



Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна

Факултет по медицина

Катедра по вътрешни болести

Учебен сектор по белодробни болести и алергология

**КЛИНИЧНИ И ПРОГНОСТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ
НА ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА ПОСТТРОМБОЕМБОЛИЧНА
ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ (СТЕРН)**

д-р Валентина Димова Димитрова

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна
и научна степен „Доктор по медицина“

Варна, 2018 г.

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна

Факултет по медицина

Катедра по вътрешни болести

Учебен сектор по белодробни болести и алергология

**КЛИНИЧНИ И ПРОГНОСТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ
НА ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА ПОСТТРОМБОЕМБОЛИЧНА
ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ (СТЕРН)**

Д-р Валентина Димова Димитрова

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна
и научна степен „Доктор по медицина“

Научен ръководител: Доц. д-р Диана Петкова, д.м.

Научни консултанти: Доц. д-р Йото Йотов, д.м.

Prof. Rudolf Speich, MD, DSc

Рецензенти: Проф. д-р Красимира Кисьова, д.м.н.

Доц. д-р Явор Иванов, д.м.

Варна, 2018

Дисертационният труд е представен в обем от 129 страници и съдържа 25 таблици и 35 фигури. Литературната справка включва 156 източника, от които 4 на кирилица и 150 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за защита на Катедрен съвет на Катедра „Вътрешни болести“, МУ - Варна с протокол № 3/21.11.2017 год.

Научно жури – външни членове

Проф. д-р Красимира Кисьова, д.м.н., МЦ „Кисьови“ Варна
Доц. д-р Явор Иванов, д.м., Медицински университет - Плевен
Доц. д-р Владимир Ходжев, д.м., Медицински университет - Пловдив

Научно жури – вътрешни членове

Доц. д-р Йордан Радков Димитров, д.м., Медицински университет - Варна
Доц. д-р Диана Петкова Господинова - Вълкова, д.м., Медицински университет – Варна

Защитата на дисертационния труд ще се състои на.....2018 год. отчаса вна открито заседание на Научното жури. Материалите по дисертацията са на разположение в библиотеката на МУ- Варна и на интернет страницата на МУ – Варна (mu-varna.bg)

Съдържание:

Използвани съкращения	5
Въведение.....	7
Цел и задачи.....	8
Материал и методи.....	8
Резултати.....	14
Обсъждане.....	43
Заключение.....	53
Алгоритъм за диагноза и проследяване на пациенти със СТЕРН...57	
Изводи.....	58
Приноси.....	58
Публикации и участия в научни прояви във връзка с дисертационния труд.....	59

Използвани съкращения

АА абсолютна аритмия
АН артериално налягане
АП артерия пулмоналис
АПТТ актуално парциално тромбoplastиново време
АТ акцелерационно време на пулмоналната клапа
АТ III антитромбин III
БЕ белодробен емболизъм
ВТЕ венозен тромбоемболизъм
ДВТ дълбока венозна тромбоза
ДСК дясна сърдечна катетеризация
ДК дясна камера
ДП дясно предсърдие
ЕАЕ Европейска асоциация по ехокардиография
ЕКГ електрокардиограма
ЗД захарен диабет
ИБС исхемична болест на сърцето
ИТМ индекс на телесна маса
КГА кръвно газов анализ
МИ миокарден инфаркт
МСБ мозъчно съдова болест
НМХ нискомолекулярен хепарин
НОАК нови перорални антикоагуланти
ПХ пулмонална хипертония
ПАХ пулмонална артериална хипертония
СА онкологично заболяване
СН сърдечна недостатъчност
СТБ съединително тъканна болест
СТЕРН хронична посттромбоемболична пулмонална хипертония
СТРА компютър томографска пулмоангиография
СЧ сърдечна честота
ТТЕ трансторакална ехокардиография
ФЕО 1 форсиран експираторен обем за 1 секунда
ФИ фракция на изтласкване
ФС фракция на скъсяване
ХБ хипертонична болест
ХОББ хронична обструктивна белодробна болест
ХБН хронична бъбречна недостатъчност
CCI индекс на коморбидностите на Charlson
ERS европейска респираторна асоциация
ESC европейска асоциация на кардиолозите
IVC вена кава инфериор

INR международно нормализирано отношение
mMRC The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
m PAP средно налягане в артерия пулмоналис
PCWP белодробно вклинено капилярно налягане
PVR белодробно съдово съпротивление
QoL качество на живот
NT pro BNP мозъчен натриуритичен пептид
NYHA New York Heart Association
SPAP систолно налягане в АП
SaO2 сатурация на кислорода
6 MWT шест минутен тест с ходене
TAPSE амплитуда на движение на латералния пръстен на трикуспидалната
клапа

Въведение

СТЕРН е опасно за живота състояние, при което организирани тромбоемболични маси в белодробните съдове водят до повишено белодробно съдово съпротивление (PVR), прогресивна пулмонална хипертония (ПХ) и десностранна сърдечна недостатъчност. СТЕРН е свързана със значима заболяемост и смъртност, ако не се лекува своевременно. Ранното диагностициране и насочване на операбилните пациенти подобрява дългосрочната преживяемост и прогноза, поради това че белодробната ендартеректомия (РЕА) възстановява хемодинамиката. СТЕРН трябва да се търси в диагностичния алгоритъм при всяко представяне на пациент с ПХ. Ранното откриване на СТЕРН има важно значение, тъй като това е единствената подгрупа ПХ, която може да бъде потенциално излекувана след хирургично лечение. Търсенето на СТЕРН трябва да бъде неразделна част от диагностичната оценка на пациенти с необяснима ПХ.

Диагнозата се приема след дясна сърдечна катетеризация (ДСК) при наличие на:

1. $m PAP \geq 25 \text{ mm Hg}$, $PCWP \leq 15 \text{ mm Hg}$ и $PVR > 3 \text{ Wood units}$.
2. най - малко един (сегментен) перфузионен дефект, установен при V/Q сцинтиграфия на бял дроб или наличие на тромбоемболични маси в артерия пулмоналис (АП) обективизирани чрез компютър томографска пулмоангиография (СТРА) или конвенционална белодробна ангиография.
3. поне 3 месеца ефективна антикоагулация.

Заболяването протича с нехарактерни симптоми често се мисли за други диагнози, които се представят със сходна клинична симптоматика. Предвид това, че не всички пациенти със СТЕРН съобщават за прояви на ВТЕ в миналото, а има наличие и на други модифициращи фактори е много важно нашето диагностично търсене да бъде насочено към това заболяване при пациенти с немотивирана диспнея.

Насоките на ESC/ERS предлагат програма за проследяване на симптоматични пациенти след преживян остър БЕ, която трябва да се изпълнява през първата година, за да се улесни ранната диагноза на СТЕРН. Въвеждането на рутинно изследване на биохимични маркери като NT pro BNP в клиничната практика би могло да скринира потенциални пациенти за високоспециализирани и скъпоструващи изследвания в специализирани центрове по ПХ, по-добра селекция на пациенти и проследяване на тези с доказано заболяване, оптимизиране на фармакотерапията и правилна преценка за хирургично лечение.

Проблемът касаещ наличието на СТЕРН се подценява от медицинската общност у нас. Честотата на заболяването в нашата страна не е добре проучена, а диагностичните подходи не са добре стандартизирани. Този въпрос е интердисциплинарен и неизследван в България. До момента у нас

не съществува практика за идентификация на пациенти със СТЕРН, липсва възприет алгоритъм за проследяване, оценка и мониториране на лечението, стратификация на риска, както и утвърдена методика и практика за селектиране на кандидати подходящи за хирургично лечение.

Цел и задачи

1. Цел:

1.1 Да се установи честотата и да се анализират факторите на риск за развитието на СТЕРН след преживяна БЕ.

1.2 Да се оцени краткосрочната и дългосрочна прогноза при пациенти със СТЕРН.

2. Задачи:

2.1. Да се установи честота и основни рискови фактори при СТЕРН след остър или рецидивиращ БЕ.

2. Да се изследват и проследят параметрите на сърдечната функция при пациенти със СТЕРН.

3. Да се изследват прогностични фактори при пациенти с установена СТЕРН.

2.4. Да се оцени качеството на живот при пациенти със СТЕРН

2.5. Да се оцени преживяемостта при пациенти със СТЕРН.

2.6. Да се предложи алгоритъм за диагностично уточняване, мониториране и проследяване на пациенти с СТЕРН.

Материал и методи

1. Подбор на участниците в проучването

В клиничното проучване са включени пациенти, хоспитализирани в Клиниката по пулмология на УМБАЛ “Св. Марина” по повод на остър или рецидивиращ БЕ за периода 2010 - 2016 год. Пациентите са разделени в две групи: с остър БЕ (n=497) и с рецидивиращ БЕ (n=80). Осъществено е ретроспективно проучване, оценяващо рискови фактори, протичане, лечение, преживяемост и смъртност при пациенти с остър и рецидивиращ БЕ.

Осъществено е проспективно проучване на пациенти след преживян остър или рецидивиращ БЕ за прояви на ПХ и десностранна сърдечна недостатъчност след минимален срок на лечение от 6 мес. с антикоагуланти (Sintrom или НОАК) (n=52). Инструменталните изследвания за оценка на риска са извършени в Клиниката по пулмология, Втора кардиологична

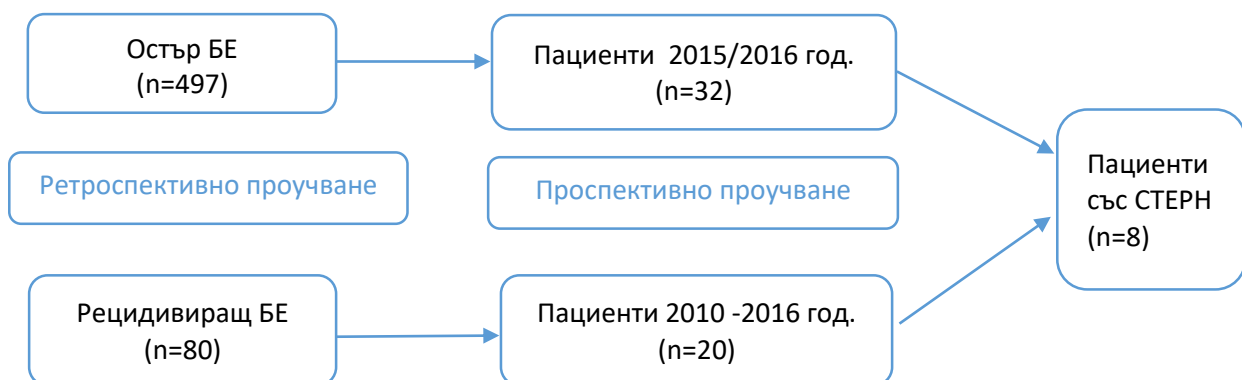
клиника, Централна клинична лаборатория и Клиника по образна диагностика на УМБАЛ „Св. Марина“ Варна.

Критерии за включване:

1. Пациенти преживели остър БЕ, хоспитализирани в УМБАЛ „Св.Марина“, провеждали поне 6 мес. ефективна антикоагулация.
2. Пациенти с рецидивиращ БЕ, хоспитализирани в УМБАЛ „Св.Марина“, провеждали поне 6 мес. ефективна антикоагулация.

Критерии за изключване:

1. Пациенти с прояви на десностранна сърдечна недостатъчност и ПХ, причинени от други белодробни или сърдечни заболявания, без анамнеза за преживян БЕ.
2. Отказ от дългосрочно проследяване от страна на пациента.



Фиг.1 Дизайн на проучването

2. Анкетен метод

Всички участници в проучването са анкетирани относно давността на първия инцидент на остър БЕ или брой рецидиви, актуално лечение с антикоагулант и други приемани медикаменти в момента, рискови фактори за възникване на ВТЕ, фамилна обремененост за тромбофилия. Попълнена е анкетна карта за оценка на клиничните симптоми.

3. Клиничен преглед

Проведен е клиничен преглед на участниците в проспективното проучване, с акцент върху търсенето на прояви на ДВТ, абсолютна аритмия и наличие на придружаващи заболявания като рисков фактор за възникване на БЕ.

Физикалното изследване включва измерване на артериално налягане, сърдечна честота и Sa O₂ посредством пулсов оксиметър .

4. Оценка на качеството на живот

За изследване на качеството на живот избрахме широко използвания и валидиран орган - неспецифичен въпросник Medical Outcomes Study SF-36 живот, който измерва и оценява осем домейна: 1. физическа функция (FF), 2. лимитиране на физическия капацитет в резултат на проблеми с физическото здраве (RL), 3. лимитиране на функциите в резултат на емоционални проблеми (RLE), 4. ментално здраве (GMH), 5. социална функция (SF), 6. телесна болка (BP), 7. виталност (V), 8. общо възприятие за здраве (GHP). Въпросникът дава възможност за субективна оценка на качеството на живот (QoL), сравнено с предходната година (HCL). За изчисляване на резултатите е използвана стандартизирана методика. Скората точки от различните домейни има ранг от 0 до 100. По-високият скор се асоциира с по - добро качество на живот. Качеството на живот е оценено след информирано съгласие на пациента. Резултатите са сравнени с тези при здрави възрастни от европейска популация.

5. Оценка на тежестта на диспнея

Диспнеята е оценена с помощта на модифицирана скала за оценка на Британския Медицински Научен Съвет (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scala – mMRC). Скалата оценява диспнеята с твърдения характеризиращи задуха по тежест от 0 до 4. След изчитане на 4 - те възможности пациентите избират най - точното твърдение, описващо тяхното състояние. При оценка 0 или 1 пациентите са с малко симптоми при физическо усилие, а при стойности 2 или повече са със значителни симптоми.

6. Оценка на физическия капацитет с шест минутен тест с ходене (6MWT)

6MWT е практически лесен за изпълнение тест, който не изисква наличие специална апаратура и техническа подготовка. При този тест се измерва разстоянието, което пациентът може да измине с ходене по коридор с дължина 30 метра като двата му края са маркирани с конуси за време от 6 на диспнея по скалата на Borg. Измерват се артериално налягане, пулсова честота , Sa O₂ % преди и след извършване на теста и изминатото разстояние в метри.

По време на теста пациентът ходи с нормална за него скорост. Има право да спре за почивка, като през това време не се спира отмерването на шестте минути. Тестът може да бъде прекратен, ако пациентът съобщи за болка в гръдния кош, силен задух, болка в долните крайници.

7. Индекс на коморбидност на Charlson (CCI)

Индексът на коморбидност на Charlson е най - често използван за оценка на дългосрочната преживяемост при пациенти, подложени на наблюдение за продължителен период от време. Това е система за оценка, която включва възраст и наличието на някои съпътстващи заболявания, прием на антикоагуланти. В своите изчисления към точките, отговарящи на съпътстващите заболявания се добавя една точка за всяко десетилетие от живота на пациента при повече от 40 год. (т.е. 50 год. - 1 точка, до 60 год. - 2 точки, и.т.н.).

8. Кръвно газов анализ

Чрез кръвно газовия анализ (КГА) се измерват $P_a O_2$, $P_a CO_2$, pH и SaO_2 % . КГА на включените в дисертационния труд пациенти е изработен на касетъчен кръвно газов анализатор GEM Premier 3000, производител Instrumentation Laboratory, USA. Изследвана е артериална кръв взета с фабрично хепаринизирани спринцовки чрез пунктиране на a. radialis.

9. Определяне нивото на NT pro BNP

Плазмените нива на NT pro BNP са измерени чрез автоматичен хемилуминисцентен имуноанализатор Immulite 2000 (Siemens) с аналитична сензитивност 10 pg/ml и линейност на метода от 20 до 35 000 pg/ml.

Взема се еднократно 3 - 5 мл. кръв чрез венепункция. Постава се във вакутейнер плазма с антикоагулант (литиев хепарин). За отделяне на плазма пробата се центрофугира на 3000 об./мин до 30 мин след вземането. Серумът се замразява и се съхранява при $- 80^{\circ} C$ до окончателната му обработка. Изследването се извърши в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Св.Марина“ по проект №16030/2016 год. „Прогностични биохимични маркери при пациенти с белодробен емболизъм“ финансиран от фонд „Наука“ към Медицински университет - Варна.

10. Ехокардиография

При всички пациенти включени в проспективното проучване се извърши ехокардиографско изследване във Втора кардиологична клиника на УМБАЛ „Св. Марина“ с оглед оценка на деснокамерната функция и систолно

налягане в АП. Ехокардиографското изследване се извърши трансторакално, в покой, в легнало положение на пациента, в лява латерална позиция. То включва двуразмерна, едноразмерна (M-mode), конвенционална и тъканна доплер ехокардиография, като се спазваха препоръките на Американското ехокардиографско дружество и изискванията на Европейската Асоциация по Ехокардиография (ЕАЕ). Използва се апарат Sonos 5500 (Philips) с трансдюсер 3,5 MHz.

11. Компютър томографска пулмоангиография (СТРА)

Компютър томографската пулмоангиография е минимално инвазивен метод за изобразяване и оглед на кръвоносните съдове. Използва рентгенова технология и компютърен скенер за получаване на детайлни образи на кръвоносните съдове. При ангиографията се използва контрастно вещество, за по - добро изобразяване на съдовете. Образите се обработват в реално време и от най - добрата позиция за визуализиране на изследваната област. Получените образи са триизмерни, съхраняват се на електронен носител и се архивират в досие на пациента. СТРА позволява бързо и с отлична пространствена резолюция представяне на белодробните съдове с различен калибър, включително на дву и три разрядни субсегментни клонове. СТРА позволява както директна визуализация на тромба в белодробното съдово русло, така и оценка на белодробната циркулация по множество директни и индиректни белези.

При пациенти включени в проспективното проучване след ехокардиографски скрининг и установяване на систолно налягане в АП ≥ 50 mm Hg се проведе СТРА (апарат Simens Definition) в Клиниката по образна диагностика на УМБАЛ “Св.Марина“ Варна.

12. Статистически методи

Обработката на данните бе извършена със статистически пакет за п

џ. Използвани са сравнителен анализ от дескриптивната статистика, за да се представи разликата между изследваните показатели. Количествените променливи са отразени като средна стойност (mean) и стандартно отклонение (SD), качествените променливи са отразени като брой (n) и честота или относителен дял (%) на случаите. За сравняване на две групи се и

џ. Статистическо изследване на зависимости чрез корелационен анализ. џ. Определяне на коефициент на Spearman (непараметричен метод) или чрез коефициент на Pearson (параметричен метод).

