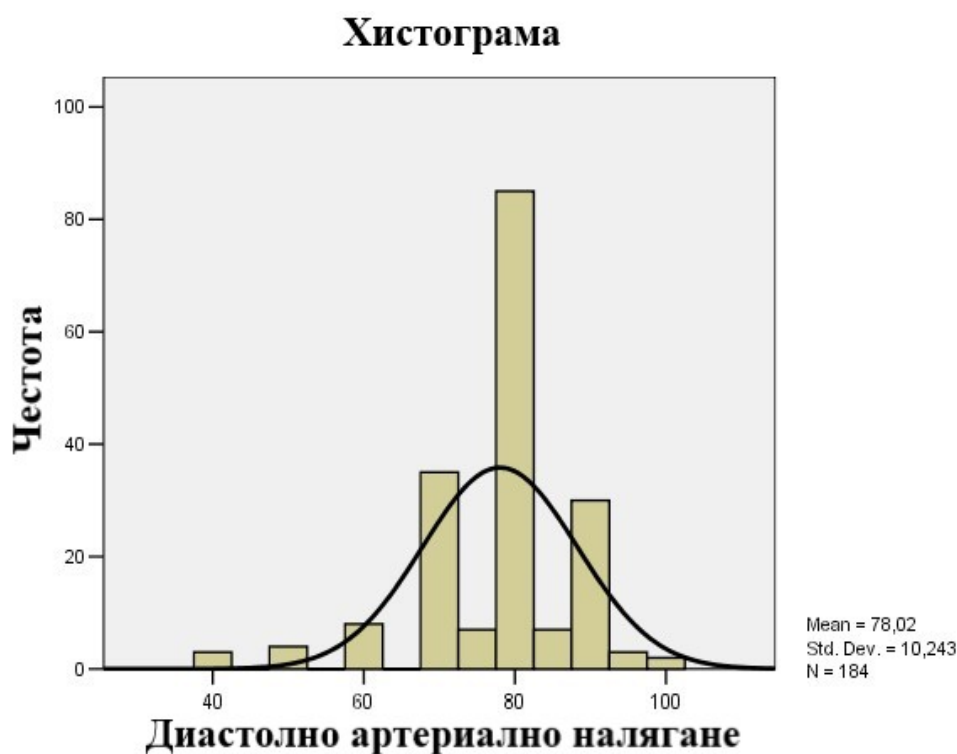
5.2.6. Разпределение на пациентите спрямо стойностите на САН и ДАН

Систолното артериално налягане е измерено по време на клиничния преглед на всички 184 пациенти (фиг. 5). Установените стойности варират от 80 до 170 mm живачен стълб (mm Hg) при средна стойност 124 ± 16.2 mm Hg. Категоризирането на пациентите спрямо степента на клинична вероятност показва, че от общия брой пациенти със САН < 120 mm Hg са 45 души. Десет от тях са с ниска клинична вероятност, 21 с умерена и 14 с висока клинична вероятност.



Фигура 5. Хистограма на разпределението по систолното артериално налягане (САН)

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



Фигура 6. Хистограма на разпределението на пациентите спрямо стойностите на диастолното артериално налягане

5.3. ИЗСЛЕДВАНИ ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Лабораторни изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, биохимия, коагулационен статус, D-димер) и кръвногазов анализ са проведени на всички пациенти, участващи в проучването. Разпределението на пациентите е направено спрямо резултатите от лабораторните изследвания, включващи най-важните показатели при клинично съмнение за БЕ. Получените резултати – най-ниска, най-висока и средна стойност, са показани на табл. 11.

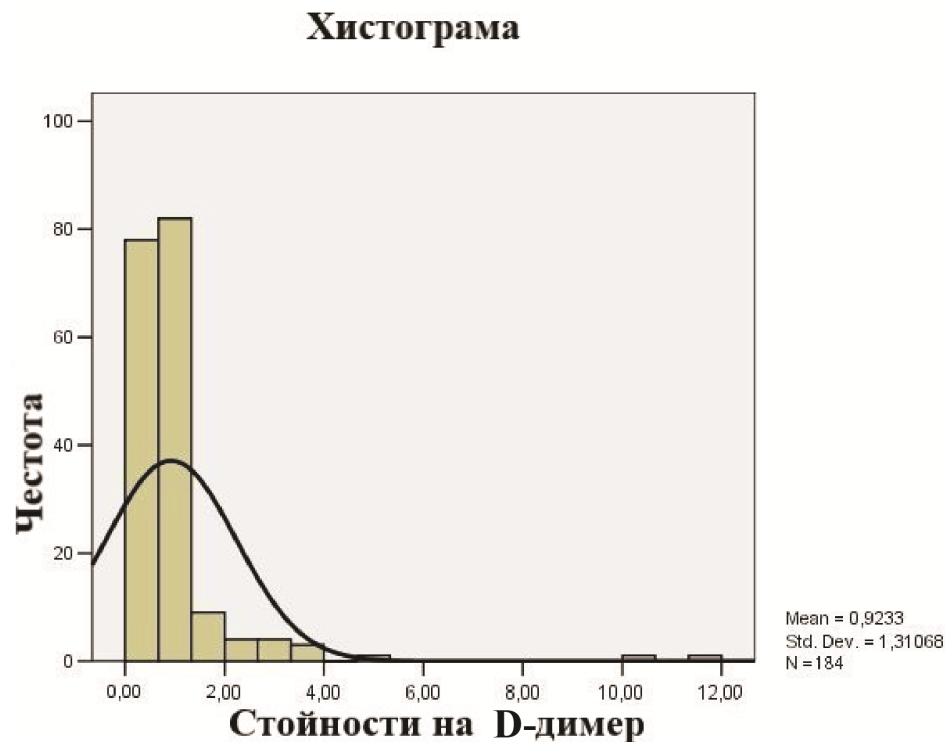
Таблица 11. Стойности на изследваните показатели чрез лабораторни изследвания

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

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

5.3.1. Разпределение на пациентите спрямо стойностите на D-димер

На всички 184 пациенти е изследван количествено D-димер. Положителен резултат (стойност на D-димера над 0.55 mg/l) има при 115 пациенти (62.5%), докато отрицателен резултат (стойност на D-димера под 0.55 mg/l) има при 69 пациенти (37.5%). Доказаните случаи на БЕ с един от двата образни методи на изследване са 131 пациенти (71.2%), а при 53-ма пациенти не се установява БЕ (28.8%). Потвърдените случаи на БЕ с образни методи са повече от пациентите с положителен D-димер, защото има и пациенти с отрицателен резултат (стойности на D-димер, по-ниски от горната референтна граница). На фиг. 7 е представено разпределението на пациентите спрямо стойностите на D-димер.



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

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

В групата с нисък риск, която се състои от 52 болни, повишени стойности на D-димер има при 33 пациенти (63.5%), а негативни стойности при 19 пациенти (36.5%) (табл. 12).

Таблица 12. Потвърдени случаи на БЕ с образен метод спрямо групите по скалата на Wells и резултата от D-димер

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

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

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

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

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

5.3.3. Кръвногазов анализ

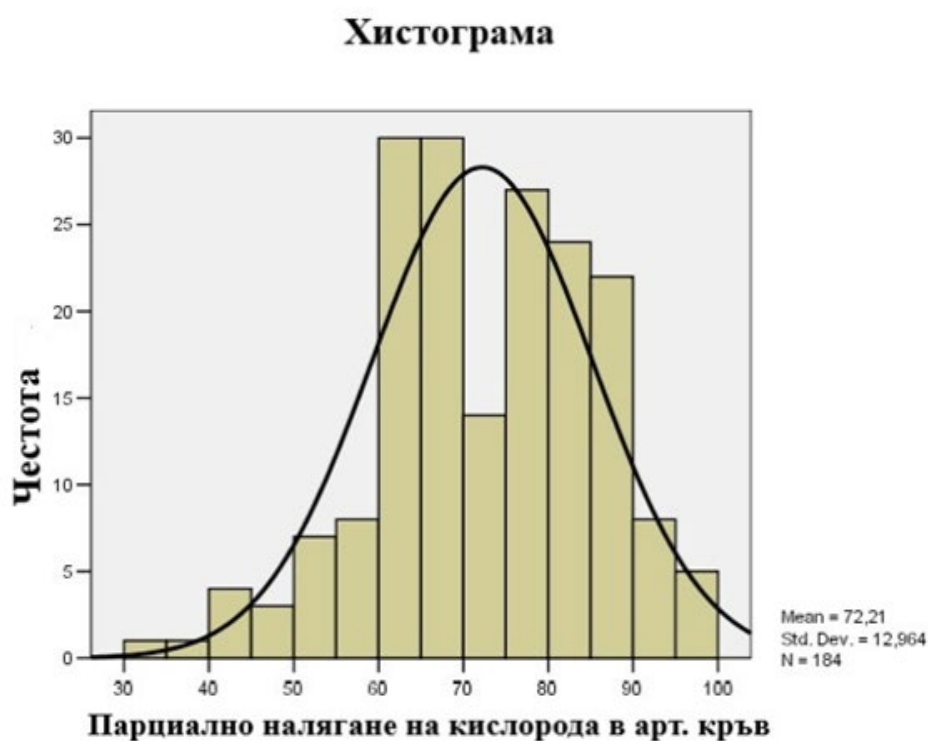
А. Разпределение спрямо парциалното налягане на кислорода в КГА

Разпределението на пациентите спрямо парциалното налягане на кислорода от КГА е представено на фиг. 8. Най-ниската стойност на парциалното налягане на кислорода е 30 mm Hg, а най-високата стойност е 98 mm Hg, при средна стойност 72.21 mm Hg. От общо изследвани 184 пациенти, хипоксемия ($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$) имат 125 болни (67.9%). От общо потвърдените 131 случаи на БЕ с някой от образните диагностични метода 100 пациенти (76.3%) са с хипоксемия. Разпределението на пациентите по степен на

клинична вероятност спрямо PaO_2 е, както следва: 23-ма пациенти са с ниска клинична вероятност, 66 – с умерена, и 36 – с висока (табл. 13).

Таблица 13. Разпределение на пациентите по степен на клинична вероятност според резултатите от КГА

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

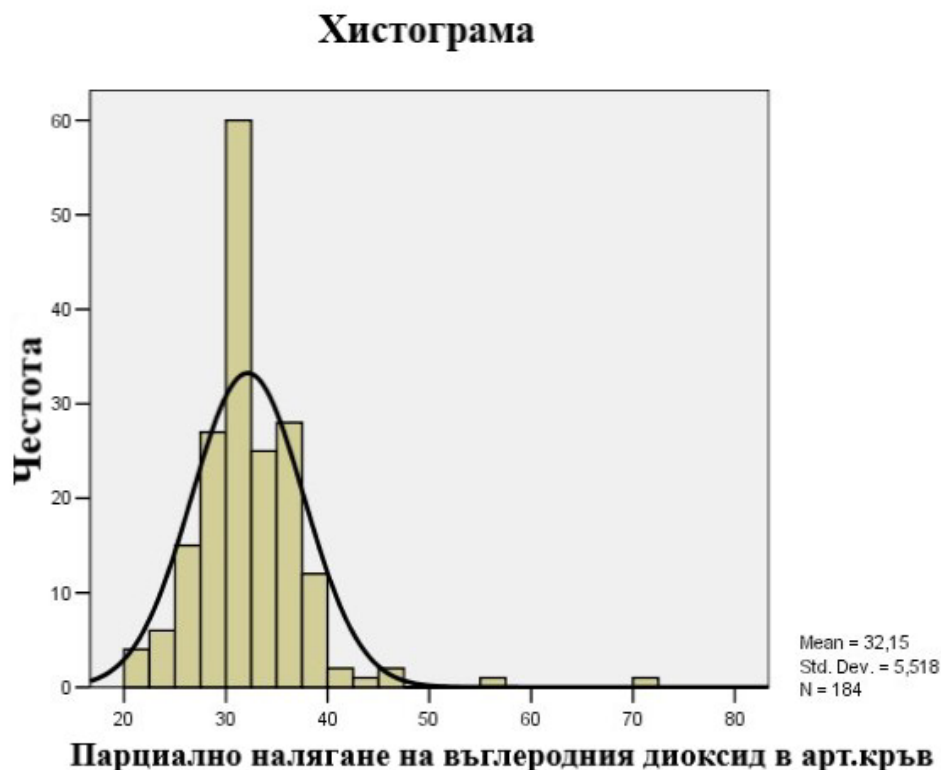


Фигура 8. Хистограма на разпределението на пациентите спрямо парциалното налягане на кислорода в кръвта (PaO_2)

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

Установената средна стойност на парциалното налягане на въглеродния диоксид (PaCO_2) от КГА е 32.15 mm Hg. Най-ниската регистрирана стойност е 22 mm Hg, а най-високата – 71 mm Hg (фиг. 9). От общо изследваните 184 пациенти, хипокапния ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$) имат

137 болни (74.5%). От всички 131 пациенти, потвърдени с БЕ посредством образните методи, 106 (81.7%) случая са с установена хипокапния. Разпределението на пациентите по степен на клинична вероятност спрямо PaCO_2 е, както следва: 38 пациенти са с ниска, 57 – с умерена, и 42 – с висока клинична вероятност (табл. 13).



Фигура 9. Хистограма на разпределението на пациентите спрямо парциалното налягане на въглеродния диоксид в кръвта (PaCO_2)

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

Най-ниската установена стойност на сатурацията от КГА е 50%, а най-високата – 99% (средна стойност 92.38%). От всички изследвани 184 пациенти, сатурация < 92% имат 65 човека (35.3%). Разпределението по степен на клинична вероятност спрямо SatO_2 показва, че 12 пациенти са с ниска клинична вероятност, 31 – с умерена, и 22-ма са с висока.

5.4. ИНСТРУМЕНТАЛНИ МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

5.4.1. Разпределение на пациентите спрямо промените от електрокардиограмата

Резултатите от електрокардиограмата са представени на табл. 14. От общо изследваните 184 пациенти при 131 (71.2%) не са намерени специфични изменения на ЕКГ. При 2 пациенти (1.1%) са намерени предсърдни екстрасистоли, 1 пациент (0.5%) е с ритъм от пейсмейкър, при 3-ма пациенти (1.6%) е установен S₁Q₃T₃-синдром, при 2-ма (1.1%) са налице камерни екстрасистоли, 6 пациенти (3.3%) са с десен бедрен блок, 1 пациент (0.5%) е с ляв бедрен блок, 11 пациенти (6%) са с регистриран пристъп от предсърдно мъждене, а 27 (14.7%) са със синусова тахикардия.

Таблица 14. Промени от ЕКГ изследване при пациентите с БЕ

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

На табл. 15 са представени резултатите от разпределението на пациентите по групи спрямо данните от електрокардиограмата.

Разпределението на пациентите по степен на клинична вероятност спрямо електрокардиограмата е, както следва: от групата пациенти без отклонения 38 са с ниска, 68 с умерена и 30 с висока клинична вероятност. При пациентите с екстрасистоли 2-ма са

от групата с ниска, 1 с умерена и 1 с висока клинична вероятност за БЕ. Със синдром на $S_1Q_3T_3$ е един пациент от групата с умерена и 2-ма от тази с висока клинична вероятност. ДББ е установен при 2-ма пациенти от групата с ниска, 2-ма с умерена и 2-ма с висока вероятност. От случаите с пристъпно предсърдно мъждене 4-ма пациенти са в групата с ниска, 4-ма с умерена и 3-ма с висока клинична вероятност. Синусова тахикардия е регистрирана при 6 пациенти от тези с ниска клинична вероятност за БЕ, 8 с умерена и 13 с висока клинична вероятност. При един пациент с висока клинична вероятност е установен ЛББ (табл. 15).

