

**„АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД**  
**КЛИНИКА ПО КАРДИОХИРУРГИЯ**

***Д-р Асен Стефанов Келчев***

**ХИРУРГИЧНА БЕЛОДРОБНА  
ТРОМБЕКТОМИЯ КАТО МЕТОД ЗА  
ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСТЪР БЕЛОДРОБЕН  
ТРОМБЕМБОЛИЗЪМ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**На дисертационен труд за присъждане на  
образователната и научна степен „Доктор“**

**Докторска програма  
„Сърдечно-съдова хирургия“**

**Научен ръководител:  
Доц. д-р Димитър Николов, д.м.**

**София, 2021 г.**

Дисертационният труд е представен на 149 страници, съдържа, 50 фигури, 43 таблици. Библиографията включва 242 литературни източника, от които 10 на български и 232 на чужди автори.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен научен колегиум на Клиниката по кардиохирургия към „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на  
09.03.2022 г. от 13:30 часа в Аулата на „Аджибадем Сити  
Клиник УМБАЛ Токуда“ на заседание на  
Научно жури в състав:

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Васил Йорданов Червенков, д.м.
2. Доц. д-р Цветан Раднев Минчев, д.м.

Външни членове:

3. Проф. д-р Генчо Кръстев Начев, д.м.н.
4. Проф. д-р Димитър Георгиев Петков, д.м.н.
5. Проф. д-р Иво Спасов Петров, д.м.н

Материалите по защитата на дисертацията са на разположение в  
библиотеката на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“  
гр. София, бул. „Н. Вапцаров“ 51Б

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

|                                                                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ:</b> .....                                                                                                                                 | <b>4</b>  |
| <b>ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....                                                                                                                                                          | <b>7</b>  |
| <b>ПРЕДПОСТАВКИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ПРОУЧВАНЕТО</b> .....                                                                                                                          | <b>10</b> |
| <b>1. МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО</b> .....                                                                                                                                         | <b>12</b> |
| <b>2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ</b> .....                                                                                                                                              | <b>13</b> |
| 2.1. Наблюдаван контингент .....                                                                                                                                                | 13        |
| 2.2. Методи .....                                                                                                                                                               | 14        |
| <b>3. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНЕТО</b> .....                                                                                                                                        | <b>25</b> |
| 3.1. Група 1: Пациенти с остър белодробен тромбоемболизъм, лекувани със системна фибринолиза .....                                                                              | 25        |
| 3.2. Група 2: Пациенти с остър белодробен тромбоемболизъм, лекувани с хирургична тромбектомия. ....                                                                             | 30        |
| 3.3. Сравнителен анализ между двете групи:<br>Група 1: Пациенти с БТЕ, лекувани с фибринолиза и Група 2:<br>Пациенти с БТЕ, лекувани с хирургична белодробна емболектомия ..... | 44        |
| <b>4. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ</b> .....                                                                                                                                        | <b>48</b> |
| 4.1. Разпределение по пол. ....                                                                                                                                                 | 48        |
| 4.2. Разпределение по възраст. ....                                                                                                                                             | 49        |
| 4.3. Клинична картина на пациентите с остър белодробен тромбоемболизъм лекувани с фибринолиза (Група 1) и хирургична белодробна томбектомия (Група 2) .....                     | 50        |
| 4.4. Усложнения .....                                                                                                                                                           | 56        |
| 4.5. Смъртност .....                                                                                                                                                            | 61        |
| <b>ИЗВОДИ</b> .....                                                                                                                                                             | <b>71</b> |
| <b>ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b> .....                                                                                                                                     | <b>73</b> |
| <b>ПУБЛИКАЦИИ И КОНГРЕСНИ УЧАСТИЯ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b> .....                                                                                                    | <b>75</b> |

## СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ:

### На кирилица:

|      |                                              |
|------|----------------------------------------------|
| БТЕ  | Белодробен тромбемболизъм                    |
| ГИТ  | Гастро интестинален тракт                    |
| ДВТ  | Дълбока венозна тромбоза                     |
| ДК   | Дясна камера                                 |
| ДН   | Дихателна недостатъчност                     |
| ЕКГ  | Електрокардиография                          |
| ЕКК  | Екстракорпорална Циркулация                  |
| ЕКМО | Екстракорпорална мембранна оксигенация       |
| КГА  | Кръвно-газов анализ                          |
| ЛББ  | Ляв бедрен блок                              |
| ЛК   | Лява камера                                  |
| МДКТ | Мултидетекторна компютърна томография        |
| МРА  | Магнитно-резонансна ангиография              |
| НЗОК | Национална Здравноосигурителна Каса          |
| ОБН  | Остра бъбречна недостатъчност                |
| ОКС  | Остър коронарен синдром                      |
| ПКК  | Пълна кръвна картина                         |
| ПМ   | Предсърдно мъждене                           |
| ПОН  | Полиорганна недостатъчност                   |
| ПФО  | Персистиращ форамен овале                    |
| СН   | Сърдечна недостатъчност                      |
| СНДК | Средно налягане в дясна камера               |
| СПИН | Синдром на придобитата имунна недостатъчност |
| ТТЕ  | Трансторакална ехокардиография               |
| ФИ   | Фракция на изтласкване                       |
| ХБН  | Хронична бъбречна недостатъчност             |
| ХОББ | Хронична обструктивна белодробна болест      |
| ХУХК | Хроничен улцеро-хеморагичен колит            |
| цАМФ | цикличен Аденозин монофосфат                 |
| ЦВН  | Централно венозно налягане                   |

### На латиница:

|         |                                                                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АСВ     | Аорто-коронарен байпас                                                                                   |
| ACCP    | American College of Chest Physicians                                                                     |
| ACR     | American College of Radiology                                                                            |
| AMPLIFY | Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy |
| АРТТ    | Activated partial tromboplastin time                                                                     |

|              |                                                               |
|--------------|---------------------------------------------------------------|
| AVR          | Aortic Valve Replacement (Аортно-клапно протезиране)          |
| BMI          | Body mass index                                               |
| BNP          | Brain natriuretic peptide                                     |
| BPAP         | Bilevel positive airway pressure                              |
| CDT          | Catheter Directed Therapy (Катетър насочена терапия)          |
| COPD         | Chronic obstructive pulmonary disease                         |
| CPAP         | Continuous positive airway pressure                           |
| CRP          | C – Reactive protein                                          |
| CT           | Computed tomography                                           |
| CTEPH        | Chronic thromboembolic pulmonary hypertension                 |
| cTnI         | Cardiac troponin-I                                            |
| cTnT         | Cardiac troponin-I                                            |
| CTPA         | Computer tomography pulmonary angiography                     |
| CTPE         | Computer tomography pulmonary embolism                        |
| CUS          | Компресионен венозен ултразвук                                |
| CVVH         | Continuous veno-venous hemofiltration                         |
| df           | Степени на свобода                                            |
| ECMO         | Extracorporeal membrane oxygenation                           |
| EKOS         | Ултразвук медирана фибринолиза                                |
| EuroScore II | Точков модел за пресмятане на риска от оперативна интервенция |
| FDA          | American Food and Drug Agency                                 |
| H-FABP       | Heart-type fatty acid binding protein                         |
| HFNC         | High flow nasal cannula                                       |
| HR           | Heart rate                                                    |
| ICOPER       | International cooperative pulmonary embolism registry         |
| IMA          | Ischemia-modified albumin levels                              |
| INR          | International normalized ratio                                |
| LMWH         | Low-molecular-weight heparin (нискомолекулен хепарин)         |
| LV           | Left ventricle                                                |
| Max          | Максимална стойност                                           |
| Mean         | Средна аритметична стойност                                   |
| Min          | Минимална стойност                                            |
| MRA          | Magnetic resonance angiography                                |
| MRI          | Magnetic resonance imaging                                    |
| N            | Брой на изследваните                                          |
| NGAL         | Neutrophil gelatinase-associated lipocalin                    |
| NIV          | Non invasive ventilation                                      |
| NO           | Nitric oxide                                                  |
| NOAC         | Novel oral anticoagulants                                     |

|                   |                                                                       |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| NOMI              | Non-occlusive mesenteric ischemia (Неоклузивна мезентериална исхемия) |
| NT-proBNP         | N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide  |
| p                 | Ниво на статистическа значимост                                       |
| PaCO <sub>2</sub> | Partial pressure of carbon dioxide                                    |
| PaO <sub>2</sub>  | Partial pressure of oxygen                                            |
| PCR               | Polymerase chain reaction                                             |
| PDE-3             | Phosphodiesterase                                                     |
| PE                | Pulmonary embolism                                                    |
| PEEP              | Positive end-expiratory pressure                                      |
| PEITHO            | Pulmonary embolism international thrombolysis study                   |
| PERC              | Pulmonary embolism rule out criteria                                  |
| PERT              | Pulmonary embolism response team                                      |
| PESI              | Pulmonary embolism severity index                                     |
| PIOPED I          | Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis I           |
| PIOPED II         | Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis I           |
| RR                | Respiratory rate                                                      |
| RV                | Right ventricle                                                       |
| RVSP              | Right ventricle systolic pressure                                     |
| SaO <sub>2</sub>  | Oxygen saturation (Кислородна сатурация)                              |
| SBP               | Systolic blood pressure                                               |
| SD                | Стандартно отклонение                                                 |
| SIR               | Society of Interventional Radiology                                   |
| STS score         | Society of Thoracic Surgeons score                                    |
| Svo <sub>2</sub>  | Смесена венозна сатурация                                             |
| TAPSE             | Tricuspid anular plane systolic excursions                            |
| t                 | Статистически критерий (t-критерий)                                   |
| t-PA              | Тъканен плазминоген активатор                                         |
| TVP               | Tricuspid valve plasty                                                |
| UFH               | Нефракциониран хепарин                                                |
| UPET              | Urokinase pulmonary embolism trial                                    |
| VA                | ЕСМО – Вено-артериална екстракорпорална мембранна оксигенация         |
| X <sup>2</sup>    | Статистически критерий (хи-квадрат критерий)                          |
| YEARS             | Алгоритъм при суспектен БТЕ                                           |

## ВЪВЕДЕНИЕ

Острият белодробен тромбемболизъм е третата по честота причина за смъртност в съвременния свят. Поради разнообразната клинична картина диагностицирането му се базира на различни точкови системи, определящи потенциалния риск от възникването и потенциалната му прогноза. Образните изследвания имат ключово значение за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата, както и риска от усложнения, включително и смъртност. В основата на диагностиката е компютър томографската пулмоангиография, която потвърждава или отхвърля диагнозата. Значение за определяне на прогнозата имат лабораторните изследвания (маркери на миокардна некроза, Д – димер, ПКТ, биохимия), както и ехокардиографията, която показва степента на дяснокамерното обременяване, наличие на интракавитарни сърдечни тромби, както и персистиращ форамен овале – показатели, имащи отношение към възникването на т.нар. парадоксален емболизъм.

Според Препоръките на Европейското Кардиологично Дружество от 2019 г в зависимост от хемодинамичния профил на пациента, наличието на дихателна недостатъчност, степента на дяснокамерно обременяване и наличието или липсата на лабораторни данни за миокардна увреда, пациентите с остър белодробен тромбемболизъм се разделят на нискорискови, такива с интермедиерен или умерен риск и високорискови за летален изход. Докато при нискорисковия БТЕ няма нужда от хоспитализация и пациентите се оставят на антикоагулантна терапия, при умерено рисковите и високо рисковите пациенти е необходимо болнично лечение и агресивна терапия (фибринолиза или хирургична емболектомия). Пациентите с високорисков БТЕ, които са в шоково състояние, се нуждаят от спешна реперфузионна терапия, докато при тези с умерен риск решението за ескалираща (фибринолиза или хирургична емболектомия) или самостоятелно използване на антикоагулантната терапия, е още спорен въпрос.

В съвременната медицинска практика мултидисциплинарният екип, определящ най-подходящия подход при диагностиката и лечение на острия белодробен тромбоемболизъм, е прието да се нарича PERT (Pulmonary Embolism Response Team). Този екип включва пулмолог, интервенционален кардиолог, кардиохирург, съдов хирург, специалист образна диагностика, хематолог, анестезиолог и кардиолог. Индивидуалният подход при избор на терапия е в основата на добрите краткосрочни и дългосрочни резултати. Оптималното лечение на БТЕ включва всички видове терапия, но възможност за осигуряването им в пълен обем има само в големи болнични заведения, разполагащи с необходимия набор от специалисти и апаратура. Към

момента е ясно, че пациентите с високорисков БТЕ (тези с шок, или хемодинамична нестабилност) имат нужда от спешна реперфузионна терапия, като златен стандарт е системната фибринолиза. Развитието на ендоваскуларната медицина и редица устройства за тромбфрагментация и тромбаспирация, дава възможност в клиничната практика все повече да се използва селективната фибринолиза, при която общата доза на фибринолитика е намалена и по-този начин спада и риска от хеморагични усложнения, включително и на интрацеребралната хеморагия. От друга страна в последните години с подобряването на апаратурата за екстракорпорална циркулация, включително и развитието на мобилните апарати за екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕКМО), хирургичната белодробна тромбектомия става все по-нискорискова процедура при пациенти с високорисков БТЕ и при тези с висок интермедиерен риск, при които фибринолизата е противопоказана или е без ефект. Отдиференцирането на острият БТЕ от хроничната тромбоемболична пулмонална артериална хипертония (СТЕРН) е от огромно значение за избора на терапевтичен подход, както и изхода от него. Въпреки наличието на нови медикаменти за повлияване на СТЕРН, като риоцигуат например, медикаментозната терапия има по-скоро палиативен ефект, като се използва при резидуална пулмонална хипертония след хирургична пулмонална ендартеректомия. Балонната дилатация на пулмоналните артерии, също е само временно решение за намаляване на пулмоналното налягане. Това прави хирургичната ендартеректомия на пулмоналните артерии единствения начин за дефинитивно лечение на СТЕРН, като тази оперативна интервенция се извършва в специализирани центрове, разполагащи със специален инструментариум и протокол за следоперативни грижи, осигуряващи оптимален резултат. Подходът към СТЕРН като към остър БТЕ е с незадоволителен резултат, както при системната и селективната фибринолиза, така и при хирургичната емболектомия. Извършването на хирургична интервенция при пациенти с СТЕРН, свързана само с отстраняване на тромботичния материал, в по-голяма част от случаите завършва летално. Счита се, че изграждането на центрове за лечение на острия и хроничен белодробен емболизъм има голямо социално значение и трябва да бъде приоритет за всяка здравна система. Към момента в България няма лечебно заведение с изграден мултидисциплинарен екип за лечение на БТЕ (PERT), поради това решението за поведение при пациентите с остър БТЕ се базира най-вече на индивидуалната преценка на лекуващия лекар. Поради различният клиничен профил и симптоматика тези пациенти попадат в отделения, разполагащи с различни терапевтични възможности. Така например един пациент, попаднал в пулмологично отделение може да

получи като терапия само системна фибринолиза, тези попаднали в интервенционална кардиология, както системна фибринолиза, така и селективна фибринолиза с тромбаспирация, а тези, попаднали в болница, разполагаща и с кардиохирургично отделение могат да получат хирургична тромбектомия при нужда.