џ. Анализ за оценка на риска (OR) и определяне на вероятността от настъпване на определено събитие.

в

м

п

џ

т

4. Регресионен анализ за определяне на зависимости между изследвани явления.

5. Дисперсионен анализ (ANOVA) за проверка на хипотези за равенство между повече от две средни.

6. Графичен и табличен метод за онагледяване на резултатите.

При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост $p < 0,05$ при доверителен интервал 95% (confidence interval 95% CI).

Резултати

1.Обща характеристика на участниците

1.1.Демографска характеристика

В ретроспективното проучване са включени 577 пациенти с остър или рецидивиращ БЕ диагностицирани и лекувани в Клиниката по пулмология за периода от 2010 - 2016 год. От тях 306 мъже и 271 жени. Разпределението по пол е 53,03 % мъже и 46,97 % жени в групата с преживян остър БЕ (фиг.2).



Фиг.2 Разпределение по пол на пациентите с остър БЕ

Средната възраст на участниците е $64,23 \pm 14,60$ години (ранг 19 - 93 год.). Установява се статистически значима разлика в средната възраст между мъжете и жените ($p < 0,001$). Разпределени по възраст групата на младите пациенти до 40 год. представлява 7,97%, пациентите в зряла възраст са с относителен дял 41,07%, пациенти над 65 год. 50,96%.

Втората група включва 80 пациенти (13,86%) с рецидивиращ БЕ. Разпределение по пол 45 (56,25%) мъже и 35 (43,75%) жени. Средна възраст в тази група пациенти е $62,60 \pm 15,91$ год. Не се установява статистически значима разлика в средната възраст между мъже и жени ($p = 0,92$). Разпределението по възрастови групи тук е 10% млади пациенти, 53,75% в зряла възраст, 46,25% пациенти над 65 год. Демографски данни на пациенти с остър и рецидивиращ БЕ са представени на табл.1.

Табл. 1 Демографска характеристика на ретроспективно изследваните пациенти

	Болни с остър БЕ	Болни с рецидивиращ БЕ
Общо		(13,86%)
Мъже	(
Жени		
Средна възраст Мъже Жени		
Починали до 01.06.2017год. Средна възраст Мъже Жени	(41,1 %) (38,6%)	(41,25 %) 16 (35,6 %) (48,6 %)

В групата проспективно проследени пациенти са включени 52 - ма болни. Разпределение по пол 53,8% мъже и 46,2 % жени (фиг.3).



Фиг.3 Разпределение по пол в проспективната група

Средна възраст на включените в тази група пациенти е $65,71 \pm 12,32$ год. Не се установява статистически значима разлика в средната възраст по пол ($p =$ проспективната група е представена на табл.2).

Табл. 2 Демографска характеристика на проспективно проследените пациенти

	Проспективно проследени болни
Общо	
Мъже	(
Жени	
Средна възраст	
Мъже	
Жени	
ИТМ	
Мъже	
Жени	
Пациенти след остър БЕ	32 (61,5%)
Пациенти с рецидивиращ БЕ	(

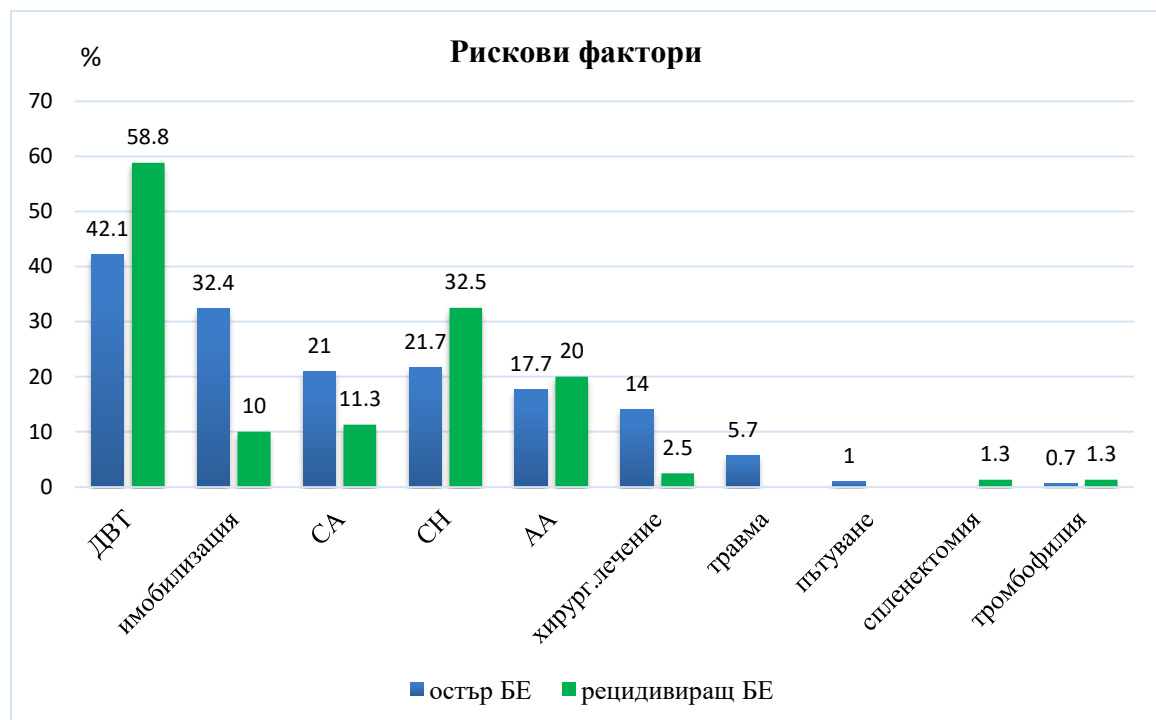
1.2.Рискови фактори за възникване на БЕ

Анализирани и сравнени са основните рискови фактори при всички пациенти преживяли БЕ. В групата с остър БЕ 25,1% от пациентите са имали ДВТ в миналото, като само при 0,3% се установява наличие на фамилна анамнеза за това заболяване. При 0,7% се открива тромбофилия, с доказан генетичен дефект във фактор V на Leiden са две пациентки, при които са наблюдавани неколнократно епизоди с ДВТ и БЕ въпреки провежданата адекватна антикоагулантна терапия, при една от тях е поставен филтър на вена кава инфериор (IVC). Дефицит на антитромбин III е установен при трима пациенти (0,5%), дефицит на протеин С при един пациент (0,2%). Антифосфолипидни антитела не са доказани при пациентите, при които са изследвани.

Най - важният рисков фактор за възникване на БЕ в ретроспективната група е ДВТ. Относителният дял на този рисков фактор при пациенти с остър БЕ е 42,1%, докато при пациенти с рецидивиращ БЕ е 58,8%. ДВТ най - често предшества БЕ и е обективизирана по време на хоспитализацията чрез доплер сонографско изследване на венозните съдове на долните крайници. Докато в групата с остър БЕ като рискови фактори важно място заемат имобилизацията за повече от 4 дни, хирургичните интервенции, водещи до хоспитализация за повече от 7 дни, травми и пътуване за повече от 24 часа, то при пациенти с рецидивиращ БЕ някои от тези рискови фактори не се установяват.

На второ място по честота в 32,4% като рисков фактор при пациенти с остър БЕ се установява имобилизация за 4 или повече дни в месеца. Имобилизацията е причинена от придружаващи заболявания най - често мозъчно съдови заболявания инсулти и/или парези в 6,4%, хирургична интервенция или травма. Предшестващо хирургично лечение е установено при 14%, при 5,7% причина за имобилизацията е травма с най - голям относителен дял на долни крайници 4,9%.

Рисков фактор за възникване на рецидивиращ БЕ, както и при СТЕРН е спленектомията, в проучваната от нас група е открит един такъв случай. В групата с остър БЕ като рискови фактори също се установяват бременност в 0,5%, контрацепция в 0,7% и хормонозаместителна терапия в 0,3%, които липсват като рискови фактори при пациенти с рецидивиращ БЕ. При трима пациенти (0,5%) рисков фактор за възникване на ВТЕ е венозното приложение на наркотици. При някои от болните се установяват повече от един рисков фактор за възникване на остър или рецидивиращ БЕ. На фиг. 4 са представени и сравнени най - честите рискови фактори при ретроспективно проследените пациенти.



Фиг.4 Рискови фактори за възникване на остър и рецидивиращ БЕ

Често рисков фактор за възникване на БЕ е наличието на онкологично заболяване, като проява на паранеопластичен синдром. При 121 пациенти (21%) с остър БЕ има наличие на неоплазма доказана в миналото или установена в хода на хоспитализацията, от тях четирима (3,36%) са останали хистологично неверифицирани. Средната възраст на пациенти с онкологично заболяване и остър БЕ е $64,96 \pm 12,41$ год. Тя не се различава статистически значимо от средната възраст на пациенти само с остър БЕ ($p=0,53$). Рисков фактор онкологично заболяване е по - чест при мъже с остър БЕ в 52,07%, а при жени в 47,93%. При пациенти с рецидивиращ БЕ в 11,3% се установява рисков фактор онкологично заболяване. Средната възраст на тези пациенти е $65,44 \pm 14,23$ год. Не се установява статистически значима разлика по пол.

Най - чест е белодробният карцином при 18,49 % от пациентите с онкологично заболяване, на второ място по честота е дебелочревният и простатният карцином при мъжете в 9,24%, при жени следват карцином на гърдата и женска полова система в 7,56%, онкологичните заболявания на централната нервна система също заемат важно място в проучваната от нас група с относителен дял 8,4%, като най - често срещан тумор е глиобластома. Останалите случаи включват карциноми с различна локализация: на гастроинтестиналния тракт, пикочо полова система, кожа, лимфопрлиферативни заболявания и др.

От сърдечно съдовите заболявания важни рискови фактори за възникване на остър и рецидивиращ БЕ са абсолютната аритмия при предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност, поради липса на профилактика с антикоагулант при част от болните. При 125 пациента с остър БЕ (21,7%) по клинични и ехокардиографски данни е поставена диагноза сърдечна недостатъчност II недостатъчност са ИБС и артериална хипертония. Честотата на предсърдното мъждене в групата с остър БЕ е 17,7%.

1.3. Клинична характеристика на пациенти с остър БЕ

Основен симптом в клиничното протичане на острия БЕ е задуха. По време на диагностициране на заболяването 74,7% от пациентите са се представили с този клиничен симптом. С клиника на масивна БЕ внезапно настъпил задух, синкоп, хипотония, тахикардия, тахидиспнея са били 172 болни немасивната остра БЕ. На второ място по честота от клиничните симптоми е гръдната болка с относителен дял 37,1 %, кашлица 17,7 %, синкоп 16,6% и кръвохрак в 10,6% (фиг.7).

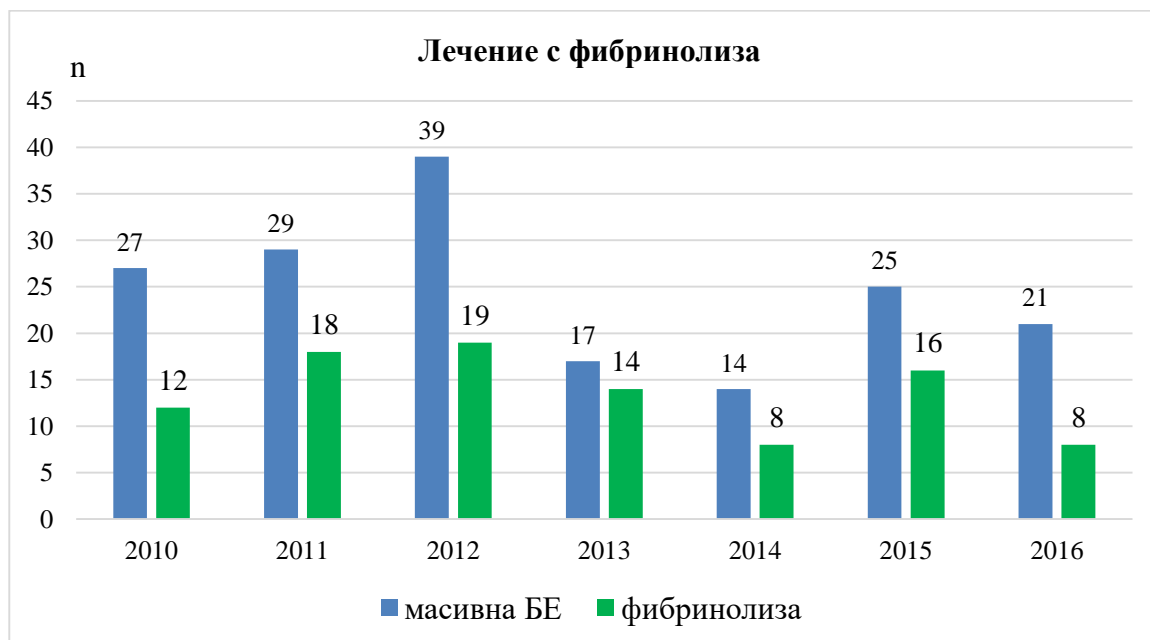
От лабораторните изследвания средната стойност на Д - димера в изследваната от нас група е $2,36 \pm 1,76$ mg/l (референтни граници под 0,232 пол ($p=0,803$)). При масивна и немасивна остра БЕ се установява статистически значима разлика в стойностите на Д - димера ($p=0,019$).

При компютър томографската пулмоангиография (СТРА) са установени дефекти в изпълването на АП или главните клонове при 62,7 % от изследваните пациенти с остър БЕ, а в сегментните клонове са намерени дефекти в 92,6%. Съществува висок процент несъответствие средно около полученият резултат от СТРА. На табл.3 е представено сравнение между относителният дял на масивна и немасивна остра БЕ (по клинична картина) за изследваният седем годишен период и резултатите получени от СТРА за масивна БЕ.

Табл.3 Сравнение на клинично протичане и КТ образ между масивна и немасивна БЕ

	общо							
Остър БЕ (n)								
Масивна БЕ (клинично)								
Немасивна БЕ (клинично)								
КТ образ за масивна БЕ								

При пациенти с остър БЕ фибринолиза е приложена в 16,5%, лечението в следващите дни от хоспитализацията е продължено с хепаринова инфузия. В останалите случаи е провеждано лечение по стандартна схема с нефракциониран хепарин в 93,1% или НМХ в 6,9%. На фиг.5 са представени брой случаи с масивна остра БЕ и лечение с фибринолиза за ретроспективно проследения период.



Фиг.5 Приложение на фибринолитичното лечение при пациенти с масивна БЕ

При дехоспитализация на пациентите от Клиниката по пулмология е назначена антикоагулантна терапия с Sintrom в 60,2%, а в последните години след одобрение на НОАК за лечение на ДВТ и масивна остра БЕ, Dabigatran в 14,2% и Rivaroxaban в 4,0 %. НМХ е предписан в 9,1% при наличие на онкологично заболяване или предстоящи инвазивни изследвания с оглед диагностично уточняване на други заболявания. Лечение с антиагрегант е препоръчано в 0,9% от случаите на пациенти, при които не може да се осигури добър контрол на INR в терапевтични граници поради напреднала възраст или риск от възникване на усложнения (кървене). На фиг.6 е представено предписаното лечение на пациенти след остър БЕ при дехоспитализация.



Фиг.6 Лечение при дехоспитализация на пациенти след остър БЕ

1.4.Клинична характеристика на пациенти с рецидивиращ БЕ

Болните с рецидивиращ БЕ представляват средно 13,86 % от групата с остър БЕ (с ранг от 9,8 до 17,2 %) за проучваният седемгодишен период.

На табл.4 е представен относителният дял на случаите пациенти с остър и рецидивиращ БЕ по години.

Табл.4 Разпределение на случаите по години с остър и рецидивиращ БЕ

	Общ брой пациенти с БЕ	Остър БЕ	Рецидивиращ БЕ
			(
			(
			(
			(
			(
			(
общо			(13,86%)

Пациентите с рецидивиращ БЕ са получили нов тласък на заболяването на фона на провеждано лечение с антикоагулант в 52,5%, в останалите 47,5% те са провеждали лечение в миналото, което са преустановили. Актуалното лечение на пациентите с рецидив е с Sintrom в 43,8 %, с НОАК в 6,3 % и с НМХ в 2,4 %.

Профилът на рисковите фактори установени при рецидивиращ БЕ се различава от този при пациенти с остър БЕ. Анализът на някои от тях показва риск от възникване на нови тласъци на заболяването, въпреки провежданото антикоагулантно лечение. На табл.5 са представени тези зависимости.

Табл.5 Рискови фактори за възникване на рецидивиращ БЕ

	OR	95% Confidence Interval		p
		Lower	Upper	
Метаболитни заболявания	3,906	2,413	6,322	<0,0001
ДВТ	1,628	1,015	2,609	0,04
ЗД тип 2	0,129	0,032	0,516	<0,0001
Имобилизация за >4 дни	0,235	0,104	0,533	<0,0001
Хирургична операция	0,108	0,015	0,766	0,004

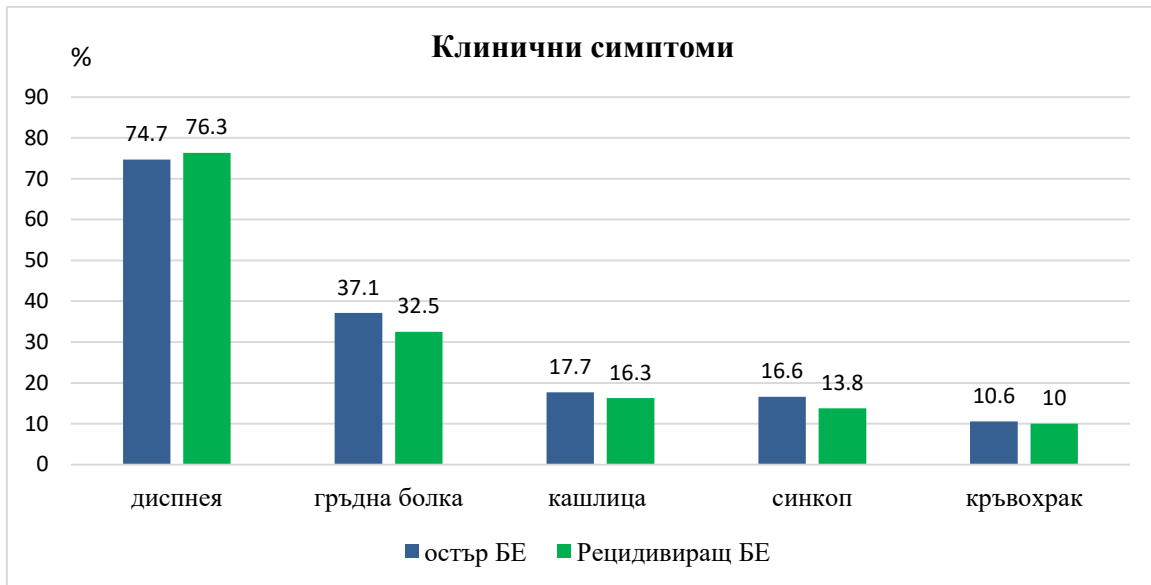
Представени в общ регресионен модел на табл.6, значими рискови фактори остават само метаболитните заболявания, ЗД тип 2 и имобилизацията за повече от 4 дни ($p < 0,05$).