Таблица 15. Разпределение на пациентите по групи според данните от ЕКГ

ЕКГ	Брой пациенти категоризирани по степен на риска			
	Ниска	Умерена	Висока	Общо
Нормално	38	63	30	131
Екстрасистоли	2	1	1	4
$S_1Q_3T_3$		1	2	3
ДББ	2	2	2	6
ППМ	4	4	3	11
Синусова тахикардия	6	8	13	27
Пейсмейкър	0	1	0	1
ЛББ	0	0	1	1

5.4.2. Разпределение на пациентите спрямо находката от ЕхоКГ

За измерване на пулмоналното налягане и оценка на диастолния размер на дясната камера е извършена ехокардиография на всички 184 пациенти (табл. 16).

Таблица 16. Данни от ехокардиографията

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

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

А. Разпределение на пациентите спрямо измереното систолно пулмонално налягане

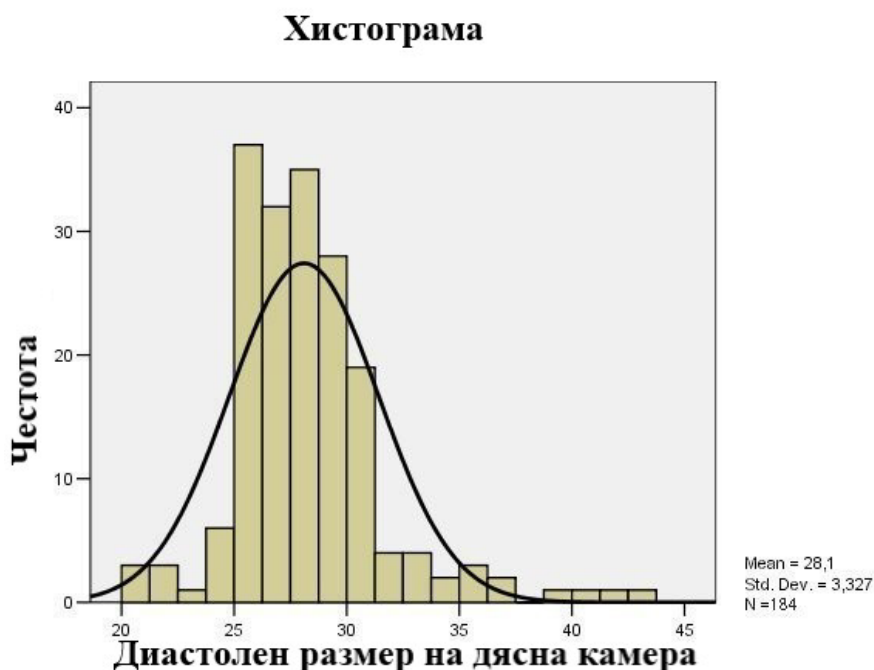
Разпределението на всичките 184 пациенти според резултатите от измереното пулмонално налягане е представено на фиг. 10. Най-ниската установена стойност е 24 mm Hg, а най-високата – 75 mm Hg (средна стойност 39 mm Hg). При 27 пациенти пулмоналното налягане е в референтни стойности. Разпределението на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



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

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

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



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

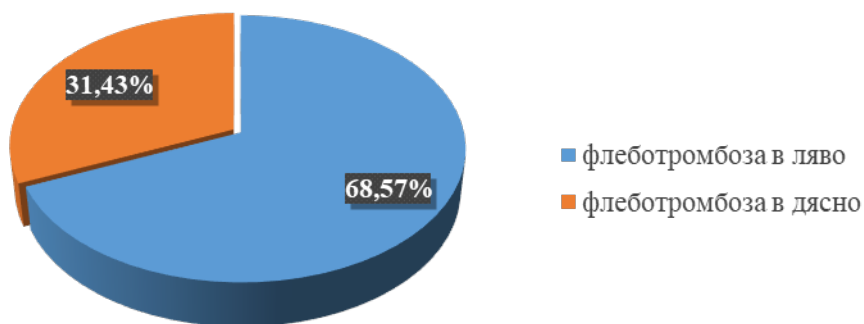
5.4.3. Ултразвукова диагностика на долни крайници

Резултатите от проведената ултразвукова диагностика на долни крайници са представени на табл. 17. От изследваните 184 пациенти 35 са с флеботромбоза, което представлява 19% от всички изследвани.

Таблица 17. Разпределение на пациентите спрямо резултата от ултразвукова диагностика на долни крайници

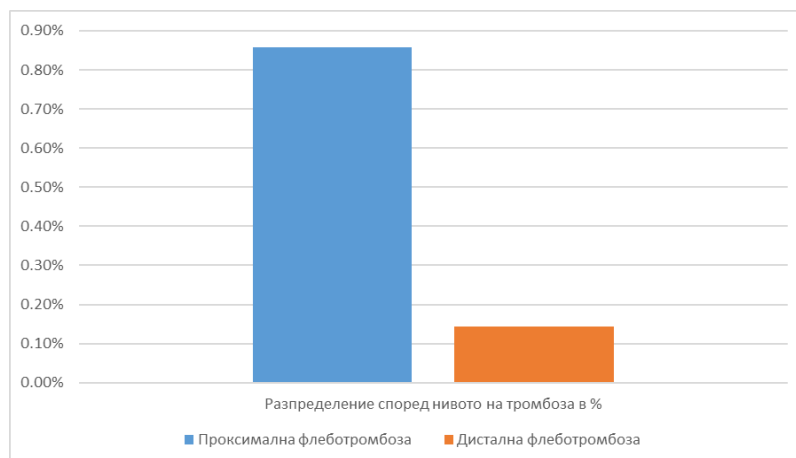
Пациенти	Брой	Процент
С флеботромбоза	35	19
Без флеботромбоза	149	81
Общо	184	100

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



Фиг. 12 Локализация на флеботромбозата

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



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

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

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

5.5. КОРЕЛАЦИОНЕН АНАЛИЗ

На табл. 18 и 19 са представени резултатите от установените корелационни зависимости между отделните фактори, които са обект на настоящото проучване.

Стойностите на D-димера имат положителна корелация със СЧ ($R = 0.226$ при $p = 0.002$) и отрицателна – с ДАН ($R = -0.145$ при $p = 0.049$) (табл. 18).

Таблица 18. Корелационни зависимости и статистическа значимост между D-димер и СЧ/ДАН

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

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

Таблица 19. Корелационни зависимости и статистическа значимост между SatO₂ и СЧ, респективно PaO₂ и СЧ/ПН

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

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

Отрицателна корелационна зависимост се установява между SatO₂ и СЧ ($R = -0.246$ при $p = 0.001$). Също така отрицателна корелационна зависимост се установява между PaO₂ и СЧ ($R = -0.269$ при $p < 0.001$) и пулмоналното налягане ($R = -0.208$ при $p = 0.005$) (Табл. 19). Отрицателна корелационна зависимост се установява между ДАН на СЧ ($R = -0.182$ при $p = 0.013$).

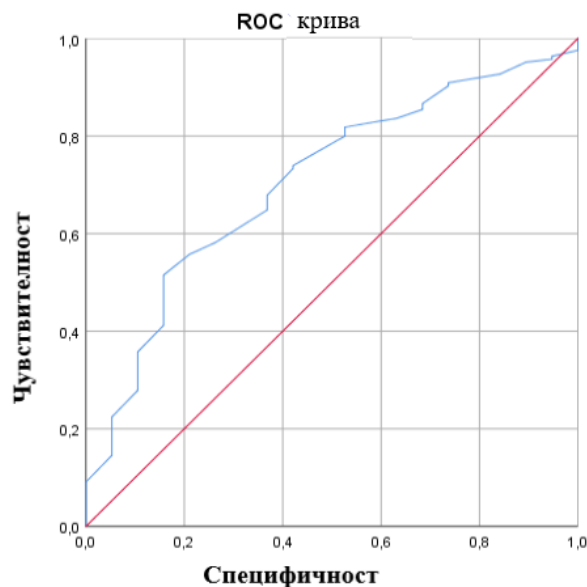
5.6. ROC АНАЛИЗ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ, ДОКАЗАЛИ СТАТИСТИЧЕСКА ЗНАЧИМОСТ

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

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

A. ROC анализ на показателя сърдечна честота

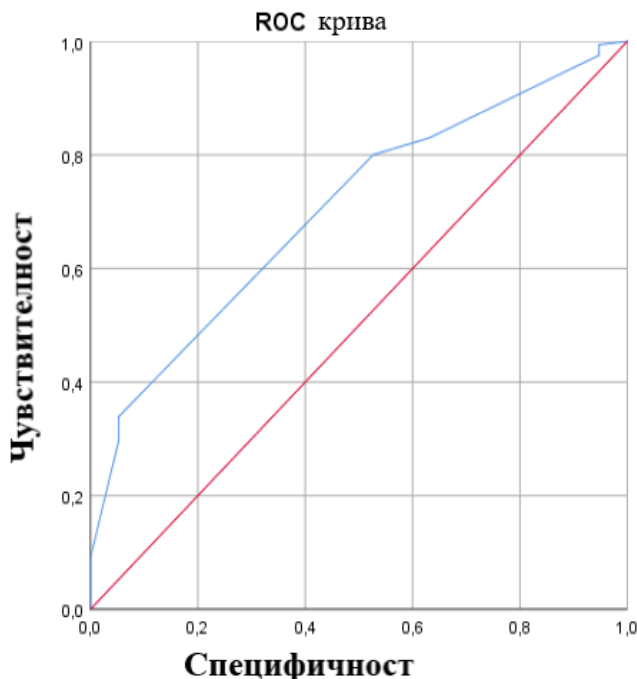
На фиг. 14 е представена ROC кривата за стойностите на сърдечна честота, разграничаваща потвърдените от непотвърдените случаи на БЕ. Площта под ROC кривата (AUC) е 0.706 с 95% доверителен интервал (95% CI, 0.590-0.822). При стойности на СЧ 83.5 уд./мин, вероятността да се касае за БЕ е с чувствителност 51.5% и специфичност 84.20%, $p = 0.003$.



Фигура 14. ROC крива на променливата сърдечна честота

Б. ROC анализ на показателя диастолично артериално налягане

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



Фигура 15. ROC крива на променливата диастолично артериално налягане

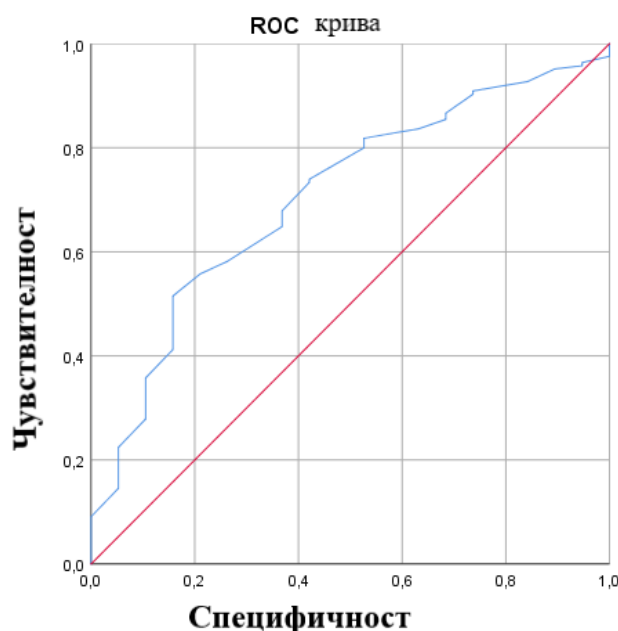
В. ROC анализ на показателя D-димер

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

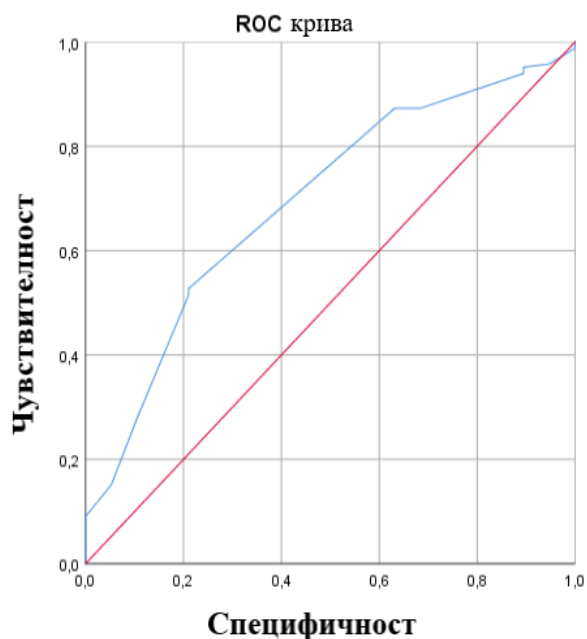
Г. ROC анализ на показателя пулмонално налягане

На фиг. 17 е представена ROC кривата за стойностите на ПН, разграничаващи потвърдените от непотвърдените случаи на БЕ. Площта под ROC кривата (AUC) е 0.692 с

95% доверителен интервал (95%CI, 0.572-0.813). При стойности на ПН 36.5 mm Hg, вероятността да се касае за БЕ е с чувствителност 52.7% и специфичност 78.9%, $p = 0.006$.



Фигура 16. ROC крива на променливата D-димер



Фигура 17. ROC крива на променливата пулмонално налягане

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

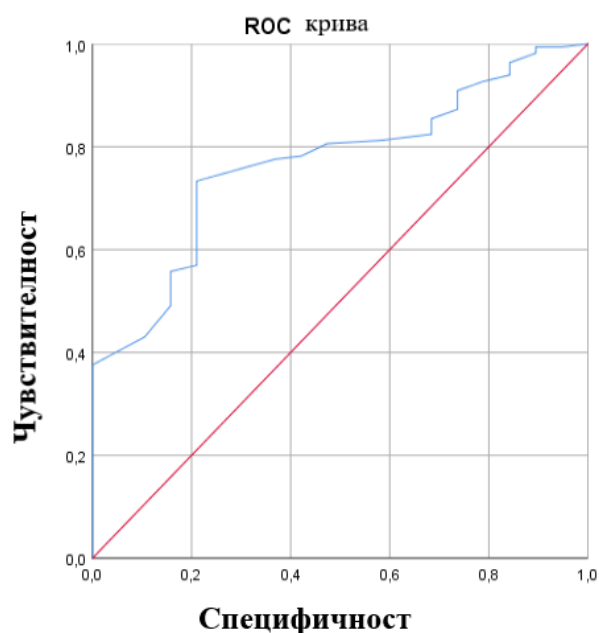
На фиг. 18 е представена ROC кривата за стойностите на PaO_2 , разграничаващи потвърдените от непотвърдените случаи на БЕ. Площта под ROC кривата (AUC) е 0.768 с 95% доверителен интервал (95% CI, 0.676-0.861). При стойности на PaO_2 79.5 mm Hg, вероятността да се касае за БЕ е с чувствителност 73.3% и специфичност – 78.9%, $p < 0.0001$.

На табл. 20 са представени в обобщен вид резултатите от ROC анализа.

Таблица 20. ROC анализ на изследваните количествени промени, показващи статистическа значимост

Показатели	Точка на прекъсване	Чувствителност	Специфичност
СЧ	83.5	51.5%	84.2%
ДАН	77.5	33.9%	94.7%
D-димер	0.31	78.8%	84.2%
ПН	36.5	52.7%	78.9%
PaO_2	79.5	73.3%	78.9%

Легенда: СЧ – сърдечна честота; ДАН – диастолично артериално налягане (mm Hg); PaO_2 – парциално налягане на кислорода (mm Hg); ДИ – доверителен интервал



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

5.7. РЕЗУЛТАТИ ОТ ЛОГИСТИЧНИЯ АНАЛИЗ

На табл. 21 са представени резултатите от логистичния регресионен анализ на изследваните количествени промени, показващи статистическа значимост.