Комуникацията между отделните лечебни заведения и индивидуалната преценка на риска при прилагане на различните видове терапии е в основата на добрите резултати. Създаването на център за проследяване на пациентите с БТЕ, по отношение на тромботичен риск, онкологичен риск, антикоагулантна терапия и евентуално развитие на СТЕРН има за цел оптимални дългосрочни резултати. Това определя необходимостта от оптимизиране на терапевтичния протокол в лечението на острия БТЕ. В този протокол налагането на мултидисциплинарен подход с развит ефективен PERT в клиничната практика е насочен към правилното решение за медикаментозна или интервенционална терапия. С развитието на машините за екстракорпорална циркулация, хирургичната тромбектомия се явява отново като един метод за лечение на това заболяване. Особено значение има и подобряването на комуникацията между специалистите от различни лечебни заведения, която е в основата на осигуряване на оптимално лечение и проследяване на пациентите с остър БТЕ.

## ПРЕДПОСТАВКИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ПРОУЧВАНЕТО

Белодробният емболизъм е третата по честота причина за смърт в развитите страни. Освен животозастрашаващ, той често води и до хронични трайно инвалидизиращи заболявания, каквито са хроничната тромбоемболична пулмонална артериална хипертония и постфлебитния синдром. В съвременните препоръки за лечение на остър БТЕ не е ясно дефиниран подходът при пациентите с висок интермедиерен риск, като при тях се обсъжда антикоагулантна терапия и евентуална ескалация на терапията при прогресиране на белезите на деснокамерна дисфункция. Развитието на техниката за хирургична емболектомия и катетър насочена емболектомия дава възможност за преразглеждане на подхода при тази група пациенти, както и при тези с повишен риск от голямо кървене или свободни интракавитарни тромби, без това да е ясно залегнало в препоръките. Липсва консенсус по отношение на поставянето на кава филтри при пациенти след хирургична белодробна тромбектомия, както и ясно становище по отношение на предикторите за лош изход при хирургична белодробна тромбектомия.

### **В България:**

- ✓ Към момента не е провеждано проучване относно хирургичното лечение на острия белодробен тромбоемболизъм.
- ✓ Не е изработен ясен алгоритъм за поведение при пациентите, нуждаещи се от репрфузионна терапия с оглед избор на индивидуално най-подходяща процедура (системна фибринолиза, хирургична тромбектомия).
- ✓ Липсва национален регистър на пациентите с белодробен тромбоемболизъм, както и програма за проследяване и лечение на евентуалните усложнения, а именно: постромбофлебитен синдром и хронична тромбоемболична пулмонална артериална хипертония (СТЕРН).
- ✓ Към момента на проучването няма изграден специализиран център за лечение на пациентите с остър БТЕ и усложненията му.
- ✓ Липсва ясен протокол за предоперативно, интраоперативно и постоперативно поведение при пациентите, лекувани с хирургична белодробна тромбектомия.
- ✓ Липсва протокол по използване на екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕКМО), като спасяваща терапия при пациенти със сърдечен арест.

- ✓ Липсват създадени специализирани мултидисциплинарни екипи (PERT) за определяне на терапевтичния подход при остър БТЕ.

## **1. МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО**

### **ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

*Целта на настоящото проучване е да се определят критерии за избор на пациенти, подходящи за хирургична белодробна тромбектомия, като метод на лечение при остър белодробен тромбоемболизъм (БТЕ) с оглед подобряване на прогнозата и намаляване на смъртността от това заболяване*

**За постигане на така поставената цел следва да се изпълнят следните задачи:**

1. Изследване нивото на ефективност и безопасност на хирургичната белодробна тромбектомия при лечение на остър БТЕ в сравнение със системната венозна фибринолиза.
2. На базата на клинична картина, неинвазивни и инвазивни изследвания, определяне на набор от критерии за подбор на пациенти, подходящи за хирургична белодробна тромбектомия
3. Определяне на оптималната хирургична техника за постигане на възможно най-добрите резултати от прилагането на хирургичната белодробна тромбектомия.
4. Определяне на оптималната пред и следоперативна интензивна терапия и ролята на ЕСМО (екстракорпорална мембранна оксигенация) при болни с хирургична белодробна тромбектомия.
5. Разработване и прилагане на алгоритъм за подбор на пациенти, подходящи за хирургична белодробна тромбектомия, както и изграждане на мултидисциплинарен екип, имащ отношение към вземането на решение за оптимален терапевтичен подход (PERT – Pulmonary Embolism Response Team).

## **2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

### **2.1. Наблюдаван контингент**

В проучването са включени 100 пациента с остър масивен белодробен тромбемболизъм, при които е проведено лечение чрез извършена реперфузионна терапия посредством системна фибринолиза или хирургична белодробна тромбектомия.

Пациентите са разделени на две групи в зависимост от използваната реперфузионна терапия, както следва: **Група 1**, включваща 36 пациента лекувани с фибринолиза, състояща се от 19 (52,8%) мъже и 17 (47,2%) жени, на възраст от 26 до 80 г. средна възраст 53,33г. и **Група 2**, състояща се от 64 пациента, лекувани с хирургична белодробна тромбектомия, състояща се от 36 (56,3%) мъже и 28 (43,7%) жени на възраст от 33 до 84 години, средна възраст 61,98 години.

Пациентите са хоспитализирани в клиниките по „Пулмология” и „Кардиохирургия” на Токуда Болница София за периода 2007 – 2021 година.

Анализът на данните през целия период е ретроспективен, базиран на болничната база данни за съответните пациенти. Диагностичният и терапевтичен алгоритъм на поведение при диагностиката и лечението на тези пациенти се базира на препоръките за добра медицинска практика към момента на проучването. След диагностициране на БТЕ и преценка за нужда от реперфузионна терапия, видът на същата се определя в зависимост от това в коя клиника е бил приет пациентът.

#### **2.1.1. Включващи критерии**

В проучването са включени всички пациенти, при които е извършена реперфузионна терапия посредством системна фибринолиза и/или хирургична тромбектомия, преминали през двете клиники за посочения период. Пациентите са проследени в рамките на 30 дни от хоспитализацията.

#### **2.1.2. Изключващи критерии**

Пациентите с белодробна тромбоемболия, преминали през Токуда Болница София, но не получили реперфузионна терапия, посредством споменатите методи, са изключени от проучването. Пациенти с реоперативни процедури върху сърцето и перикарда също са изключени от проучването.

## 2.2. Методи

### 2.2.1. Диагностични методи

- **Лабораторната диагностика** при наблюдаваните пациенти включва изследване на следните показатели: пълна кръвна картина, биохимия, кръвно-газов анализ, хемостаза, маркери на миокардна увреда (тропонин или BNP), Д-димер, CRP.
- **Клинично състояние:**

При пациентите е изследвано анамнестично и клинично наличието на специфични белези, характерни за белодробен тромбоемболизъм и говорещи за прогрес на заболяването и нужда от ескалация на терапията, като: задух, тахикардия, хипотония, кашлица, хемоптоз, оток на крака, часова диуреза, артериално налягане, кислородна сатурация.

- **Електрокардиография:**

При всички пациенти е регистрирана предоперативно стандартна 12-канална електрокардиография. Анализиран е ритъмът, промените в QRS-комплекса, наличието на исхемични или специфични за БТЕ ST-T-промени и е направена преценка за наличието на ЕКГ-ски данни за обременяване на предсърдията и камерите.

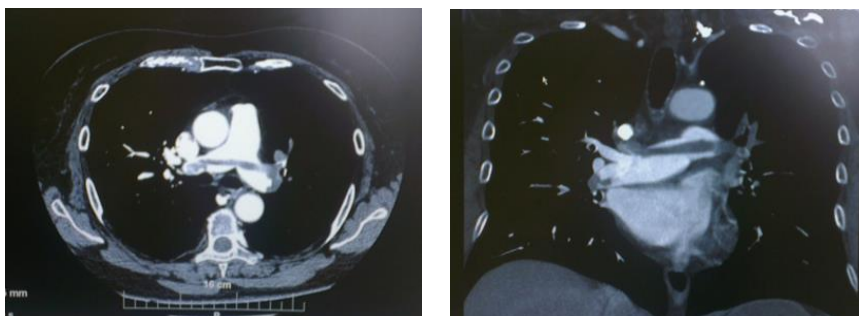
- **Рентгенография:**

Чрез проведената рентгенография на бял дроб и сърце е оценена големината и конфигурацията на сърцето, наличието на дилатация на сърдечните кухини и белодробна хиперволемия или плетора, както и специфичните за белодробен тромбоемболизъм белези на Hampton (периферните клиновидни засенчвания, дължащи се на белодробен инфаркт), белег на Westermarck (локална белодробна олигемия, предизвикана от тромботично запушена артерия. Белегът на Westermarck е наличен само при 2% от пациентите с БТЕ, той има ниска сензитивност (11%), но висока специфичност (92%) при диагностиката на БТЕ. Наличието на този белег потвърждава диагнозата БТЕ, белег на Palla (разширена дясна пулмонална артерия при пациенти с БТЕ), белег на Fleisher (дилатирана пулмонална артерия), белег на Chang (дилатирана дясна пулмонална артерия с рязък стоп) или плеврален излив или застои при съпътстваща сърдечна недостатъчност.

- **Компютър томографска пулмоангиография (СТРА)**

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

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



**Фиг. 1: Компютър томографска находка при масивен БТЕ с язещ тромб (личен архив)**

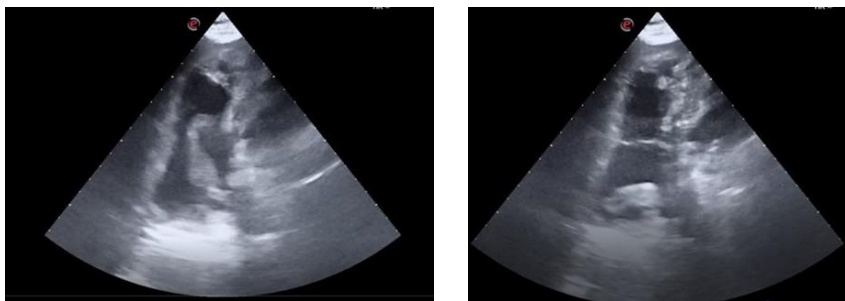
### • Ехокардиография

Ехокардиографското изследване е осъществено с апарат General Electric VIVID 3 с 3 MHz трансдюсер за трансторакална и с 5 MHz бипланов трансдюсер за трансезофагеална ехокардиография. Трансторакална ехокардиография е проведена при всички болни, с оценка на степента на дяснокамерна дисфункция (хипокинезия на свободната стена на ДК), персистираща пулмонална хипертония, персистиращ форамен овале, очаквано налягане в дясна камера, както и наличие на свободни тромботични маси в дясно предсърдие. От ехографско изследване е определен риска от редивиращ БТЕ и ранна смъртност. Ехокардиографията има място за изключване на други заболявания, имитиращи БТЕ, като миокарден инфаркт (особено механичните му усложнения), аортна дисекация, перикарден или плеврален излив, както и съпътстващи клапни увреди, налагащи корекция при евентуално хирургично лечение.

Възприели сме следните ехокардиографски белези на БТЕ:

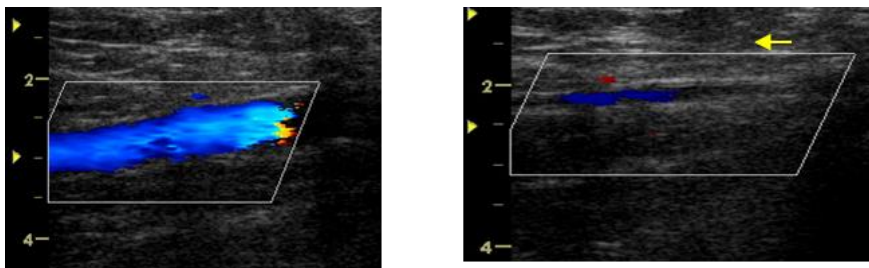
- Белег на McConnell – хипокинезия или акинезия на свободната стена на дясна камера със запазен контрактилитет на върха на дясна камера – има 94% специфичност за БТЕ.
- Парадоксално движение на междукламерната преграда и изместването му към кухината на лява камера, предизвикано от повишеното налягане в дясна камера при релативна хипволемиа на лява камера.
- Недобре напълнена лява камера
- Дилатация на дясна камера  $ДК/ЛК > 0.9$  и  $ДК > 3$  см

- Трикуспидална инсуфициенция.
- Пулмонална хипертония със скорост на регургитационния ток през трикуспидалната клапа  $> 2,6$  м/сек.
- Дилатация на долна празна вена и загуба на физиологичния и респираторен колапс (показват обемно обременяване на десните сърдечни кухини), белези, които не са специфични за БТЕ, а се наблюдават при доста други заболявания, свързани с обемно обременяване.
- Наличие на свободни плуващи тромби в десните сърдечни кухини.

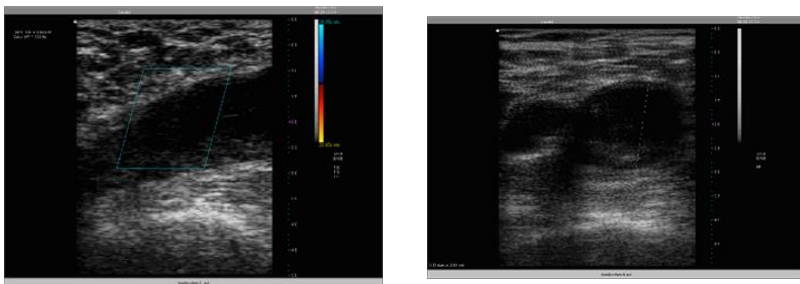


**Фиг. 2: Свободен тромб в десни сърдечни кухини (личен архив)**

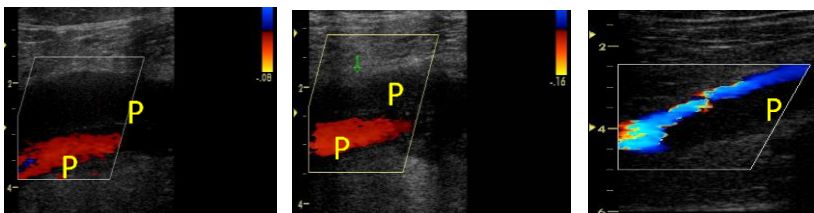
**Компресивен ултразвук.** С оглед преценка на риска от евентуален рецидив на белодробна тромбемболия при пациентите е извършван компресивен ултразвук на дълбоки вени на долни крайници (CUS).



**Фиг. 3: Нормална находка при проходима вена феморалис (с разрешение на проф. Милена Станева)**



**Фиг. 4: Остра тромбоза на вена феморалис  
(с разрешение на проф. Милена Станева)**



**Фиг. 5: Остра и подостра тромбоза на в. поплитея  
(с разрешение на проф. Милена Станева)**

## **2.2.2. Терапевтични методи**

### **Системна фибринолиза**

При 36 болни е приложена системна фибринолиза със 100 мг Actilyse в 2 часова инфузия, продължена от 24 – часова инфузия на нефракциониран хепарин. Средната възраст на лекуваните с фибринолиза е  $51,35 \pm 17,37$  год. Високорисков БТЕ с нестабилност на хемодинамиката е наблюдавано при 11 пациента, останалите 25 пациенти, лекувани с фибринолиза, са били със съхранена хемодинамика, но с дяснокамерна дисфункция, доказана ехокардиографски и белези на миокардна некроза, т.е. с висок интермедиерен риск.

### **Хирургична тромбектомия**

Групата пациенти, лекувани с хирургична белодробна тромбектомия включва 64 пациента. Средната възраст на пациентите е 61,98 години, като най-младият пациент е на 33, а най-възрастният – на 84 години.