Табл.6 Общ регресионен модел на значими рискови фактори за рецидивиращ БЕ

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p	95,0 CI for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower bound	Upper bound
Constant	0,055	0,676		0,081	0,935	-1,274	1,384
ДВТ	0,033	0,033	0,046	0,991	0,322	-0,032	0,098
Метаб.забол.	0,362	0,064	0,260	5,641	0,001	0,236	0,488
ЗД тип 2	-0,161	0,039	-0,189	-4,090	0,001	-0,238	-0,083
Имобилиз.	-0,124	0,041	-0,166	-3,007	0,003	-0,204	-0,043

С клиника на масивна БЕ са се представили 31,3% от пациентите с рецидивиращ БЕ, а останалите 68,7% са били с клиника на немасивна БЕ. Клиничните симптоми на изява при рецидивиращия БЕ не се различават статистически значимо по нито един симптом в сравнение с получените

резултати при остър БЕ ($p>0,05$). На фиг. 7 е представен относителният дял на основните клинични симптоми при остър и рецидивиращ БЕ.



Фиг.7 Клинични симптоми при остър и рецидивиращ БЕ

Стойностите на Д - димера при пациенти с рецидивиращ БЕ са в границите на $2,38 \pm 1,79$ mg/l, не се установява статистически значима разлика в стойностите по пол ($p=0,319$), а също между починали по време на хоспитализацията и преживели ($p=0,515$), статистически значима е разликата, която се открива при пациенти с масивна и немасивна р

Диагнозата рецидивиращ БЕ е потвърдена със СТРА. В 65% от случаите при това изследване са установени дефекти в изпълването на АП и главните ѝ клонове, изключващи повече от 50% от белодробното съдово русло с характеристика според СТРА за масивна БЕ, а в 92,5% установените промени са в сегментните клонове на белодробните съдове.

Във връзка с клиничното протичане на рецидивиращия БЕ и наличие на нов тромбоемболически тласък важно място заема и ехокардиографската оценка на големината, размери на десните сърдечни кухини и индиректно измереното систолно и изчислено средно налягане в АП. В групата с рецидивиращ БЕ при всички пациенти е измерена големината на дясната камера, в 18,8 % е оценен размера на ДК от върха, в 87,5% е измерено систолно налягане в АП и само в 16,3% е посочено TAPSE, което е крайно недостатъчно като резултати с оглед необходимостта от по - нататъшно проследяване и оценяване на тази група пациенти по отношение на проявите на ПХ и десностранна сърдечна недостатъчност в процеса на диагностично търсене и превенция на СТЕРН.

)

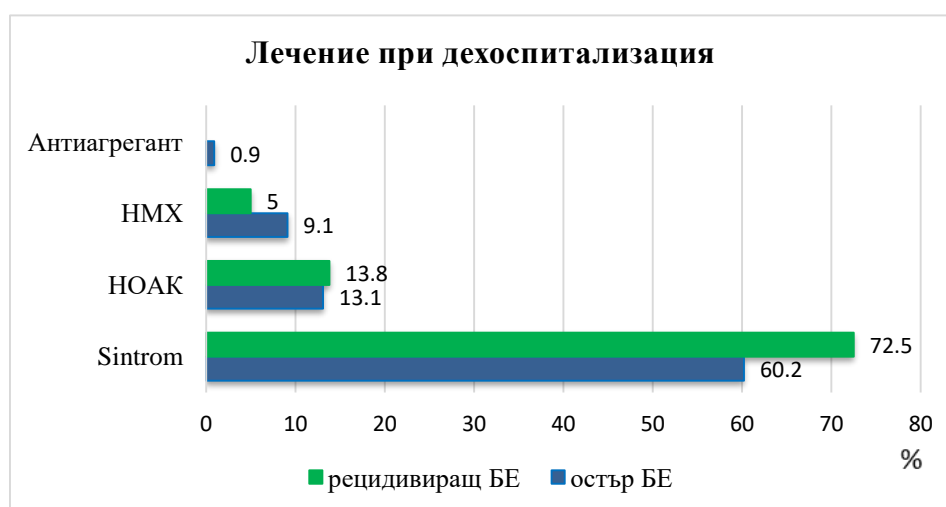
Табл. 7 Средни стойности на ехокардиографските показатели при пациенти с рецидивиращ БЕ

Показатели	Брой измервания	Средна стойност \pm SD	p (по пол)	p (масивна/немасивна БЕ)
Налягане в АП			p=0,97	p=0,32
Размер на ДК			p=0,07	p=0,91
Размер на ДК от върха			p=0,83	p=0,06
Размер на ДП				
Градиент ДП/ДК			p=0,30	p=0,08
TAPSE			p=0,28	p=0,59

Не се установява статистически значима разлика в измерванията на нито един от тези показатели по пол и при пациенти с масивна или немасивна рецидивираща БЕ (табл.7). Статистически значимо по - високи стойности са измерени за големина на ДК (p=0,003) и систолно налягане в АП (p=0,007) при пациенти с масивна БЕ, които са лекувани с фибринолиза.

В 22,5% от случаите с рецидивиращ БЕ е приложено фибринолитично лечение. При 3,75% е прилаган НМХ в терапевтична доза, останалите пациенти от групата са лекувани с нефракциониран хепарин.

С оглед превенция на нови тромбоемболични инциденти при дехоспитализация на пациенти с рецидивиращ БЕ е предписано лечение с Sintrom при 72,5%, с НОАК при 13,8 % и с НМХ при 5,0%. На фиг. 8 е представено сравнение на препоръката за лечение при пациенти с остър и рецидивиращ БЕ.

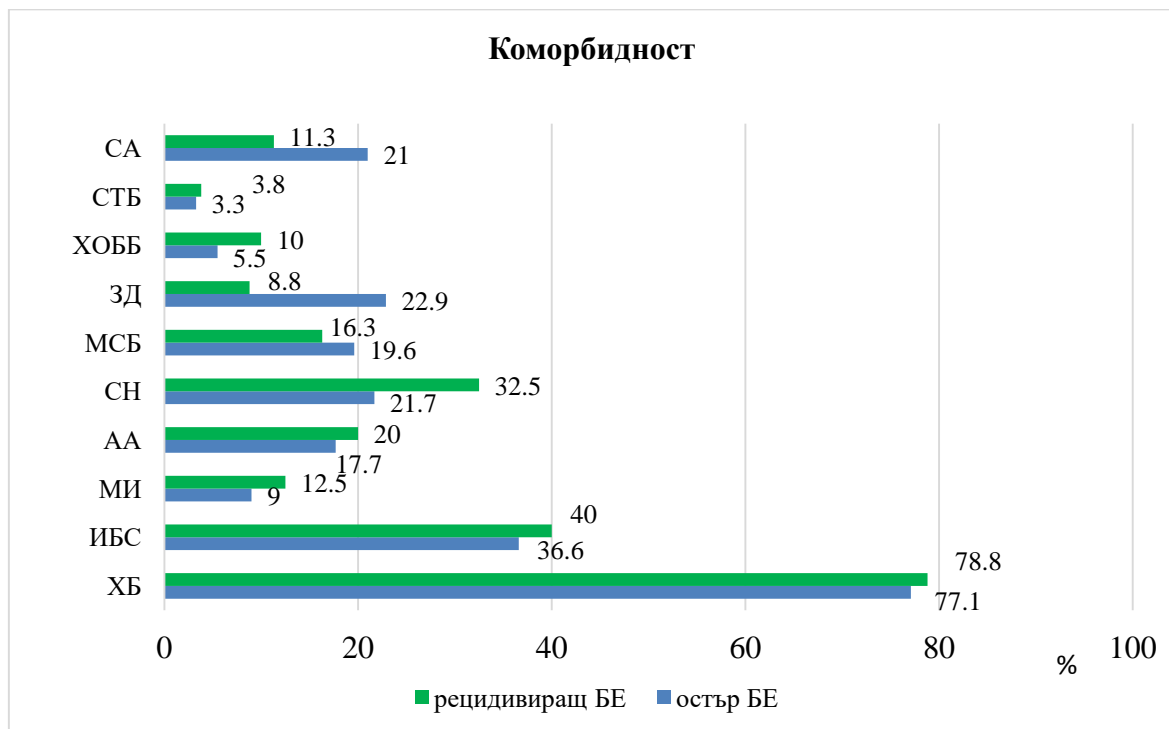


Фиг.8 Лечение при дехоспитализация при остър и рецидивиращ БЕ

1.5. Коморбидности и индекс на Charlson

Анализът на придружаващите заболявания обхваща ретроспективно и проспективно проследените пациенти. При по - голяма част от пациентите с остър и рецидивиращ БЕ има наличие на няколко придружаващи заболявания. Най - често срещани са сърдечно съдовите заболявания,

м
От белодробните заболявания при пациенти с остър БЕ се установяват ХОББ в 5,5%, алвеоларна хиповентилация при екстремно затлъстяване в 2,3%, интерстициални белодробни заболявания в 0,5%, саркоидоза и обструктивна белодробна апнея в 0,2%. В групата с рецидивиращ БЕ е установен само ХОББ. На фиг.9 е представен относителният дял на най - често срещаните коморбидности при пациенти с остър и рецидивиращ БЕ.



з

Фиг.9 Относителен дял на придружаващите заболявания при пациенти с остър и рецидивиращ БЕ

а

Индексът на коморбидностите на Charlson (CCI) като средна стойност при пациенти след преживян остър БЕ е $3,38 \pm 3,17$, а в групата с рецидивиращ БЕ е съответно $3,05 \pm 3,03$. Ако се сравнят стойностите на изчисленият CCI индекс при починали (до 01.06.2017год.) и преживели пациенти след остър или рецидивиращ БЕ се открива статистически значима разлика (табл.8). Коморбидността при починали пациенти е с три пункта по – висока и в двете групи.

б

е

т

и

Табл.8 Индекс на коморбидностите на Charlson при починали и преживели пациенти

	Починали (средно \pm SD)	Преживели (средно \pm SD)	p
Остър БЕ			<
Рецидивиращ БЕ			p < 0,001

1.6. Смъртност при пациенти с остър и рецидивиращ БЕ

При 11,8 % от пациентите с остър БЕ хоспитализацията е завършила с летален край, а при пациенти с рецидивиращ БЕ в 10%. Статистически значимо по - висока смъртност при масивна БЕ се установява през 2011, пациенти с остър и рецидивиращ БЕ по време на хоспитализацията и проспективно проследени към 01.06.2017год.

Табл.9 Разпределение на смъртните случаи при пациенти с остър и рецидивиращ БЕ

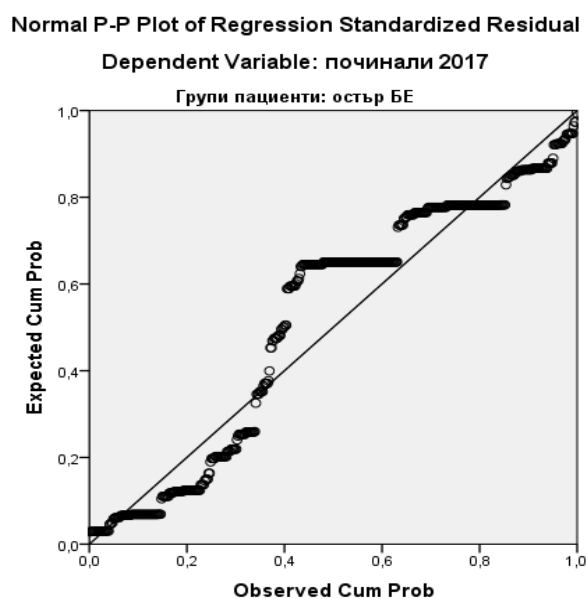
	По време на хоспитализацията с остър БЕ	С остър БЕ (до 01.06. 2017 год.)	По време на хоспитализацията с рецидивиращ БЕ	С рецидивиращ БЕ (до 01.06. 2017 год.)
			няма	
			няма	

На табл.10 са представени коморбидности и рискови фактори при остър БЕ и тяхната значимост и връзка при починали пациенти за седем годишния период на проследяване.

Табл.10 Корелации и връзка между коморбидности/рискови фактори и смъртност при остър БЕ

Коморбидност/рисков фактор	честота	χ^2	r	p
ХБ				0
ИБС				<
МИ				
МСБ				<
ЗД				<
ДВТ				<
СН				<
АА				<
СА				<
Имобилизация				
Хирургична операция				
Травма				
Хоспитализация за > 7 дни				

На фиг.10 е представена линейната регресия на рисковите фактори при пациенти с остър БЕ.



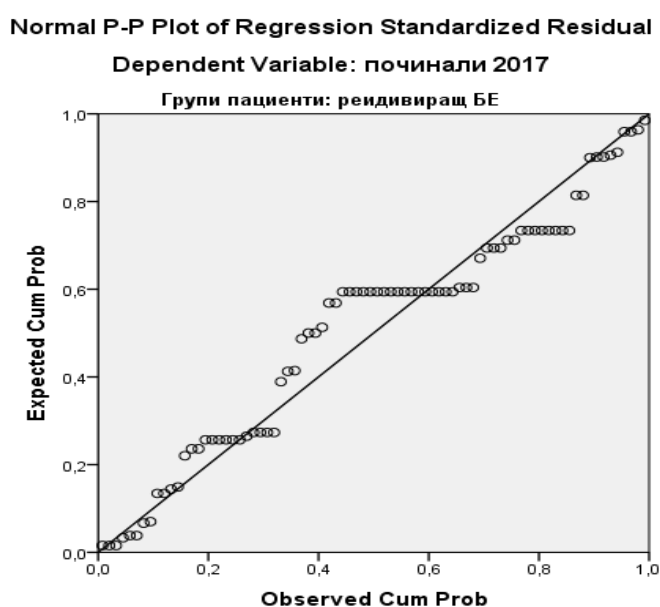
Фиг.10 Остър БЕ. Линеен регресионен анализ.

На табл.11 са представени коморбидности и рискови фактори при рецидивиращ БЕ и тяхната значимост и връзка при починали пациенти за седем годишния период на проследяване.

Табл.11 Корелации и връзка между коморбидности/рискови фактори и смъртност при рецидивиращ БЕ

Коморбидност/рисков фактор	честота	χ^2	r	p
ХБ				
ИБС				<
МИ				
МСБ				
ЗД				
ДВТ				0
СН				<
АА				0
СА				0
имобилизация				
Хирургична операция				
Травма				
Хоспитализация за > 7 дни				

На фиг. 11 е представена линейна регресия при пациенти с рецидивиращ БЕ.



Фиг.11 Рецидивиращ БЕ. Линеен регресионен анализ

2. Клинична характеристика на проспективно проследените пациенти

В тази група са включени болни с рецидивиращ БЕ 38,5% (n=20), а останалите 61,5% (n=32) са пациенти след преживян остър БЕ през 2015 или 2016 год., като всички проспективно проследени участници се лекувани повече от 6 мес. с антикоагулант. Основните рискови фактори при тази група пациенти са представени на фиг.12. Най – голям относителен дял имат ДВТ 61,5%, абсолютна аритмия 19,2% и онкологично заболяване 11,5%.



Фиг.12 Рискови фактори при проспективно проследените пациенти

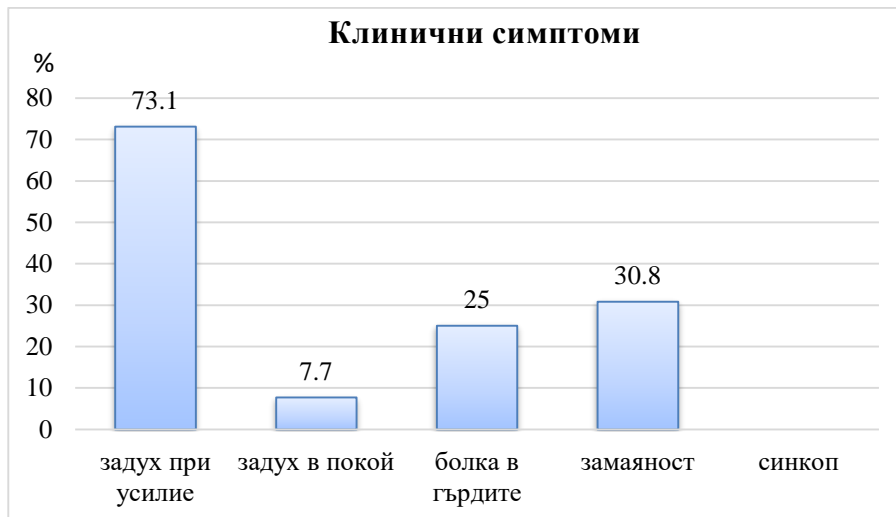
Проспективно проследените пациенти по време на включване в проучването провеждат лечение с антикоагулант в 96,2 %, като само двама от тях са преустановили лечението поради страничен ефект кървене от гастроинтестиналния тракт или липса на желание от страна на пациента въпреки разяснените му рискове. Данните за актуалното лечение в момента на тази група пациенти е представено на фиг.13.

Фиг.13 Лечение с антикоагуланти в проспективно проследената група

В проспективната група пациенти честотата на масивната БЕ е 28,8%. При 19,2% от пациентите с остър и рецидивиращ БЕ е прилагана фибринолиза. Всички пациенти са лекувани с нефракциониран хепарин.

При поставяне на диагноза остър или рецидивиращ БЕ при 82,7% от болните на СТРА са установени дефекти в изпълването на главните и лобарни клонове, а при всички пациенти включени в тази група са описани подобни промени в сегментни или субсегментни клонове.