Таблица 21. Логистичен регресионен анализ на изследваните количествени промени, показващи статистическа значимост

Показатели	Коефициент на вероятност (OR)	95% CI (долна граница)	95% CI (горна граница)	P стойност
СЧ ≥ 83.5	5.667	1.591	20.185	0.007
ДАН ≤ 77.5	9.248	1.203	71.07	0.033
D-димер ≥ 0.31	19.81	5.462	71.846	< 0.0001
ПН ≥ 36.5	4.183	1.332	13.137	0.014
PaO ₂ ≤ 79.5	10.312	3.247	32.753	< 0.0001

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

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

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

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

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

При стойности на $PaO_2 \leq 79.5$ вероятността да се касае за БЕ нараства 10.312 пъти (OR 10.312, 95% CI, 3.247-32.753, $p < 0.0001$).

5.8. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ДИАГНОСТИЧНАТА ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ

Получените резултати за диагностичната стойност на изследваните показатели са отразени в табл. 22.

Таблица 22. Диагностична стойност на изследваните показатели

Показатели	Площ	SD	Z	Оценка
СЧ	0.706	0.059	3.49	Добра
ДАН	0.704	0.056	3.64	Добра
D-димер	0.863	0.028	12.96	Много добра
ПН	0.692	0.061	3.15	Средна
PaO_2	0.768	0.047	5.70	Добра

Легенда: SD – стандартно отклонение; Z – диагностична стойност

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

5.9. МНОЖЕСТВЕН ЛОГИСТИЧЕН АНАЛИЗ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ ДАН, D-ДИМЕР И PaO_2

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

При обработката на данните от показателите ДАН, D-димер и PaO_2 е приложен логистичен модел с включени три фактора. Прогностичната стойност на модела е представена на табл. 23.

Таблица 23. Логистичен модел с включени три фактора (ДАН, D-димер, РаО₂)

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

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

Установената очаквана обща точност на предсказване с използване на показателите ДАН, D-димер и РаО₂ е 94.6%.

На табл. 24 е представен логистичен модел с включени два фактора – ДАН и РаО₂.

Таблица 24. Логистичен модел с включване на факторите ДАН и РаО₂

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

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

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

В заключение трябва да се отбележи силното действие на D-димера като самостоятелен фактор. Моделът, в който е включен само този фактор, е представен на табл. 25.

Таблица 25. Логистичен модел с включен само D-димер

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

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

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

5.10. ОБРАЗНИ МЕТОДИ

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

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

Резултатите от рентгенографското изследване на торакс са представени на табл. 26. От всички изследвани 184 пациенти, при 158, или 85.9%, не се установяват изменения при рентгенография на бял дроб. При 5-ма пациенти, или 2.7%, е налице плоскостна ателектаза, при 11 пациенти, или 6%, е наличен излив в костодиафрагмален синус. Инфилтрат се наблюдава при 10 души (5.4%).

На табл. 27 е представено разпределението на пациентите по групи спрямо резултата от образното изследване.

Таблица 26. Изменения в рентгенографията на бял дроб при изследваните пациенти

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

Таблица 27. Разпределение на пациентите по групи според рентгенографските изменения

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

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

5.10.2. Разпределение на пациентите спрямо находката от КТПА

На табл. 28 са представени обобщените резултати от КТПА по отношение на потвърдена БЕ и нейната локализация.

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

На табл. 29 е показано разпределението на пациентите по групи спрямо резултата от КТПА.

Таблица 28. Потвърдена БЕ чрез компютър-томографска пулмоангиография и локализация на находката

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

Таблица 29. Разпределение на пациентите по групи според резултата от КТПА

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

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

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

5.10.3. Разпределение на пациентите спрямо находката от пСПЕКТ/КТ

Резултатите от изследването пСПЕКТ/КТ са представени на табл. 30. От всички изследвани 146 пациенти с пСПЕКТ/КТ при 33 пациенти, или 22.6%, не е установена БЕ. При 4 пациенти, или 2.7%, методът е недиагностичен. Потвърдените случаи на БЕ с този образен метод са 109 пациенти. Със сегментна форма са 73 пациенти, или 50%, докато със субсегментна форма са 36 пациенти, или 24.7%. При 13 пациенти с доказана БЕ субсегментна форма от пСПЕКТ/КТ е установен нормален резултат от КТПА, което съставлява 11.9% от общо диагностицираните случаи на БЕ с пСПЕКТ/КТ.

Таблица 30. Потвърдена БЕ чрез перфузионна еднофотонна емисионна компютърна томография, съчетана с нискодозова компютър-томография (пСПЕКТ/КТ)

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

На табл. 31 е представено разпределението на пациентите по групи спрямо резултата от пСПЕКТ/КТ.

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

пСПЕКТ/КТ 19 са с ниска, 53 с умерена и 37 с висока клинична вероятност. Недиagnostични са 1 с умерена и 3 с висока клинична вероятност.

Таблица 31. Разпределение на пациентите по групи според резултата от пСПЕКТ/КТ

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

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

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

На табл. 32 са представени сравнителни данни от резултатите, получени от двата метода, приложени при едни и същи пациенти.

Таблица 32. Разпределение на пациентите спрямо находката от двата образни метода

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

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

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

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

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

5.11.1. Статистически анализ на пациентите с извършена пСПЕКТ/КТ

В кростаблица (табл. 33) е представено разпределението на пациентите с цел определяне на вероятността за наличие на заболяване, съпоставена с резултата от пСПЕКТ/КТ.

Таблица 33. Кростаблица с разпределение на пациентите според пСПЕКТ/КТ

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

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

5.11.2. Статистически анализ на пациентите с извършена КТПА

На табл. 34 е представено разпределението на пациентите с цел определяне на вероятността за наличие на заболяване, съпоставена с резултата от КТПА.

Таблица 34. Кростаблица с разпределение на пациентите според КТПА

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

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

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

На табл. 35 е представено взаимното честотно разпределение на пациентите, които при използване на методите КТПА и пСПЕКТ/КТ имат еднакъв резултат.

Таблица 35. Честотно разпределение на пациентите спрямо резултатите от КТПА и пСПЕКТ/КТ

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

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

За оценката за съизмеримост на двата теста най-често се използват коефициентът КАРРА и класификацията на Коен (табл. 4). Според тази класификация полученият от нас коефициент КАРРА (0.41) попада в умерено съответствие на двата теста (табл. 4).

При друга класификация, използвана за определяне на степента на съизмеримост – тази на Флейс (табл. 5), полученият от нас коефициент КАРРА (0.41) попада в категорията „добро съответствие“ между двата теста.

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

6. ОБСЪЖДАНЕ

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

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

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

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

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

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

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

Данните от голямо проучване в болничната помощ сочат, че при отрицателен D-димер (изследван с количествен метод) при пациенти с оценка по скалата на Wells ≤ 4 със сигурност може да бъде изключена белодробна емболия без необходимост от допълнителни образни методи на изследване [259]. Получените от нас резултати на базата на изчисления по скалата на Wells установяват общо 52 пациенти с ниска клинична вероятност (0-2 точки), 81 пациенти с умерена клинична вероятност (2-6 точки) и 51 пациенти с висока клинична вероятност (над 6 точки).

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

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

Пациентите с висока клинична вероятност трябва да бъдат подложени и на допълнителни тестове, независимо от резултата на D-димера.

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

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

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

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

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

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

и от други клинични състояния [235]. При всички случаи с висока клинична вероятност (общо 12), Youssf и сътр. потвърждават БЕ с КТПА, като 10 от тях са и с положителен D-димер, а останалите 2 случая – с отрицателен. При висока клиничната вероятност съобщената от тях чувствителност е 83.3%, специфичност 100% и положителна предиктивна стойност – 100% [278]. Подобни стойности за чувствителност и специфичност на D-димера – 78.80%, респективно 84.20%, установяваме и от нашите резултати.

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

В изследване на Kuip и сътр. 234 пациенти на средна възраст 51 години са проследени за период от три месеца, като докладваната честота на ВТЕ е 22% [131]. На всички участници в проучването е бил изследван D-димер, като при 100 от тях (43%) този показател е с нормални стойности < 0.5 mg/l. Част от пациентите (26% от случаите), освен с нормални стойности на D-димер < 0.5 mg/l, са били и с ниска клинична вероятност за БЕ. Те не са били подложени на по-нататъшни диагностични методи. За тримесечния период не е имало доказан случай на БЕ от тази група пациенти. Установеният тримесечен тромбоемболичен риск е 0% (95% CI, 0-6%). От участниците в проучването, които са били с нормален D-димер, един пациент е имал БЕ, доказана чрез белодробна ангиография, при стойност на D-димера от 0.48 mg/l. Изчислената чувствителност на D-димера е 98% (95% CI, 90-100%), а отрицателната прогностична стойност е 99% (95% CI, 95-100%). Основната констатация на това проучване е, че комбинацията от ниска клинична вероятност и нормален D-димер може да изключи болестта в значителна част (26%) от пациентите със съмнение за БЕ. Този извод

е потвърден в редица други проучвания, използващи белодробна сцинтиграфия и пулмоангиография [131].

Една от най-честите патофизиологични последици от БЕ е хипоксемията, въпреки че нормалното парциално артериално налягане на кислорода (P_{aO_2}) не изключва БЕ [217]. Най-често срещаните механизми на хипоксемия са вентилационно-перфузионните несъответствия и образуването на шънтове [108].

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

В свое проучване Egermauer и сътр. оценяват безопасността и клиничната полезност на D-димера, парциалното налягане на кислорода в артериалната кръв и дихателната честота за изключване на БЕ. Те установяват, че най-добрата комбинация за категорично изключване на БЕ е отрицателният D-димер и парциално налягане на кислорода $P_{aO_2} > 80 \text{ mm Hg}$, с чувствителност и отрицателна прогностична стойност от 100% [62]. Други автори считат, че КГА самостоятелно или в комбинация с други клинични променливи има много ограничена диагностична стойност при съмнение за БЕ [208].

Нашето изследване върху кръвногазовия анализ показва, че от общо изследваните 184 болни 125 са с хипоксемия. От всички потвърдени случаи на БЕ с някой от образните диагностични метода пСПЕКТ/КТ и/или КТПА – общо 131 пациенти, 100 болни (76.3%) са с хипоксемия, докато при 23.7% тя липсва. Това е в съответствие с данните, получени до момента. Подобни резултати са представени и в проучване на Youssf, който показва, че от 22 потвърдени случая на БЕ с КТПА, при 20 (91%) има хипоксемия, докато при 2 (9%) липсва [278]. Тези резултати са подобни на резултатите и на други автори, които отбелязват, че хипоксемията е най-честото нарушение от кръвногазовия анализ в артериалната кръв. При 20% от случаите с БЕ, хипоксемията може да липсва [70].

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

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

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

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

Съществуват ограничен брой проспективни проучвания, използващи определянето на D-димер, оценката на клиничната вероятност или комбинация от двете. Нашите наблюдения от комбинацията между клиничната вероятност и D-димер са сравними с констатациите на тези проучвания и потвърждават необходимостта от посочената комбинация като задължителен компонент от диагностичния алгоритъм при пациенти със съмнение за БЕ. De Groot и сътр. [55] и Perrier и сътр. [165] са използвали комбинацията само при пациенти с несигурни резултати от перфузионно-вентилационната сцинтиграфия, докато в настоящото изследване комбинацията е използвана като първа стъпка в диагностичния алгоритъм. Това

дава възможност да се насочи вниманието към преоценяване на необходимостта от извършване на диагностичните образни методи с цел пациентите да бъдат предпазени от допълнително лъчево натоварване.

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

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

В групата с умерен риск, включваща 81 пациенти, с положителен резултат от изследването на D-димера са 46 (56.79%) болни, а с отрицателен – 35 (43.21%). С потвърдена диагноза БЕ в тази група са 60 болни (74.07%), докато при 21 (25.93%) диагнозата не се доказва. В групата с умерен риск при 3-ма пациенти резултатите от СПЕКТ/КТ са недиагностични, поради което е извършен КТПА. В два от случаите БЕ е отхвърлена, но при един пациент е установена инфаркт-пневмония.

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

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

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

Практиката за използване на D-димера като лимитиращ фактор при пациентите с нисък риск предполага, че той има висока диагностична стойност при тестваните. Използването на положителния или отрицателния му резултат според клиничната вероятност на пациента позволява категорично изключване на диагнозата при голям брой болни, включително тези с по-висок риск. Това би намалило броя на пациентите с нисък риск, които се подлагат на лъчево натоварване. Тази стратегия е оценена от Linkins и сътр. [141]. В ретроспективен анализ те показват, че използването на три гранични стойности за D-димера според групите – ниска, умерена и висока клинична вероятност, вместо използването на една стойност (≥ 0.5 mg/l) може да увеличи специфичността му до 60%, без да компрометира неговата чувствителност (95%) или отрицателна му прогностична стойност ($> 98\%$). Подобна стратегия е анализирана ретроспективно и от Righini и сътр. [199], които демонстрират високата диагностична стойност на D-димера.

В свое проучване Kabrhel и сътр. разработват стандарт, използван в практиката на количествения резултат на D-димера в голяма представителна извадка от пациенти и определят дали ефективността на D-димера може да се увеличи чрез повишаване на стойностите на горната референтна граница според клиничната оценка. Те изследват

количествено D-димер в комбинация с клиничната вероятност при 4357 пациенти с доказана БЕ, разпределени, както следва според клиничната вероятност – ниска при (74%), умерена (21%) и висока (4%). Те установяват за D-димер чувствителност 94% (95% CI, 91-97%), специфичност 58% (95% CI, 56-60%) и негативна предиктивна стойност от 99.5% (95% CI, 99,1-99.7%). При повишаване на горната граница общата чувствителност би била 88% (95% CI, 83-92%), специфичност 75% (95% CI, 74-76%) и негативна предиктивна стойност 99.1% (95% CI, 98.7-99.4%) [117]. Те подкрепят тезата за използването на настоящия стандарт на отрицателен D-димер за изключване на БЕ при пациенти с нисък риск. Техният анализ потвърждава слабото разпространение (3%) на БЕ при пациенти с нисък риск, оценен в САЩ. Анализи на европейски данни показват, че чувствителността на количествения D-димер може да бъде достатъчно висока, за да изключи диагнозата и при пациенти с умерена клинична вероятност [169]. Според Kabrhel и сътр. при пациентите с умерен риск разпространението на БЕ е < 13%. Това дава основание да се приеме, че използването на количествения D-димер има отрицателен коефициент на вероятност 0.13 (в съответствие с други метаанализи) [39]. Анализът на Kabrhel и сътр. предполага, че отрицателният D-димер, определен с количествен метод, може да изключи БЕ при пациенти с умерена клинична вероятност. Този резултат е сравним с други критерийни стандарти, използвани за изключване на БЕ, включително и с проучването PIOPEd-II [244]. В него при ниска клинична вероятност и отрицателен резултат от КТПА отрицателната предиктивна стойност е 96%. Това е най-голямото проспективно проучване до момента, което е направено в реалната клинична практика, и показва, че резултатът от D-димера може да бъде използван за изключване на БЕ при пациенти с междинна клинична вероятност [244].

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

използването на D-димер с цел изключване на диагнозата при пациенти с висока клинична вероятност [117].