За осъществяване на хирургичната белодробна тромбектомия е използвана следната техника:

*Анестезия при пациенти с хирургична белодробна тромбемия.*

Анестезията при пациенти с остър БТЕ следва общите правила за анестезия при сърдечна хирургия, като в съображение влизат и някои специфични особености при тези болни. Основно предизвикателство е съхраняването на максимално добър контрактилитет на дясната камера /ДК/, която е поставена в условията на повишеното следнатоварване и в много от случаите и повишено преднатоварване, обусловено от конкомитантната трикуспидална инсуфициенция. При силно завишени стойности на пулмоналното налягане, кръвоснабдяването на дяснокамерния миокард също може да се окаже компрометирано особено, ако бъде допусната системна хипотензия. В прединдукционния период основна цел е оптимизиране на помпената функция на дясната камера. С оглед оптимален резултат всички фактори, които водят до повишаване на белодробното съдово съпротивление /БСС/ като болка, психологическо натоварване, ацидоза и т.н., са третирани медикаментозно. Подобряването на контрактилитета на дясна камера се постига с инотропни медикаменти, като допаминът е средството на първи избор, поради по-малката честота на тахикардията, вследствие на инфузията му. Едновременно с това са прилагани и пулмонални вазодилатори за предпочитане инхалаторно за избягване на системната вазодилатация, респ. понижаване на артериалното налягане и рефлекторна тахикардия.

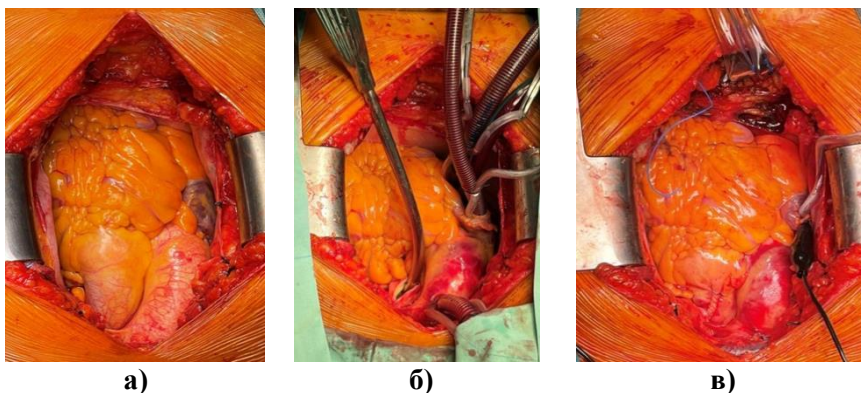
За увод в анестезия са използвани медикаменти с минимално отрицателно инотропно действие – Етомидат, Пропофол. От мускулните релаксанти подходящ е панкуроният поради лекото му симпатикомиметично действие и минималния ефект върху хемодинамиката. Поддържането на анестезията е с балансиран микс от интравенозна инфузия на хипнотик и интермитентно приложение на опиат, плюс ниска доза инхалаторен агент. Приложението на райски газ се избягва от една страна поради вазоспазъм, който предизвиква в пулмоналната артерия и от друга - поради необходимостта от приложение на висок процент на кислород във вдишваната смес. Поставянето на Сван- Ганц катетър при наличие на мигриращи тромби в дясното сърце е противопоказано и не е прилагано в групата, още повече, че при наличието на трикуспидална инсуфициенция, резултатите от измерването на минутния сърдечен обем са фалшиво високи. Интраоперативната трансезофагеална ехокардиография е задължителна част от мониторинга, поради бързата информация, която дава за дяснокамерната функция, наличието на тромби и тяхната локализация, състоянието на трикуспидалната клапа и т.н. Излизането от ЕКК често е затруднено поради тежката дяснокамерна дисфункция. Усилията в този случай са

насочени към поддържане на оптимална систолна функция на ДК, избягване на ексцесивно преднатоварване и намаляване на следнатоварването. Наред с традиционните инотропни средства при нужда са прилагани инхалаторни вазодилататори- Милринон, Илопрост, а също и силденафил сублингвално. Съхраняването на синусов ритъм е от изключителна важност при тези пациенти, като средство на избор е амиодаронът, наред с поддържането на електролитните нива. Хипоксията след ЕКК е сериозен проблем при тези пациенти. Нарушението на вентилационно-перфузионните отношения е третирано с прилагане на бронходилататори и избягване на образуването на ателектази.

*Оперативна техника при извършване на хирургична белодробна тромбектомия*

След въвеждане в операционната, пациентите са поставяни на операционната маса в положение по гръб. На всеки пациент, с оглед адекватен мониторинг на жизнените показатели, е поставена артериална каниюла за следене на артериалното налягане, периферна венозна каниюла, централен венозен катетър, уретрален катетър и NIRS (Near-infrared spectroscopy) при анамнеза за исхемичен мозъчен инсулт, стенози на каротидните артерии или данни за генерализирана атеросклероза. Въвеждането в анестезия е проведено според анестезиологичния протокол и в зависимост от хемодинамичния статус на пациента. В периода 2007 – 2013г. пациентите с остър БТЕ, подлежащи на хирургична интервенция, са въвеждани в анестезия и интубирани, като след това оперативното поле е почиствано с дезинфекционен разтвор и пациентът е покриван с един слой текстилни чаршафи и един слой еднократен сет за покриване. Тъй като въвеждането в анестезия е най-рисковият етап при пациентите с БТЕ, (20% от тях изпадат в сърдечен арест) и след инцидент с пациент, изпаднал в сърдечен арест, претърпял сърдечен масаж и влизане в ЕКК по спешност, в протокола на клиниката по кардиохирургия е прието всеки пациент с БТЕ, да бъде почистван с дезинфекционен разтвор и покриван по приетия начин, още преди въвеждане в анестезия. Сетът за екстракорпорално кръвообращение се запълва с кристалоиден разтвор и обезвъздушаване. В този момент пациентът се въвежда в анестезия и интубира. При всички пациенти е използвана машина за екстракорпорална циркулация Stockert S5 Roller pump 150 с полкови помпи и оксигенатори на Sorin Biomedica или Medtronic. При всички пациенти за оперативен достъп е използвана пълна срединна стернотомия, извършена с автоматичен стернотом. Осигурена е оптимална хемостаза на стернума с костен восък и електронож. Премахва се тимусната жлеза, като се клипсира вена тимика и тимичните артерии. Перикардът се отваря под формата на обърната буква Т, като се внимава да не се увреди подлежащата

хипокинетична и уголемена дясна камера. На пациента се извършва системна хепаринизация. Налагат се кесийни шевове на асцендентната аорта в дисталната и част на границата с дъгата на аортата и на дясно предсърдие или горна празна вена и остиума на долна празна вена, за да може да се извърши бикавална канюлация и преминаване към тотален сърдечен байпас. След започване на ЕКК (екстракорпорална циркулация) дишането се спира, обходените с ленти горна и долна празни вени се притягат с турникети. Процедурата по екстракцията на тромботичния материал от пулмоналната артерия и десните сърдечни кухини се извършва на биещо сърце, без клампаж на аортата и кардиоплегичен арест на сърцето. Целта е максимално щадяща процедура за предоперативно увредената и хипокинетична дясна камера. При необходимост от допълнително извършване на аортокоронарен байпас или смяна на сърдечна клапа, процедурата се извършва клампаж на аортата и кардиоплегичен арест на сърцето.



**Фиг. 6: Интраоперативен изглед на хипокинетична дясна камера**  
**а) преди ЕКК, б) по време на ЕКК с отворена артерия пулмоналис,**  
**в) след ЕКК**

По протокола в клиниката при клампаж на аортата се използва кръвен кардиоплегичен разтвор, подаден антеградно в корена на аортата или ретроградно в коронарния синус, според предпочитанията на опериращия хирург. Отваря се дясно предсърдие, за последваща инспекция на десните сърдечни кухини, пулмоналната тромбектомия се извършва с надлъжен разрез по хода на пулмоналната артерия, като разрезът започва на 1 см над пулмоналната клапа и продължава до 1 см от връзката на перикарда с големите съдове. При необходимост се извършва надлъжен разрез и на дясната пулмонална артерия между аортата и горна празна вена с дължина около 4 см. Тромботичните

материи се премахват с помощта на щипка за жлъчни камъни и аспирационна помпа. С оглед намаляване на въздушната емболия оперативното поле се облива с въглероден двуокис с дебит 1.5 литра в минута. Това значително подобрява резорбцията на микро- и макровъздушните емболи в пулмоналната циркулация. След екстирпацията на видимите тромботични материи, достъпът през пулмоналната артерия се затваря с проленов конец 4/0 или 5/0 по Де Бейки с един етаж матрачен и втори етаж обвивен шев. При лошо „качество“ на пулмоналната артерия се използват филцови ленти и/или биологично лепило. След затварянето на сърдечните кухини и пулмоналната артерия се извършва щателно обезвъздушаване с вент, поставен в пулмоналната артериотомия и се прави опит за излизане от ЕКК. Обикновено излизането от ЕКК е свързано с хипокинезия на дясната камера и това налага използването на вазопресори и/или катехоламини за подпомагане функцията ѝ.



**Фиг. 7: Тромботични маси евакуирани от артерия пулмоналис (личен архив)**

При невъзможност за излизане от ЕКК в съображение идва използването на ЕКМО (екстракорпорална мембранна оксигенация), приложено при един от наблюдаваните от нас пациенти. Обикновено прилагането на ЕКМО е при пациенти, при които е извършен опит за тромбектомия, при неразпозната хронична тромбоемболична пулмонална хипертония (СТЕРН) или извършената тромбектомия не е ефективна и има много остатъчен тромботичен товар, в тези случаи обикновено приложението на ЕКМО е неефективно и пациентите загиват с картината на многоорганна недостатъчност в ранния следоперативен период. Отдиференцирането на острия БТЕ от нов тласък на хронично такова има огромно значение за избора на терапевтична процедура. След успешно излизане от ЕКК се извършва деканюлация в обратен ред и инактивиране на хепарина с протамин сулфат. Следва щателна хемостаза. Затварянето на перикарда се избягва при този тип интервенции, тъй като дилатираната дясна камера, често не позволява това. Метална остеосинтеза на стернума, шев на фасция, подкожие и кожа, финализират оперативната процедура.

### *Постоперативно реанимационно лечение.*

Пациентите се трансферират в реанимация, където следва дълъг процес, свързан със стабилизиране на всички жизнени показатели, след което се събуждат и екстубират. При голяма част от тях се налага подкрепа на хемодинамиката с катехоламини (допамин, добутамин или адреналин) и/или вазопресори (норадреналин), поради подлежащата дяснокамерна дисфункция и често пъти шоково състояние. Следди се артериалното налягане посредством артериална канюла в артерия радиалис, централното венозно налягане. Поставянето на Swan-Ganz катетър не се използва поради възможна грешна интерпретация на резултатите. Наличието на следоперативна дихателна недостатъчност често налага по-продължителна апаратна вентилация. Използването на неинвазивна вентилация след екстубация също играе важна роля при преодоляване на следоперативно изострената дихателна недостатъчност. Възникналите ритъмно-проводни нарушения (най-често AV-блок или предсърдно мъждене) се преодоляват с епимиокардна пейсмейкърна стимулация или инфузия на Кордарон по протокола на клиниката. Следенето на часовата диуреза има важно значение за проследяването на хемодинамичния статус на пациента. Тенденцията към олиго/анурия говори за синдром на понижен сърдечен дебит и налага ескалация на катехоламиновата терапия. При възникване на неповлияваща се от инфузия на катехоламини, диуретици и вливания тенденция към анурия, се започва терапия с вено-венозна хемофилтрация (CVVH). Възникването на усложнения от страна на гастроинтестиналния тракт е сравнително рядко, но често пъти е животозастрашаващо. При високи дози на вазопресорни медикаменти, поради тенденция към хипотония и тежка дяснокамерна дисфункция, се наблюдава развитието на неоклузивна мезентериална исхемия. Това усложнение е с леталитет над 80%, като основно място за преодоляването му е ранната диагноза и ранното оптимизиране на хемодинамиката. Неврологичните усложнения са свързани с предоперативния статус на пациентите, интраоперативната находка (възникване на сърдечен арест, атероматоза по възходящата аорта, персистиращ форамен овал) и могат да бъдат както количествени нарушения (исхемичен мозъчен инсулт), така и качествени (психомоторна възбуденост). Двете състояния налагат адекватен терапевтичен подход от страна на лекуващия екип. При пациентите се извършва компресивен ултразвук на вените на долните крайници, за потвърждение или изключване на дълбока венозна тромбоза. При наличие на ДВТ, се навиват ластични бинтове на засегнатия долен крайник. Раздвижването започва след ехографско потвърждение на нисък риск от рецидивираща емболия. Пациентите остават на антикоагулантна терапия с нефракциониран

хепарин със стойности на aPTT между 60 – 80 сек. След екстубация се започва терапия със Синтром до достигане на стойности на INR > 2,5, тогава се прекратява терапията с хепарин. Стойностите на INR се поддържат между 2,5 и 3,5. При противопоказания за терапия със Синтром се използват NOAC или продължителна терапия с нискомолекулен хепарин (LMWH). Дехоспитализацията се извършва най-често в рамките на 7 до 10 дни.

### 2.2.3. Статистически методи

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) версия 19.0. Статистическа значимост се приема при стойности на  $p$  по-малки от 0.05.

#### **Статистически зависимости между качествени променливи**

При анализа на статистически зависимости между качествени категориини променливи е използвана таблицата на взаимна свързаност между променливите (cross-tabulation) с хи-квадрат или критерия на Fisher. За анализ на качествени ординални променливи е използвана таблицата на взаимна свързаност с Gamma-тест и изчисляване на коефициент, който дава информация за значимостта, силата и посоката на връзката.

#### **Статистически зависимости между количествени променливи**

При търсенето на статистически зависимости между количествени променливи са използвани параметрични и непараметрични методи в зависимост от вида на разпределението и обема на извадката. За всички променливи са изчислени сумарни статистически показатели – средна стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка на изследване. От **параметричните методи** е използван Т-тест за независими извадки, който сравнява средните стойности на една променлива за 2 групи случаи. При отчитане на промяната на показателите във времето е използван Т-теста за сравняване на средните стойности на 2 показателя за една и съща група. При по-малък брой пациенти в групата и при неправилно разпределение са използвани **непараметрични методи**. При сравняване на един показател в 2 независими извадки е приложен Mann-Whitney U-тест, който се основава на т.нар. рангове от комбинацията на двете групи. При над 2 независими извадки ( $K$  на брой) е приложен Kruskal-Wallis H test, базиран на Mann-Whitney U-тест.

### **Корелационен анализ**

За определяне на характера и степента на връзката между показателите е използван корелационен анализ. При правилно разпределение и линейна връзка е използван коефициента на Pearson (параметричен метод), а при неправилно разпределение – коефициента на Spearman (непараметричен метод).

### **Логистичен регресионен анализ**

За определяне на независимите прогностични фактори (X) за развитие на дадено усложнение ( $Y=1$ ) е използван двоен логистичен регресионен анализ. Изчислени са отношението на вероятностите и релативния риск за всеки от независимите показатели в модела. Чрез този метод са определени чувствителността и специфичността, характеризиращи предсказващата функция на независимите прогностични фактори.