Основните симптоми, за които са разпитвани проспективно проследените болни с оглед търсене на прояви на ПХ или десностранна сърдечна недостатъчност са задух при физическо усилие и покой, синкоп, болка в гърдите и замаяност през последните три месеца. При някои от пациентите се установяват повече от един симптом. Нито един пациент не съобщава за синкоп. Относителният дял на клиничните симптоми е представен на фиг.14.



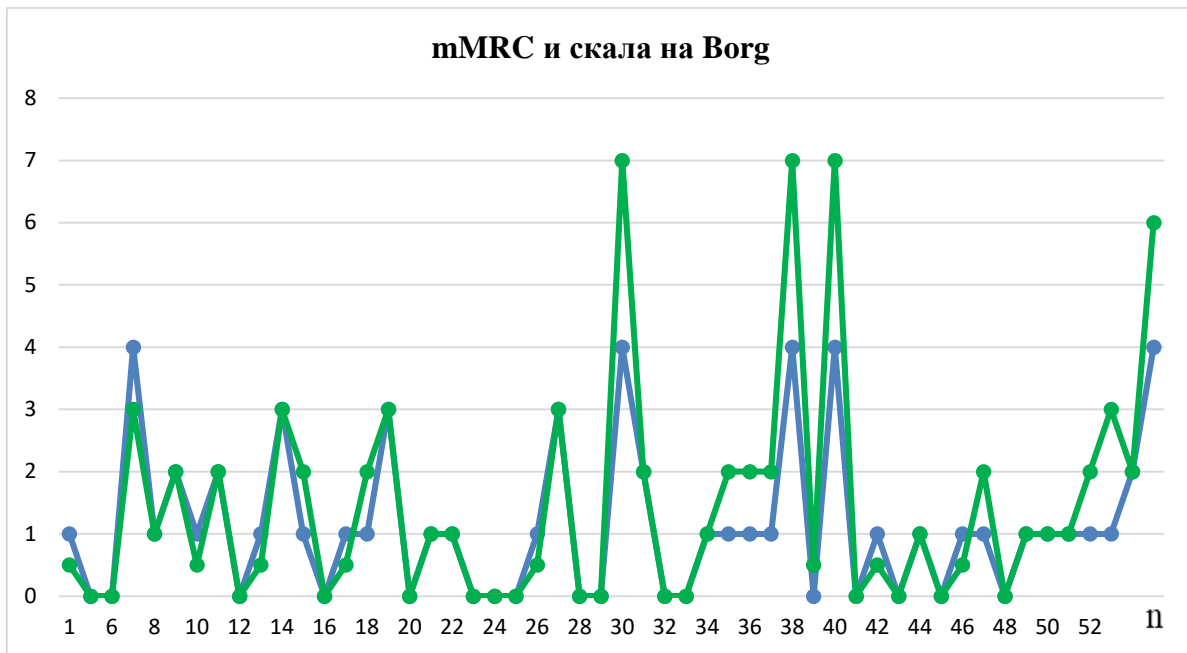
Фиг.14 Относителен дял на клиничните симптоми при проспективната група

Тежестта на диспнеята е оценена със скалата mMRC. С нея участниците дават оценка на задуха със степен 0 - 1 в 76,9 %, което отговаря на относителния дял на симптома задух при усилие и в 7,7 % съответно със степен 4, което пък съответства на симптома задух в покой.

С шест минутния тест с ходене е направена оценка на физическия капацитет при проспективно проследените болни. За оценка на задуха при физическо усилие преди и след теста пациентите определят степента по скалата на Borg.

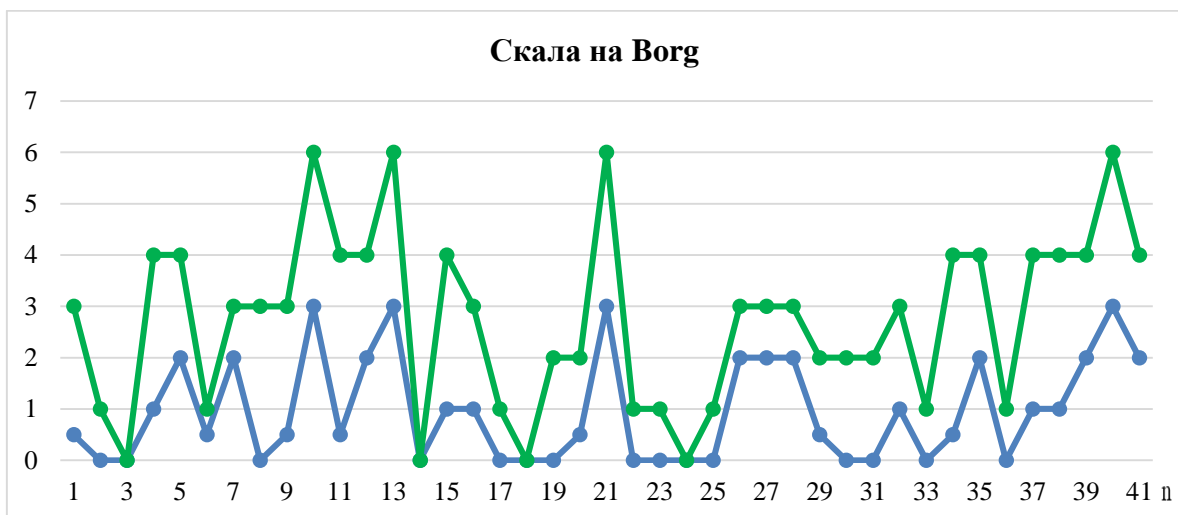
При 11 пациента (21,2%) тестът не е проведен поради контраиндикации или невъзможност във връзка с прояви на сърдечна недостатъчност и други придружаващи заболявания. Установява се статистически значима разлика в разстоянието, което е изминато при 6 MWT от мъжете и жените ($p=0,002$), подобна статистически значима разлика се намира и в оценката на задуха със скалата на Borg преди ($p=0,02$) и след натоварване ($p=0,003$) по пол.

На фиг.15 е представена линейна диаграма на оценката от двете скали (в синьо е оценката от mMRC скалата, а в зелено оценката от скалата на Borg).



Фиг.15 Линейна диаграма на оценката от mMRC и скалата на Borg преди 6 MWT

На фиг. 16 е представена линейна диаграма на стойностите от оценката на задуха при физическо усилие със скалата на Borg преди и след провеждане на 6MWT (в синьо е оценката преди провеждане на теста, а в зелено след теста).



Фиг.16 Линейна диаграма на оценката на тежестта на диспнеята по скалата на Borg преди и след 6 MWT

При всички пациенти в проспективната група е осъществено контролно ехокардиографско изследване, КГА и изследване на NT pro BNP. На табл.12 са сравнени средните стойности на тези показатели по време на острия БЕ или тласък на рецидивиращ БЕ и на контролните изследвания. Установява

се статистически значима разлика при ехокардиографските показатели, които могат да бъдат сравнени и показателите от КГА ($p < 0,0001$).

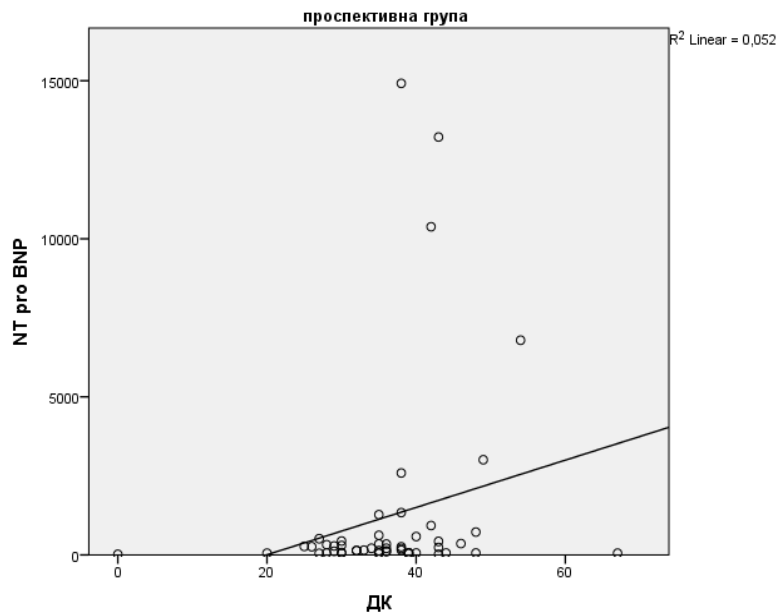
Табл.12 Сравнение на ехокардиографските показатели и стойности от КГА в проспективната група

Показатели	Средни стойности	Средни стойности	p
Размер на ДК			<0,0001
SPAP			<0,0001
TAPSE			<0,0001
ФС на ДК			
ДП обем			
ДП площ			
Градиент ДП/ДК			
АТ			
mPAP			
Sa O ₂	7		<0,0001
Pa O ₂			<0,0001
Pa CO ₂			<0,0001
NT pro BNP			

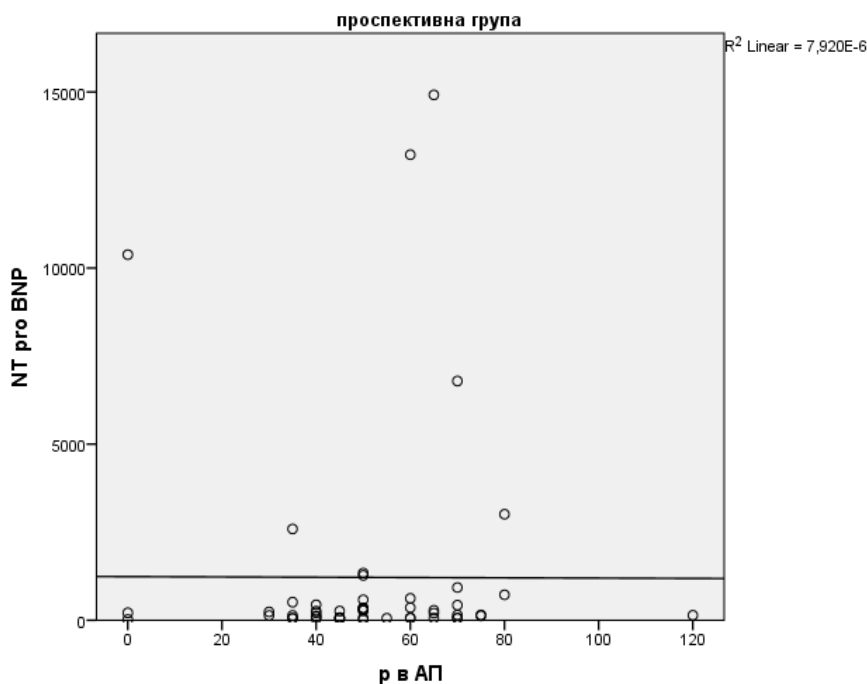
На табл.13, фиг.17 и фиг.18 е представена статистически и линейно корелацията между стойностите на NT pro BNP и размера на ДК и систолното налягане в АП и TAPSE в проспективната група.

Табл.13 Корелации между ехокардиографски показатели и NT pro BNP

		ДК	p в АП	TAPSE
BNP	Pearson Correlation	0,418**	0,653**	-0,205
	P	0,009	0,000	0,205
	N	38	44	40

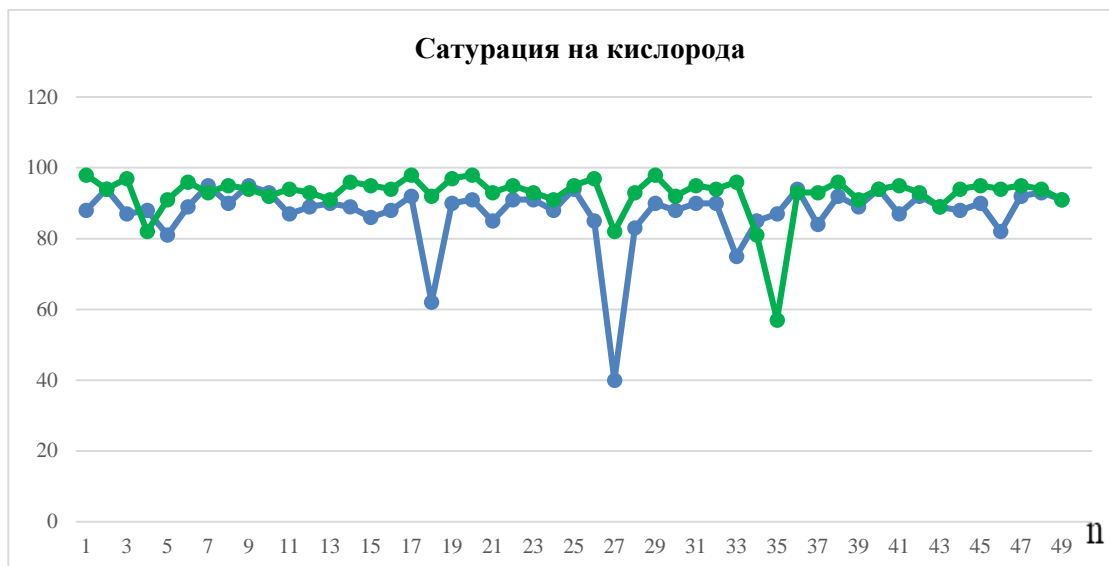


Фиг.17 Линејна корелација в проспективната група между нивата на NT pro BNP и размера на ДК



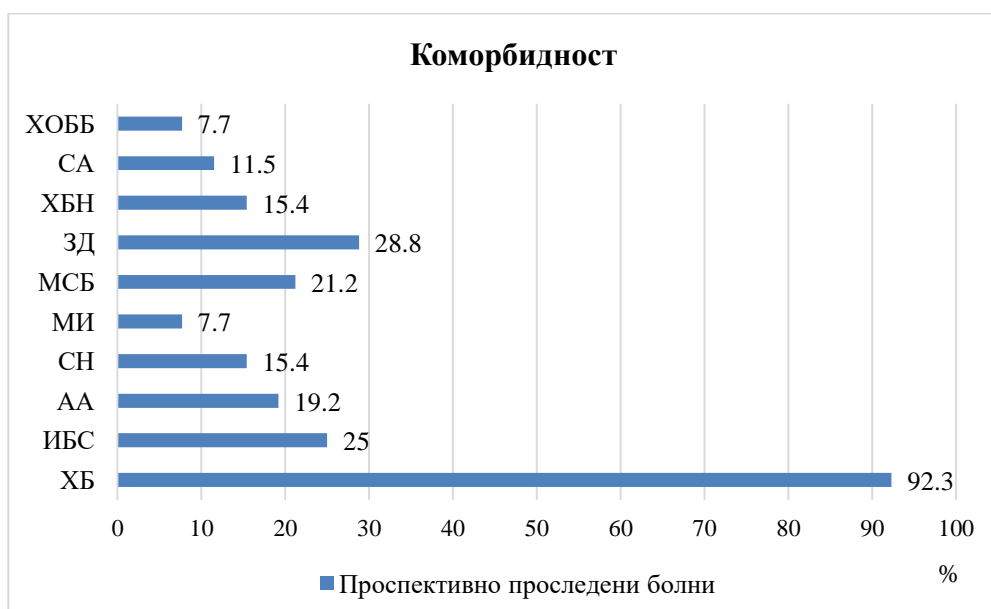
Фиг.18 Линејна корелација в проспективната група между нивата на NT pro BNP и систолно налягане в АП

Линејна диаграма на сатурацията на кислорода е представена на фиг. 19. В синьо са стойностите на сатурацията на кислорода по време на острия или тласък на рецидивирац БЕ, а в зелено резултата от контролните изследвания.



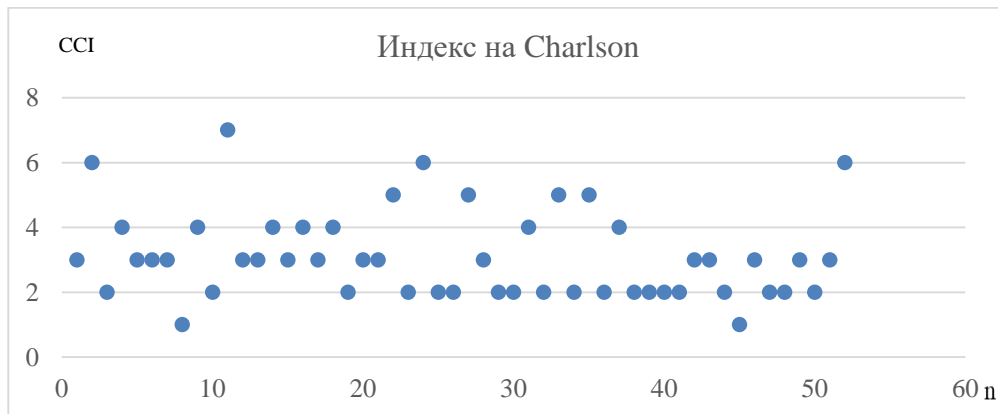
Фиг.19 Сатурация на кислорода в проспективната група

Коморбидностите при проспективно проследените пациенти имат сходна характеристика с тези в ретроспективната група. Водещо място отново заемат сърдечно съдовите заболявания и захарния диабет. По - голяма част от пациентите имат по няколко придружаващи заболявания : хипертонична болест в 92,3%, сърдечно съдови заболявания в 59,6%, захарен диабет в 28,8 %, онкологично заболяване в 11,5%. На фиг.20 е представен относителният дял на придружаващите заболявания при проспективно проследените пациенти.