В проучване на Wells и сътр. за тримесечен период са проследени 930 суспектни за БЕ пациенти. Авторите определят безопасността при използване на комбинацията за определяне на клиничната вероятност на база модифицираната скала на Wells score и количественото изследване на D-димер в спешно отделение с оглед намаляване на необходимостта от диагностични образни методи [268]. Първоначално е направена клинична оценка за вероятността за БЕ, след което е изследван D-димер. Пациентите с ниска вероятност и отрицателен резултат не са подлагани на допълнителни методи на изследване. При тях диагнозата е била изключена. Всички останали пациенти са подложени на вентилационно-перфузионна сцинтиграфия. При недиагностичен резултат е направена пулмоангиография за потвърждаване или изключване на диагнозата. Според резултатите от определянето на клиничната вероятност по Wells score с ниска вероятност са 527 пациенти (57%), умерена – 339 (36%), и висока – 64 (7%). Диагностицирана БЕ има при 7 пациенти (1.3%) с ниска клинична вероятност, 55 (12.5%) с умерена клинична вероятност и 24 (40.6%) с висока клинична вероятност [268]. Wells и сътр. съобщават, че само един пациент от изследваните 437 с отрицателен D-димер и ниска клинична вероятност е получил БЕ по време на проследяването. Определената отрицателна прогностична стойност за комбинираната стратегия за използване на клиничния модел с изследване на D-димер е 99.5% (95% CI, 99.1-100%) [268]. Изводът от проучването е, че БЕ може да бъде диагностицирана или изключена безопасно на базата на комбинацията между предшестващата клинична вероятност и резултата от D-димера с цел намаляване на необходимостта от образни методи. В периода на проследяване не са били регистрирани рецидив или смъртен случай от емболия. Освен това проучването показва, че клиничният модел може да се приложи в условия на спешност, за да се категоризират точно пациентите спрямо вероятността за БЕ и резултата от D-димера. 93% от пациентите са с поставена или изключена диагноза БЕ в рамките на 24 часа.

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

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

В заключение, такава диагностична стратегия би била рационална за доболничната помощ, тъй като може да помогне за правилното насочване на нуждаещите се пациенти към лечебни заведения. Посочените методи са лесни за използване, а D-димерните тестове осигуряват резултати в рамките на минути и са на разположение във всички клинични лаборатории.

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

Затлъстяването е основен проблем за общественото здраве не само в САЩ, но и бързо се превръща в глобална заплаха [179]. Известно е, че то е рисков фактор за редица заболявания, в т.ч. и за БЕ. Затлъстяването също може да повлияе на вече съществуващи усложнения или да доведе до множество нови, включително исхемична болест на сърцето (ИБС), захарен диабет тип 2, артериална хипертония, мозъчен инсулт, сърдечна недостатъчност, синдром на обструктивна сънна апнея, стомашно-чревни разстройства,

депресия, злокачествени заболявания [116, 156, 219]. В настоящата работа ние разглеждаме и връзката между затлъстяването и БЕ. От общо изследвани 184 пациенти, 144 са с ИТМ ≥ 25 . От тях 64 (44%) са мъже, а 80 (56%) – жени. В допълнение 72-ма от пациентите са с obezitet (ИТМ ≥ 30) – 39 (54.2%) жени и 33 (45.8%) мъже.

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

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

Затлъстяването, подобно на тютюнопушенето и артериалната хипертония, е придобит рисков фактор и независим предиктор на непровокираната белодробна емболия. В проучване в Обединеното кралство е установена съвкупност от рискови фактори, свързани с по-висок венозен тромбоемболичен риск – напреднала възраст, тютюнопушене и по-висок ИТМ [94]. Този индекс е силно свързан с ВТЕ, като основно значение се отдава на по-

голямата обиколка на талията [100]. Както затлъстяването, така и недохранването, са рискови фактори, свързани с ВТЕ при критично болни пациенти, като поднорменото тегло се свързва с по-висока смъртност [195]. Затлъстяването е свързано не само с повишен риск от ВТЕ, но и с рецидиви. Повишеният риск при пациентите със затлъстяване отчасти може да се дължи на хроничното възпалително състояние с повишена резистентност към активирания протеин С.

Пациентите с БЕ и екстремно затлъстяване представляват специфична група по отношение на клиничната картина, диагнозата, лечението и прогнозата. Keller и сътр. анализират 345 831 хоспитализирани възрастни пациенти от германската база данни с диагностицирана остра БЕ. Те установяват, че 8.6% (29 817) са със затлъстяване и 0.5% (1675) са с поднормено тегло. Общата болнична смъртност е 14.8% (51 226 пациенти). Пациентите са разделени по възраст, пол, съпътстващи заболявания и реперфузионна терапия. Данните на тези автори показват, че по-висока преживяемост има при I степен (ИТМ, 30-34 kg/m²) и II степен на затлъстяване (ИТМ, 35-39 kg/m²) спрямо пациентите с obezitet III степен [126].

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

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

Увеличаването на ИТМ над нормалната стойност е свързано с нарастващ риск от ВТЕ [117]. Проспективно кохортно проучване от 87 226 жени при изследване на здравето на медицинските сестри показва, че относителният риск от непровокирана БЕ, която не е свързана с предшестваща хирургия, травма или онкологично заболяване нараства с около

8% за 1 kg/m² увеличение на ИТМ. Този риск е шест пъти по-голям при пациенти с ИТМ ≥ 35 kg/m² ($p < 0.001$) [117]. В друго проспективно датско проучване, включващо 29 340 жени и 26 674 мъже, Severinsen и сътр. установяват, че вероятността за развитие на ВТЕ при жени с ИТМ от 23.7-26.3 нараства 1.45 пъти, при тези с ИТМ 26.3-29.9 нараства с 1.81 пъти, докато при ИТМ > 29.9 , вероятността нараства 2.82 пъти. При мъжете с ИТМ 24.4-26.8 вероятността нараства с 0.98 пъти, а при ИТМ 26.8- 29.4 е увеличена 1.32 пъти. При мъже с ИТМ > 29.4 вероятността да се касае за ВТЕ нараства 1.72 пъти. И при двете изследвани групи резултатите са получени след коригиране на възрастта, физическата активност, пушенето, ръста, холестерола, наличие на хипертония, захарен диабет и използване на хормонозаместителна терапия. Данните показват, че рискът от ВТЕ се увеличава с нарастване на ИТМ при хората, които са с наднормено тегло или затлъстяване [232]. Finkelstein и сътр. [76] прогнозира, че до 2030 г. ще се увеличи честотата на затлъстяване с 33% и на тежко затлъстяване със 130%. Тази положителна връзка между увеличаването на ИТМ и нарастващия риск от ВТЕ предвещава паралелно покачване на честотата на ВТЕ с нарастващите нива на затлъстяване.

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

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

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

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

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

Веенен и сътр. в свое проучване показват, че прогностичните характеристики на БЕ, доказана чрез КТПА, са свързани с ИТМ, като с най-висок риск за БЕ са тези с екстремно затлъстяване. $\text{ИТМ} \geq 40$ влияе върху рецидивите, смъртността и е свързан с неблагоприятна прогноза, въпреки че установените зависимости са без статистическа значимост. Проучването на Веенен и сътр. подчертава важноста на оценката на ИТМ като прогностичен показател при диагностициране и лечение на пациенти с БЕ. Общите

демографски данни на пациентите като ръст и тегло са лесно достъпни, без никакви разходи, и лесно могат да бъдат използвани в ежедневната клинична практика [28].

Различни ИТМ са докладвани при много патологични и физиологични състояния, като сърдечно-съдови и респираторни заболявания, мозъчен инцидент и онкологични заболявания [29]. Нашите констатации показват, че определянето на ИТМ трябва да се включи към моделите с прогностични показатели при пациенти с БЕ. С най-нисък риск за развитие или последващ рецидив на БЕ са пациентите с нормално телесно тегло, а по-висока честота се наблюдава в групата пациенти с обезитет. ИТМ е свързан с деснокамерно обременяване и е важен прогностичен белег за клиничното протичане и изхода от заболяването. Съществуват и други проучвания, които изследват връзката между БЕ и ИТМ и нейната прогностична стойност. При пациентите със затлъстяване се наблюдават нарушения в сърдечната структура и функция, свързани предимно с нейната морфология [176]. Тези промени могат да бъдат предизвикани от повишеното натоварване на дясната камера с последващо увеличение на кръвния обем или директни миокардни увреждания, свързани със затлъстяването [45].

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

Нашата констатация е в потвърждение на тенденцията за увеличение на броя на хоспитализираните пациенти със затлъстяване. В голямо кохортно проучване в Австралия се съобщава за увеличен риск от хоспитализация за широк диапазон от сърдечно-съдови заболявания с нарастването на ИТМ. За БЕ според възрастта и пола относителният риск е 1.39 (95% CI, 1.25-1.55) в сравнение с нормалния ИТМ [115]. Съществуват сложни взаимоотношения между показателите на телесната маса, метаболитната функция и сърдечно-съдовия риск. Вероятно съставът на съсиреците при хора със затлъстяване е различен от този при хора с нормално тегло [57]. Предполага се, че тези съсиреци могат да станат по-устойчиви на фибринолиза, тъй като са с по-високи нива на фибриноген,

съществува полицитемия и други хематологични промени, свързани със затлъстяването [62]. Нашето наблюдение, е че пациентите с по-високи стойности на ИТМ са предразположени към тромбообразуване в главните и сегментните клонове на белодробните артерии, което също би могло да бъде отражение на по-високия тромботичен риск при затлъстяване.

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

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

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

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

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

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

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

В нашето проучване е определена честотата на вродените и придобити тромбофилии в изследвания пакет, като с най-висок процент (43.4%) е мутацията в гена на фактор V Leiden, последван от антифосфолипидния синдром (26.1%) и мутация в гена за метилен-

тетрахидрофолат редуктаза (21.7%). Най-ниска е честотата на мутацията на протромбиновия ген и инхибитора на тъканния плазминогенен активатор (4.4%). При трима от пациентите с тромбофилия (13%) с установена мутация на метилен тетрахидрофолат редуктаза е установена едновременно БЕ и ДВТ, което подкрепя данните за по-голяма честота на развитие на ВТЕ.

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

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

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

Понастоящем белодробната емболия се счита за сериозно и животозастрашаващо състояние, при което ранната диагностика и лечение значително намаляват заболяемостта и смъртността. Ето защо Европейското дружество по кардиология заедно с Европейското респираторно дружество препоръчват компютър-томографската пулмоангиография за диагностициране на остра БЕ, докато Европейската асоциация по нуклеарна медицина препоръчва използването на вентилационна/перфузионна еднофотонна емисионна

компютърна томография (СПЕКТ V/Q). Експертите са категорични, че изследването на D-димер е задължително за изключване на БЕ в случаите с ниска клинична вероятност.

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

В ретроспективно проучване Montecalvo и сътр. анализират диагностичната стойност на V/Q СПЕКТ/КТ, КТПА и резултата от D-димер за всеки един метод поотделно или в комбинация за период от 5 години. Те изследват общо 247 пациенти на средна възраст 58.9 год. (от 34 до 94 г.). Пациентите са изследвани с V/Q СПЕКТ/КТ и КТПА в рамките на 1-7 дни. При сравнение между V/Q СПЕКТ/КТ с КТПА докладваната чувствителност е 85%, съответно 67%, специфичността е 69%, съответно 96% при $p < 0.0001$, а позитивната предиктивна стойност е 54%, респ. 89% при $p < 0.0001$, без значима разлика в точността и негативната предиктивна стойност между двете изследвания. D-димерът показва чувствителност от 67% и специфичност от 9% с отрицателна предиктивна стойност 89%. При сравняването на V/Q СПЕКТ/КТ спрямо комбинацията (V/Q СПЕКТ/КТ и КТПА) чувствителността се повишава от 0.84 на 0.96, ($p = 0.03$), но без значима разлика в специфичността, точността, негативната предиктивна стойност и позитивната предиктивна стойност. При сравнението между КТПА спрямо комбинацията (V/Q СПЕКТ/КТ и КТПА) чувствителността е 0.65 срещу 0.95 ($p = 0.001$) и специфичността е 0.96 срещу 0.71 ($p < 0.002$). Докато чувствителността се подобрява осезаемо няма значителна разлика в точността, негативната предиктивна стойност и позитивната предиктивна стойност [99, 155]. Заключение на Montecalvo и сътр. е, че КТПА, както и V/Q СПЕКТ/КТ са двата основни метода за диагностициране на БЕ. При пациенти с високо клинично съмнение V/Q СПЕКТ/КТ е силно чувствителен, докато КТПА демонстрира висока специфичност. По-голямата част от фалшивоотрицателните резултати от КТПА се дължат на лоша болусна инжекция или движение на пациента. При V/Q СПЕКТ/КТ фалшивоотрицателните резултати са вследствие на заболяване на белодробния паренхим. Ето защо при недиагностичен резултат от СПЕКТ/КТ се препоръчват комбинирани изследвания с двата метода [155].

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

Подобно проучване е направено и от Lu и сътр., за да се оцени дали томографското изобразяване подобрява диагностичната точност на процедурата СПЕКТ. Те сравняват перфузионните СПЕКТ с вентилационно-перфузионна сцинтиграфия при пациенти с висок риск за БЕ. Участниците в проучването са били подложени както на перфузионна СПЕКТ/КТ, така и на планарна вентилационно-перфузионна сцинтиграфия. Всички сканирания са прегледани ретроспективно от четирима независими експерти. Планарните сканирания са разчетени според критериите на проспективното изследване за белодробна емболия (PIOPED) II и проспективно изследване за белодробна емболия (PISA-PED). При перфузионната СПЕКТ/КТ всеки клиновиден периферен дефект в перфузията, заемащ 50%

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

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

Според Gutte и сътр. при самостоятелното използване на V/Q СПЕКТ, от 81 случая 4 са неубедителни, което води до недиагностична стойност от 5%. За перфузионния СПЕКТ с ниска доза КТ недиагностичната честота е 17%. За изследванията КТПА, белодробната ангиография и V/Q СПЕКТ в комбинация с ниска доза КТ авторите не са установили недиагностични резултати, т.е. диагностичната стойност е 100% [99]. Докладваната от тях чувствителност и специфичност за V/Q СПЕКТ са съответно 97% и 88%. При добавяне на нискодозова КТ чувствителността се запазва 97%, но специфичността се увеличава до 100%. Те съобщават за чувствителност на КТПА 68% и 100% специфичност. Перфузионната СПЕКТ/КТ според Gutte и сътр. има чувствителност 93% и специфичност

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

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

Ling и сътр. извършват V/Q СПЕКТ/КТ на 106 пациенти с цел определяне на диагностичната стойност на хибридният метод спрямо КТПА за БЕ, включващ 6-месечно проследяване. КТПА е използвана само при няколко пациенти с нормални резултати от V/Q, но с високо клинично подозрение [140]. БЕ е диагностицирана при 26% от пациентите, като 2% от тях са с фалшивоотрицателен резултат от V/Q СПЕКТ/КТ. Отрицателната прогностична стойност на V/Q СПЕКТ е 97%. От нискодозовата КТ са открити аномалии, корелиращи с резултатите от V/Q СПЕКТ, предполагащи алтернативни диагнози в случаите, когато не е намерена БЕ. При 41% от случаите нискодозовата КТ е открила нарушения, докато при 27% от всички изследвани е показала други патологични промени, които биха могли да обяснят симптомите, като например пневмония, белодробен оток или ОРДС, съответстващи на КТПА. Извършването на нискодозова КТ позволява корекция на данните от СПЕКТ [47].

Броят на директните сравнения между V/Q СПЕКТ и КТПА са ограничени [99, 150]. Съответствието между двата метода е 95% [150]. СПЕКТ е с по-висока чувствителност,

докато КТПА има по-висока специфичност, а точността е еднакво висока за двата метода [99, 189]. Комбинацията от V/Q SPECT с нискодозова КТ може да бъде дори по-точна от V/Q SPECT или КТПА, но за доказването на това твърдение са необходими повече изследвания.