### **Сох пропорционален регресионен метод**

За проследяване на разпределението на времето между 2 събития е използван Сох пропорционален регресионен метод. Сох пропорционалният метод осигурява основната информация по отношение на кривата на преживяемост и риск, стойностите на коефициентите В със стандартната грешка (S.E.), 95% доверителния интервал (CI) и нивото на сигнификантност (p).

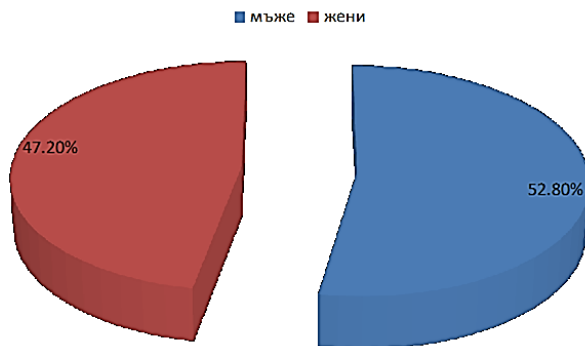
### 3. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНЕТО

В настоящото проучване са включени общо 100 пациента с остър белодробен тромбоемболизъм, лекувани с фибринолиза или хирургична белодробна тромбектомия в отделенията по „Пулмология” и „Кардиохирургия” между 2007 и 2021 г. Пациентите са разделени в две групи в зависимост от предприетата реперфузионна процедура. Първата група включва 36 пациента, лекувани с фибринолиза, а втората – 64 пациента лекувани с хирургична белодробна тромбектомия.

#### 3.1. Група 1: Пациенти с остър белодробен тромбоемболизъм, лекувани със системна фибринолиза.

##### 3.1.1. Характеристика на пациентите с остър масивен БТЕ, лекувани с фибринолиза

В групата с фибринолиза макар и малък превес има мъжкият пол. Съотношението мъже към жени е съответно 53% към 47% или 19 мъже към 17 жени.



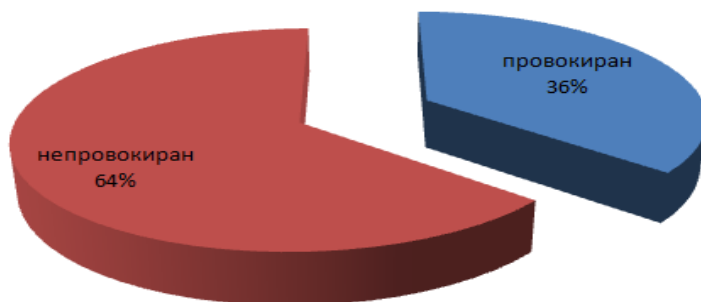
Фиг. 8: Разпределение по пол на пациентите с фибринолиза

Средната възраст в групата с пациентите в нашето проучване, лекувани с фибринолиза е 53,3 години, като най-младият пациент е на 26, а най-възрастният – на 80 години.

Таблица 1: Разпределение по възраст на пациентите с фибринолиза

| Показател | Брой | Mean  | Median | SD    | Min | Max |
|-----------|------|-------|--------|-------|-----|-----|
| Възраст   | 36   | 53,33 | 56,00  | 16,07 | 26  | 80  |

Съотношението между провокиран и непровокиран БТЕ в нашата група е 63,9% към 36,1% в полза на непровокирания БТЕ.



**Фиг. 9: Разпределение по етиология на БТЕ при пациентите с фибринолиза**

### **Провокиращи фактори:**

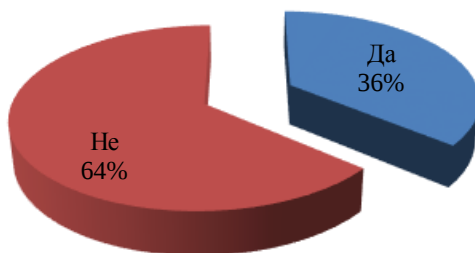
При наблюдаваните от нас лица почти 92% са без наличие на неопластично заболяване. Предшестваща хирургична интервенция се съобщава при 89% от изследваните. Само 16,7 % от наблюдаваните лица са с предшестваш БТЕ, основната част (83,3%) не съобщават за предшестваш БТЕ. Аналогично разпределение има сред лицата по отношение на ДВТ – само 16,7% съобщават за наличие на ДВТ.

### **3.1.2. Клинична картина на пациентите с остър масивен БТЕ, лекувани с фибринолиза**

В групата с фибринолиза клиничната картина по клинични показатели е както следва:

#### **3.1.2.1. Сърдечна честота (Тахикардия)**

В групата пациенти с фибринолиза със сърдечната честота над 100 удара в минута са 13 пациента, което представлява 36,11% от общата група. Въпреки малката група, трябва да се отбележи, че и двамата починали пациента в групата с фибринолиза са с тахикардия.

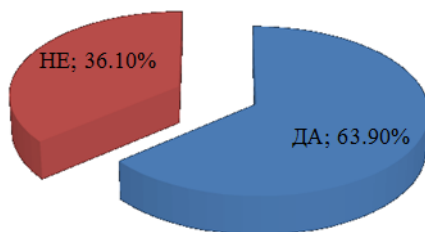


**Фиг. 10: Разпределение на пациентите по сърдечна честота в групата с фибринолиза.**

### 3.1.2.2. Хипотония

Хипотония се наблюдава при 36,1 % от пациентите. Хипотонията и дяснокамерната дисфункция са двата най-съществени показателя, определящи прогнозата при БТЕ. Хипотония се дефинира като систолно артериално налягане под 90 mmHg или спад на систолното налягане с над 40mmHg за най-малко 15 мин.

Пациентите, противопоказни за извършване на фибринолиза или с неуспешна такава, се насочват към прилагане на хирургична емболектомия.



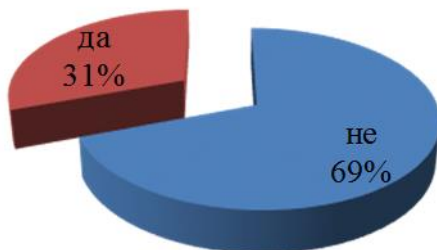
Фиг. 11: Разпределение на пациентите с хипотония в групата с фибринолиза.

### 3.1.2.3. Сърдечна недостатъчност. Лявокамерна дисфункция.

Сърдечната недостатъчност е често срещана патология в съвременната клинична практика, дефинирана като намалена помпена функция на лява камера ( $\text{ФИ} < 50\%$ ) се наблюдава при 25% от пациентите, подложени на фибринолиза.

### 3.1.2.4. Кашлица

Кашлица се наблюдава при 11 пациента или 30,6%, при останалите 25 пациента този клиничен симптом липсва.



Фиг. 12: Разпределение на пациентите по наличието или липсата на кашлица в групата на фибринолизираните пациенти.

### 3.1.2.5. Хемоптиза

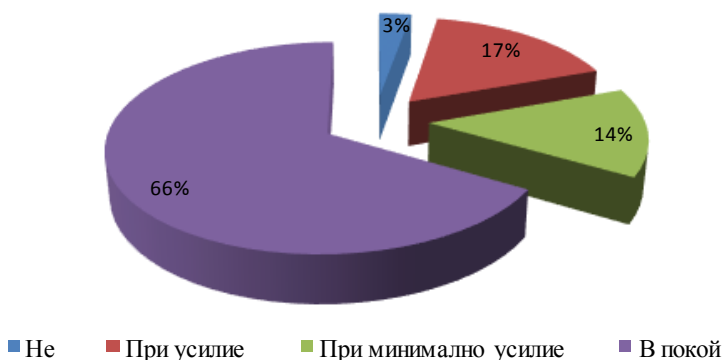
В групата на фибринолизираните пациенти 11,1% са с хемоптиза (Таблица 2).

**Таблица 2: Разпределение по наличието или липсата на хемоптиза при пациентите с фибринолиза.**

| Хемоптиза | Брой | %    | 95% CI      |
|-----------|------|------|-------------|
| Не        | 32   | 88,9 | 73,9 – 96,9 |
| Да        | 4    | 11,1 | 3,1 – 26,0  |

### 3.1.2.6. Задух (Диспнея)

Задухът (диспнея) е най-честият симптом при пациентите в групата, като се среща при 97,2% от тях, само един пациент не е упоменал в анамнезата си за наличието на задух. При другите пациенти се наблюдава задух в покой при 66,7%, при минимално физическо усилие 13,9%, при усилие 16,7%.



**Фиг. 13: Разпределение по типа задух в групата с фибринолиза.**

### 3.1.2.7. Компресионен ултразвук на долен крайник (CUS)

В групата с фибринолиза компресионен ултразвук е извършен при всички пациенти, като е позитивен при всички с оток и болка на долен крайник, както и при един асимптомен пациент. Наличието на оток на долен крайник се установява при 58,3% от изследваните пациенти, лекувани с фибринолиза. При проведения компресионен ултразвук на долен крайник при 61% е доказано наличието на ДВТ.

### **3.1.3. Клиничен изход от приложението на фибринолиза.**

#### **3.1.3.1. Усложнения**

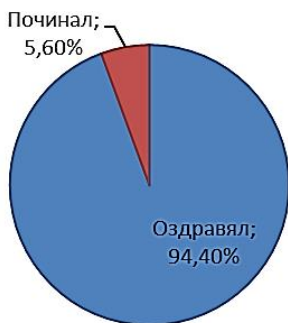
Интракраниални хеморагии и кървене от жизнено-важни органи не са регистрирани. При 5 болни (13,89%) е отчетен срив на Нв с  $\geq 20$  г/л, което отговаря на критериите за голямо кървене. При пациентка на 70г. с остър масивен БТЕ след извършването на фибринолиза се наблюдава спад на хемоглобина и масивен хематом на предна коремна стена и ретроперитонеум. Поради стойност на хемоглобина 80 г/л се предприе кръвопреливане и пациентката се насочи към хирургично отделение за оперативно лечение. Останалите регистрирани кръвоизливи са основно подкожни хематоми, кървене от пункционни места, епистаксис. При пациент на 28 години се регистрира хематом на пункционно място на артерия радиалис с компресиращ ефект върху радиалния нерв и силна, трудно повлияваща се болкова симптоматика, без да е необходима последваща хирургична намеса.

В първите 24 часа при 35 от 36-те пациенти е регистриран положителен хемодинамичен ефект със стабилизиране на артериалното налягане, снижаване на сърдечната честота и белодробното налягане. При един пациент не се отчете клиничен ефект от лечението, най-вероятно поради давност на емболичния инцидент. При двама пациенти, поради релативна контраиндикация за системна фибринолиза, е осъществена перкутанна тромбофрагментация плюс селективна фибринолиза.

Трима болни, хоспитализирани първоначално в Пулмологично отделение са насочени за оперативна емболектомия, като тримата са били със стабилна хемодинамика и висок тромботичен товар.

#### **3.1.3.2. Смъртност**

В групата на пациенти, лекувани с фибринолиза, едномесечната смъртност е 5,6%, като включва двама пациенти. Леталният изход и при двамата е настъпил след дехоспитализацията и е свързан с усложнения на белодробния тромбемболизъм, а не на фибринолитичното лечение. Единият пациент с проведена фибринолиза в условията на екзацербация на хронична тромбоемболична пулмонална артериална хипертония (СТЕРН), а другият починал пациент е с хемодинамичен колапс при приемането.



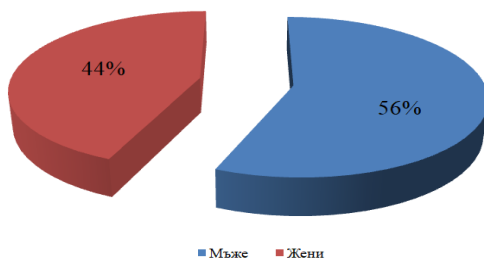
**Фиг. 14:** Клиничен изход при пациентите с фибринолиза

### 3.2. Група 2: Пациенти с остър белодробен тромбоемболизъм, лекувани с хирургична тромбектомия.

Група 2 включва 64 пациента с остър белодробен емболизъм, лекувани с хирургична белодробна тромбектомия.

#### 3.2.1. Характеристика на пациентите с остър масивен БТЕ, лекувани с хирургична белодробна емболектомия

В Група 2, която включва пациентите с хирургична тромбектомия, разпределението мъже към жени е 56,3% към 43,7%.



**Фиг. 15:** Разпределение по пол на пациентите с хирургична тромбектомия

Средната възраст в групата с пациентите, лекувани с хирургична емболектомия, е 61,98 години, като най-младият пациент е на 33, а най-възрастният – на 84 години.

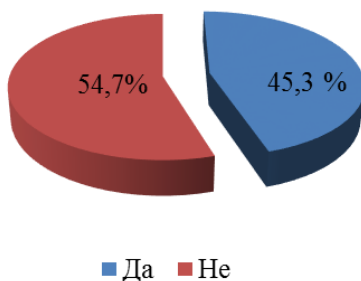
**Таблица 3:** Разпределение по възраст на пациентите с хирургична тромбектомия

| Показател | Брой | Mean  | Median | SD    | Min   | Max   |
|-----------|------|-------|--------|-------|-------|-------|
| Възраст   | 64   | 61,98 | 65,00  | 11,67 | 33,00 | 84,00 |

### **3.2.2. Клинична картина на пациентите с остър масивен БТЕ, лекувани с хирургична емболектомия**

#### **3.2.2.1. Тахикардия**

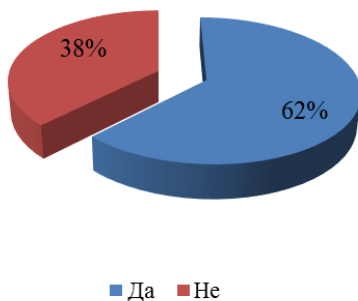
В групата пациенти с хирургична емболектомия със сърдечната честота над 100 удара в минута са 29 пациента, което представлява 45,3% от общата група. Въпреки малката група трябва да се отбележи, че всички починали пациенти в групата с хирургична емболектомия са с тахикардия.



**Фиг. 16: Разпределение по сърдечна честота при пациентите получили хирургична тромбектомия.**

#### **3.2.2.2. Хипотония**

Хипотония се наблюдава при 62,5% от пациентите в групата с хирургична емболектомия.



**Фиг. 17: Разпределение на пациентите с хипотония в групата лекувани с хирургична тромбектомия**

### 3.2.2.3. Сърдечна недостатъчност. Лявокамерна дисфункция.

Средната фракция на изтласкване е 65,59%, минималната – 40,0%, а максималната 87,00%. Левостранната сърдечна недостатъчност дефинирана като намалена помпена функция на лява камера (  $ФИ < 50\%$  ) се наблюдава само при двама пациента в групата на хирургичната тромбектомия, което е 3,13%, за разлика от 25% при пациентите, подложени на фибринолиза.

### 3.2.2.4. Диспнея (Задух)

Диспнеята е най-честият симптом при БТЕ. В групата на хирургичната тромбектомия пациентите с диспнея са 93,8%. Различната по тежест диспнея зависи също и от евентуално подлежащо сърдечно заболяване (исхемична болест на сърцето, аортна или митрална клапа патология).

## 3.2.3. Интраоперативен период

### 3.2.3.1. Продължителност на ЕКК

Продължителността на екстракорпоралната циркулация варира в широки граници, като минималното времетраене е 16 мин, а максималното – 236 мин.