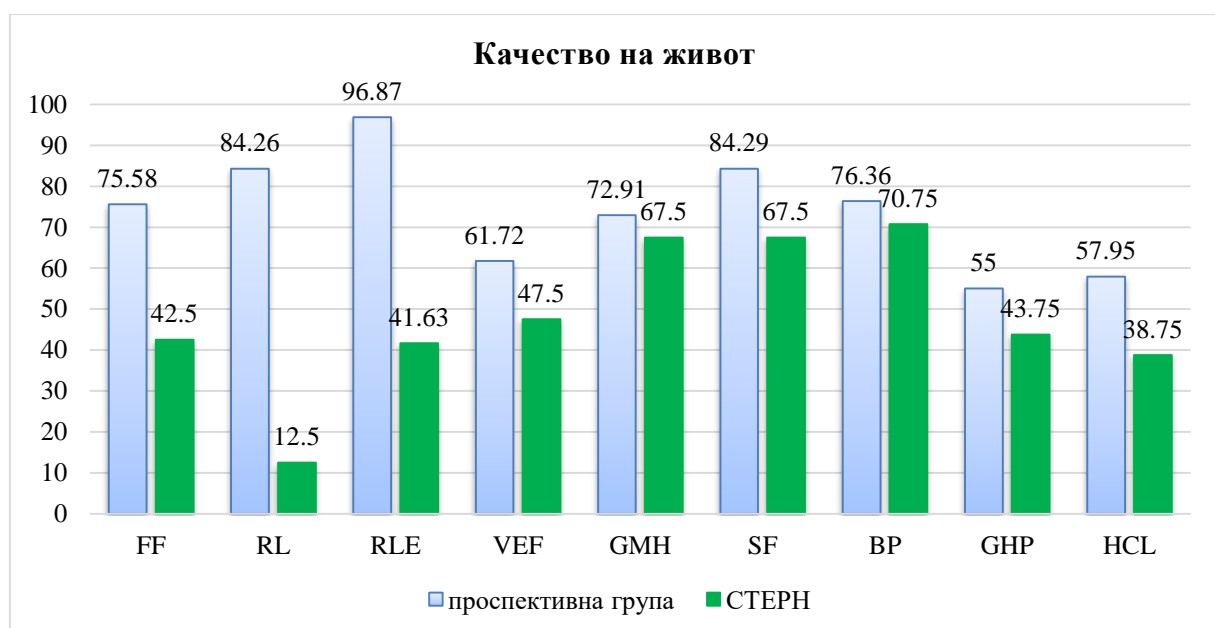
Фиг.20 Относителен дял на придружаващите заболявания при проспективно проследените пациенти

Стойностите на ССИ индекса при проспективно проследените пациенти предвид на това, че те провеждат лечение с индиректен антикоагулант или някои от НОАК, а това допълнително се индексира са $3,09 \pm 1,35$. При тази група болни ССИ индекса е между 1 и 3 в 71,1%, като най - високият изчислен индекс е 7. На фиг. 21 е представено разпределението на стойностите на ССИ индекса при проспективно проследените пациенти.



Фиг.21 ССИ при проспективно проследените пациенти

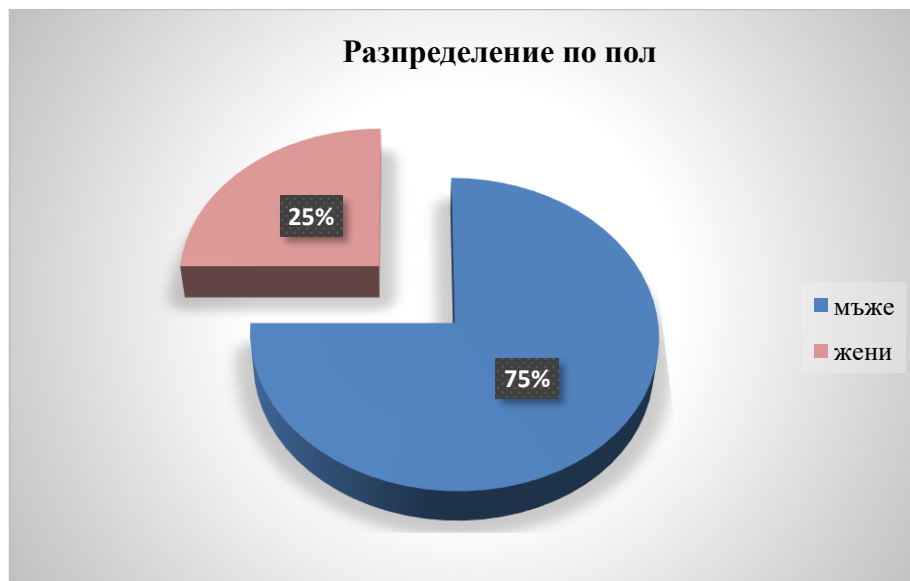
При всички проспективно проследени пациенти е оценено качеството на живот след като пациентите попълниха собственоръчно въпросника Medical Outcomes Study SF-36 Health Survey. В оценката на качеството на живот по всички изследвани домейни при пациенти с нормално или повишено систолно налягане в АП се установява статистически значима разлика (p -от 0,049 до 0,0001). На фиг. 22 са сравнени оценките, които са дали пациентите на качеството на живот в двете групи.



Фиг.22 Оценка на качеството на живот в проспективната група

3. Клинична характеристика на болни със СТЕРН

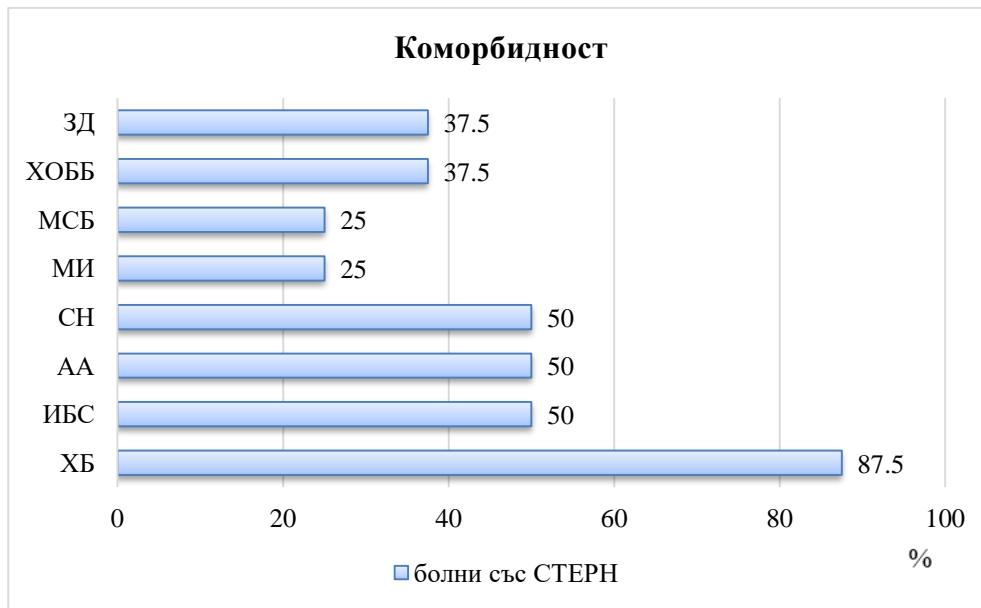
От проспективно проследената група при 8 пациенти (2 жени и 6 мъже) на средна възраст $73,38 \pm 10,65$ год. се установи ехокардиографски умерена до тежка ПХ, дилатирани десни сърдечни кухини и подтисната деснокамерна помпена функция. Измерено е систолно налягане в АП със средна стойност акцелерационно време (АТ) $mRAP 56,52 \pm 6,72$ mm Hg. Не се установява статистически значима разлика в средната възраст по пол ($p=0,754$). Трима от пациентите в тази група (37,5 %) са на възраст под 70 год. Разпределение по пол е представено на фиг. 23.



Фиг. 23 Разпределение по пол

На първо място като рисков фактор в 62,5% се установи ДВТ, съпътстващи сърдечна недостатъчност и абсолютна аритмия имат 50% от пациентите с повишено налягане в АП. В тази група не се установяват пациенти с рисков фактор онкологично заболяване, имобилизация за повече от 4 дни, хирургична операция или скорошна хоспитализация. Ние не открихме пациенти с тромбофилия или спленектомия.

Коморбидността изчислена със ССИ индекс при тези болни е $3,63 \pm 1,06$. Установената разлика в средните стойности на ССИ индекса при пациенти с вероятна СТЕРН и проспективната група е статистически значима ($p<0,0001$). На фиг.24 са представени основните придружаващи заболявания.



Фиг.24 Коморбидност при пациенти със СТЕРН

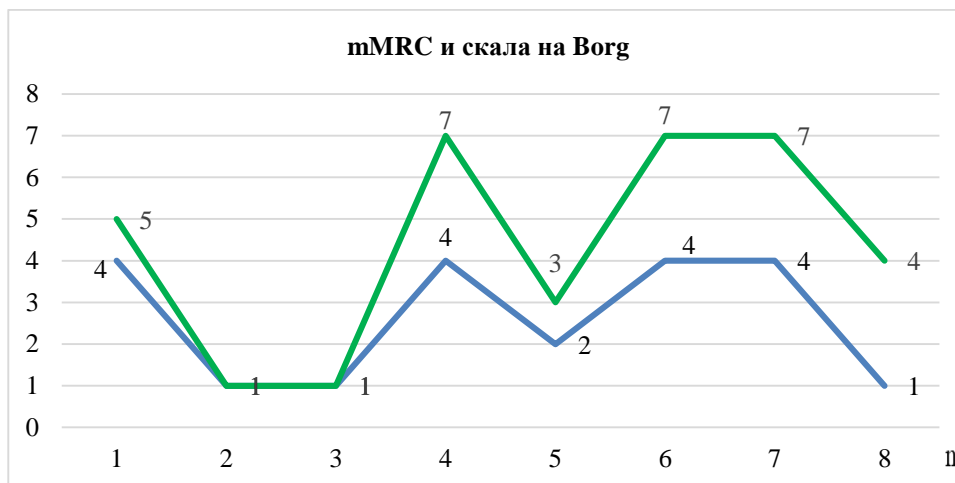
ХОББ се установява при трима пациенти, като $FE01 > 60\%$ от прогнозната стойност. Един пациент е с обструктивна сънна апнея и прояви на дихателна недостатъчност, но това е болен с рецидивиращ БЕ и доказани от образните изследвания белези на СТЕРН.

Половината от пациентите със СТЕРН са преживели остър БЕ, а останалата част рецидивиращ БЕ. Четирима са били с клиника на масивна БЕ, като при всички тях е проведено лечение с фибринолитик.

Най - важните клинични симптоми, за които съобщават пациентите със СТЕРН са: задух при усилие при всички участници, половината от тях имат задух в покой, болката в гърдите е следващия по относителен дял симптом и при 37,5% има замаяност. Пациентите не съобщават за синкопи. По време на проспективното проучване всички провеждат антикоагулантна терапия, половината от тях се лекуват със Sintrom, останалата част с НОАК.

Чрез mMRC скалата за оценка на тежестта на задуха всички пациенти със задух в покой са дали оценка степен 4, останалите степен 2 или 3. Успешно е проведен 6 MWT само при трима пациенти със средна стойност на измината дистанция 353 метра. На фиг.25 е представена в линейна диаграма оценката на диспнеята при тази група пациенти (в синьо е оценката от mMRC скалата, а в зелено оценката от скалата на Borg).

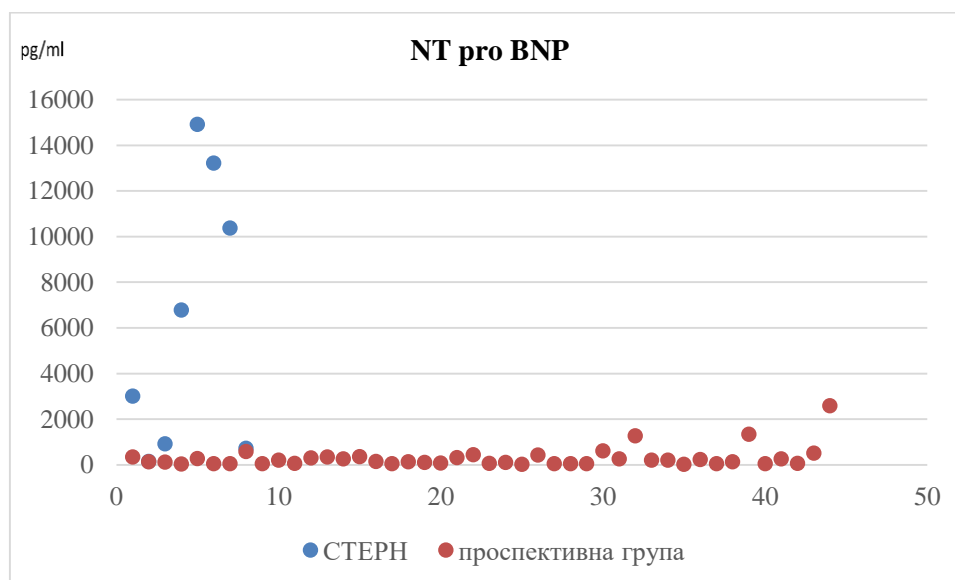
Лабораторното изследване на NT pro BNP установи средни стойности на този биохимичен маркер при пациенти със СТЕРН $6265,38 \pm 5947,07$ pg/ml. Статистически значимо те са 20 пъти по – високи при пациенти с повишено систолно налягане в АП в сравнение с установените нива в проспективната група ($p < 0,0001$) (табл.14 и фиг.26).



Фиг.25 mMRC и скала на Borg преди провеждане на 6MWT

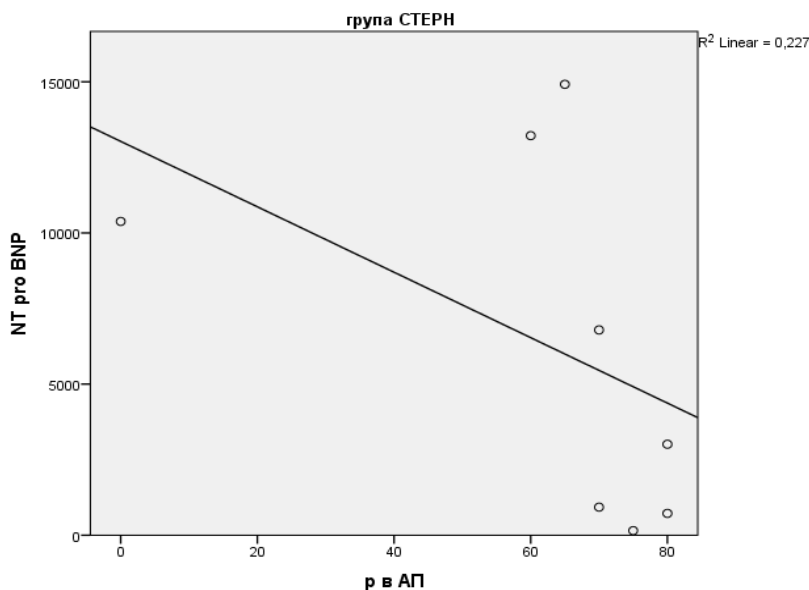
Табл.14 Средни стойности на NT pro BNP

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Проспективна група	44	298,318	451,923	68,129
СТЕРН	8	6265,375	5947,069	2102,607



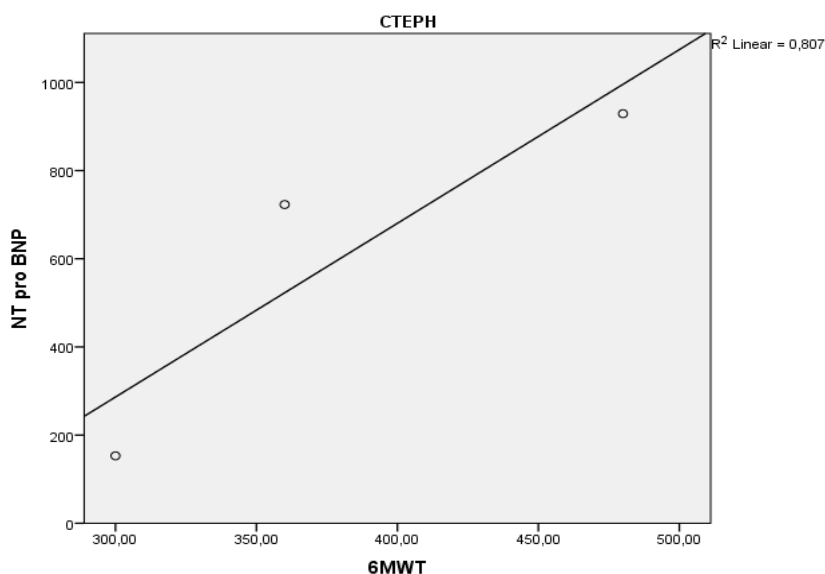
Фиг.26 Графика на стойностите на NT pro BNP в двете групи

На фиг.27 е представена линейна корелация на стойностите на NT pro BNP и систолно налягане в АП при пациенти със СТЕРН.



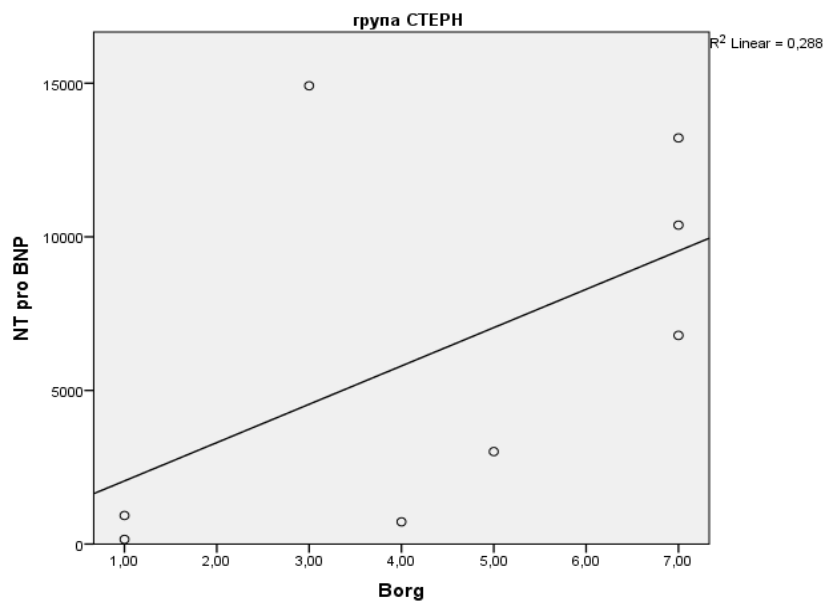
Фиг. 27 Линейна корелация при пациенти със СТЕРН между нивата на NT pro BNP и систолно налягане в АП

На фиг.28 е представена линейна корелация на стойностите на NT pro BNP и резултата от 6 MWT при пациенти извършили изследването.