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

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

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

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

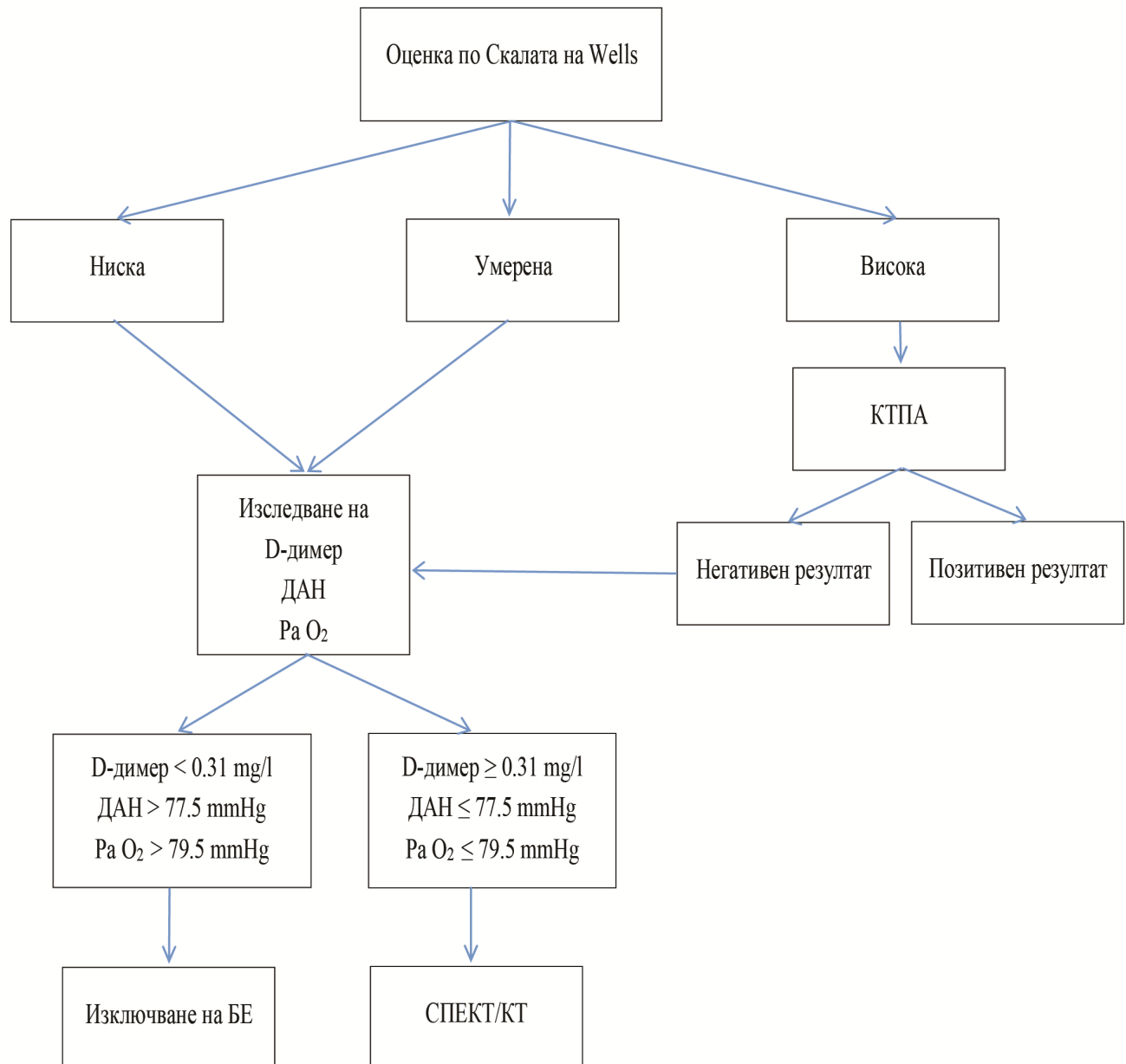
СПЕКТ в комбинация с нискодозова КТ може лесно да бъде прилагана като рутинен метод. Обездвижването по време на изследването продължава 20 минути и се понася добре дори от тежко болни пациенти. Докладваната честота на нежеланите реакции е 5.6% и включва дискомфорт, краткотрайно затруднено дишане или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

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

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

7. МОДЕЛ

Схема на диагностичен алгоритъм



8. ИЗВОДИ

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

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

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

4. При ПН над 36.5 mm Hg, ДАН под 77.5 mm Hg и/или РаО₂ под 79.5 mm Hg съществува висока вероятност за БЕ.

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

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

9. ПРИНОСИ

НАУЧНОТЕОРЕТИЧНИ ПРИНОСИ:

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

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

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

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

НАУЧНОПРИЛОЖНИ ПРИНОСИ:

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

2. Определена е ролята на тромбофилиите в развитието на БЕ, като са определени най-честите мутации в изследваната популация. Това са мутация в гена на фактор V Leiden, антифосфолипидният синдром и мутация в гена за метилентетрахидрофолат редуктаза.

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

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

10. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. ПУБЛИКАЦИИ

1. С. Найденска, Д. Петрова, О. Георгиев, В. Пенчева, М. Гарчева, Д. Златарева. Образни методи за диагноза на БТЕ. Торакална медицина, 2014; том VI, брой 3, 22-30.
2. С. Найденска, Д. Петрова, О. Георгиев, В. Пенчева, Е. Смилкова, П. Шошков. Метод на избор в диагностиката на белодробната емболия – КТ – пулмоангиография или СПЕКТ/КТ. Торакална медицина, 2016; том VIII, брой 3, 46-57.
3. S. Naydenska, K. Grudkov, D. Petrova, D. Zlatareva, R. Bilyukov, D. Krasimirova, V. Pencheva. Diagnostic value of hybrid perfusion SPECT/CT and CTPA for detection of pulmonary embolism. Biotechnology and biotechnological equipment, 2023, vol 37, No 1, 34-41.

II. НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ НА КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ

1. Д. Златарева, С. Найденска, Д. Петрова, К. Карамфилов, П. Георева. Белодробна тромбемболия: находки при 64-многосрезова компютъртомографска пулмоангиография. Международна конференция на мадите учени – СУБ Пловдив, 2015 - постер.
2. С. Найденска, К. Грудков, Д. Златарева, П. Билюков, Д. Милетиева, В. Пенчева. Диагностична стойност на перфузионната СПЕКТ/КТ и мултидетекторна компютър томографска белодробна ангиография за диагностициране на белодробна емболия. Национален конгрес БДББ, Златни пясъци, 2022.
3. S. Naydenska, D. Zlatareva, B. Stancheva, E. Smilkova, R. Bilyukov, V. Pencheva, D. Miletieva, T. Mondeshki, D. Petrova, O. Georgiev. Diagnostic value of perfusion lung scintigraphy in SPAECT/CT and computed tomography pulmonary angiography for detection of pulmonary embolism. ERS Annual Congress, Milan, Italy, 09-13 Sept 2017; Eur. Resp. Jour. Sept. 2017, Vol.50, Suppl.61, 2123.

11. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

- 1) Александров В. Пулмонална хипертония в анестезиологичната практика. София, Атлантида, 2001.
- 2) Белодробна хипертония и белодробен тромбемболизъм. Под ред. на Зл. Янкова и Иво Петров, София, ЦМБ – МУ, 2022.
- 3) Българско национално дружество по белодробни болести, Българско национално дружество по кардиология. Консенсус на българската работна група „Диагноза и лечение на белодробен тромбоемболизъм“, 2005.
- 4) Велчев В, Маждраков Г, Костов Е и сътр. Забравената хипертония: Комплексна оценка на болни с белодробна артериална хипертония. MEDINFO, 2008, 8(1), 24-26.
- 5) Велчев В, Цветков Х. Остра белодробна емболия през погледа на интервенционалния кардиолог. Диагностични и лечебни алгоритми. Наука пулмология, 2007, 2(3) 115-118.
- 6) Викентиева, Е., Д. Петрова, О. Георгиев, М. Балева, И. Кременски, А. Савов, Д. Османлиев, А. Носиков, А. Младенова. Значение на някои предразполагащи генетични рискови фактори в развитието на венозния тромбоемболизъм. Медицинска мисъл, 2006.
- 7) Георгиева Ж. и сътр. Биомаркери при сърдечно-съдови заболявания. От патогенезата до прогнозата, 2016.
- 8) Димитрова Е. и сътр. Дългосрочна преживяемост при пациенти с белодробна артериална хипертония на фона на специфична терапия – опитът на клиника по кардиология към УМБАЛ „Света Анна“ – София. Българска кардиология, 2015, 21(4), 42-46.
- 9) Елефтерова-Флорова, Е. Тромбофилия – клинични, имунологични и генетични проучвания. Дисертация за присъждане на ОНС “доктор”. МУ – София, 2011.
- 10) Келчев А. Хирургична белодробна тромбектомия, като метод на лечение при остър белодробен тромбемболизъм. Дисертация за присъждане на ОНС „доктор“. 2022.

- 11) Николов, К., Р. Рашков, Зл. Коларов, Зл. Янкова, Д. Петрова, М. Балева, Б. Бояновски, Ч. Дикова, Ж. Карагьозова, Пл. Яковлиев. Антифосфолипиден синдром – значение на определянето на антителата срещу фосфолипиди. Медицински преглед, 2003,39, № 1,32-36.
- 12) Стоева, Н. Клинико-епидемиологични характеристики на белодробната емболия в зависимост от тромботичния товар. Дисертация ОНС Доктор, София 2015.
- 13) Abdollahi M, M. Cushman, F.R. Rosendaal Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. Thromb Haemost. 2003, 89, 493–498.
- 14) Adam, SS., NS. Key, CS. Greenberg. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. Blood, 2009, 113, 13, 2878–2887.
- 15) Ageno W, C. Becattini, T. Brighton, R. Selby, P.W. Kamphuisen. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. Circulation. 2008, 117, 93–102.
- 16) Ageno W, S. Haas., J.I. Weitz, et al; GARFIELD-VTE Investigators. Characteristics and management of patients with venous thromboembolism: the GARFIELD-VTE Registry. Thromb Haemost. 2019, 119, 2, 319-327.
- 17) American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. Ann Emerg Med. 2003; 41:257–70.
- 18) Anderson DR, SR. Kahn, M.A. Rodger, M.J. Kovacs, T. Morris, A. Hirsch, E. Lang, I. Stiell, G. Kovacs, J. Dreyer, C. Dennie, Y. Cartier, D. Barnes, E. Burton, S. Pleasance, C. Skedgel, K. O'Rourke, P.S. Wells. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. J.A.M.A., 2007, 298, 23, 2743–2753.
- 19) Bailey, EA., D.L. Bailey, P.J. Roach. V/Q imaging in 2010: a quick start guide. Semin. Nucl. Med., 2010, 40, 408-414.
- 20) Bajc, M, B Jonson. Ventilation/Perfusion SPECT for Diagnosis of Pulmonary Embolism and other diseases. Int. J. Mol. Imaging, 2011.
- 21) Bajc, M, B. Olsson, J. Palmer, B. Jonson. Ventilation/ Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. J. Intern. Med., 2008, 264, 4, 379–387.

- 22) Bajc, M, C.G. Olsson, B. Olsson, J. Palmer, B. Jonson. Diagnostic evaluation of planar and tomographic ventilation/perfusion lung images in patients with suspected pulmonary emboli. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*, 2004, 24, 249–256.
- 23) Bajc, M., C.-G. Olsson, J. Palmer, B. Jonson. Quantitative ventilation/perfusion SPECT (QV/PSPECT): a primary method for diagnosis of pulmonary embolism, in *Nucl. Med. Ann.*, 2004, 173–186.
- 24) Bajc, M., J. B. Neilly, M. Miniati, C. Schuemichen, M. Meignan, B. Jonson. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 36, 8, 1356–1370.
- 25) Bajc, M., J.B. Neilly, M. Miniati, C. Schuemichen, M. Meignan, B. Jonsons. EANM guidelines for ventilation/perfusion cintigraphy: Part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/P (SPECT) and MDCT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 36, 1528–1538.
- 26) Barrett, B.J., P.S. Parfrey. Clinical practice: preventing nephropathy induced by contrast medium. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 379–386.
- 27) Bauld DL, Kovacs MJ. Dalteparin in emergency patients to prevent admission prior to investigation for venous thromboembolism. *Am J Emerg Med*. 1999; 17:11-5.
- 28) Beenen L.F.M., L.J.J. Scheres, J. Stoker, S. Middeldorp. Prognostic characteristics and body mass index in patients with pulmonary embolism: does size matter? *ERJ Open Res* 2019.
- 29) Beenen L.F.M., P.M.M. Bossuyt, J. Stoker, et al. Prognostic value of cardiovascular parameters in computed tomography pulmonary angiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018.
- 30) Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation–perfusion radionuclide lung scanning. *AJR*. 2000; 174:1041–1047.
- 31) Boka K., M.S, R. Daniel, M.D. Ouellette, M.D. Annie Harrington, M.D. Nader Kamangar, P. Rylan, M.D. Byrd. Pulmonary embolism clinical scoring systems *Am. J. Med.*, 2018; 113, 269-75.

- 32) Borch K.H., S.K. Braekkan, E.B. Mathiesen, I. Njolstad, T. Wilsgaard, J. Stormer, et al. Anthropometric measures of obesity and risk of venous thromboembolism: The Tromso study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010, 30, 121–127.
- 33) Borch K.H., S.K. Braekkan, E.B. Mathiesen, I. Njolstad, T. Wilsgaard, J. Stormer, et al. Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: The Tromso study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009, 7, 739–745.
- 34) Bounameaux, H., A. Perrier, M. Righini. Diagnosis of venous thromboembolism: an update. *Vasc. Med.*, 2010, 15, 5, 399-406.
- 35) Bounameaux, H., P. de Moerloose, A. Perrier, G. Reber. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb. Haemost.*, 1994, 71, 1–6.
- 36) Bova, C., F. Greco, G. Misuraca, O. Serafini, F. Crocco, A. Greco, A. Noto. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.*, 2003, 21, 3, 180–183.
- 37) Brenner, D.J., E.J. Hall. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 22, 2277–2284.
- 38) British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*, 2003, 58, 470-83л
- 39) Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem*. 2003; 49:1846–53.
- 40) Carrier, M., M. Righini, P.S. Wells, A. Perrier, D.R. Anderson, M.A. Rodger, S. Pleasance, G. Le Gal. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J. Thromb. Haemost.*, 2010, 8, 8, 1716–1722.
- 41) Carrier, M., M. Righini, R.K. Djurabi, M.V. Huisman, A. Perrier, P.S. Wells, M. Rodger, W.A. Willemin, G. Le Gal. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb. Haemost.*, 2009, 101, 5, 886–892.

- 42) Casazza, F., A. Bongarzone, A. Capozzi, O. Agostoni. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur. J. Echocardiogr.*, 2005, 6, 1, 11–14.
- 43) Ceriani, E., C. Combescure, G. Le Gal, M. Nendaz, T. Perneger, H. Bounameaux, A. Perrier, M. Righini. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2010, 8, 5, 957–970.
- 44) Cervera R., J.C. Piette, J. Font, M.A. Khamashta, Y. Shoenfeld, M.T. Camps, S. Jacobsen, G. Lakos, A. Tincani, I. Kontopoulou-Griva, M. Galeazzi, P.L. Meroni, R.H. Derksen, F. Groot, E. Gromnica-Ihle, M. Baleva, S. Bombardieri, F. Houssiau, J.C. Gris, I. Quere, E. Hashulla, C. Vasconcelos, B. Roch, A. Fernandez-Nebro, M.C. Boffa, G.R.V. Hughes, M. Ingelmo, Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 1019-27.
- 45) Chahal H., R.L. McClelland, H. Tandri, et al. Obesity and right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle study. *Chest* 2012, 141, 388–395.
- 46) Chandra, S., P.K. Sarkar, D. Chandra, N.E. Ginsberg, R.I. Cohen. Finding an alternative diagnosis does not justify increased use of CT-pulmonary angiography. *BMC Pulm. Med.*, 2013, 13:9.
- 47) Coche E, Verschuren F, Keyeux A, Goffette P, Goncette L, Hainaut P, et al. Diagnosis of acute pulmonary embolism in outpatients: comparison of thin-collimation multi-detector row spiral CT and planar ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*. 2003;229(3):757–65.
- 48) Cohen, A.T., G. Agnelli, F.A. Anderson, J.I. Arcelus, D. Bergqvist, J.G. Brecht, I.A. Greer, J.A. Heit, J.L. Hutchinson, A.K. Kakkar, D. Mottier, E. Oger, M.M. Samama, M. Spannagl. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.*, 2007, 98, 4, 756–764.
- 49) Collart, J.P., V. Roelants, D. Vanpee, M. Lacrosse, J.P. Trigaux, L. Delaunois, J.B. Gillet, P. De Coster, T.V. Borghet. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl. Med. Commun.*, 2002, 23, 1107–1113.