Таблица 4: Разпределение на пациентите по продължителност на ЕКК в групата с хирургична тромбектомия.

| Показател | N  | Mean  | Median | SD   | Min   | Max    |
|-----------|----|-------|--------|------|-------|--------|
| ЕКК       | 64 | 50,89 | 36,00  | 4,09 | 16,00 | 236,00 |

### 3.2.3.2. Съпътстващи процедури.

В групата пациенти с БТЕ, лекувани с хирургична тромбектомия при 40,9% от пациентите е извършена съпътстваща процедура.

Таблица 5: Разпределение на пациентите по наличие на съпътстваща процедура в групата с хирургична тромбектомия.

| Съпътстващи процедури | Брой | %    | 95% CI      |
|-----------------------|------|------|-------------|
| Не                    | 38   | 59.4 | 46,4 – 71,5 |
| Да                    | 26   | 40.6 | 28,5 – 53,6 |

В групата, лекувани с хирургична емболектомия, при 40,6% от пациентите е извършена допълнителна процедура, като при 12 пациента или 12,5% тя е тромбектомия от дясно предсърдие, при 7 пациен-

та или 10,9% – аортокоронарен байпас (ACB), при 4 пациента или 6,3% – пластика на трикуспидалната клапа (TVP) и при един пациент или 1,6% аортно клапно протезиране (AVR).

**Таблица 6: Разпределение на пациентите по вид съпътстващи процедури в групата с хирургична тромбектомия.**

| Съпътстващи процедури            | Брой | %    | 95% CI     |
|----------------------------------|------|------|------------|
| Тромбектомия от дясно предсърдие | 8/64 | 12,5 | 5,6 – 23,2 |
| ACB                              | 7/64 | 10,9 | 4,5 – 21,2 |
| TVP                              | 4/64 | 6,3  | 1,8 -15,3  |
| AVR                              | 1/64 | 1,6  | 0,1 – 8,5  |

За да определим има ли връзка между пола на пациентите и честотата на съпътстващите процедури използвахме Chi-Square Tests.

**Таблица 7: Зависимост на съпътстващите процедури от пола на пациентите**

| Съпътстващи процедури |      | Пол   |       | Общо  | p     |
|-----------------------|------|-------|-------|-------|-------|
|                       |      | Мъже  | Жени  |       |       |
| Не                    | Брой | 19    | 19    | 38    | 0,223 |
|                       | %    | 52,8% | 67,9% | 59,4% |       |
| Да                    | Брой | 17    | 9     | 26    |       |
|                       | %    | 47,2% | 32,1% | 40,6% |       |
| Общо                  | Брой | 36    | 28    | 64    |       |

При 47,2% от мъжете е имало съпътстващи процедури, този процент при жените е 32,1%. Тази разлика в честотата на съпътстващите процедури между двата пола не е статистически значима ( $p=0.223$ ).

В хода на анализирането на данните възникна въпросът дали при пациентите с извършена тромбектомия от дясно предсърдие (т.е. с налични свободни тромби в десни сърдечни кухини) е повишен риска от процедурата, поради удължаване на времето на ЕКК.

**Таблица 8: Зависимост на времето на ЕКК от тромбектомията от дясно предсърдие**

| Показател | Тромбектомия от дясно предсърдие | Брой | Mean  | Median | SD    | Min   | Max    | p     |
|-----------|----------------------------------|------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|
| ЕКК       | Не                               | 56   | 50,20 | 35,00  | 42,00 | 16,00 | 236,00 | 0,330 |
|           | Да                               | 8    | 55,75 | 44,00  | 36,05 | 28,00 | 138,00 |       |

Установихме, че пациентите с и без тромбектомия от дясно предсърдие не се различават значимо по отношение на времето на ЕКК ( $p=0.330$ ).

Изследването на зависимостта между предоперативния задух, тахикардия, дълбока венозна тромбоза и извършването на тромбектомия от дясно предсърдие, показва следните данни:

**Таблица 9: Зависимост на предоперативен задух и наличие на свободни тромби в дясно предсърдие.**

| Задух |   | Тромбектомия от дясно предсърдие |        | Общо   | p     |
|-------|---|----------------------------------|--------|--------|-------|
|       |   | Не                               | Да     |        |       |
| Не    | N | 3                                | 1      | 4      | 0,422 |
|       | % | 5,4%                             | 12,5%  | 6,3%   |       |
| Да    | N | 53                               | 7      | 60     |       |
|       | % | 94,6%                            | 87,5%  | 93,8%  |       |
| Общо  | N | 56                               | 8      | 64     |       |
|       | % | 100,0%                           | 100,0% | 100,0% |       |

Не се установи статистически значима разлика между наличието на задух и тромбектомия от дясно предсърдие –  $p = 0,422$

**Таблица 10: Зависимост между предоперативна тахикардия и наличие на свободни тромби в дясно предсърдие.**

| Тахикардия |   | Тромбектомия от дясно предсърдие |        | Общо   | p     |
|------------|---|----------------------------------|--------|--------|-------|
|            |   | Не                               | Да     |        |       |
| Не         | N | 30                               | 5      | 35     | 0,719 |
|            | % | 53,6%                            | 62,5%  | 54,7%  |       |
| Да         | N | 26                               | 3      | 29     |       |
|            | % | 46,4%                            | 37,5%  | 45,3%  |       |
| Общо       | N | 56                               | 8      | 64     |       |
|            | % | 100,0%                           | 100,0% | 100,0% |       |

**Таблица 11: Зависимост между предоперативната дълбока венозна тромбоза и наличието на свободни тромби в десните сърдечни кухини.**

| ДВТ  |   | Тромбектомия от дясно предсърдие |        | Общо   | p     |
|------|---|----------------------------------|--------|--------|-------|
|      |   | Не                               | Да     |        |       |
| Не   | N | 27                               | 2      | 29     | 0,275 |
|      | % | 48,2%                            | 25,0%  | 45,3%  |       |
| Да   | N | 29                               | 6      | 35     |       |
|      | % | 51,8%                            | 75,0%  | 54,7%  |       |
| Общо | N | 56                               | 8      | 64     |       |
|      | % | 100,0%                           | 100,0% | 100,0% |       |

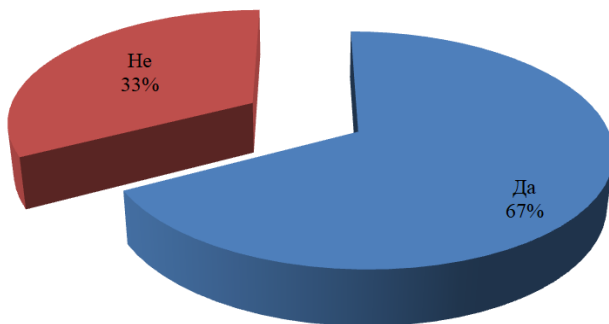
Наличието на свободни тромби в десните сърдечни кухини, отстранени с тромбектомия от дясно предсърдие няма значима връзка със задух ( $p=0.422$ ), тахикардия ( $p=0.719$ ) или ДВТ ( $p=0.275$ ).

### 3.2.4. Следоперативен период

Следоперативният период при пациентите с остър белодробен тромбемболизъм зависи най-вече от следоперативната дяснокамерна дисфункция, като допълнителни утежняващи фактори са дихателната недостатъчност и следоперативното кървене.

#### 3.2.4.1. Дяснокамерна дисфункция и нужда от катехоламинава инфузия.

При 67,2 % от пациентите непосредствено при спиране на ЕКК и в ранния следоперативен период за поддържане и оптимизиране на хемодинамиката са използвани катехоламини.



**Фиг. 18: Разпределение на пациентите в зависимост от необходимостта от катехоламинава инфузия.**

С метода Chi Square изследвахме зависимостта на катехоламиновата потребност от 1. Предоперативна хипотония, 2. Пол, 3.Наличието на дълбока венозна тромбоза, 4. Наличието на съпътстваща процедура, 5. Възраст 6. Продължителност на ЕКК.

**Таблица 12: Зависимостта на катехоламиновата потребност от: предоперативна хипотония, пол, наличието на дълбока венозна тромбоза, наличието на съпътстваща процедура**

| Показател                |      |   | Катехоламинова инфузия |       | Общо  | p     |
|--------------------------|------|---|------------------------|-------|-------|-------|
|                          |      |   | Не                     | Да    |       |       |
| Хипотония                | Не   | N | 10                     | 14    | 24    | 0,243 |
|                          |      | % | 47,6%                  | 32,6% | 37,5% |       |
|                          | Да   | N | 11                     | 29    | 40    |       |
|                          |      | % | 52,4%                  | 67,4% | 62,5% |       |
| Пол                      | Мъже | N | 15                     | 21    | 36    | 0,087 |
|                          |      | % | 71,4%                  | 48,8% | 56,3% |       |
|                          | Жени | N | 6                      | 22    | 28    |       |
|                          |      | % | 28,6%                  | 51,2% | 43,8% |       |
| Дълбока венозна тромбоза | Не   | N | 10                     | 19    | 29    | 0,796 |
|                          |      | % | 47,6%                  | 44,2% | 45,3% |       |
|                          | Да   | N | 11                     | 24    | 35    |       |
|                          |      | % | 52,4%                  | 55,8% | 54,7% |       |
| Съпътстващи процедури    | Не   | N | 14                     | 24    | 38    | 0,407 |
|                          |      | % | 66,7%                  | 55,8% | 59,4% |       |
|                          | Да   | N | 7                      | 19    | 26    |       |
|                          |      | % | 33,3%                  | 44,2% | 40,6% |       |

**Таблица 13: Зависимост на катехоламиновата потребност от възраст и продължителност на ЕКК.**

| Показател              | Катехоламин | N  | Mean  | Median | SD    | Min   | Max    | p     |
|------------------------|-------------|----|-------|--------|-------|-------|--------|-------|
| Възраст                | Не          | 21 | 61,71 | 63,00  | 10,25 | 42,00 | 77,00  | 0,737 |
|                        | Да          | 43 | 62,12 | 65,00  | 12,42 | 33,00 | 84,00  |       |
| Продължителност на ЕКК | Не          | 21 | 37,57 | 31,00  | 17,96 | 17,00 | 83,00  | 0,033 |
|                        | Да          | 43 | 57,40 | 44,00  | 47,40 | 16,00 | 236,00 |       |

Не се доказва връзка между използването на катехоламини и: предоперативна хипотония, пол, наличието на дълбока венозна тромбоза, наличието на съпътстваща процедура и възрастта на пациентите. Връзка се доказва само при използването на катехоламини и продължителността на ЕКК ( $p=0.033$ ). Като при пациентите, не нуждаещи се от катехоламинова инфузия, продължителността на ЕКК варира между 17 и 83 мин, средно 37.57 мин., докато при пациентите нуждаещи се от катехоламини ЕКК е с продължителност от 16 до 236 мин., средно 57,40 мин.

### 3.2.4.2. Дихателна недостатъчност, налагаща продължителна механична вентилация

**Таблица 14: Време на апаратна вентилация при пациентите с хирургична белодробна тромбектомия.**

| Показател                              | N  | Mean  | Median | SD    | Min  | Max    |
|----------------------------------------|----|-------|--------|-------|------|--------|
| Продължителност на апаратна вентилация | 64 | 16,83 | 8,00   | 29,29 | 2,00 | 168,00 |

В групата на пациентите, лекувани с хирургична белодробна тромбектомия, следоперативната апаратна вентилация варира от 2 до 168 часа, като средно е 16,83 мин. (Таблица 14).

За да определим причините, водещи до продължителна механична вентилация, изследвахме наличието на връзка между нея и следните осем предоперативни и интраоперативни фактори, като използвахме теста на Mann-Whitney и корелационен коефициент на Спирмън:

1. Наличие на предоперативен задух,
2. Наличие на съпътстващи процедури,
3. Наличие на дълбока венозна тромбоза,
4. Пол на пациентите
5. Продължителност на ЕКК,
6. Степента на затлъстяване (BMI – Body Mass Index)
7. Възраст
8. Използване на катехоламини

С теста на Mann-Whitney изследвахме връзката между наличието на продължителна апаратна вентилация и: наличието на предоперативен задух, наличието на съпътстващи процедури, наличието на дълбока венозна тромбоза, пол на пациентите.

**Таблица 15: Анализ на връзката между продължителността на апаратната вентилация и наличието на предоперативен задух, съпътстващи процедури, дълбока венозна тромбоза, пол на пациентите**

| Показател                |      | Брой | Продължителна апаратна вентилация |        |       |      |        | p     |
|--------------------------|------|------|-----------------------------------|--------|-------|------|--------|-------|
|                          |      |      | Mean                              | Median | SD    | Min  | Max    |       |
| Задух                    | Не   | 4    | 8,00                              | 7,00   | 2,71  | 6,00 | 12,00  | 0,586 |
|                          | Да   | 60   | 17,47                             | 8,00   | 30,24 | 2,00 | 168,00 |       |
| Съпътстващи процедури    | Не   | 38   | 14,89                             | 7,00   | 27,61 | 2,00 | 168,00 | 0,382 |
|                          | Да   | 26   | 19,67                             | 8,50   | 31,97 | 5,00 | 124,00 |       |
| Дълбока венозна тромбоза | Не   | 29   | 16,12                             | 11,50  | 22,95 | 3,00 | 124,00 | 0,173 |
|                          | Да   | 35   | 17,39                             | 7,00   | 33,80 | 2,00 | 168,00 |       |
| Пол                      | Мъже | 36   | 12,79                             | 8,00   | 19,97 | 2,00 | 120,00 | 0,308 |
|                          | Жени | 28   | 21,96                             | 9,00   | 37,82 | 4,00 | 168,00 |       |

При проведения анализ на данните не се установи статистически значима връзка между апаратната вентилация и: наличието на предоперативен задух, наличието на съпътстващи процедури, наличието на дълбока венозна тромбоза, пол на пациентите (Таблица 15).

С помощта на корелационен коефициент на Спирмън се изследва връзката между продължителната апаратна вентилация и продължителност на ЕКК, степента на затлъстяване (BMI – Body Mass Index) и възрастта.

**Таблица 16: Анализ на връзката между продължителната апаратна вентилация и: продължителност на ЕКК, степен на затлъстяване (BMI – Body Mass Index) и възраст**

| Продължителна апаратна вентилация | Възраст | BMI   | ЕКК   |
|-----------------------------------|---------|-------|-------|
| R                                 | 0,058   | 0,208 | 0,386 |
| P                                 | 0,663   | 0,114 | 0,003 |
| N                                 | 64      | 64    | 64    |

При проведения анализ на данните не се намери връзка между продължителната апаратна вентилация и: степен на затлъстяване и възраст. Корелационният анализ показва значима право пропорционална (положителна) корелационна зависимост между продължителността на апаратната вентилация и продължителността на ЕКК ( $R=0.386$ ,  $p=0.003$ ).

С теста на Mann-Whitney, изследвахме връзката между наличието на продължителна апаратна вентилация и катехоламиновата инфузия

**Таблица 17: Анализ на връзката между продължителната апаратна вентилация и използването на катехоламини.**

| Показател              |    | N  | Апаратна вентилация |        |       |      |        | P     |
|------------------------|----|----|---------------------|--------|-------|------|--------|-------|
|                        |    |    | Mean                | Median | SD    | Min  | Max    |       |
| Катехоламинава инфузия | Не | 21 | 12,43               | 7,00   | 25,74 | 2,00 | 124,00 | 0,008 |
|                        | Да | 43 | 19,26               | 12,00  | 31,14 | 3,00 | 168,00 |       |

Резултатите от анализа на данните показаха, че при пациентите с продължителна апаратна вентилация катехоламиновата инфузия е значимо по-честа ( $p=0.008$ ). (Таблица 17).