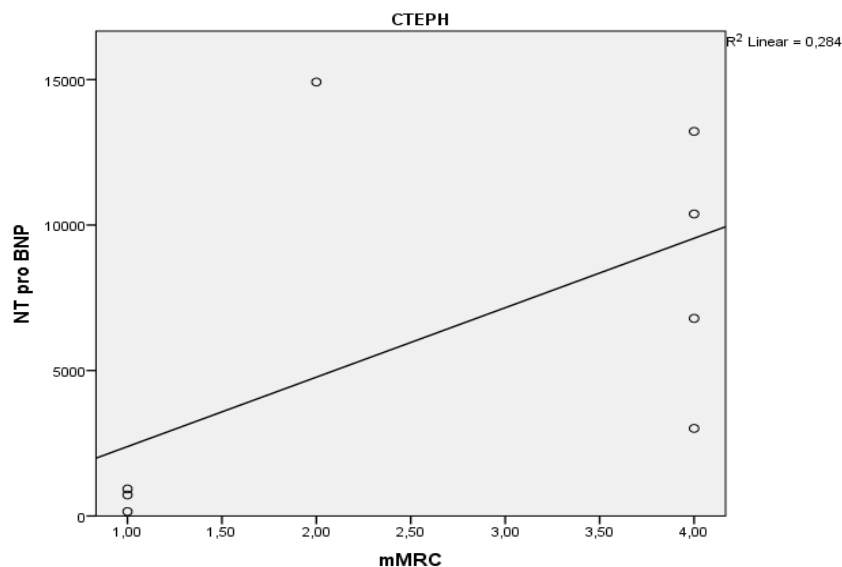


Фиг.28 Линейна корелация при пациенти със СТЕРН между нивата на NT pro BNP и 6 MWT

На фиг.29 и фиг.30 е представена линейна корелация на стойностите на NT pro BNP и оценката на задуха с mMRC и скалата на Borg.



Фиг.29 Линејна корелација при пациенти със СТЕРН между нивата на NT pro BNP и скалата за оценка на задуха на Borg.



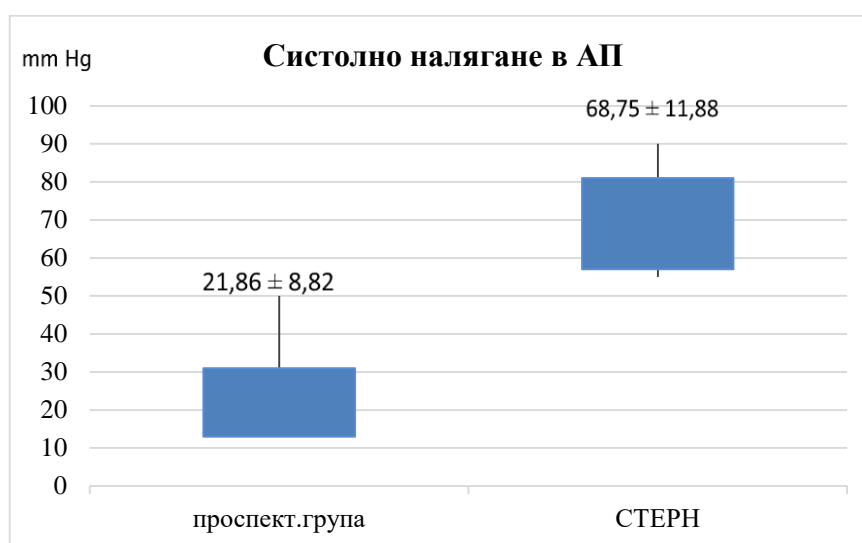
Фиг.30 Линејна корелација при пациенти със СТЕРН между стойностите на NT pro BNP и скала за оценка на задуха mMRC.

На табл.15 са представени средните стойности на систолното налягане в АП при починали пациенти с рецидивиращ БЕ и тези от групата с вероятна СТЕРН ($p=0,42$).

Табл.15 Средни стойности на систолното налягане в АП

	Пациенти	N	Mean	SD (\pm)	Std. Error Mean	t	p
Налягане в АП	Починали с рецидивиращ БЕ	28	63,39	17,323	3,274	-0,82	0,42
	СТЕРН	8	68,75	11,877	4,199		

На фиг. 31 са сравнени средните стойности на индиректно измереното ехокардиографски систолно налягане в АП в проспективно проследената група и пациенти със СТЕРН.



Фиг.31 Стойности на систолното налягане в АП в проспективната група и пациенти със СТЕРН

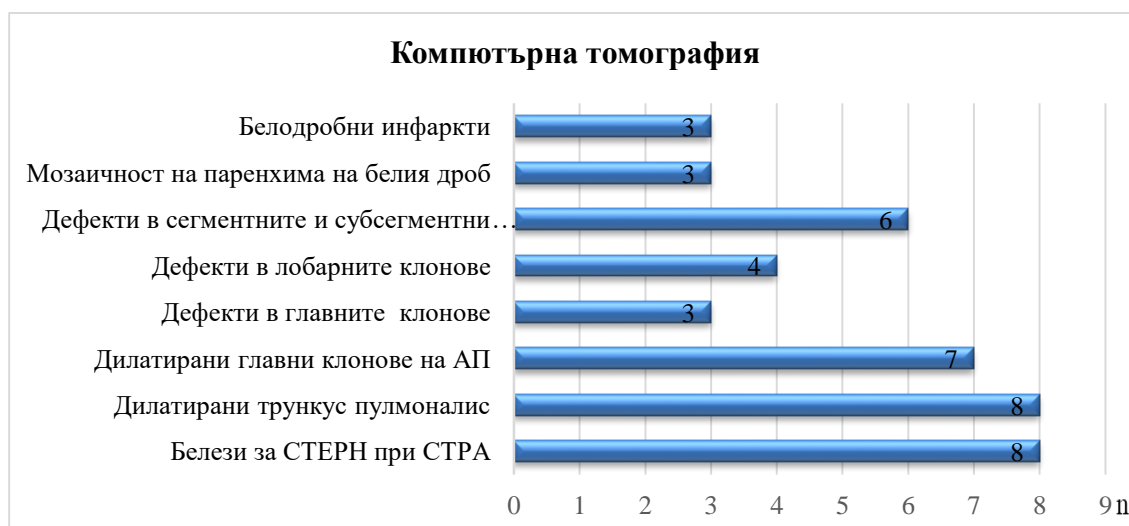
Сравнителен анализ на ехокардиографските показатели - размер на ДК, TAPSE, налягане в АП, обем и площ на ДП, АТ, mPAP, ФС на ДК в проспективната и група СТЕРН (табл.16) показва статистически значими разлики в средните стойности по всички показатели ($p < 0,05$).

Табл.16 Средни стойности на ехокардиографските показатели при пациенти със СТЕРН и проспективна група

	Група	n	Mean	SD (\pm)	SE Mean	t	p
Размер на ДК	проспективна	38	20,06 4	7,7583	1,2586	-10,1	<0,0001
	СТЕРН	8	37,75 0	6,7206	3,0056		
TAPSE	проспективна	40	21,88	3,421	0,541	3,32	<0,0001

	СТЕРН	6	16,33	6,055	2,472		
SPAP	проспективна	44	21,86	8,818	1,329	-13,12	<0,0001
	СТЕРН	8	68,75	11,877	4,199		
обем на ДП	проспективна	34	18,32	8,984	1,541	-2,55	0,04
	СТЕРН	8	59,50	44,580	10,568		
площ на ДП	проспективна	14	15,57	3,131	0,837	-5,25	<0,0001
	СТЕРН	5	25,64	5,062	2,264		
АТ ПК	проспективна	38	130,26	25,757	4,178	6,49	<0,0001
	СТЕРН	5	54,00	10,840	4,848		
mPAP	проспективна	38	20,064	7,7583	1,2586	-11,19	<0,0001
	СТЕРН	5	56,520	6,7206	3,0056		
ФС ДК	проспективна	29	43,86	15,811	2,936	2,89	0,007
	СТЕРН	6	22,83	18,126	7,400		

След провеждане на ехокардиографско изследване и измерено повишено систолно налягане в АП при всички участници е направена контролна СТРА. При всички тези болни установихме белези на СТЕРН : дилатирани съдове - трункус и клонове на АП, организирани тромби в главни, лобарни, сегментни и субсегментни съдове, които са обтекаеми и пропускат контрастна материя около тях, което показва, че най - вероятно те са с по - голяма давност. Често установен белег за СТЕРН е наличието на мозаичност на паренхима и изменения тип „матово стъкло“ в 37,5%, с такъв относителен дял са и пациентите, при които се откриват тромботични маси в главните клонове на АП и белодробни инфаркти (фиг.32).



Фиг.32 Основни СТРА характеристики при пациенти със СТЕРН

Пациентите с белези за СТЕРН от образните изследвания представляват 1,39% от изследваните след преживян остър или рецидивиращ БЕ. В групата

с рецидивиращ БЕ диагностицираните пациенти със СТЕРН имат относителен дял 5%. Основни характеристики на пациентите от група СТЕРН са представени на табл.17.

Табл. 17 Обобщени най - важни характеристики на пациентите от група СТЕРН

n	Пол	Възраст	Рецидив	РФ	Тромбо - лиза	SPAP	NYHA	ФИ на ЛК	BNP
1	ж		Да	ДВТ	Да		III	62	3009
2	м		Не	ДВТ	Не			59	153
3	м		Не	ДВТ	Не			51	929
4	м		Да	Идиопат.	Да		III	49	6792
5	м		Не	Идиопат.	Не			50	14917
6	м		Да	ДВТ	Да		III	50	13218
7	ж		Не	Идиопат.	Не		IV	65	10382
8	м		Да	ДВТ	Да			64	723

Обсъждане

Основни клинични характеристики на проспективната група пациенти

Рисковите фактори за възникване на БЕ в проспективната група съответстват на получените резултати в ретроспективното проучване за пациенти с рецидивиращ БЕ (фиг.12). Не се установява статистически значима разлика в честотата на ДВТ като основен рисков фактор при пациенти с рецидивиращ БЕ и проспективната група (Independent Samples T-test; $t=0,6$; $p>0,5$), за разлика от групата с остър БЕ (Independent Samples T-test; $t=3,1$; $p<0,01$). Този рисков фактор е статистически значим за пациенти с рецидивиращ БЕ и за участниците включени в проспективната група.

По отношение на рисков фактор онкологично заболяване разликата е статистически незначима при пациенти с рецидивиращ БЕ и проспективно проследената група (Independent Samples T-test; $t=0,04$; $p>0,5$). Този рисков фактор е статистически значим само за пациенти с остър БЕ. Според получените от нас резултати наличието на онкологично заболяване не е свързано с повишен риск от възникване на рецидиви.

Не се установява статистически значима разлика в честотата на масивната БЕ между отделните проучвани групи: за остър БЕ и проспективна група (29,8% и 28,8% Independent Samples T-test; $t=0,24$; $p>0,5$); за рецидивиращ БЕ и проспективна група (31,3% и 28,8% Independent Samples T-test; $t=0,33$; $p>0,5$). Честота на приложение на фибринолиза при масивна БЕ също не се различава статистически значимо за остър БЕ и проспективната група: (16,5% и 19,2% Independent Samples T-test; $t=0,38$; $p>0,5$) и за рецидивиращ БЕ и проспективната група: (18,8% и 19,2% Independent Samples T-test; $t=0,06$; $p>0,5$).

Малко проучвания за БЕ изследват показатели като качество на живот и функционални крайни точки подобни на тези, използвани при проследяване на пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и ПХ. Традиционните начини за оценка включват функционален клас по NYHA, 6 MWT и ехокардиография.

Stevinson et al. скринират 341 пациента след остър БЕ, но правят изследване само върху болни със субмасивна БЕ лекувани с нефракциониран хепарин и индиректен антикоагулант, без рецидивиращ БЕ, без ДВТ, без коморбидности. Изключват всички пациенти с кардиопулмонални заболявания т.е. болните, които включват в своето изследване са строго селектирани или това са пациенти, които преди остроото събитие на БЕ са били здрави. Те ги оценяват след 6 мес. повторно с подобни на заложените в нашето проспективно проучване крайни точки. Тези автори установяват, че 41% от пациентите след 6 мес. имат ехокардиографски белези на ДК дисфункция или функционално увреждане. Те обобщават, че острият БЕ

причинява трайни увреждания, които влошават качеството на живот (139). Получените от нас резултати са сходни 46,15% от проспективно проследените пациенти имат ДК дисфункция, въпреки че част от тях са пациенти с рецидивиращ БЕ. При тях времето след което са направени контролни изследвания е повече от 6 мес. (след остър БЕ средно 13 мес. с ранг от 6 – 26 мес., а при пациенти с рецидивиращ БЕ средно 4 год. с ранг от 6 мес. - 10 год. след последното събитие на БЕ). В проспективната група при 21,15% от пациентите се установява систолно налягане в АП над 40 mm Hg.

Ние оценихме клиничните симптоми в проспективната група чрез mMRC скала и тази на Borg, а физическия капацитет чрез 6 MWT. Установихме положителна висока статистически значима връзка между оценката на задух при усилие и резултата от mMRC скалата ($\chi^2=39,44$; Spearman Correlation $\rho=0,76$; $p<0,0001$), подобни са резултатите при оценка на задух в покой и резултата от mMRC скалата, като връзката е положителна умерена статистически значима ($\chi^2=40,73$; Spearman Correlation $\rho=0,48$; $p<0,0001$). Тези резултати ни дават основание да обобщим, че mMRC скалата може да бъде използвана за оценка на задуха не само при пациенти с бронхообструктивни белодробни заболявания, но и при пациенти след остър и рецидивиращ БЕ.

Съществуват няколко метода за обективна оценка на функционалния физически капацитет. Ходенето е активност, която се извършва ежедневно от всички, освен от пациентите с най-тежки заболявания. 6 MWT оценява субмаксималното ниво на физическия капацитет. Обективните методи за оценка винаги дават по-достоверна информация от самооценката. 6 MWT е лесен за приложение, има добра поносимост и добре отразява ежедневната активност в сравнение с останалите тестове с ходене. Резултат над 350 м е показател за добър физически капацитет на пациента.

При 78,84% от проспективно проследените пациенти е измерен 6 MWT, останалите участници не са успели да осъществят изследването поради контраиндикации или ограничен физически капацитет свързан с придружаващи заболявания като сърдечна недостатъчност, гонартроза, коксартроза, ревматологични заболявания. Средната стойност на изминатото разстояние при мъже е $406,96 \pm 60,48$ метра, а при жени $310,0 \pm 118,87$ метра. Резултатите от 6 MWT са статистически значимо по-добри с около 100 метра при мъжете ($p=0,002$). Оценката на задуха, която дават мъжете със скалата на Borg, също е статистически значимо с 1 пункт по-ниска от тази, която дават жените (фиг.16). Вероятно тези по-лоши резултати при жените са свързани с това, че пациентките включени в проспективната група са с по-висок ИТМ, въпреки че той не е статистически значим, не се установява статистически значима разлика и в средната възраст по пол. В проспективната група се установява положителна висока статистически значима връзка между оценката на задух

при усилие и резултата от Borg скалата ($\chi^2=43,11$; Spearman Correlation $\rho=0,75$; $p<0,0001$). Въз основа на тези резултати ние считаме, че 6 MWT и скалата на Borg достоверно оценяват задуха при усилие, както и физическия капацитет и биха могли да бъдат използвани при проследяване на пациенти след остър и рецидивиращ БЕ, с оглед търсене и оценка на симптоми на СТЕРН.

Според 2015 ESC/ERS „Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension“ BNP и NT pro BNP са посочени като единствените маркери широко използвани в световните центрове по ПХ, а също така и при клинични проучвания. Нивото на NT pro BNP корелира със степента на миокардна дисфункция и предоставя информация както в момента на поставяне на диагнозата и в периода на проследяване за оценка на ефекта от провежданото лечение или след направена хирургична операция. NT pro BNP се счита за силен предиктор на прогнозиране на преживяемостта (44). NT pro BNP идентифицира пациентите с повишен риск от усложнения и оценява краткосрочната и дългосрочна преживяемост. Определянето на плазмените му нива дава възможност за мониториране на ефектите от лечение в смисъла на тяхното прогностично значение. Ниско плазмено ниво или стабилно понижаване на NT pro BNP може да бъде ценен маркер за успешен контрол на заболяването и терапевтичния режим. Нивото на NT pro BNP корелира положително с повишено налягане в АП, повишено средно налягане в дясната камера и повишено PVR, отрицателна корелация се наблюдава с фракцията на изтласкване на дясната камера.

В проспективната група ние установихме умерена положителна статистически значима корелация между нивата на NT pro BNP и размера на ДК (Pearson Correlation $r=0,418$; $p=0,009$) (фиг.17) и налягането в АП (Pearson Correlation $r=0,653$; $p<0,0001$) (фиг.18) и негативна слаба статистически незначима корелация с TAPSE (Pearson Correlation $r=-0,205$; $p=0,21$) (табл.13). Високите нива на NT pro BNP корелират с по – високо систолно налягане в АП, по – големи размери на ДК и по – ниски стойности на TAPSE. Нашите резултати потвърждават обобщения направени и от други проучвания (38,5), че NT pro BNP може да се използва като прогностичен маркер за ДК дисфункция.

В проспективната група се установява слаба отрицателна статистически незначима корелация между нивата на NT pro BNP и 6MWT (Pearson Correlation $r=-0,288$; $p=0,08$), значителна положителна статистически значима корелация между скалата mMRC и нивата на NT pro BNP (Pearson Correlation $r=0,5$; $p=0,001$), умерена положителна статистически значима корелация между скалата на Borg и нивата на NT pro BNP (Pearson Correlation $r=0,498$; $p=0,001$). При пациенти с високи нива на NT pro BNP се измерват по ниски резултати от 6 MWT. Тези болни дават по – висока оценка като абсолютна стойност от mMRC и скалата на Borg.

Наблюдаваните разлики в средните стойности на параметрите на КГА при проспективната група по време на остър или рецидивиращ БЕ и контролните измервания са статистически значими за SaO_2 ($t = -6,294$; $p < 0,0001$) (фиг.19),

з

При анализ на коморбидностите се установява статистически значима разлика в честотата на артериалната хипертония в проспективната група в сравнение с ретроспективната група (за остър БЕ $p = 0,04$ и за рецидивиращ БЕ $p < 0,001$), докато по отношение на останалите сърдечно съдови заболявания, мозъчно съдова болест и ХОББ не се установява статистически значима разлика в двете групи (фиг.9, фиг.20). Относителният дял на коморбидностите в проспективната група е сходен с този при пациенти с рецидивиращ БЕ. Единствената разлика, която установихме е в относителния дял на захарния диабет. В проспективната група неговата честота не се различава статистически значимо от установената при пациенти с остър БЕ (Independent Samples T-test; $t = 0,63$; $p > 0,5$); за разлика от групата с рецидивиращ БЕ (Independent Samples T-test; $t = 2,44$; $p < 0,02$). Захарният диабет е по - често срещан при пациенти с остър БЕ и в проспективната група.