- 50) Coon W.W., F.A. Collier. Some epidemiologic considerations of thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet.* 1959, 109, 487–501.
- 51) Crowther, M.A., J.G. Kelton. Congenital Thrombophilic States Associated with Venous Thrombosis: A Quantitative Overview and Proposed Classification System. *Ann. Intern. Med.*, 2003, 128-134.
- 52) Czernichow S., A.P. Kengne, E. Stamatakis, M. Hamer, G.D. Batty. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: Which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: Evidence from an individual-participant meta-analysis of 82,864 participants from nine cohort studies. *Obesity Reviews.* 2011, 12, 680–687.
- 53) Dahlback B., B. Hildebrand. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1994, 91, 1396-400.
- 54) David, A. Lane Grant, P.J. Grant. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*, 2000, 95, 5, 1517-1532.
- 55) de Groot MR, van Marwijk Kooy M, Pouwels JG, Engelage AH, Kuipers BF, Buller HR. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnostic work-up for pulmonary embolism: a management study. *Thromb Haemost.* 1999; 82:1588-1592.
- 56) Delbeke, D., R.E. Coleman, M.J. Guiberteau, M.L. Brown, H.D. Royal, B.A. Siegel, D.W. Townsend, L.L. Berland, J.A. Parker, G. Zubal, V. Cronin. Procedure guideline for SPECT/ CT imaging 1.0. *J. Nucl. Med.*, 2006, 47, 1227–1234.
- 57) Delluc A., E. Le Moigne, C. Tromeur, et al. Site of venous thromboembolism and prothrombotic mutations according to body mass index. Results from the EDITH study. *Br J Haematol* 2011, 154, 486–491.
- 58) Douma, R.A., G. Le Gal, M. Sohne, M. Righini, P.W. Kamphuisen, A. Perrier, M.J. Kruip, H. Bounameaux, H.R. Buller, P.M. Roy. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *B.M.J.*, 2010, 340, c1475.
- 59) Douma, R.A., I.C. Mos, P.M. Erkens, T.A. Nizet, M.F. Durian, M.M. Hovens, A.A. van Houten, H.M. Hofstee, F.A. Klok, H. ten Cate, E.F. Ullmann, H.R. Buller, P.W.

- Kamphuisen, M.V. Huisman. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnosticmanagement of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2011, 154, 11, 709–718.
- 60) Douma, R.A., N.S. Gibson, V.E. Gerdes, H.R. Buler, P.S. Wells, A. Perrier A, G. Le Gal. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule of assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168 19, 2131-6.
 - 61) Egeberg, O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*, 1965, 13, 516-30.
 - 62) Egermayer P, G.I Town., J.G Turner, D.C.Heaton, A.L Mee., M.E. Beard Usefulness of D-dimer, blood gas, and respiratory rate measurements for excluding pulmonary embolism, *Thorax*. 1998, 53:830-834.
 - 63) Eichinger S., G. Hron, C. Bialonczyk, M. Hirschl, E. Minar, O. Wagner, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Archives of Internal Medicine*. 2008, 168, 1678–1683.
 - 64) Eikelboom J.W., J.I. Weitz. Importance of family history as a risk factor for venous thromboembolism. *Circulation*. 2011, 124, 996–997.
 - 65) Elagizi A., S. Kachur, C.J. Lavie, et al. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018, 61, 2, 142-150.
 - 66) Elhendy, A., J.J. Bax, D. Poldermans. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 2002, 43, 12, 1634-46.
 - 67) Elias, A., D. Colombier, G. Victor, M. Elias, C. Arnaud, H. Juchet, J.L. Ducasse, A. Didier, C. Colin, H. Rousseau, F. Nguyen, F. Joffre. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.*, 2004, 91, 1, 187–195.
 - 68) Elliott, C.G., S.Z. Goldhaber, L. Visani, M. DeRosa. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*, 2000, 118, 1, 33–38.
 - 69) Emmerich J., F.R. Rosendaal, M. Cattaneo, M. Margaglione, V. De Stefano, T. Cumming, A. Arruda, A. Hillarp, J. L. Reny. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism—pooled analysis of 8 case-control

studies including 2310 cases and 3204 controls. Study group for pooled-analysis in venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001, 86, 809–816.

- 70) ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), 2019.
- 71) Fang Y, Thomas W, Albert D, Inappropriate use of D-dimer assay and pulmonary CT angiography in the evaluation of suspected acute pulmonary embolism, *Am. J. Med. Qual.* 27 (1) (2012) 74–79.
- 72) Farrell, C., M. Jones, F. Girvin, G. Ritchie, J.T. Murchison. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin. Radiol.*, 2010, 65, 1, 1–5.
- 73) Farvetto, G., P. Stritoni. Pulmonary embolism: diagnostic algorithms. *Ital. Heart J.*, 2005, 6, 10, 799-804.
- 74) Ferrari, E., M. Benhamou, F. Berthier, M. Baudouy. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005, 127, 3, 1051–1053.
- 75) Fesmire, F.M., M.D. Brown, J.A. Espinosa, R.D. Shih, S.M. Silvers, S.J. Wolf, W.W. Decker. “Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department with Suspected Pulmonary Embolism”. *Annals of Emergency Medicine*, 2011, 57, 6, 628– 652.
- 76) Finkelstein E.A., O.A. Khavjou, H. Thompson, J.G. Trogon, L. Pan, B. Sherry, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *American Journal of Preventive Medicine*. 2012, 42, 563–570.
- 77) Flohr, T., M. Prokop, C. Becker, U.J. Shoeph, A.F. Kopp, R.D. White, S. Schaller, B. Ohnesorge. A retrospectively ECG-gated multislice spiral CT scan and reconstruction technique with suppression of heart pulsation artifacts for cardio-thoracic imaging with extended volume coverage. *Eur. Radiol.* 2002, 12, 1497–1503.
- 78) Florence P, Sophie M, Guy M et al. Diagnostic value of D - dimer in patients with suspected pulmonary embolism: results from a multicentre outcome study, *Thromb. Res.* 120 (2007) 195–200.

- 79) Freeman, L.M. Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. *J. Nucl. Med.*, 2008, 49, 5–8.
- 80) Garg K., C.H. Welsh, A.J. Feyerabend, S.W. Subber, P.D. Russ, R.J. Johnston, J.D. Durham, D.A. Lynch. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion scanning—correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. *Radiology*, 1998, 208, 201-208.
- 81) Geersing G.J., P.M. Erkens, W.A. Lucassen, H.R. Buller, H.T. Cate, A.W. Hoes, K.G. Moons, M.H. Prins, R. Oudega, H.C. van Weert, H.E. Stoffers. Safe exclusion of embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *B.M.J.*, 2012, 345: e6564.
- 82) Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b2990.
- 83) Geibel, A., M. Zehender, W. Kasper, M. Olschewski, C. Klima, S.V. Konstantinides. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.*, 2005, 25, 5, 843–848.
- 84) Genyan Y., C. De Staercke, W. Craig Hooper. The effects of obesity on venous thromboembolism: A review. *J Prev Med.* 2012, 2, 4, 499-509.
- 85) Ghaye, B., D. Szapiro, I. Mastora, V. Delannoy, A. Duhamel, J. Remy, M. Remy-Jardin. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*, 2001, 219, 629–636.
- 86) Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR; Christopher Study Investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99:229Nº234.
- 87) Giuntini C., G. Di Ricco, C. Marini, E. Melillo, A. Palla. Pulmonary embolism: Epidemiology. *Chest.* 1995, 107, 3S–9S.
- 88) Goldbach A, Ramakrishnanand K, Dadparvar S. Comparison SPECT/CT Perfusion/Ventilation Lung Scan to CTPA and to D-dimer Studies in Evaluation of Patients with Acute Pulmonary Embolism: 5 years experience. *Journal of Nuclear Medicine* 2018,59(1):1565.

- 89) Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2012, 25, 235–242.
- 90) Goldhaber S.Z., D.D. Savage, R.J. Garrison, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med*. 1983, 74, 1023–1028.
- 91) Goldhaber S.Z., F. Grodstein, M.J. Stampfer, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997, 277, 642–645.
- 92) Goodman, L.R., P.D. Stein, F. Matta, H.D. Sostman, T.W. Wakefield, P.K. Woodard, R. Hull, D.F. Yankelevitz, A. Beemath. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *Am. J. Roentgenol.*, 2007, 189, 5, 1071–1076.
- 93) Gradinscak DJ, Roach P, Schembri GP. Can CT coregistration improve the accuracy of segmental localisation on V/Q SPECT? [abstract]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(suppl):S463.
- 94) Gregson J., S. Kaptoge, T. Bolton, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism. *JAMA Cardiol*. 2019, 4, 2, 163-173.
- 95) Griffin, J.H., B. Evatt, T. S. Zimmerman, A.J. Kleiss, C. Wideman. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J. Clin. Invest*, 1981, 68, 1370-3.
- 96) Grifoni, S., I. Olivotto, P. Cecchini, F. Pieralli, A. Camaiti, G. Santoro, A. Conti, G. Agnelli, G. Berni. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*, 2000, 101, 24, 2817–2822.
- 97) Gruden, J.F., S. Ouanounou, S. Tigges, S.D. Norris, T.S. Klausner. Incremental benefit of maximum-intensity- projection images on observer detection of small pulmonary nodules revealed by multidetector CT. *Am. J. Roentgenol.*, 2002, 179, 149–157.
- 98) Gutte, H., J. Mortensen, C.V. Jensen, P. von der Recke, C.L. Petersen, U.S. Kristoffersen, A. Kjaer. Comparison of V/Q SPECT and planar V/Q lung scintigraphy in diagnosing acute pulmonary embolism. *Nucl. Med. Commun.*, 2010, 31, 1, 82-86.
- 99) Gutte, J., J. Mortensen, C. V. Jensen, C.B. Johnbeck, P. von der Recke, C.L. Petersen, J. Kjaergaard, U.S. Kristoffersen, A. Kjaer. Detection of pulmonary embolism with

- combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J. Nucl. Med.*, 2009, 50, 12, 1987–1992.
- 100)** Hagan K.A, L.B. Harrington, J. Kim, et al. Adiposity throughout the life course and risk of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2018, 172, 67-73.
 - 101)** Hall, W.B., S.G. Truitt, L.P. Scheunemann, S.A. Shah, M.P. Rivera, L.A. Parker, S.S. Carson. The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.*, 2009, 169, 1961–1965.
 - 102)** Hampton, A.O., B. L. Castleman. Correlation of postmortem chest teleroentgenograms with autopsy findings with special reference to pulmonary embolism and infarction. *Am. J. Roentgenol.*, 1940, 43, 505.
 - 103)** Han, D., K.S. Lee, T. Franquet al. Thrombotic and nonthrombotic pumonary arterial embolism. Spectrum of imaging findings *Radiographics*, 2003, 23, 1521-1539.
 - 104)** Hardziyenka M., M.E. Campian, H.J. Reesink, S. Surie, B.J. Bouma, M. Groenink, et al. Right ventricular failure following chronic pressure overload is associated with reduction in left ventricular mass evidence for atrophic remodeling. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011, 57, 921–928.
 - 105)** Heit, J.A., Cohen AT, Anderson FJ. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood*, 2005, 106-11.
 - 106)** Herald, P., P. Roach, G.P. Schembri. Does the addition of low dose CT improve diagnostic accuracy of V/Q SPECT scintigraphy? *J. Nucl. Med.*, 2008, 49, 91.
 - 107)** Hu, H., H.D. He, W.D. Foley, S.H. Fox. Four multidetector-row helical CT: image quality and volume coverage speed. *Radiology*, 2000, 215, 55–62.
 - 108)** Huet Y., F. Lemaire, C. Brun-Buisson et al. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest.* 1985, 88(06):829-836.
 - 109)** Hughes, G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br. Med. J.* 1983, 1088-1089.
 - 110)** Hurwitz, L.M., T.T. Yoshizumi, P.C. Goodman, R.C. Nelson, G. Toncheva, G.B. Nguyen, C. Lowry, C. Anderson-Evans. Radiation dose savings for adult pulmonary embolus 64-

- MDCT using bismuth breast shields, lower peak kilovoltage, and automatic tube current modulation. *Am. J. Roentgenol.*, 2009, 192, 244–253.
- 111) ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (addendum 2 to ICRP publication 53). *Ann. ICRP*, 1998, 28:1–126.
 - 112) International commission on radiological protection. ICRP publication 87: managing patient dose in computed tomography. *Ann. ICRP*, 2000, 30, 7-45.
 - 113) James, A. Deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146, 204-10.
 - 114) Jones, S.E, C. Wittram. The indeterminate CT pulmonary angiogram: imaging characteristics and patient clinical outcome. *Radiology*, 2005, 237, 329–337.
 - 115) Joshy G., R. J. Korda, J. Attia, et al. Body mass index and incident hospitalisation for cardiovascular disease in 158 546 participants from the 45 and Up study. *Int J Obes (Lond)* 2014, 38, 848–856.
 - 116) Junjun, L., W.Pei, Y.Ying, S. Kui. Prognosis and risk factors in older patients with lung cancer and pulmonary embolism: a propensity score matching analysis. *Scientific reports*. 2020, 10:1272.
 - 117) Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA Jr, Moore CL, Richman PB, Plewa MC, Nordenholtz KE, Smithline HA, Beam DM, Brown MD, Kline JA. Potential impact of adjusting the threshold of the quantitative D – dimer based on pretest probability of acute pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2009;16(4):325-332.
 - 118) Kabrhel C, Matts C, McNamara M, Katz J, Ptak T. A highly sensitive ELISA D-dimer increases testing but not diagnosis of pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2006; 13:519–24.
 - 119) Kabrhel C. Outcomes of high pretest probability patients undergoing D-dimer testing for pulmonary embolism: a pilot study. *J Emerg Med*. 2008; 35:373–7.
 - 120) Kabrhel, C., D. Mark Courtney, C.A. Camargo, M.C. Plewa, K.E. Nordenholz, C.L. Moore, P.B. Richman, H.A. Smithline, D.M. Beam, J.A. Kline. Factors Associated with Positive D-dimer Results in Patients Evaluated for Pulmonary Embolism. *Acad. Emerg. Med.*, 2010, 17, 6, 589–597.
 - 121) Kahn S.R. The post thrombotic syndrome. *Thrombosis Research*. 2011, 127, S89–S92.

- 122) Kahn SR. Frequency and determinants of the postthrombotic syndrome after venous thromboembolism. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2006; 12:299–303.
- 123) Kearon C., Diagnosis of pulmonary embolism, *Can Med Assoc* 168 (2) (2003) 183–194.
- 124) Kearon, C., E.A. Akl. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*, 2014, 123, 12, 1794–1801.
- 125) Kearon, C., J.S. Ginsberg, J. Hirsh. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.*, 1998, 129, 12, 1044–1049.
- 126) Keller K, Tesche C., Gerhold-Ay A., Nickels S., Klok F.A., Rappold L., Hasenfub G, Dellas C., Konstantides S., Lankeit M. Quality of life and functional limitations after pulmonary embolism and its prognostic relevance. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2019
- 127) Kim N.H., I.M. Lang. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2012, 21, 27-31.
- 128) Klok, F.A., I.C. Mos, M. Nijkeuter, M. Righini, A. Perrier, G. Le Gal, M.V. Huisman. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168, 19, 2131-6.
- 129) Klok, F.A., K.W. van Kralingen, A.P. van Dijk, F.H. Heyning, H.W. Vliegen, A.A. Kaptein, M.V. Huisman. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest*, 2010, 138, 6, 1432-1440.
- 130) Krivec, B., G. Voga, I. Zuran, R. Skale, R. Pareznik, M. Podbregar, M. Noc. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophagealechocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest*, 1997, 112, 5, 1310–1316.
- 131) Kruip MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, van der Heel C, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination whit D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism a prospective management study. *Arch Intern Med*. 2002;162(14):1631-1635.