По отношение на развитието и преодоляването на дихателната недостатъчност, анализирахме реализирането на екстубация при пациентите в хода на пролежаването и евентуалната реинтубация при нужда. Екстубация е осъществена при 60 от общо 64 пациента (93,8%), като при един пациент поради влошаване на дихателната недостатъч-

ност се е наложила реинтубация. Пациентите, при които не е била възможна екстубация, са загинали в хода на пролежаването, както и пациента, при който се е наложила реинтубация. (Таблица 18).

**Таблица 18: Разпределение на пациентите по отношение на екстубация**

| Екстубация | N  | %     | 95% CI      |
|------------|----|-------|-------------|
| Не         | 4  | 6,3   | 1,8 – 15,3  |
| Да         | 60 | 93,8  | 84,8 – 98,3 |
| Общо       | 64 | 100,0 |             |

### 3.2.4.3. Усложнения

Анализирани бяха данните за възникване и разпределение на усложненията при извършване на хирургична белодробна тромбектомия по засегнати органи и системи, както следва:

1. Медиастинална реексплорация по повод следоперативно кървене
2. Следоперативно предсърдно мъждене (ПМ)
3. Следоперативна дихателна недостатъчност (ДН)
4. Полиорганна недостатъчност след екстаркорпорално кръвообращение (ПОН)
5. Остра бъбречна недостатъчност (ОБН) наложила вено-венозна хемофилтрация (CVVH)

Следоперативното кървене е средно 517,03 мл. на пациент, като в групата на хирургична белодробна тромбектомия не е извършена нито една ревизия по повод кървене.

**Таблица 19: Резултати по отношение на следоперативно кървене.**

| Показател              | N  | Mean   | Median | SD     | Min  | Max     |
|------------------------|----|--------|--------|--------|------|---------|
| Следоперативно кървене | 64 | 517,03 | 460,00 | 361,07 | 0,00 | 2000,00 |

Разпределението на другите усложнения в групата на пациентите лекувани с хирургична белодробна тромбектомия е представено в Таблица 20 и 21.

**Таблица 20: Разпределение на пациентите в зависимост от наличието или липсата на следоперативно усложнение**

| Усложнения | Брой | %     | 95% CI      |
|------------|------|-------|-------------|
| Не         | 41   | 64,1  | 51,1 – 75,7 |
| Да         | 23   | 35,9  | 24,3 – 48,9 |
| Общо       | 64   | 100,0 |             |

**Таблица 21: Разпределение на усложненията по групи ПМ предсърдно мъждене, ДН дихателна недостатъчност, ПОН – полиорганна недостатъчност, ОБН – остра бъбречна недостатъчност.**

| Усложнения | N     | %    | 95% CI      |
|------------|-------|------|-------------|
| ПМ         | 6/64  | 9,4  | 3,5 – 19,3  |
| ДН         | 12/64 | 18,8 | 10,1 – 30,5 |
| ПОН        | 4/64  | 6,3  | 1,8 – 15,3  |
| ОБН        | 1/64  | 1,6  | 0,1 – 8,5   |

При постоперативните усложнения на първо място по честота е дихателната недостатъчност, среща се при общо 12 от 64 пациента или 18,8%, следва предсърдното мъждене при 6 пациента или 9,4%, полиорганна недостатъчност след ЕКК се среща при 6,3% или при 4 от пациентите, а изолирана ОБН – при един пациент.

#### **3.2.4.4. Смъртност**

Смъртността при извършването на хирургична белодробна тромбектомия в настоящото проучване е общо пет пациента или 7,8% от цялата група. (Таблица 40)

**Таблица 22: Разпределение на пациентите по отношение изхода на лечение.**

| Починал | Брой | %     | 95% CI      |
|---------|------|-------|-------------|
| Не      | 59   | 92,2  | 82,7 – 97,4 |
| Да      | 5    | 7,8   | 2,6 – 17,3  |
| Общо    | 64   | 100,0 |             |

Анализирахме връзката на смъртността с пола на оперираните пациенти. (Таблица 23)

**Таблица 23: Разпределение на починалите пациенти по пол.**

| Показател |      |   | Починал |       | Общо  | p     |
|-----------|------|---|---------|-------|-------|-------|
|           |      |   | Не      | Да    |       |       |
| Пол       | Мъже | N | 33      | 3     | 36    | 1,000 |
|           |      | % | 55,9%   | 60,0% | 56,3% |       |
|           | Жени | N | 26      | 2     | 28    |       |
|           |      | % | 44,1%   | 40,0% | 43,8% |       |

Не се откри статистически значима разлика в разпределението на починалите пациенти по пол. С помощта на тестът на Mann-Whitney изследвахме връзката на смъртността с възрастта и продължителността на ЕКК. (Таблица 24)

**Таблица 24: Анализ на връзката на смъртността с възрастта и продължителност на ЕКК.**

| Показател | Починал | N  | Mean   | Median | SD     | Min   | Max    | p     |
|-----------|---------|----|--------|--------|--------|-------|--------|-------|
| възраст   | Не      | 59 | 62,66  | 65,00  | 11,17  | 39,00 | 84,00  | 0,193 |
|           | Да      | 5  | 54,00  | 51,00  | 15,84  | 33,00 | 77,00  |       |
| ЕКК       | Не      | 59 | 44,92  | 35,00  | 25,43  | 16,00 | 138,00 | 0,031 |
|           | Да      | 5  | 121,40 | 55,00  | 102,31 | 32,00 | 236,00 |       |

Този анализ показва липса на връзка между смъртността и възрастта на пациентите, но доказва статистически значима връзка между времето на ЕКК при починалите и времето на ЕКК при излекуваните пациенти, като ЕКК е значително по-дълго при починалите пациенти ( $p=0.031$ ).

Анализирайки данните за смъртността в детайли с Mann-Whitney test изследвахме връзката на смъртността със следните десет показателя:

1. Съпътстващи процедури
2. Катехоламинава инфузия
3. Задух
4. Наличие на ДВТ
5. Тахикардия
6. Хипотония
7. Предсърдно мъждене (ПМ)
8. Дихателна недостатъчност (ДН)
9. Полиорганна недостатъчност (ПОН)
10. Остра бъбречна недостатъчност (ОБН)

**Таблица 25: Анализ на връзката между смъртността и: съпътстващи процедури, катехоламинава инфузия, задух, наличие на ДВТ, тахикардия, хипотония, предсърдно мъждене, дихателна недостатъчност, полиорганна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност.**

| Показател              |   | Починал    |           | Общо<br>n=64 | p      |
|------------------------|---|------------|-----------|--------------|--------|
|                        |   | Не<br>n=59 | Да<br>n=5 |              |        |
| Съпътстващи процедури  | N | 24         | 2         | 26           | 1,000  |
|                        | % | 40,7%      | 40,0%     | 40,6%        |        |
| Катехоламинава инфузия | N | 38         | 5         | 43           | 0,041  |
|                        | % | 64,4%      | 100,0%    | 67,2%        |        |
| Задух                  | N | 55         | 5         | 60           | 1,000  |
|                        | % | 93,2%      | 100,0%    | 93,8%        |        |
| ДВТ                    | N | 33         | 2         | 35           | 0,651  |
|                        | % | 55,9%      | 40,0%     | 54,7%        |        |
| Тахикардия             | N | 24         | 5         | 29           | 0,016  |
|                        | % | 40,7%      | 100,0%    | 45,3%        |        |
| Хипотония              | N | 35         | 5         | 40           | 0,026  |
|                        | % | 59,3%      | 100,0%    | 62,5%        |        |
| ПМ                     | N | 6          | 0         | 6            | 1,000  |
|                        | % | 10,2%      | 0,0%      | 9,4%         |        |
| ДН                     | N | 11         | 1         | 12           | 1,000  |
|                        | % | 18,6%      | 20,0%     | 18,8%        |        |
| ПОН                    | N | 0          | 4         | 4            | <0,001 |
|                        | % | 0,0%       | 80,0%     | 6,3%         |        |
| ОБН                    | N | 1          | 0         | 1            | 1,000  |
|                        | % | 1,7%       | 0,0%      | 1,6%         |        |

След анализ на данните се установи липса на статистически значима връзка между смъртността и: наличието на съпътстващи процедури, задух, наличие на дълбока венозна тромбоза, предсърдно мъждене, дихателна недостатъчност и остра бъбречна недостатъчност.

Установената липса на връзка между смъртността и възрастта и наличието на предсърдно мъждене, се различава от заключението в проучването на Percu, E, където тези показатели са отбелязани като предиктори за смъртност.

Установява се статистически значима връзка между смъртността и: наличието на катехоламинава инфузия, тахикардия ( $p=0,016$ ), хипотония ( $p=0,026$ ) и полиорганна недостатъчност ( $p<0,001$ ), резултат сходен с други публикации по темата.

Изследвахме дали има връзка между наличието на язdec тромб и смъртността (Таблица 26)

**Таблица 26: Анализ на връзката на смъртността с наличието на язещ тромб в артерия пулмоналис.**

| Починал |   | Тромбоза на лява и дясна пулмонална артерия | Язещ тромб | Общо   | р     |
|---------|---|---------------------------------------------|------------|--------|-------|
| Не      | N | 32                                          | 27         | 59     | 0,804 |
|         | % | 91,4%                                       | 93,1%      | 92,2%  |       |
| Да      | N | 3                                           | 2          | 5      |       |
|         | % | 8,6%                                        | 6,9%       | 7,8%   |       |
| Общо    | N | 35                                          | 29         | 64     |       |
|         | % | 100,0%                                      | 100,0%     | 100,0% |       |

С оглед очакваната по-лесна технически тромбектомия при язещ тромб в артерия пулмоналис анализирахме дали това има връзка със смъртността. След разделяне на пациентите на две групи установихме, че при 35 пациента е налице изолирана тромбоза на лява и дясна пулмонална артерия, от които са починали трима, а при 29 пациента е налице язещ тромб, от които има двама починали. **Статистическата обработка на данните не откри статистически значима разлика между двете групи по отношение на смъртността.**

Хирургичната белодробна тромбектомия е спешна операция, изходът от нея зависи от предоперативния статус на пациента, интраоперативната находка и степента на дяснокамерна дисфункция в ранния следоперативен период. За да докажем, че изходът от операцията зависи най-вече от ранния следоперативен престой (дефиниран до седми ден от постъпването) ние изследвахме на връзката смъртност – болничен престой с помощта на Fisher's Exact Test.

**Таблица 27: Анализ на връзката на смъртността и пролежаните дни.**

| Болничен престой |   | Починал |        | Общо   | р     |
|------------------|---|---------|--------|--------|-------|
|                  |   | Не      | Да     |        |       |
| ≤7 дни           | N | 34      | 5      | 39     | 0,022 |
|                  | % | 57,6%   | 100,0% | 60,9%  |       |
| >7 дни           | N | 25      | 0      | 25     |       |
|                  | % | 42,4%   | 0,0%   | 39,1%  |       |
| Общо             | N | 59      | 5      | 64     |       |
|                  | % | 100,0%  | 100,0% | 100,0% |       |

Наблюдава се значима връзка, като всички починали са с болничен престой под 7 дни (**p=0.022**) (Таблица 27). Анализът на тези резултати показва еднозначно, че определящ за изхода от оперативната интервенция е ранния следоперативен период, през който хемодинамичната нестабилност от дяснокамерната дисфункция е определяща. Развитието на дихателна недостатъчност, полиорганна недостатъчност, бъбречна недостатъчност имат пряко отношение към смъртността.

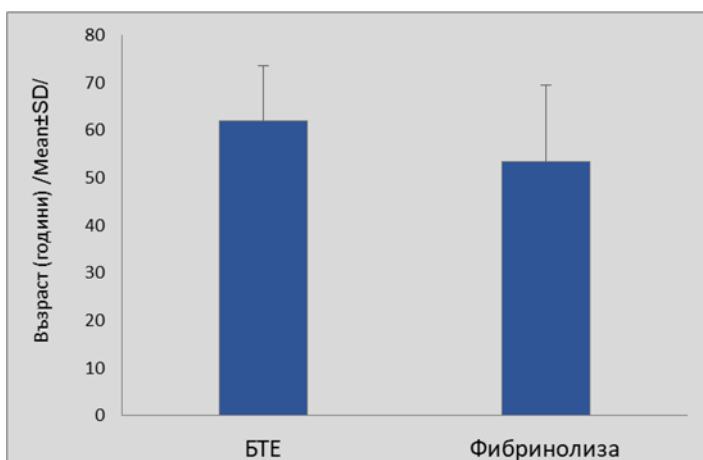
### 3.3. Сравнителен анализ между двете групи: Група 1: Пациенти с БТЕ, лекувани с фибринолиза и Група 2: Пациенти с БТЕ, лекувани с хирургична белодробна емболектомия

#### 3.3.1. Възраст

Средната възраст в **Група 2** (групата с хирургична белодробна тромбектомия) е  $61,98 \pm 11,67$  години и е значимо по-висока от средната възраст в **Група 1** (групата с фибринолиза) –  $53,33 \pm 16,07$ , [ $t(98)=3.10$ ,  $p=0.003$ ] (Таблица 28 и Фигура 19).

Таблица 28: Обобщаващи статистически характеристики на възрастта по групи (хирургична белодробна тромбектомия, фибринолиза) и резултати от t теста.

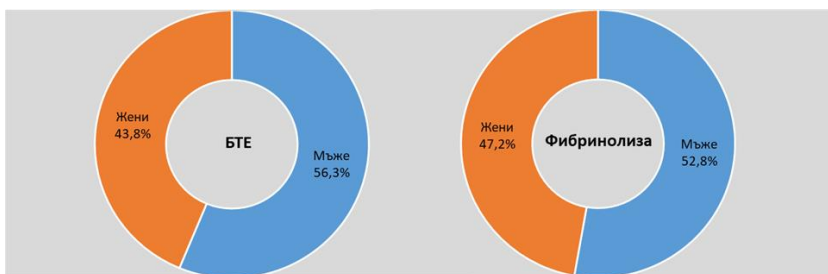
| Група       | N  | Възраст |        |       |       |       | t    | df | p     |
|-------------|----|---------|--------|-------|-------|-------|------|----|-------|
|             |    | Mean    | Median | SD    | Min   | Max   |      |    |       |
| БТЕ         | 64 | 61,98   | 65,00  | 11,67 | 33,00 | 84,00 | 3,10 | 98 | 0,003 |
| Фибринолиза | 36 | 53,33   | 56,00  | 16,07 | 26,00 | 80,00 |      |    |       |



Фиг. 19: Средни стойности и стандартни отклонения (Mean±SD) на възрастта.

#### 3.3.2. Пол

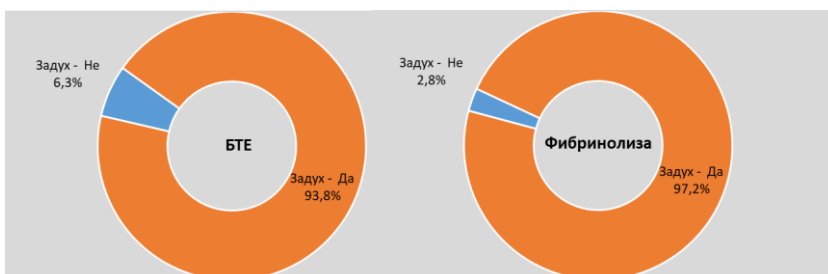
По-голям брой от изследваните и в двете групи са мъже, като делът на мъжете в групата БТЕ е 56,3%, а в групата с фибринолиза – 52,8%. Извършения хи-квадрат анализ показва, че не се наблюдава значима разлика между двете групи по отношение на разпределението по пол [ $\chi^2(1)=0.112$ ,  $p=0.0.783$ ] (Фигура 20).