Оценката на качеството на живот е все по - важна в грижата за пациенти с хронични заболявания, включително и ПХ. Тя представлява обект на разглеждане като важна крайна точка в клинични изпитвания и при

с

и

с

т

е

и

и

Основни клинични характеристики на пациенти със СТЕРН

1

СТЕРН е рядко и инвалидизиращо заболяване причинено от хронична обструкция на големите белодробни артерии. Точната болестност и честота не са известни според европейските препоръки за диагноза и лечение на остър БЕ. Обобщените резултати публикувани от различни проучвания и регистри в медицинската литература до момента включват пациенти от различни центрове и страни, тъй като честотата на заболяването е много ниска между 0,1 - 9,1% през първите две години след остър БЕ (79).

Средната възраст на изследваната от нас група пациенти със СТЕРН е 73,38 ± 10,65 год., заболяването се среща по - често при мъже (фиг. 23). В международният регистър на СТЕРН относителният дял на мъжете варира от 30,4% до 66,7%. Ние считаме, че нашите резултати по отношение на разпределението по пол са по - високи за мъжете поради това, че тук са включени и пациенти с рецидивиращ БЕ.

а

р

г

е

т

Средна възраст посочена в проучване направено в Испания от Marti et al. е $77 \pm 1,0$ год. Те установяват 10 пациента със СТЕРН (4,8%) след като анализират и проследяват 434 пациенти след остър симптоматичен БЕ, от които 60% са мъже (98). Данни сходни с установените от нас. В това проучване 20% от пациентите са с рецидивиращ БЕ, според нашите данни те са 50%, идиопатичен БЕ тези автори установяват в 60%, в нашето проучване 37,5% (табл.17). Половината от изследваните от нас пациенти са били с масивна БЕ и при всички тях е осъществена фибринолиза, докато в групата пациенти изследвана от Marti et al. тромболиза при диагностицираните пациенти със СТЕРН не е прилагана.

В проучване публикувано от Vonderman et al. около 70% от пациентите със СТЕРН имат анамнеза за ВТЕ, рецидивираща БЕ също е често срещана в тази група в 52,2% (18).

Различните проучвания съобщават разнопосочни резултати поради това, че кохортите пациенти, които са подбрани са хетерогенни. Някои от тях включват пациенти само с един тласък на остра БЕ, изключват пациенти с рецидивиращ БЕ. Значение има първоначалната тежест на острия БЕ, някои изключват хипотензивни пациенти.

Besantini et al. изследват група пациенти ($n=259$) след остър БЕ в 12 италиански центъра като включват само пациенти с идиопатичен БЕ търсейки СТЕРН, съобщават за смъртност 8,1%, рецидивиращ БЕ 12%, данни сходни с нашата ретроспективна група (смъртност 11,8%, рецидивиращ БЕ 13,86%). Те установяват средна възраст на доказаните със СТЕРН пациенти 68 ± 9 год., близка до тази в нашата група. Всички пациенти са лекувани ефективно с антикоагулант поне 3мес., а половината от тях 1 година. В тази група 37,84% от пациентите имат прояви на десностранна сърдечна недостатъчност. При 5 пациента установяват повишено систолно налягане в АП над 30 mm Hg. При 0,8% от тези пациенти установяват след ДСК наличие на СТЕРН. Тези автори определят идиопатичният характер на БЕ, рецидивиращият БЕ и големите перфузионни дефекти при диагностицирането като рискови фактори за появата на симптоматичен СТЕРН (10).

Въпреки, че СТЕРН не показва класически рисков профил на ВТЕ, заболяването е доказано, че се появява като дългосрочно усложнение на симптоматичен БЕ. На базата на тези данни изглежда достоверно СТЕРН да се разглежда като последователност на класическия тромбоемболизъм, който се модифицира чрез неправилно разтваряне на тромботичните маси, което води до оклузивно съдово ремоделиране на близки и дистални съдове. До сега докладваните данни за рискови фактори са противоречиви. Това се обяснява с факта, че една част от проучванията, които изследват тези фактори включват пациенти с потвърдена диагноза СТЕРН като около 25% от пациентите нямат симптоматичен ВТЕ и те са сравнени със здрави контроли, пациенти с ПХ или с БЕ. Груповите проучвания фокусирани

върху пациенти след остър БЕ се характеризират с ограничен брой случаи доказани пациенти със СТЕРН или методологични ограничения като липса на стандартизирани диагностични процедури за СТЕРН (74).

В нашата група със СТЕРН всички пациенти имат преживян остър или рецидивиращ БЕ. Наличие на рисков фактор ДВТ се установява в 62,5%. Възможно е честотата на СТЕРН в нашата популация да е малко по – висока, тъй като ние сме изследвали само пациенти след преживян БЕ. Друг рисков фактор, който сме установили в тази група е абсолютна аритмия в 50%. Някои от пациентите имат повече от един рисков фактор. Изследвайки функцията на левите сърдечни кухини ехокардиографски се установи при всички болни ФИ > 50% (табл.17), изключени са пациенти, които имат клапни сърдечни заболявания или кардиомиопатия.

Pengo et al. изследват всички пациенти с персистираща необяснима диспнея при усилие или покой след остър БЕ като осъществяват контролна ГТЕ. Тук са включени само пациенти с епизод на остра симптоматична БЕ, без предшестваща БЕ или венозна тромбоза. Авторите приемат, че пациентите имат СТЕРН ако систолното или средното налягане в АП е ≥ 40 или 25 mm Hg. Дизайнът до тук на нашето проучване е идентичен. Но за доказване на СТЕРН след СТРА или V/Q сцинтиграфия авторите описват и показателите на ДСК. При нашите пациенти това е недостатък на изследването, тъй като ДСК не е направена. В това проучване честотата на рецидивирация БЕ за периода на проследяване е 14,3% идентична с описаната от нас по време на седемгодишния период на проследяване на ретроспективната група (13,86%). Тук при 10,3% е осъществена фибринолиза при първия епизод на остър БЕ, като нашите резултати са сравними с публикуваните (16,5%). Тези автори установяват симптоматичен СТЕРН при 3,8% от пациентите в рамките на 2 год. след първи епизод на остър БЕ. Многовариантният логистичен модел на регресия показва, че предхождаща БЕ (OR 19, 95% CI 4.5-79.8), идиопатично клинично представяне на БЕ (OR 5.70, 95% CI 1.41-22,97) и по-големи перфузионни дефекти по време на острия БЕ (OR 2,22, 95% CI 1,49-3,31) са свързани с повишен риск от СТЕРН (116).

Тези заключения се потвърждават и от обобщение направено от Bonderman et al. където също се изтъква, че пациентите със СТЕРН са на по - голяма възраст и са склонни към повече коморбидности, което ние също установяваме в нашето проучване (фиг.24). Тези автори предполагат, че острата БЕ може да бъде последвана от процес на белодробно съдово remodelиране, който се модифицира от фактори като инфекция, имунни феномени, циркулиращи и прогениторни клетки, тиреоид заместителна терапия, малигнитет, спленектомия, VA шънт за лечение на хидроцефалия, инфектиран пейсмейкър, наличие на централни венозни катетри, хронични възпалителни заболявания на червата и остеомиелит (18). Подобни модифициращи рискови фактори в групата изследвана от нас не се установиха. Bonderman et al. заключават, че наличието на посочените по -

горе асоциирани медицински състояния, които по - рано са били идентифицирани като рискови фактори е свързано с увеличен оперативен риск и по - лош дългосрочен изход при СТЕРН (коэффициент на риск 2,38, 95% CI, 1,02 - 5,56, $P = 0,045$) (16).

Klok et al. осъществяват широко мащабно проучване, което включва 866 пациенти след остър БЕ, които проследяват за седем годишен период. Установяват 30% смъртност по различни причини. Считат, че изследваната популация се състои от относително повече пациенти със сериозна коморбидност, обясняваща по - високата смъртност, както смятаме и ние за нашата ретроспективна група (смъртност 41,1% за същия период на проследяване). Авторите считат, че честотата на СТЕРН при пациенти с непровокиран БЕ е 1,5%. Данните от това проучване са сходни с получените от нас крайни резултати за честота на СТЕРН 1,39% въз основа на подобно

р
е
т
р
о

Рутинният скрининг не се препоръчва от ESC/ERS според събраните до момента доказателства, поради това че значителен брой случаи на пациенти с доказана СТЕРН могат да се установят и при отсъствие на остър БЕ (44).

Основните клинични симптоми, за които съобщават пациентите в нашата група са задух при физическо усилие в 100%, задух в покой 50%, болка в гърдите 50%, замаяност 37,5%, 67,5% от пациентите имат $SaO_2 < 90\%$. В нашата група не установихме болни, които да съобщават за синкоп.

Marti et al. в проучване със сходни демографски характеристики на направеното от нас констатира диспнея в 86%, болка в гърдите 20%, синкоп

Verke Zaba et al. съобщават резултати от международния европейски регистър на СТЕРН, в който са включени 679 ново диагностицирани операбилни и неоперабилни болни, които са лекувани ≥ 6 мес. с антикоагуланти от 16 страни. Те установяват преживяна остра БЕ в 74,8%, ДВТ в 56,1%, като относителният дял на масивната БЕ е 40,8%, а тромбозата в приложена при 14,4 % от доказаните със СТЕРН пациенти. За сравнение в нашето проучване въпреки ограничен брой пациенти, масивна БЕ е установена при 50% от тях и при всички е приложена фибринолиза. От клиничните симптоми тези автори съобщават за диспнея в 99,1%, умора 31,5%, болка в гърдите в 15,3%, синкоп 13,7%. Функционалният клас по NYctriша доковане улавяне в акто свързват между ИГанМоТнаасоренинамови нрорационвите СТЕРНЕРНедт нащара група. Обективизиране на Сторедта на дкоаксидиотграфрети саурстановаваннриленозкросъ 6 MWT КСТЕРНпубливауда се резултатите сам 40 до праце неоперабилни 5мгтрама, операбилни болни внапапа група рванта 1,75) и то установихме при 6 MWT от 353 метра е по

- близък до този на неоперабилните болни със СТЕРН. Не се откриват съществени разлики в основните клинични характеристики на доказаните от нас болни и международният регистър на болни със СТЕРН.

Ефективните технологии за обработка на изображения, включително конвенционалната и СТРА са широко използвани за изследване на оклузията на големите съдове, което разкрива по - висок процент на разпознаване на проксималните лезии. Обобщените данни от регистъра съобщават за проксимални лезии в 60,4% и мозаичен модел 76,6% по - често срещани при неоперабилни пациенти. В нашата група те се установяват съответно в 75% и 37,5%. Мозаичният паренхимен модел доказан със СТРА при болни със СТЕРН съответства на участъците от белодробния паренхим, който са с нарушена перфузия. Данните от регистъра подчертават значението на предишни венозни тромбоемболични събития като причинно следствен фактор за развитието на СТЕРН, както и значителната роля на свързаните с тях рискови фактори като съпътстващи механизми в процеса на заболяването. Повишеното внимание в търсенето на СТЕРН като последващо усложнение на остър или рецидивиращ БЕ може да бъде отговорно за намаляването на времето до диагностициране както при операбилни, така и при неоперабилни пациенти след тласък на БЕ (средно около 12,5 месеца) като това ще ограничи забавянето на диагностиката от няколко години (118). До поставяне на диагноза СТЕРН при пациентите, които ние сме изследвали са изминали средно около 13 месеца при остър БЕ и 4 год. при рецидивиращ БЕ.

СТЕРН се счита за "вероятна" при пациенти със симптоми характерни за това заболяване, абнормни резултати от ехокардиографията, наличие на дефекти при V / Q сцинтиграфия или СТРА, но при които не е извършена ДСК за потвърждаване на диагнозата и "малко вероятна" при пациенти с незначителни абнормни резултати от ехокардиографията и систолно налягане в АП 36 - 40 mm Hg, но при които не са провеждани други диагностични тестове за потвърждаване на диагноза СТЕРН. Групата която сме селектирали ние от 8 пациента по тези критерии се счита за „вероятна“. Klock et al. установяват, че възраст над 60 год., непровокираният БЕ, известен хипотиреоидизъм, начало на симптомите повече от 2 седмици до поставяне на диагнозата остър БЕ и ДК дисфункция установена със СТРА или от ехокардиографското изследване са независими предиктори за СТЕРН. Тези автори обобщават данните от три регистъра в европейски страни като правят анализ на 772 пациента след БЕ и установяват честота на СТЕРН 2,8% (74).

Същите автори предлагат критерии за изключване на СТЕРН, които според тях са с висока чувствителност 100% (95% CI 56-100%) и силно възпроизводими. Това са липсата на критерии от ЕКГ за ДК обременяване и ниски нива на NT pro BNP. Пациентите със съмнение за СТЕРН с една или повече ЕКГ характеристики за белодробна хипертония и повишени нива на

NT pro BNP трябва да бъдат подложени на допълнителни диагностични тестове, включително ехокардиография и ДСК. Тези автори считат, че ехокардиографията има 92% чувствителност за доказване на СТЕРН (95% CI 74-99%) (76).

Подобна предварителна селекция направихме и ние в нашата проспективна група. При всички пациенти със систолно налягане в АП ≤ 40 mm Hg средната стойност на NT pro BNP е 298,32 pg/ml (табл.14).

В медицинската литература има проучвания според, които стойности на NT pro BNP > 350 pg/ml се свързват с 25 - 40% по - висок риск от смърт в следващите 2 год., докато по - ниските стойности са свързани с риск от около 10% (42). Този показател е надежден за селектиране на подходящи болни за допълнителни изследвания в търсенето на СТЕРН, но няма точност за да представлява добър самостоятелен скринингов тест.

Напоследък има събрани доказателства, че плазменото ниво на NT pro BNP се увеличава пропорционално на степента на белодробна хипертония и ДК дисфункция. Проучване на Andreassen et al. изследва нивата на NT pro BNP при различни форми на хронична прекапилярна ПХ (включително и СТЕРН). В него се установява, че високи нива на този биохимичен маркер се откриват при симптоматични пациенти. Те са тясно свързани с хемодинамиката и физическия капацитет на тези болни. Многовариантен анализ доказва, че нивото на NT pro BNP е независим предиктор на смъртност и намалява при медикаментозно лечение на тези болни. По - високите изходни плазмени нива на NT pro BNP при пациенти с ПХ от различни групи са свързани с по - висока смъртност (5).

Според други проучвания NT pro BNP корелира с 6 MWT, сърдечният индекс, белодробното съдово съпротивление, но не корелира с mPAP. Ниво на този биохимичен маркер ≥ 1400 pg/ml идентифицира пациенти с лоша дългосрочна прогноза. Шест минутният тест също е независим предиктор на оцеляването. Ако неговите резултати са под 250 метра това е свързано с 50% по – висок риск от смърт в следващите 2 год., а при по - добри резултати рискът е 8% (38).

В нашата група пациенти със СТЕРН стойностите на този биохимичен маркер за ДК дисфункция са 20 пъти по - високи от тези на пациентите включени в проспективната група, които са със систолно налягане в АП ≤ 40 mm Hg. При пациенти от групата СТЕРН се установява значителна положителна статистически значима корелация между нивата на NT pro BNP и налягането в АП (Pearson Correlation $r= 0,751$; $p=0,032$) (фиг.27), между размера на ДК и нивата на NT pro BNP корелацията е значителна позитивна, но статически незначима (Pearson Correlation $r= 0,688$; $p=0,199$); тя е негативна статистически незначима корелация с TAPSE (Pearson Correlation $r= -0,709$; $p=0,115$).

При пациенти със СТЕРН се установява значителна положителна статистически незначима корелация между нивата NT pro BNP и mMRC

както и скалата на Borg (Pearson Correlation $r= 0,537$; $p=0,17$) (фиг.29 и фиг.30), а между 6 MWT и стойностите на този биохимичен маркер корелацията е значителна положителна статистически незначима (Pearson Correlation $r= 0,898$; $p=0,289$)(фиг.28).

Според получените от нас резултати нивото на NT pro BNP корелира с ехокардиографските белези за ДК дисфункция и систолно налягане в АП, а също така корелира и със скалите за оценка на тежестта на диспнеята (mMRC и скала на Borg), както в проспективната група така и при пациенти с вероятна СТЕРН.

Наблюдаваната разлика в средните стойности на налягането в АП между починали пациенти с рецидивиращ БЕ за седем годишния период на проследяване и пациентите от групата СТЕРН не е статистически значима (Independent Samples Test $t=-0,82$; $p=0,42$) (табл.15) т.е. най - вероятно дългосрочната прогноза при тази група пациенти е лоша. Преживяемостта при тях корелира със степента на повишение на систолното налягане в АП и деснокамерна дисфункция по време на поставяне на диагнозата. За времето от около 6 мес. след поставяне на диагноза СТЕРН ние не сме регистрирали случаи на починали пациенти в тази група.

Макар и в отделни малко на брой проучвания се публикуват данни за пред оперативна оценка на хирургичния риск при пациенти със СТЕРН чрез нивата на NT pro BNP и 6 MWT преди РЕА и 3 мес. след оперативно. Резултатите показват, че и двата теста корелират добре с хемодинамичните параметри и отговарят на промените в тежестта на заболяването след хирургична операция. NT pro BNP е добър индикатор за персистираща постоперативна ПХ. Той не само корелира с дисфункцията на ДК, но също така е чувствителен към промените в PVR следоперативно. Авторите обобщават, че вероятно NT pro BNP ще се окаже полезен при дългосрочно проследяване на пациенти със СТЕРН (131).

Смъртността при пациенти със СТЕРН корелира с mRAP и наличие на десностранна сърдечна недостатъчност. Lewczuk et al. установяват, че mRAP се оказва независим фактор на риска в едновариантен анализ. Тези автори демонстрират положителна корелация между смъртността и mRAP ≥ 30 mm Hg и регистрират 20% преживяемост за период от 2 години при пациенти с mRAP > 50 mm Hg (90).