- 132) Kucher, N., C.M. Luder, T. Dornhofer, S. Windecker, B. Meier, O.M. Hess. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, 4, 366–376.
- 133) Kurzyna, M., A. Torbicki, P. Pruszczyk, B. Burakowska, A. Fijałkowska, J. Kober, K. Oniszh, P. Kuca, W. Tomkowski, J. Burakowski, L. Wawrzynska. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 90, 5, 507–511.
- 134) Kyrle, P.A., S. Eichinger. New diagnostic strategies for pulmonary embolism. *Lancet*, 2008, 371, 1312–1315.
- 135) Le Gal, G., M. Righini, O. Sanchez, P.M. Roy, M. Baba-Ahmed, A. Perrier, H. Bounameaux. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb. Haemost.*, 2006, 95, 6, 963–966.
- 136) Le Gal, G., M. Righini, P.M. Roy, O. Sanchez, D. Aujesky, H. Bounameaux, A. Perrier. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann. Intern. Med.*, 2006, 144, 3, 165–171.
- 137) Leblanc, M., F. Leveillee, E. Turcotte. Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using 99mTc-Technegas. *Nucl. Med. Commun.*, 2007, 28, 8, 667–672.
- 138) Leblanc, M., N. Paul. V/Q SPECT and computed tomographic pulmonary angiography. *Semin. Nucl. Med.*, 2010, 40, 426–441.
- 139) Lemb, M., H. Pohlabeln. Pulmonary thromboembolism: a retrospective study on the examination of 991 patients by ventilation/ perfusion SPECT using Technegas, *Nuklearmedizin*, 2001, 40, 6, 179–186.
- 140) Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, Loh NK, Ryan GF. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Int Med J.* 2012;42(11):1257–61.
- 141) Linkins LA, Bates SM, Ginsberg JS, Kearon C. Use of different D-dimer levels to exclude venous thromboembolism depending on clinical pretest probability. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:1256–60.

- 142)** Linnemann B., D. Zgouras, M. Schindewolf, J. Schwonberg, M. Jarosch-Preusche, E. Lindhoff-Last. Impact of sex and traditional cardiovascular risk factors on the risk of recurrent venous thromboembolism: Results from the German MAISTHRO registry. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2008, 19, 159–165.
- 143)** Lu Y, Lorenzoni A, Fox JJ, Rademaker J, Els NV, Grewal RK, Strauss HW, Schoder H. Noncontrast perfusion single – photon emission CT/CT scanning: a new test for the expedited, high accuracy diagnosis of acute pulmonary embolism. *Chest* 2014;145(5):1079-1088.
- 144)** Mannucci, P.M., M. Franchini. The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism. *Expert Review of Hematology*, 2014;7(6):757-765.
- 145)** Mansencal, N., D. Attias, V. Caille, J. Desperramons, J. Guiader, M. El Hajjam, P. Lacombe, I. Abi Nasr, F. Jardin, A. Vieillard-Baron, O. Dubourg. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur. Radiol.*, 2011, 21, 2, 240–245.
- 146)** Margaglione M., E. Grandone. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011, 105, 221–231.
- 147)** Mazurek A, Dziuk M, Witkowska-Patena E, Piszczek S, Gizewska A. The Utility of Hybrid SPECT/CT Lung Perfusion Scintigraphy in Pulmonary Embolism Diagnosis. *Respiration* 2015;90(5):393-401.
- 148)** Mc Connel, M.V., S.D. Solomon, M.E. Rayan, P.C. Come, S.Z. Goldhaber, R.T. Lee. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.*, 1996, 78, 469-473.
- 149)** Meignan, M.A. Lung ventilation/perfusion SPECT: the right technique for hard times. *J. Nucl. Med.*, 2002, 43, 5, 648–651.
- 150)** Miles, S., K.M. Rogers, P. Thomas, B. Soans, J. Attia, C. Abel, E. Holt, C.A. D Este, M.J. Hensley. A comparison of single-photon emission CT lung scintigraphy and CT pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*, 2009, 136, 6, 1546-1553.

- 151) Mili F.D., W.C. Hooper, C. Lally, H. Austin. The impact of co-morbid conditions on family history of venous thromboembolism in whites and blacks. *Thrombosis Research*. 2011, 127, 309 – 316.
- 152) Miniati, M., M. Bottai, S. Monti. Comparison of 3 clinical models for predicting the probability of pulmonary embolism. *Medicine*, 2005, 84, 107-14.
- 153) Miniati, M., M. Pistolesi, C. Marini, G. Di Ricco, B. Formichi, R. Prediletto, G. AlleSCia, L. Tonelli, H.D. Sostman, C. Giuntini. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996, 154, 5, 1387–1393.
- 154) Mos, I.G., A.F. Klock, L.J. Kroft, A. de Roos, M.V. Huisman. Imaging tests in the diagnosis of pulmonary embolism. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, 33, 2, 138-143.
- 155) Montecclavo N., A. Goldbach, K. Ramakrishnan, S. Dadparvar. Comparison SPECT/CT Perfusion/Ventilation lung scan to CTPA and to D-dimer Studies in evaluation of patients with acute pulmonary embolism: 5-year experience. *JNM*, 2018, 59, 1565.
- 156) Nejat E.J., A.J. Polotsky, L. Pal. Predictors of chronic disease at midlife and beyond—the health risks of obesity. *Maturitas*. 2010, 65, 106–111.10.
- 157) Ollenberger, G.P., D.F. Worsley. Effect of patient location on the performance of clinical models to predict pulmonary embolism. *Thromb. Res*. 2006, 118, 685-690.
- 158) Olsson, C.G., U. Bitzen, B. Olsson, P. Magnusson, M.S. Carlsson, B. Jonson, M. Bajc. Outpatient tinzaparin therapy in pulmonary embolism quantified with ventilation/perfusion scintigraphy. *Med. Sci. Monit.*, 2006, 12, 2, 9–13.
- 159) Orenstein, B.W. Diagnosing PE - is V/Q imaging a better choice, especially for younger women. *Radiology Today*, 2009, 10, 17, 14.
- 160) Palmer, J., U. Bitzen, B. Jonson, M. Bajc. Comprehensive ventilation/perfusion SPECT. *J. Nucl. Med.*, 2001, 42, 8, 1288–1294.
- 161) Palmowski, K., U. Oltmanns, M. Kreuter, F.M. Mottaghy, M. Palmowski, F.F. Behrendt. Diagnosis of Pulmonary Embolism: Conventional Ventilation/Perfusion SPECT is superior to the combination of perfusion SPECT and Non enhanced CT. *Respiration*, 2014, 88, 291-297.

- 162)** Parker, M.S., E.K. Hui, M.A. Camacho, J.K. Chung, D.W. Broga, N.N. Sethi. Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *Am. J. Roentgenol.*, 2005, 185, 1228–1233.
- 163)** Patrick R., Bensalem B., Sophie B. Referent D-dimer enzyme-linked immunosorbent assay testing is of limited value in the exclusion of thromboembolic disease: result of a practical study in an emergency department, *Am. J. Emerg. Med.* 24 (2006) 313–318.
- 164)** Penaloza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, Roy PM. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2013; 62:117#124 e2.
- 165)** Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis–based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med.* 1996; 156:531-536.
- 166)** Perrier, A., H. Bounameaux. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.*, 1998, 128, 3, 243–245.
- 167)** Perrier, A., M.J. Miron, S. Desmarais, P. de Moerloose, D. Slosman, D. Didier, P.F. Unger, A. Junod, J.V. Patenaude, H. Bounameaux. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 4, 512–516.
- 168)** Perrier, A., P.M. Roy, D. Aujesky, I. Chagnon, N. Howarth, A.L. Gourdier, G. Leftheriotis, G. Barghouth, J. Cornuz, D. Hayoz, H. Bounameaux. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am. J. Med.*, 2004, 116, 5, 291–299.
- 169)** Perrier, A., P.M. Roy, O. Sanchez, G. Le Gal, G. Meyer, A.L. Gourdier, A. Furber, M.P. Revel, N. Howarth, A. Davido, H. Bounameaux. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 17, 1760–1768.

- 170) Perrier, A., S. Desmarais, C. Goehring, P. de Moerloose, A. Morabia, P. F. Unger, D. Slosman, A. Junod, H. Bounameaux. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am. J. Crit. Care Med.* 1997, 156, 492–496.
- 171) Petersson, J., A. Sanchez-Crespo, S.A. Larsson, M. Mure. Physiological imaging of the lung: single-photon-emission computed tomography (SPECT). *J. Appl. Physiol.*, 2007, 102, 468-476.
- 172) Piazza, G., S.Z. Goldhaber. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation*, 2010, 121, 19, 2146–2150.
- 173) Pierre-Justin, G., L.A. Pierard. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int. J. Cardiol.*, 2005, 99, 3, 381–388.
- 174) PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *J.A.M.A.* 1990, 263, 20, 2753–2759.
- 175) Platz, E., A.H. Hassanein, A. Shah, S.Z. Goldhaber, S.D. Solomon. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography*, 2012, 29, 4, 464–470.
- 176) Poirier P., T.D. Giles, G.A. Bray, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26, 968–976.
- 177) Pomp, E.R., A.M. Lenselink, F.R. Rosendaal, C.J. Doggen. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J. Thromb. Haemost.*, 2008, 6, 4, 632–637.
- 178) Poort, S.R., F.R. Rosendal, P.H. Reitzma, R.M. Bertina. 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, 3698-703.
- 179) Popkin B.M., L.S. Adair, S.W. Ng. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition Reviews*. 2012, 70, 3–21.
- 180) Prandoni P., S. Barbar, M. Milan, et al. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: new scenarios and opportunities. *Eur J Intern Med* 2014, 25, 25–30.

- 181) Pritchard, A.M., P.W. Hendrix, M.J. Paidas. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2016, 59(3):487-497.
- 182) Pruszczyk, P., A. Torbicki, A. Kuch-Wocial, M. Szulc, R. Pacho. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*, 2001, 85, 6, 628–634.
- 183) Pruszczyk, P., A. Torbicki, R. Pacho, M. Chlebus, A. Kuch-Wocial, B. Pruszynski, H. Gurba. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest*, 1997, 112, 3, 722–728.
- 184) Pruszczyk, P., S. Goliszek, B. Lichodziejewska, M. Kostrubiec, M. Ciurzynski, K. Kurnicka, O. Dzikowska-Diduch, P. Palczewski, A. Wyzgal. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients with Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2014, 7, 6, 553–560.
- 185) Qanadli, S.D., M.E. Hajjam, B. Mesurolle, O. Barre, F. Bruckert, T. Joseph, F. Mignon, A. Vieillard-Baron, O. Dubourg, P. Lacombe. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-detector row helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*, 2000, 217, 447-455.
- 186) Qaseem, A., V. Snow, P. Barry, E.R. Hornbake, J.E. Rodnick, T. Tobolic, B. Ireland, J. Segal, E. Bass, K.B. Weiss, L. Green, D.K. Owens. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146, 6, 454-8.
- 187) Rajan T, Rajesh K, Kevin J, et al. D-Dimers and efficacy of clinical risk estimation algorithms: sensitivity in evaluation of acute pulmonary embolism, *Am. J. Roentgenol.* 193 (2009) 425–430.
- 188) Rathbun, S.W., T.L. Whitsett, S.K. Vesely, G.E. Raskob. Clinical utility of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism and nondiagnostic lung scans or negative CT findings. *Chest*, 2004, 125, 3, 851–855.
- 189) Reinartz, P., J.E. Wildberger, W. Schaefer, B. Nowak, A.H. Mahnken, U. Buell. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between

V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J. Nucl. Med.*, 2004, 45, 9, 1501–1508.

- 190)** Remy, J., M. Remy-Jardin, D. Artaud, M. Fribourg. Multiplanar and three-dimensional reconstruction techniques in CT: impact on chest diseases. *Eur. Radiol.*, 1998, 8, 335–351.
- 191)** Remy-Jardin, M., I Tillie-Leblond, D. Szapiro, B. Chaye, L. Cotte, I. Mastora, V. Dellannoy, J. Remy. CT angiography of pulmonary embolism in patients with underlying respiratory disease: impact of multislice CT on image quality and negative predictive value. *Eur. Radiol.*, 2002, 12, 1971–1978.
- 192)** Remy-Jardin, M., J. Remy, D. Artaud, F. Deschildre, A. Duhamel. Peripheral pulmonary arteries: optimization of the spiral CT acquisition protocol. *Radiology*, 1997, 204, 157–163.
- 193)** Remy-Jardin, M., J. Remy, F. Deschildre, D. Artaud, J.P. Beregi, C. Hossein-Foucher, X. Marchandise, A. Duhamel. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology*, 1996, 200, 699-706.
- 194)** Remy-Jardin, M., J. Remy, O. Cauvain, L. Petyt, J. Wannebroucq, J.P. Beregi. Diagnosis of central pulmonary embolism with helical CT: role of two-dimensional multiplanar reformations. *Am. J. Roentgenol.*, 1995, 165, 1131–1138.
- 195)** Reynolds P.M., E.T. Van Matre, G.C. Wright, et al; Colorado Pulmonary Outcomes Research Group (CPOR). Evaluation of prophylactic heparin dosage strategies and risk factors for venous thromboembolism in the critically ill patient. *Pharmaco-*
- 196)** Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006; 95:715–9.
- 197)** Righini M, Nendaz M, Le Gal G, Bounameaux H, Perrier A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:1869–77.
- 198)** Righini, M., C. Goehring, H. Bounameaux, A. Perrier. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 2000, 109, 5, 357–361.
- 199)** Righini, M., D. Aujesky, P.M. Roy, J. Cornuz, P. de Moerloose, H. Bounameaux, A. Perrier. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value

inoutpatients with suspected pulmonary embolism. Arch. Intern. Med. 2004, 164, 22, 2483–2487.

- 200)** Righini, M., G. Le Gal, D. Aujesky, P.M. Roy, O. Sanchez, F. Verschuren, O. Rutschmann, M. Nonent, J Cornuz, F. Thys, C.P. Le Manach, M.P. Revel, P.A. Poletti, G. Meyer, D. Mottier, T. Perneger, H. Bounameaux, A. Perrier. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. Lancet, 2008, 371, 9621, 1343–1352.
- 201)** Righini, M., G. Le Gal, D. Aujesky, P.M. Roy, O. Sanchez, F. Verschuren, M. Kossovsky, L. Bressollette, G. Meyer, A. Perrier, H. Bounameaux. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. J. Thromb. Haemost., 2009, 7, 3, 406–412.
- 202)** Righini, M., J. Van Es, P.L. den Exter, P.M. Roy, F. Verschuren, A. Ghuysen, O.T. Rutschmann, O. Sanchez, M. Jaffrelot, A. Trinh-Duc, G. Le Gall, F. Moustafa, A. Principe, A.A. van Houten, M. Ten Wolde, R.A. Douma, G. Hazelaar, P.M. Erkens, K.W. van Kralingen, M.J. Grootenboers, M.F. Durian, Y.W. Cheung, G. Meyer, H. Bounameaux, M.V. Huisman, P.W. Kamphuisen, G. Le Gal. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. J.A.M.A. 2014, 311, 11, 1117–1124.
- 203)** Roach, P.J., D.J. Gradinscak, G.P. Schembri, E.A. Bailey, K.P. Willowson, D.L. Bailey. SPECT/CT in V/Q scanning. Semin. Nucl. Med., 2010, 40, 455–466.
- 204)** Roach, P.J., D.L. Bailey, B.E. Harris. Enhancing lung scintigraphy with singlephoton emission computed tomography. Semin. Nucl. Med., 2008, 38, 441–449.
- 205)** Roach, P.J., G.P. Schembri, D.L. Bailey. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. J. Nucl. Med., 2013, 54, 9, 1588–1596.
- 206)** Robertson, L., O. Wu, P. Langhorne, S. Twaddle, P. Clark, G.D. Lowe, et al. Thrombosis: Risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. British Journal of Haematology., 2006, 132, 2, 171-196.