**Фиг. 20: Честотно разпределение по пол в двете групи.**

### 3.3.3. Задух

Пациентите със задух в групата с БТЕ са 93,8%, а в групата с фибринолиза този процент е 97,2%. Статистически значими разлики между двете групи по отношение на честотата на задуха не се установяват ( $p=0,651$ ) (Фигура 21).

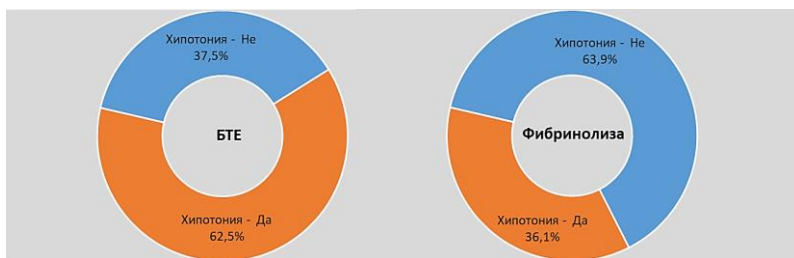


**Фиг. 21: Честотно разпределение на пациентите по наличие на задух.**

Задухът е най-честият симптом при белодробния тромбемболизъм. Честотата на задух в настоящото проучване не се различава от проучванията на други автори по темата.

### 3.3.4. Хипотония

Относителният дял на пациентите с хипотония в групата с БТЕ е 62,5%, а в групата с фибринолиза - 36,1%. Проведения хи-квадрат анализ показва статистически значима разлика между двете групи по отношение на хипотонията [ $X^2(1)=6.44$ ,  $p=0.011$ ] (Фигура 22).

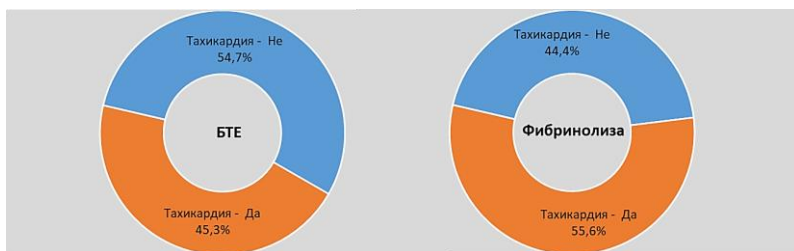


Фиг. 22: Честотно разпределение на пациентите по наличие на хипотония.

Наличието на предоперативна хипотония е статистически значимо по-честа при пациентите, подложени на белодробна тромбектомия. Наличието на хипотония е белег за повишен риск от неблагоприятен изход при белодробния тромбоемболизъм. Това определя избор на по-агресивна терапия при тези пациенти. **Трябва да се отбележи обаче, че хипотонията е рисков фактор за смърт в групата пациенти с хирургична белодробна тромбектомия ( $p=0,026$ ).**

### 3.3.5. Тахикардия

В групата с БТЕ пациентите с тахикардия са 45,3%, а в групата с фибринолиза са 55,6%. Чрез проведения хи-квадрат анализ се установява, че двете групи не се различават по отношение на честотата на тахикардията [ $X^2(1)=0,967$ ,  $p=0,325$ ] (Фигура 23).



Фиг. 23: Честотно разпределение на пациентите по наличие на тахикардия.

След анализ на данните не се установи статистически значима разлика между двете групи пациенти по отношение на сърдечната честота (тахикардия). Наличието на тахикардия е белег за повишен риск от неблагоприятен изход при белодробния тромбоемболизъм. **Трябва да се отбележи обаче, че хипотонията е рисков фактор за смърт в групата пациенти с хирургична белодробна тромбектомия ( $p=0,016$ ).**

### 3.3.6. Дълбока венозна тромбоза (ДВТ)

Пациентите с ДВТ в групата с БТЕ са 54,7%, а в групата с фибринолиза този процент е 61,1%. Проведения хи-квадрат анализ показва, че не се наблюдават статистически значими разлики между двете групи по отношение на честотата на ДВТ [ $\chi^2(1)=0,388$ ,  $p=0,533$ ] (Фигура 24).



Фиг. 24: Честотно разпределение на пациентите по наличие на ДВТ.

Наличието на дълбока венозна тромбоза има по-скоро участие в диагностиката на белодробния тромбоемболизъм, като сама по себе си не увеличава риска от смъртен изход в настоящото проучване.

### 3.3.7. Смъртност

В групата с хирургична белодробна тромбектомия са починали 7,8% от пациентите, а в групата с фибринолиза починалите са 5,6%.



Фиг. 25: Честотно разпределение на смъртността.

При анализиране на данните относно смъртността в двете групи се доказва, че разликата по този показател не е статистически значима ( $p=0,671$ ) (Фигура 41).

#### **4. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ**

В настоящото проучване са включени общо 100 пациента с остър белодробен тромбоемболизъм, лекувани с фибринолиза или хирургична белодробна тромбектомия в отделенията по „Пулмология” и „Кардиохирургия” между 2007 и 2021 г. Пациентите са разделени в две групи в зависимост от предприетата реперфузионна процедура. Първата група включва 36 пациента лекувани с фибринолиза, а втората - 64 пациента лекувани с хирургична белодробна тромбектомия. В настоящото проучване прави впечатление големия брой хирургични тромбектомии отнесен към броя на пациентите, лекувани с фибринолиза. В проучване на Percu, включващо общо 58,974 пациента с остър белодробен тромбоемболизъм, 33,553 са лекувани със системна фибринолиза, 22,336 с катетър насочена тромбектомия и само 3,085 са лекувани с хирургична белодробна тромбектомия. Причина за това е, че в клиниката по кардиохирургия към Аджибадем Сити Клиник УМ-БАЛ Токуда се хоспитализират пациенти от различни болници в страната, насочени директно за извършване на оперативно лечение. След обсъждане част от тези пациенти биват насочени за фибринолитично или антикоагулантно лечение в зависимост от рисковия профил, тази допълнителна (вторична) мултидисциплинарна преоценка на пациентите в зависимост от рисковия им профил е в основата на оптимизиране на резултатите от приложеното лечение.

##### **4.1. Разпределение по пол.**

Статистически мъжете в настоящото проучване са малко по-често засегнати от остър белодробен емболизъм от жените, като разликата не е статистически значима и в двете изследвани групи, като делът на мъжете в група 1 (групата с фибринолиза) е 52,8%, а в група 2 (групата с хирургична белодробна тромбектомия) е 56,3%. Според проучване на N.Giordano и сътрудници честотата на БТЕ засяга средно 56 мъже и 48 жени на 100 000 души като тази разлика не е статистически значима. В проучване на Robert – Ebadi и сътр. клиничната вероятност за остър белодробен емболизъм е със сходна честота между половете (22.3% vs. 23.1%;  $P = 0.55$ ), като в диагностиката тестовете за клинична вероятност (Geneva score и Wells score) се представят добре, независимо от пола. В същото проучване се установява, че честотата на БТЕ асоциирана с проксимална ДВТ е по-висока при мъжете (43% срещу 33%;  $P = 0.009$ ). Рецидивите на БТЕ също са по-чести при мъжкия пол (5.0% срещу 2.3%;  $P = 0.045$ ). В проучването на Agarwal и сътр., (включващо 276 484 пациента с диагноза остър белодробен емболизъм в периода 2003-2011 г. се наблюдава значително увеличаване на случаите с тази диагноза в сравнение с предходните години, най-

вероятно дължащо се на по-добрата диагностика. Освен това нарастват различията в протичането на заболяването при мъжете и жените. Честотата на хипертония, затлъстяване и застойна сърдечна недостатъчност е по-голяма при жените, докато тютюнопушенето, алкохолната и наркотичната зависимост, периферната съдова болест и бъбречната недостатъчност се наблюдава по-често при мъжете. Наблюдава се повишена вътреболнична смъртност при жените с БТЕ в сравнение с мъжете [Adjusted OR (95% CI): 1.09 (1.03 – 1.15)]. ***Този факт не се потвърди от настоящото проучване.*** Необходимостта от специализирана медицинска помощ след дехоспитализацията също е по-честа при жените (17.0%) в сравнение с мъжете (11.1%) [Adjusted OR (95% CI): 1.30 (1.27-1.34)]. При пациентите от женски пол се налага по-често кръвопреливане [Adjusted OR (95% CI): 1.38 (1.33-1.44)], както и шоково състояние [Adjusted OR (95% CI): 1.10 (1.01-1.18)] по време на хоспитализацията. Проучване на Tanabe и сътр. докладва статистически незначима разлика в 30-дневната смъртност между жените (6.2%) и мъжете (4.3%). Като причина за смъртта се посочват рецидивиращ БТЕ, шок, многоорганна недостатъчност, пулмонална хипертония, сърдечен арест и сърдечна недостатъчност, като всички посочени причини се разглеждат като БТЕ – асоциирана смъртност. Женската популация демонстрира завишена 30 дневна БТЕ – асоциирана смъртност, в сравнение с мъжката популация (5.0% vs. 2.8%,  $p=0.043$ ). ***В настоящото проучване не беше установена статистически значима връзка между смъртността и пола на пациентите.***

#### **4.2. Разпределение по възраст.**

Средната възраст в **Група 2** (групата с хирургична белодробна тромбектомия) е  $61,98 \pm 11,67$  години и е значимо по-висока от средната възраст в **Група 1** (групата с фибринолиза) –  $53,33 \pm 16,07$ , [ $t(98)=3.10$ ,  $p=0.003$ ] (Фигура 36). В проучване на Eric Pauley между 2000 и 2015 г, в САЩ са извършени 449,067 хоспитализации с диагноза остър БТЕ, като 31% от пациентите са във възрастова група 20 до 54 години, 18% са от 55 до 64 годишни, 21% от 65 до 74 годишни, 20% са между 75 и 84 годишни, и 10% са > 85 годишни. С нарастване на възрастта се наблюдава намаляване на процента на мъжете в засегнатата от БТЕ популация, като от 47% в групата 20-54 години спада на 30% в групата над 85 години ( $P < 0001$ ). Честотата на хоспитализациите на 100 000 души с диагноза БТЕ нараства значително в годините, като почти се удвоява през 2015 в сравнение с 2000 г. в групата пациенти 20 – 54 години (incidence rate ratio, 1.92; 95% CI, 1.91-1.94), като тази тенденция се запазва и в другите възрастови групи. Младите пациенти е по-малко вероятно да бъдат хоспитализирани с диагноза

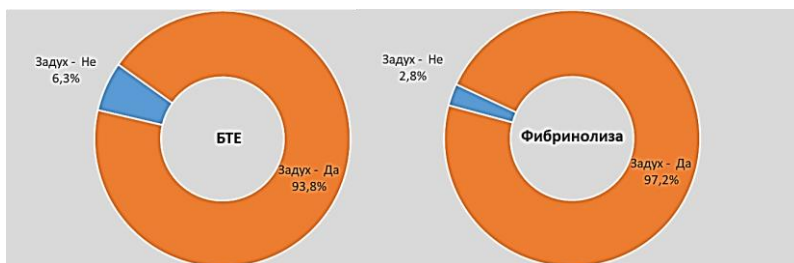
БТЕ, като в групата 20 – 54 години хоспитализациите са 8,8 на 100 000, а в групата над 85 години достигат до над 66.3 на 100 000 жители. Очаквано смъртността е най-висока при най-възрастните пациенти, но се забелязва тенденция за намаляването и в годините, като разгледана в детайли намалява от 3% през 2000 до 2% през 2015 в групата пациенти 20 – 54 години, от 5% на 3% в групата пациенти 55 – 64 години, от 7% на 3% в групата пациенти 65 – 74 години, от 8% на 4% в групата пациенти 75 – 84 години, и от 11% на 5% в групата пациенти над 85 години. Анализът на данните показва десетократно завишаване на смъртността при пациентите над 85 години, сравнена с тази във възрастовата група 20 – 54 г. Застойна сърдечна недостатъчност, метастатична карциномна болест и неврологични усложнения са основните предиктори за вътреболнична и ранна смъртност. Според проучване на Martin и сътр., разглеждащо връзката между възрастта и расовата принадлежност при пациенти, хоспитализирани с остър БТЕ, се наблюдава двукратно увеличена честота на хоспитализации при афроамериканците както в групата пациенти под 65 годишна възраст, така и в тази над 65 години. ***В настоящото проучване не се откри статистически значима връзка между възрастта и смъртността.***

#### **4.3. Клинична картина на пациентите с остър белодробен тромбоемболизъм, лекувани с фибринолиза (Група 1) и хирургична белодробна тромбектомия (Група 2)**

Клиничната картина при БТЕ не е специфична и именно това налага изработването на алгоритъм за поставяне на точна и бърза диагноза. Най-подробно описание на симптоматиката при БТЕ се представя в три големи проучвания, а именно Urokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET), Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis I (PIOPED I) и PIOPED II.

##### **4.3.1. Задух**

Отбелязва се, че при пациенти с БТЕ и липса на подлежащо сърдечно заболяване **диспнеята** е най честият симптом наличен при 73% от пациентите от PIOPED I и PIOPED II. Диспнея в покой е налична при 75% от изследваните пациенти, а диспнея при физическо усилие при останалите 25%. Пациентите със задух в групата с БТЕ са 93,8%, а в групата с фибринолиза този процент е 97,2%. Статистически значими разлики между двете групи по отношение на честотата на задух не се установяват ( $p=0,651$ ) (Фигура 26).

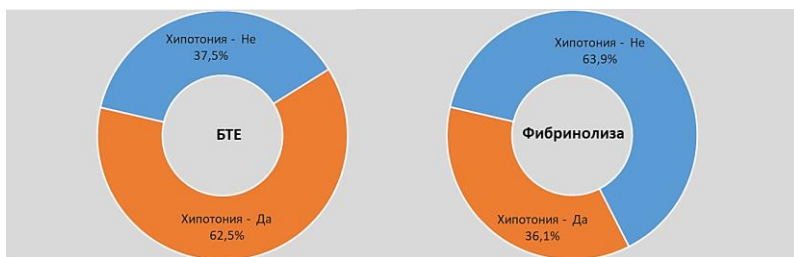


Фиг. 26: Честотно разпределение на пациентите по наличие на задых.

Задухът е най-честият симптом при белодробния тромбемболизъм. Проучване на Chan и сътр., разглеждащо честотата на остър белодробен емболизъм и клиничната му картина в различни възрастови групи, доказва повишаване на честотата на заболяването сред най-възрастните пациенти (над 85 години), като клиничната картина най-често се определя от задых (диспнея) при 74,3% от пациентите и тахипнея при 71,4%, докато честотата на гръдна болка намалява с увеличаване на възрастта.