Въпреки че международните насоки не дават силни препоръки относно продължителността и интензивността на проследяване след остър БЕ, нито върху скрининговите програми за СТЕРН в момента продължава да се води дебат по въпроса дали е препоръчително амбулаторно проследяване най - малко след 6 месеца след остро събитие независимо от наличието или отсъствието на симптоми. Стандартните ехокардиографски критерии за деснокамерна дисфункция в сравними проучвания, а и тези препоръчани от ESC включват:

1. Скорост на трикуспидалния джет > 2,8 м/сек

2. Систолно налягане в АП > 36 mm Hg
3. m PAP > 25 mm Hg
4. АТ < 120 ms
5. Други ехокардиографски променливи предполагащи ПХ като ДК хипертрофия

В предвид тежестта, протичането, трудната диагноза е препоръчително да се мисли и търси СТЕРН при пациенти, които имат диспнея след скорошен епизод на остър БЕ. Адекватното лечение на рецидивирация БЕ най - вероятно ще доведе до намаляване на честотата на СТЕРН. Препоръката за модифициране на някои от рисковите фактори напр. загуба на тегло и агресивна профилактика при високо рискови пациенти също може да доведе до намаляване честотата на СТЕРН. Може би вниманието трябва да се фокусира и върху постигането на по - добра антикоагулация, тъй като за антагонистите на витамин К е известно, че лечението е под терапевтичния

д
и

Заключение

п

Направеното ретроспективно проучване обобщи резултатите и наблюденията ни върху пациенти с остър и рецидивиращ БЕ в последните одем години, а наред с това проспективно бяха изследвани и проследени пациенти за прояви на десностранна сърдечна недостатъчност и белодробна хипертония в резултат на СТЕРН.

Ние установихме, че средната възраст при жени с остър БЕ е по – голяма от тази на мъжете. В двете ретроспективни групи боледуват по – често мъжете. Острият БЕ е по - чест при пациенти над 65 год., а рецидивирацият БЕ при болни на възраст между 40 – 65 год. Най – важният рисков фактор за възникване на БЕ е ДВТ, която е по - честа при мъжете с остър БЕ и при пациенти с рецидивиращ БЕ. Този рисков фактор не е свързан с формата на клинична изява на емболизма.

Други рискови фактори за остър БЕ са имобилизация за повече от 4 дни, онкологично заболяване, абсолютна аритмия, хирургична или ортопедична операция, травма и др. Рискът от възникване на масивна БЕ е два пъти по - голям при наличие на имобилизация за по - вече от 4 дни. Профилът на рисковите фактори при рецидивирация БЕ включва ДВТ и абсолютна аритмия. Четири пъти по - висок риск има за рецидивиращ БЕ при наличие на метаболитни заболявания и 1,6 пъти по - висок риск при наличие на ДВТ. Препоръчително е търсенето на различни нарушения на кръвосъсирването и тромбофилии особено при млади пациенти тъй като това има значение за продължителността антикоагулантно лечение, а също така и за да се намали честота на рецидивите.

Коморбидността в нашата популация е значима, с най – голям относителен дял за сърдечно съдовите заболявания и захарният диабет. Участниците от

женски пол имат по голяма коморбидност в групата с рецидивиращ БЕ, въпреки че средната възраст по пол не се различава статистически значимо в тази група. ССИ индекса достоверно оценява коморбидността в ретро и проспективната група. Коморбидността при починали и преживели пациенти оценена с този индекс се различава с повече от три пункта. Смъртността по време на хоспитализация не се различава в двете групи, а също и през проучвания седемгодишен период. По - високата смъртност в сравнение с публикувани данни в литературата ние свързваме с придружаващите заболявания.

Клиниката на БЕ е добре позната и известна. Най – честите клинични симптоми са задух, гръдна болка, кашлица, синкоп и кръвохрак в ретроспективната група. Синкопа и хипотонията са по - чести при мъже и възрастни над 65год., а кашлицата и кръвохрака по - чести при жени и млади пациенти. Д - димера като абсолютна стойност е по - висок при пациенти с масивна БЕ. Не винаги клиничното протичане на острият и рецидивиращ БЕ съответства на тежестта на установените оклузии при СТРА. Има несъответствие с ранг от 16 до 50%.

Селектирането на пациенти подходящи за фибринолиза трябва да става внимателно поради риск от сериозни усложнения. Подходящи за тромболиза са пациенти с клиника на масивна БЕ с хемодинамична нестабилност с най - висок риск от рецидив или смърт. Средните стойности на размера на ДК и систолно налягане в АП са статистически значимо по - високи при пациенти с масивна БЕ, които са лекувани с фибринолиза в нашата група. Честотата на рецидивите не е свързана с приложението на тромболитик при остър БЕ. Мъжкият пол е рисков фактор за възникване на рецидивиращ БЕ и може да бъде определящ за продължителността на антикоагулантната терапия.

ДК дисфункция по време на остро събитие е лош прогностичен белег за ранна смъртност по време на хоспитализацията при пациенти с рецидивиращ БЕ в нашата група.

Фактори корелиращи със смъртността при пациенти с остър БЕ са ДВТ, ИБС, МИ, СН, АА, МСБ, ЗД и онкологично заболяване, докато при пациенти с рецидивиращ БЕ това са ДВТ, ИБС, МИ, СН, АА. Лечението с Sintrom намалява риска от смърт с 35%, а с Dabigatran намалява риска от

при наличие на клинични симптоми на СТЕРН след преживян остър или рецидивиращ БЕ е препоръчително търсенето на белези за остро или пронишно дяснокамерно обременяване на ЕКГ, изследване на NT pro BNP и при необходимост ехокардиография.

Проспективната група включва пациенти преживяли остър и рецидивиращ БЕ, провеждали антикоагулантно лечение повече от 6 мес. Профилът на основните рискови фактори в проспективната група включва ДВТ, абсолютна аритмия и онкологично заболяване. Той е сходен с този при пациенти с рецидивиращ БЕ. Основните клинични симптоми, за който %

активно са разпитвани пациентите са тези на СТЕРН. Оценка на степента на диспнеята може да се направи с mMRC скалата и тази на Borg. Шестминутния тест с ходене дава обективна оценка на физическия капацитет на пациента с оплаквания от задух при усилие. В проспективната група установихме положителна висока статистически значима корелация между mMRC/ скалата на Borg и оценката на задуха в покой или при усилие според пациента. На второ място между скалите за оценка на задуха и NT pro BNP също се установява значителна положителна статистически значима корелация. От ехокардиографските показатели в проспективната група пациенти се установи положителна статистически значима корелация между размера на ДК, систолно налягане в АП и стойностите на NT pro BNP и отрицателна незначима корелация с TAPSE. NT pro BNP не може да бъде самостоятелен скринингов тест за СТЕРН, но нивата му са независим предиктор за смъртност.

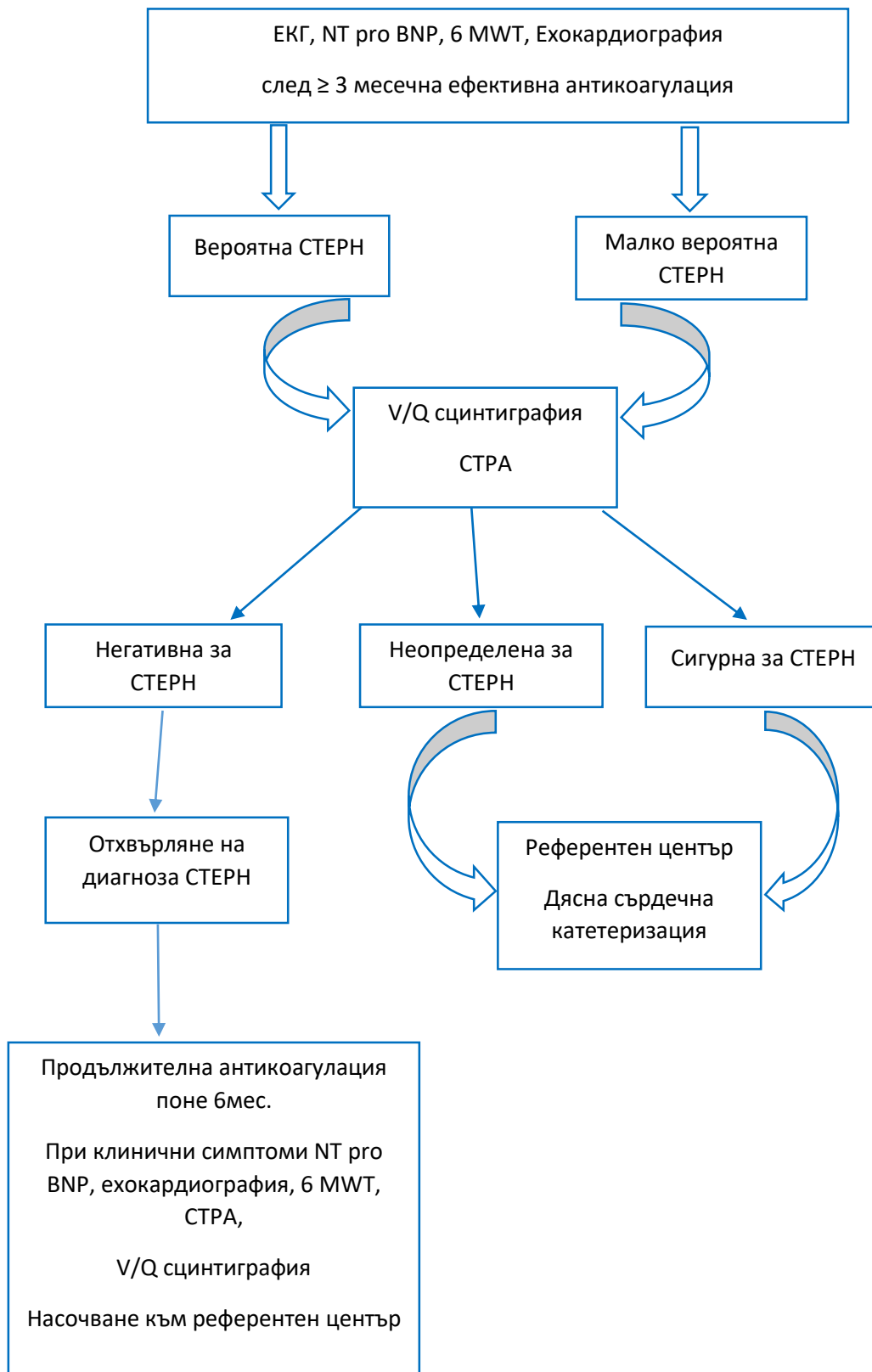
Честотата, която установихме за СТЕРН в изследваната група е 1,39% (в границите на доверителният интервал на публикуваната в различни проучвания). Средната възраст на пациентите е $73,38 \pm 10,65$ год., СТЕРН се среща по - често при мъже според нашето проучване. Не се установява статистически значима разлика в средната възраст по пол. Пациентите със СТЕРН в нашата група са по - възрастни и имат повече коморбидности. Това показва и изчисленият CCI индекс. Повишеното внимание в търсенето на СТЕРН може да доведе до скъсяване на времето до поставяне на диагноза от момента на поява на симптомите. Рецидивиращият БЕ, ДВТ и големите перфузионни дефекти са рискови фактори за появата на СТЕРН. Ехокардиографското изследване е скринингов метод за ранно обективизиране на клиничните симптоми на персистираща ДК дисфункция и повишено систолно налягане в АП при пациенти след остър или рецидивиращ БЕ. Средните стойности на систолното налягане в АП при пациенти със СТЕРН и починали с рецидивиращ БЕ са сходни, затова считаме че този показател може да бъде прогностичен по отношение на дългосрочната преживяемост. Това се отнася и за нивата на NT pro BNP, които са 20 пъти по - високи при пациенти със СТЕРН в сравнение с проспективната група. Установява се значителна положителна статистически значима корелация между нивата на NT pro BNP и систолното налягане в АП и размера на ДК, отрицателна статистически незначима корелация с TAPSE. В тази група NT pro BNP корелира със скалите за оценка на задуха при усилие и в покой mMRC и Borg. При пациенти със СТЕРН систолното налягане в АП, ехокардиографските показатели за ДК дисфункция, NT pro BNP и 6MWT са прогностични фактори за дългосрочна преживяемост.

СТРА и V/Q сцинтиграфия са методи на избор от образните изследвания за обективизиране на СТЕРН. Диагностицираните пациенти с вероятна СТЕРН трябва да бъдат насочвани към специализирани референтни центрове за

извършване на ДСК и вземане на решение за хирургично лечение. РЕА е единствения начин за лечение, който е одобрен при операбилни болни и подобрява прогнозата на тази група пациенти.

Алгоритъм за диагноза и проследяване при пациенти СТЕРН





Изводи

1. При изследваната от нас група пациенти установихме, че: Честотата на СТЕРН след остър БЕ е 1,39%, а честотата на СТЕРН след рецидивиращ БЕ е 5%.

2. Средната възраст на пациентите със СТЕРН е $73,38 \pm 10,65$ год. , с по - висок относителен дял при мъжете.
3. Основните рискови фактори за възникване на СТЕРН са ДВТ и абсолютна аритмия.
4. СТЕРН е по - често срещана при пациенти с рецидивиращ БЕ, не зависи от клиничната форма на БЕ и от приложеното в острия период лечение.
NT pro BNP е надежден маркер в комплексната оценка на пациенти със СТЕРН.
NT pro BNP достоверен прогностичен маркер за СТЕРН.
За прецизната оценка на пациенти със СТЕРН е необходимо своевременно и отговарящо на европейските стандарти ехокардиографско изследване.
8. Най - честите коморбидности при пациенти със СТЕРН са сърдечно съдовите заболявания, захарен диабет, ХОББ.
Пациентите със СТЕРН показват статистически достоверно по - лошо качество на живот в сравнение с пациенти с неповишено систолно налягане в АП и здрави.
Най-значимите рискови фактори за смъртност при остър БЕ са ДВТ, ИБС и МСБ , а за рецидивиращият БЕ е ИБС.
11. Мъжкият пол и ДВТ са рисков фактор за възникване на рецидивиращ БЕ.
12. Честотата на рецидивите не е свързана с прилагането на фибринолитично лечение при остър БЕ.
13. Наличието на ДК дисфункция е определящо за краткосрочната смъртност при пациенти с рецидивиращ БЕ.

IX. Приноси

1. За първи път в България се определя честота на вероятната СТЕРН.
2. Оценени са основните рискови фактори за СТЕРН.
3. Определени се основните прогностични фактори и методи за ранна оценка на пациенти със СТЕРН.
4. Дефинира се алгоритъм за диагноза и проследяване на пациенти със СТЕРН.
5. Създаден е регистър на пациентите с остър и рецидивиращ БЕ.

Публикации и участия в научни прояви във връзка с дисертационния труд

Публикации

1. В. Димитрова, Д. Петкова, В. Стратев, Т. Добрева, В. Костадинова
Новости в епидемиологията, диагностиката и лечението на белодробната тромбоемболия; GP news 01/2017, брой 1; 5-9.
2. В. Димитрова, Д. Петкова, Й. Йотов, В. Стратев, Т. Добрева
Качество на живот при пациенти с белодробна артериална хипертония.
Торакална медицина 2017, том IX, брой 2, ;56-65, ISSN 1313-9827
3. В. Димитрова, Д. Петкова, Й. Йотов, Я. Бочева, Н. Ушева
NT pro BNP прогностичен маркер при пациенти с хронична посттромбоемболична пулмонална хипертония; Известия на съюза на учените Варна 11 2017/Том XXI, стр.15-21

Участия в чуждестранни научни конгреси и симпозиуми

1. V. Dimitrova, D. Petkova, N. Usheva, V. Stratev, T. Dobreva
Clinical features of patients with pulmonary embolism
3 - rd international workshop on lung health, Monaco, 15-17.01.2016
- 2 V. Dimitrova, D. Petkova, V. Stratev, T. Dobreva
Prevalence of relapses and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in patients with pulmonary embolism“
ERJ September 2016, volume 48, supplement 60, poster 2432

Участия в национални научни конгреси и симпозиуми

1. В. Димитрова, Д. Петкова, Т. Добрева
Клиничен случай на пациентка със системна склероза и пулмонална артериална хипертония
5-ти конгрес на БДББ, София 5-8.06.14г., симпозиум „Съдови болести и пулмонална хипертония“ орална презентация.
2. В. Димитрова, Д. Петкова, Й. Йотов, С. Георгиев, Т. Добрева
Качество на живот при пациенти с идиопатична пулмонална артериална хипертония
5-ти конгрес на БДББ, София 5-8.06.14г., постер15, Торакална медицина 2014.год., том VI, юни 2014, приложение 1, стр.50.
3. В. Димитрова, Д. Петкова, Н. Ушева
Клинични характеристики на пациенти с БТЕ
Медицина на съня и неинвазивна вентилация - есенна научна среща на БДББ, 23 - 25.10.15г., Варна, орална презентация.
4. В. Димитрова, Д. Петкова, К. Янков, В. Стратев, Т. Добрева
Честота на рецидивите и СТЕРН след остър белодробен тромбоемболизъм
6-ти конгрес на БДББ, 9-12.06.2016г., Варна, ОР 11, Торакална медицина, том VIII/2016/брой 1/приложение 1/стр.21.
5. В. Димитрова, Д. Петкова
Хронична посттромбоемболична пулмонална хипертония

Варненски кардиологични дни, 19.03.2016, орална презентация
6. В. Димитрова, Й. Йотов, Д. Петкова, В. Стратев
Диспнеята, симптом при съдови болести на белия дроб
XXIII конференция „Сърце-бял дроб“, 2-4.06.2017г, орална презентация
7. В. Димитрова, Д. Петкова, Й. Йотов, Я. Бочева, Н. Ушева
NT pro BNP прогностичен маркер при пациенти с хронична пост
тромбоемболична пулмонална хипертония
Съюз на учените Варна 2017“Науката в служба на обществото“
Медицински университет Варна 27.10.2017., орална презентация

Благодарности

- На научния ми ръководител доц. Диана Петкова, д.м. за идеите, подкрепата и вярата в осъществяването на този проект.
- На Медицински университет Варна, че спонсорира проект включващ изследване на NT pro BNP при пациенти с белодробен емболизъм
- На научния консултант доц. Йото Йотов, д.м. за ценните съвети и предоставената възможност част от изследванията да се извършат във Втора кардиологична клиника.
- На доц. Наталия Ушева, д.м. за статистическата обработка на данните.
- На доц. Яна Бочева, д.м. за извършените лабораторни изследвания.
- На мед. сестри от Клиниката по пулмология и ОИЛНВ станали съпричастни и подпомогнали осъществяването на този проект.
- На семейството ми за търпението и подкрепата.