- 207) Rodger, M.A., E. Maser, I. Stiell, H.E. Howley, P.S. Wells. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2005, 116, 2, 101–107.
- 208) Rodger, M.A., M. Carrier, G.N. Jones, P. Rasuli, F. Raymond, H. Djunaedi, P.S. Wells. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 162, 6, 2105–2108.
- 209) Rogers, M.A., D.A. Levine, N. Blumberg, S.A. Flanders, V. Chopra, K.M. Langa. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*, 2012, 125, 17, 2092–2099.
- 210) Rose, P.S., N.M. Punjabi, D.B. Pearse. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest*, 2002, 121, 3, 806–814.
- 211) Rosendaal, F.R. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors: a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost.*, 1997, 78, 1-6.
- 212) Rosendaal, F.R., C.J. Doggen, A. Zivelin, V.R. Arruda, M. Aiach, D.S. Siscovick, et.al., Geographick distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb. Haemost.*, 1998, 79, 706-8.
- 213) Roy, P.M., I. Colombet, P. Durieux, G. Chatellier, H. Sors, G. Meyer. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *B.M.J.*, 2005, 331, 7511, 259.
- 214) Rudski, L.G., W.W. Lai, J. Afilalo, L. Hua, M.D. Handschumacher, K. Chandrasekaran, S.D. Solomon, E.K. Louie, N.B. Schiller. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2010, 23, 7, 685–713.
- 215) Ruppert A., T. Steinle, M. Lees. Economic burden of venous thromboembolism: A systematic review. *Journal of Medical Economics.* 2011, 14, 65–74.
- 216) Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One* 2015;10:e0128233.

- 217) Santolicandro A., R. Prediletto., E. Fornai. et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(01):336-347.
- 218) Schattner, A. Computed tomographic pulmonary angiography to diagnose acute pulmonary embolism: the good, the bad, and the ugly. *Arch. Intern. Med.*, 2009, 169, 1966–1968.
- 219) Schelbert K.B. Comorbidities of obesity. *Primary Care.* 2009, 36, 271–285.
- 220) Schembri, G.P., A.E. Miller, R. Smart. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin. Nucl. Med.*, 2010, 40, 442-454.
- 221) Schluger N, Henschke C, King T, Russo R, Binkert B, Rackson M, et al. Diagnosis of pulmonary embolism at a large teaching hospital. *J Thorac Imaging.* 1994; 9:180-4.
- 222) Schneider D., D.E. Lilienfeld, W. Im. The epidemiology of pulmonary embolism: Racial contrasts in incidence and in-hospital case fatality. *National Medical Association.* 2006; 98, 1967–1972.
- 223) Schoepf U.J., T. Helmberger, N. Holzknecht, D.S. Kang, R.D. Bruening, S. Aydemir, C.R. Becker, O. Muehling, A. Knez, R. Haberl, M.F. Reiser. Segmental and subsegmental pulmonary arteries: evaluation with electron- beam versus spiral CT. *Radiology*, 2000, 214, 433–439.
- 224) Schoepf, U., P. Castello. CT angiography for Diagnosis of Pulmonary embolism. State of the art. *Radiology*, 2004 329-337.
- 225) Schoepf, U., R. Bruening, H. Konschitzky, C.R. Becker, A. Knez, J. Weber, O. Muehling, P. Herzog, A. Huber, R. Haberl, M.F. Reiser. Pulmonary embolism: comprehensive diagnosis using electron-beam computed tomography for detection of emboli and assessment of pulmonary blood flow. *Radiology*, 2000, 217, 693-700.
- 226) Schoepf, U.J., N. Holzknecht, T.K. Helmberger, A. Crispin, C. Hong, C.R. Becker, M.F. Reiser. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology*, 2002, 222, 483–490.
- 227) Schoepf. U.J., R.D. Bruening, C. Hong, R. Eibel, S. Aydemir, A. Crispin, C. Becker, M.F. Reiser. Multislice helical CT imaging of focal and diffuse lung disease: comprehensive diagnosis with reconstruction of contiguous and high-resolution CT sections from a single thin-collimation scan. *Am. J. Roentgenol.*, 2001, 177, 179–184.

- 228) Schouten, H.J., G.J. Geersing, H.L. Koek, N.P. Zuithoff, K.J. Janssen, R.A. Douma, J.J. van Delden, K.G. Moons, J.B. Reitsma. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *B.M.J.*, 2013, 346, f2492.
- 229) Schrecengost, J.E., R.D. Le Gallo, J.C. Boyd, K.G. Moons, S.L. Gonias, C.E. Rose, D.E. Bruns. "Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism". *Clinical Chemistry*, 2003, 49, 9, 1483–1490.
- 230) Senden, T.J., K.H. Moock, J.F. Gerald, et al. The physical and chemical nature of Tehnegas. *J. Nucl. Med.*, 1997, 38, 1327-1333.
- 231) Severinsen M.T., K. Overvad, S.P. Johnsen, C. Dethlefsen, P.H. Madsen, A. Tjønneland, et al. Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism. *British Journal of Haematology*. 2010, 149, 273–279.
- 232) Severinsen M.T., S.R. Kristensen, S.P. Johnsen, C. Dethlefsen, A. Tjønneland, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: A Danish follow-up study. *Circulation*. 2009, 120, 1850–1857.
- 233) Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhen BF. (2016) Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta – analysis. *J Thromb Thrombolysis*, 41(3):482-92.
- 234) Simmoni, P., P. Prandoni, A. W. Lensing, D. Manfrin, D. Tormene, S. Gavasko et al. Risk for subsequent venous thrombembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood*, 2000, 96, 3329-33.
- 235) Siragusa S, Plasma D-dimer test accuracy can be affected by heparin administration, *Arch. Intern. Med.* 163 (2003) 246.
- 236) Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992; 85:462-8.
- 237) Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004; 140:589–602.

- 238) Stein, P.D., F. Kayali, R.E. Olson. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J. Pediatr.*, 2004, 145, 4, 563–565.
- 239) Stein, P.D., H.D. Sostman, J.E. Dalen, D.L. Bailey, M. Bajc, S.Z. Goldhaber, L.R. Goodman, A. Gottschalk, R.D. Hull, F. Matta, M. Pistolesi, V.F. Tapson, J.G. Weg, P.S. Wells, P.K. Woodard. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2011, 17, 2, 140–149.
- 240) Stein, P.D., J.W. Henry. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*, 1997, 112, 4, 974–979.
- 241) Stein, P.D., L.M. Freeman, H.D. Sostman, L.R. Goodman, P.K. Woodard, D.P. Naidich, A. Gottshalk, D.L. Bailey, F. Matta, A.Y. Yaekoub, C.A. Hales, R.D. Hull, K.V.Jr. Leeper, V.F. Tapson, J.G. Weg. SPECT in acute pulmonary embolism. *J. Nucl. Med.*, 2009, 50, 12, 1999-2007.
- 242) Stein, P.D., S.Z. Goldhaber, J.W. Henry, A.C. Miller. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*, 1996, 109, 1, 78–81.
- 243) Stein, P.D., T.L. Chenevert, S.E. Fowler L.R. Goodman, A. Gottschalk, C.A. Hales, R.D. Hull, K.A. Jablonski, K.V. Jr Leeper, D.P. Naidich, D.J. Sak, H.D. Sostman, V.F. Tapson, J.G. Weg, P.K. Woodard. PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann. Intern. Med.*, 2010, 152, 7, 434-443.
- 244) Stein. P.D., S.E. Fowler, L.R. Goodman, A. Gottschalk, C.A. Hales, R.D. Hull, K. V. Jr. Leeper, J. Jr. Popovich, D.A. Quinn, T.A. Sos, H.D. Sostman, V.F. Tapson, T. W. Wakefield, J. G. Weg, P.K. Woodard. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 22, 2317–2327.
- 245) Stoeva, N., Kirova G., Staneva M., Lekova D., Penev A., Bakalova R. Recognition of unprovoked (idiopathic) pulmonary embolism – Prospective observational study. *Respir med.* 2018, 135, 57-61.

- 246) Strashun, A.M. A reduced role of V/Q scintigraphy in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *J. Nucl. Med.*, 2007, 48, 1405–1407.
- 247) Tapson, V.F. Acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 10, 1037-52.
- 248) Thames, M.D., J.S. Alpert, J.E. Dalen. Syncope in patients with pulmonary embolism. *J.A.M.A.* 1977, 238, 23, 2509–2511.
- 249) Timp, J.F., S.K. Braekkan, H.H. Versteeg, S.C. Cannegieter. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*, 2013, 122, 10, 1712–1723.
- 250) Toney, L.K., D.H. Lewis, M.L. Richardson ML. Ventilation/perfusion scanning for acute pulmonary embolism: effect of direct communication on patient treatment outcomes. *Clin. Nucl. Med.*, 2013, 38, 183–187.
- 251) Torbicki, A., A. Perrier, S. Konstantinides, G. Agnelli, N. Galiè, P. Pruszczyk, F. Bengel, A.J. Brady, D. Ferreira, U. Janssens, W. Klepetko, E. Mayer, M. Remy-Jardin, J.P. Bassand 2008. 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). *European Heart Journal*, 29, 18, 2276–2315.
- 252) Torbicki, A., M. Kurzyna, M. Ciurzynski, P. Pruszczyk, R. Pacho, A. Kuch-Wocial, M. Szulc. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur. Respir. J.*, 1999, 13, 3, 616–621.
- 253) Torbicki, A., N. Galie, A. Covezzoli, E. Rossi, M. De Rosa, S.Z. Goldhaber. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, 12, 2245–2251.
- 254) Tsikouras, P., Deftereou, T., Anthoulaki, X., Bothou A., Chalkidou, A., Christoforidou A., Chatzimichael, E., Gaitatzi, F., Tsirkas, I., Bourazan A.C, Bampageorgaka E., Iatrakis G, Zervoudis S, Rath W., Gelazios G. Thrombophilia and Pregnancy: Diagnosis and Management.
- 255) Turetz M., A.T. Sideris, O.A. Friedman, N. Tripathi, J.M. Horowitz. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary embolism. *Semin Intervent Radiol.* 2018, 35(2):92-98.

- 256) U-King-Im, J.M., S.J. Freeman, T. Boylan, H.K. Cheow. Quality of CT pulmonary angiography for suspected pulmonary embolus in pregnancy. *Eur. Radiol.*, 2008, 18, 2709–2715.
- 257) Uresandi, F, j. Blanquer, F. Conget et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of pulmonary embolism. *Arch. Bronconeumol.* 2004, 40, 580-98.
- 258) Van Beek, EJ, J.A. Reekers, D.A. Batchelor, D.P. Brandjes, H.R. Buller. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur. Radiol.*, 1996, 6, 4, 415–419.
- 259) Van Belle, A., H.R. Buller, M.V. Huisman, P.M. Huisman, K. Kaasjager, P.W. Kamphuisen, M.H. Kramer, M.J. Kruip, J.M. Kwakkel-van, F.W. Leebeek, M. Nijkeuter, M.H. Prins, M. Sohne, L.W. Tick. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *J.A.M.A.*, 2006, 295, 2, 172–179.
- 260) Van Rossum, A.B., P.M. Pattynama, W.M. Mallens, J. Hermans, H.G.M. Heijerman. Can helical CT replace scintigraphy in the diagnostic process in suspected pulmonary embolism? a retrospective-prospective cohort study focusing on total diagnostic yield. *Eur. Radiol.*, 1998, 8, 90-96.
- 261) Vaya A., M.L. Martinez-Triguero, F. Espana, J.A. Todoli, E. Bonet, D. Corella. The metabolic syndrome and its individual components: Its association with venous thromboembolism in a Mediterranean population. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2011, 9, 197–201.
- 262) Vormittag, R., I. Pabinger. Thrombophilia and pregnancy complications. *Hämostaseologie*. 2006;26(1):59-62.
- 263) Vuckovic B.A., S.C. Cannegieter, A. van Hylekama Vlieg, et al. Recurrent venous thrombosis related to overweight and obesity: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost* 2017, 15, 1430–1435.
- 264) Wan, S., D.J. Quinlan, G. Agnelli, J.W. Eikelboom. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*, 2004, 110, 6, 744–749.

- 265) Wang S., J. Ren. Obesity paradox in aging: from prevalence to pathophysiology. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018, 61, 2, 182-189.
- 266) Weinmann, P., J.L. Moretti, M. Brauner. Usefulness of Tomographic Versus Planar Lung Scintigraphy in Suspected Pulmonary Embolism in a Daily practice. *The Open Medical Imaging Journal*, 2008, 49, 1874-3471.
- 267) Wells, P.S, D.R. Anderson, M. Rodger, J.S. Ginsberg, C. Kearon, M. Gent, A.G. Turpie, J. Bormanis, J. Weitz, M. Chamberlain, D. Bowie, D. Barnes, J. Hirsh, 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, 83, 3, 416–420.
- 268) Wells, P.S., D.R. Anderson, M. Rodger, I. Stiell, J.F. Dreyer, D. Barnes, M. Forgie, G. Kovacs, J. Ward, M.J. Kovacs. 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, 135, 2, 98–107.
- 269) Wells, P.S., D.R. Anderson, M. Rodger, M. Forgie, C. Kearon, J. Dreyer, G. Kovacs, M. Mitchell, B. Lewandowski, M.J. Kovacs. “Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis”. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 13, 1227–1235.
- 270) Wells, P.S., J.S. Ginsberg, D.R. Anderson, C. Kearon, M. Gent, A.G. Turpie, J. Bormanis, J. Weitz, M. Chamberlain, D. Bowie, D. Barnes, J. Hirsh. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998, 129, 12, 997–1005.
- 271) Wells, P.S., M. Rodger. Diagnosis of pulmonary embolism: When is imaging needed? *Clin. Chest Med.*, 2003, 24, 13-28.
- 272) White R.H., H. Zhou, S. Murin, D. Harvey Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005, 93, 298–305.
- 273) Wicki, J., T.V. Perneger, A.F. Junod, H. Bounameaux, A. Perrier. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch. Intern. Med.* 2001, 161, 92-7.

- 274) Wildberger, J.E., M.U. Niethammer, E. Klotz, S. Schaller, B.B. Wein, R.W. Gunther. Multi-slice CT for visualization of pulmonary embolism using perfusion weighted color maps. *Rofo: Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen. Bildgeb. Verfahr.*, 2001, 173, 289-294.
- 275) Willowson, K., D.L. Bailey, E.A. Bailey, C. Baldock, P.J. Roach. In vivo validation of quantitative SPECT in the heart. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.*, 2010, 30, 214–219.
- 276) Wolf S.J., T.R. McCubbin, K.M. Feldhaus, J.P. Faragher, D.M. Adcock. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Emerg. Med.* 2004, 44, 5, 503–510.
- 277) Woodard, P.K. Pulmonary arteries must be seen before they can be assessed (editorial). *Radiology*, 1997, 204,11-12.
- 278) Youssf ARI, Ismail MFM, ELGhamry R, Reyad MR. Diagnostic accuracy of D-dimer assay in suspected pulmonary embolism patients. *EJCT*. 2014, 63.411 417.
- 279) Zaki, M., K. Suga, Y. Kawakami, T. Yamashita, K. Shimizu, A. Seto, N. Matsunaga. Preferential location of acute pulmonary thromboembolism induced consolidative opacities: assessment with respiratory gated perfusion SPECT-CT fusion images. *Nucl. Med. Commun.* 2005, 26, 465–474.
- 280) Ziakas, P.D., L.S. Poulou, M. Pavlou, E. Zintzaras. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: A meta-analysis of genetic risk. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2015, 191:106-111.