#### 4.3.2. Хипотония

Относителният дял на пациентите с хипотония в групата с БТЕ е 62,5%, а в групата с фибринолиза този дял е 36,1%. Проведеният хи-квадрат анализ показва статистически значима разлика между двете групи по отношение на хипотонията [ $\chi^2(1)=6.44, p=0.011$ ]



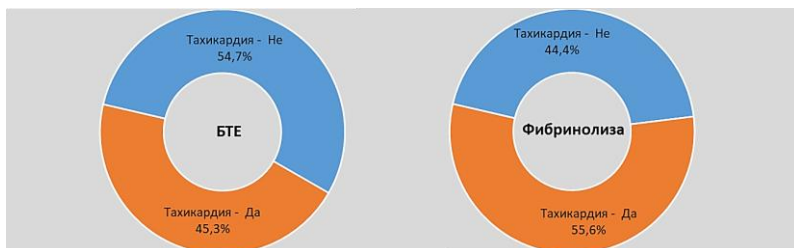
Фиг. 27: Честотно разпределение на пациентите по наличие на хипотония.

Наличието на предоперативна хипотония е статистически значимо по-честа при пациентите, подложени на белодробна тромбектомия. Наличието на хипотония е белег за повишен риск от неблагоприятен изход при белодробния тромбоемболизъм. Това определя избор на по-агресивна терапия при тези пациенти. **Трябва да се отбележи обаче, че хипотонията е рисков фактор за смърт в групата пациенти с хирургична белодробна тромбектомия ( $p=0,026$ ).**

Хипотонията и дяснокамерната дисфункция са двата най-съществени показателя, определящи прогнозата при БТЕ. Проучване на Jerjes-Sanchez С и сътр. доказва, че фибринолизата намалява смъртността при пациенти с масивно БТЕ. Реперфузионната терапия с фибринолиза подобрява хемодинамиката и предпазва от хемодинамичен колапс и според International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Тромболитичната терапия е златен стандарт според препоръките за лечение на остър БТЕ при хемодинамично нестабилни пациенти и такива в шок, като сигнификантно подобрява прогнозата в сравнение с лечението с хепарин. Остава отворен въпросът за извършване на фибринолиза при пациенти с висок интермедиерен риск, където на практика дяснокамерната дисфункция определя прогнозата и съответно, поведението. По принцип пациентите с интермедиерен и висок риск се разглеждат от мултидисциплинарен PERT (Pulmonary Embolism Pert Team) екип, като в зависимост от клиничната картина и наличните в лечебното заведение възможности, се определя кои пациенти ще се насочат за реперфузионна терапия, включваща системна фибринолиза, катетър насочена тромболиза и хирургична емболектомия, и кои ще останат само на антикоагулантна терапия. Основно място във вземането на решение е дяснокамерната дисфункция и хемодинамичната нестабилност. Наличието на тежка дяснокамерна дисфункция доказана ехокардиографски и лабораторно, насочва към решението за извършване на фибринолиза при липса на абсолютни контраиндикации, включващи интракраниална хеморагия, скорошна хирургия или масивно кървене от ГИТ. Пациентите, противопоказни за извършване на фибринолиза или с неуспешна такава, се насочват към прилагане на хирургична емболектомия.

#### 4.3.3. Тахикардия

В групата с БТЕ пациентите с тахикардия са 45,3%, а в групата с фибринолиза са 55,6%. Чрез проведения хи-квадрат анализ се установява, че двете групи не се различават по отношение на честотата на тахикардията [ $\chi^2(1)=0,967$ ,  $p=0,325$ ] (Фигура 28).



Фиг. 28: Честотно разпределение на пациентите по наличие на тахикардия.

След анализ на данните не се установи статистически значима разлика между двете групи пациенти по отношение на сърдечната честота (тахикардия). Наличието на тахикардия е белег за повишен риск от неблагоприятен изход при белодробния тромбоемболизъм. Това е заключението и в други проучвания по темата. **Трябва да се отбележи обаче, че хипотонията е рисков фактор за смърт в групата пациенти с хирургична белодробна тромбектомия ( $p=0,016$ ).**

Според проучване на Keller, K. и сътр. сърдечната честота е бърз и ефективен показател за определяне на прогнозата при остър БТЕ. Високата сърдечна честота в условията на остър БТЕ е показател за увеличен риск и по-лоша прогноза. В проучването си Keller доказва, че съществува пряка връзка между високата сърдечната честота и клиничното развитие при БТЕ, като тахикардията е свързана с увеличен риск от смърт, миокардна некроза и дяснокамерна дисфункция. Увеличението на сърдечната честота с 1 уд/мин. е свързано с увеличение на риска от дяснокамерна дисфункция с 1,3% при нормотензивни пациенти с БТЕ. В същото проучване се намира, че сърдечна честота над 86 уд/мин е границата между нормотензивните пациенти без и с дяснокамерна дисфункция, а сърдечна честота над 99,5 уд/мин е рискова за вътреболнична смъртност.

#### 4.3.4. Дълбока венозна тромбоза (ДВТ)

Пациентите с ДВТ в групата с БТЕ са 54,7%, а в групата с фибринолиза този процент е 61,1%. Проведения хи-квадрат анализ показва, че не се наблюдават статистически значими разлики между двете групи по отношение на честотата на ДВТ [ $\chi^2 (1)=0,388$ ,  $p=0,533$ ] (Фигура 29).



Фиг. 29: Честотно разпределение на пациентите по наличие на ДВТ.

Наличието на дълбока венозна тромбоза има по-скоро участие в диагностиката на белодробния тромбоемболизъм, като сама по себе си не увеличава риска от смъртен изход в настоящото проучване. Наличието на оток на долен крайник се установява при 58,3% от изследваните пациенти, лекувани с фибринолиза. В болшинството от случаите

БТЕ се дължи на предшестваща ДВТ на долните крайници, като ДВТ се открива в 70% от случаите на БТЕ. Във връзка с това през последните години компресивният ултразвук се налага, като бърз, ефективен, безопасен и безболезнен неинвазивен метод за доказване на дълбока венозна тромбоза. За извършването на това изследване ултразвуковата проба (трансдюсер) се поставя върху изследвания венозен съд, като след това се упражнява натиск с цел компресия на съда, липсата на възможност за компресия показва наличен във вената тромб. Ултразвуковото изследване може да даде отговор за морфологията и големината на наличния тромб, отношението му към стените на съда, както и дали предизвиква пълната му или частична обструкция. Най-важното за диагнозата ДВТ е неподдаването на външна компресия на изследвания венозен съд. Проучванията показват, че с изследването на компресивността на венозните съдове на две места (феморална вена в областта на ингвиналната гънка и поплитеална вена в областта на поплитеалната ямка) е достатъчно за диагностицирането на 90% от ДВТ.

В групата с фибринолиза компресионен ултразвук е извършен при всички пациенти, като е позитивен при всички с оток и болка на долен крайник, както и при един асимптоматичен пациент. Това потвърждава наложеното в съвременната медицинска практика задължително извършване на CUS при всички пациенти, страдащи от остър БТЕ, с цел намаляване шанса за рецидив. Компресионният ултразвук се явява и важен диагностичен метод при потвърждаване или отхвърляне на суспектно БТЕ при пациенти с противопоказания за извършване на СТ – пулмоангиография (бременни жени, пациенти със сериозно бъбречно заболяване или такива с алергия към контрастна материя като негативният резултат не отхвърля диагнозата БТЕ, но позитивният я потвърждава.

В съвременната медицинска практика комбинацията от диагностични и лабораторни изследвания е в основата на бързото и прецизно поставяне на диагнозата БТЕ.

#### **4.3.5. Сърдечна недостатъчност и лявокамерна дисфункция.**

Лявостранната сърдечна недостатъчност, дефинирана като намалена помпена функция на лява камера ( $\text{ФИ} < 50\%$ ), се наблюдава само при двама пациента в групата на хирургичната тромбектомия, което е 3,13%, за разлика от 25% при пациентите, подложени на фибринолиза. Според проучванията на Monreal M и Darze ES, наличието на сърдечна недостатъчност е свързано със затруднения както при диагностицирането на остър БТЕ, така и при лечението му. Това се случва поради сходната клинична картина на двете заболявания, изразяваща се най-често с диспнея и завишени маркери като  $\text{proBNP}$ , чернодробни

ензими от чернодробен застой, както и ехографски диагностицирана дясностранна СН с трикуспидална недостатъчност. Лявостранната сърдечна недостатъчност е един от придобитите фактори за възникване на непровокиран БТЕ, така че наличието ѝ трябва да се има предвид в диференциално диагностичния план. Свободното прилагане на компютър томографски изследвания при тези пациенти е ограничено и поради съпътстващата често бъбречна недостатъчност и риск от контраст индуцирана нефропатия. Ехокардиографското изследване има за цел диагностициране на сегментни нарушения в кинетиката на лява камера, суспектни за коронарна болест. В тези случаи е уместно извършването на коронарография и последващо решение за вида интервенция. Наличието на клапни пороци също се има предвид при тази група пациенти, поради напредналата възраст. Съпътстващата острия БТЕ увреда на аортната или митралната клапа, утежняват клиничното протичане на БТЕ. Вземането на решение за поведение се извършва от PERT екипа, като се прави фин баланс на ползи и рискове от всеки един вид терапия. Не на последно място при декомпенсирана сърдечна недостатъчност и суперпониран БТЕ се явява медикаментозното лечение, което включва диуретици, вазопресори, катехоламини и навременна реперфузионна терапия.

#### **4.3.6. Кашлица и хемоптиза**

Кашлица се наблюдава при 37% от пациентите според PLOPED I и 34% според PLOPED II. Следва де се отбележи, че освен като диагностичен белег, наличието на кашлица не е свързано с по-лоша прогноза при БТЕ. Според проучването на Ekcici, A и сътр. кашлицата може и да е единствения симптом при остър БТЕ. В неговата серия от 9 пациента е налице само кашлица, без никакви други симптоми. Това насочва вниманието към факта, че за БТЕ може да се мисли при пациенти с кашлица, без подобрение от приложената инхалаторна терапия, при които има завишени нива на D-dimer и липсващи изменения на белите дробове от лицевата рентгенография. Според F H J Kaptein и сътр. хемоптизата се среща при пациенти с белодробен инфаркт, като се дължи на специфичния му патофизиологичен механизъм на възникване, свързан с пенетрация на еритроцити в алвеоларните пространства. Поради това хемоптиза може да се очаква при всички пациенти с белодробен инфаркт при БТЕ, но на практика това не е така, като хемоптиза се наблюдава само при 13 – 19% от пациентите с СТ доказан белодробен инфаркт. Наличието на хемоптиза и белодробен инфаркт не променя съществено прогнозата, въпреки възможността за абсцидиране на инфарцериания участък. В настоящото проучване кашлица се наблюдава при 30,6% от пациентите, а хемоптиза при

11,2%, което се доближава до другите публикувани данни към момента.

#### **4.4. Усложнения**

##### **4.4.1. Усложнения в Група 1 (пациенти лекувани с фибринолиза)**

Различни фибринолитични агенти са изпитвани в рандомизирани клинични проучвания повече от половин век. Мета анализ, включващ 15 рандомизирани проучвания с общо 2,057 пациента, доказва, че фибринолизата намалява общата смъртност (odds ratio [OR]: 0.59; 95% CI: 0.36 to 0.96), както и постига значимо намаляване на комбинираната крайна цел – смъртност или ескалация на терапията (OR: 0.34; 95% CI: 0.22 to 0.53), смъртност от БТЕ (OR: 0.29; 95% CI: 0.14 to 0.60), и рецидив на БТЕ (OR: 0.50; 95% CI: 0.27 to 0.94). В същото време обаче, значимо кървене (OR: 2.91; 95% CI: 1.95 to 4.36) и фатална интракраниална хеморагия (OR: 3.18; 95% CI: 1.25 to 8.11) са сигнификантно по-чести при пациентите, подложени на фибринолиза. В настоящото проучване при приложена системна фибринолиза със 100мг Actilyse в 2 часова инфузия, продължена от 24-часова инфузия на нефракциониран хепарин, интракраниални хеморагии и кървене от жизнено-важни органи не са регистрирани. При 5 болни (13,89%) е отчетен срив на Нв с  $\geq 20\text{г/л}$ , което отговаря на критериите за голямо кървене. При пациентка на 70г. с остро масивно БТЕ след извършването на фибринолиза се наблюдава спад на хемоглобина и масивен хематом на предна коремна стена и ретроперитонеум. Поради стойност на хемоглобина  $80\text{г/л}$  е предприето кръвопреливане и пациентката е насочена към хирургично отделение за оперативно лечение. Останалите регистрирани кръвоизливи са основно подкожни хематоми, кървене от пункционни места, епистаксис. При пациент на 28 години е регистрирна хематом на пункционно място на артерия радиалис с компресиращ ефект върху радиалния нерв и силна, трудно повлияваща се болкова симптоматика, без да е необходима последваща хирургична намеса. В първите 24 часа при 35 от 36-те пациенти е регистриран положителен хемодинамичен ефект със стабилизиране на артериалното налягане, снижаване на сърдечната честота и белодробното налягане. При 1 пациент не се отчете клиничен ефект от лечението, най-вероятно поради давност на емболичния инцидент. Въпреки всичко системната фибринолиза е средство на първи избор за реперфузионна терапия при пациенти с масивен БТЕ, при които е налице артериална хипотония и шок. Международното проучване PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis) обаче не успява да установи клиничен бенефит при фибринолитично лечение с еднократен болус на tenecteplase и последваща инфузия на

хепарин при клинично стабилни пациенти с дяснокамерна дисфункция и белези на миокардна некроза в сравнение на лечение само с хепарин. Във фибринолизираната група, първичната крайна точка – смъртност или хемодинамична декомпенсация в рамките на 7 дни се случва по-рядко в сравнение с лечението само с хепарин (2.6% vs. 5.6%; OR: 0.44; 95% CI: 0.23 to 0.88), при увеличен риск от интракраниална хеморагия (2.0%) или голямо кървене другаде (6.3%).

Поради тези данни не се препоръчва рутинното системно фибринолитично лечение при пациенти със субмасивен БТЕ, дори и при наличие на дяснокамерна дисфункция и лабораторни данни за миокардна некроза. Пациентите в тази група подлежат на терапия с хепарин и стриктно мониториране на хемодинамиката и функцията на дяснокамера в рамките на 48-72 часа. При влошаване на състоянието се прибегва до „спасителна” фибринолиза.

#### **4.4.2. Усложнения в Група 2 (пациенти, лекувани с хирургична белодробна тромбектомия)**

##### **4.4.2.1. Продължителност на ЕКК и допълнителни процедури**

Според проучване на Madhavan, S и сътр. времетраенето на ЕКК (екстракорпорална циркулация) е свързано с постоперативния изход от операцията. Те изследват 1960 пациента, оперирани с изолиран аорто-коронарен байпас от 2009 до 2014 г., като разглеждат влиянието на времетраенето на ЕКК върху смъртността. В това проучване доказват, че продължителността на ЕКК над 180 мин има пряка връзка със смъртността при еднакви други показатели, като тази връзка се изразява и с увеличен престой на пациента в реанимация (>48 часа), продължителна механична вентилация (>24 часа). В заключение те считат, че времетраенето на ЕКК над 180 мин, е свързано с потенциални усложнения, включително и смърт. В групата на пациентите с хирургична емболектомия само двама са с ЕКК над 180 мин, като и двамата пациенти са починали. След анализ на данните се доказва, че смъртността при хирургична емболектомия при остър БТЕ, е пряко свързана с продължителността на ЕКК. Според проучване на Damien J LaPar типът на сърдечната процедура **няма отношение** към смъртността след използването на точковите системи като EuroScore и STS score. Тези резултати се потвърдиха при нашето проучване, като в групата пациенти с БТЕ, лекувани с хирургична тромбектомия при 40,9% от пациентите е извършена съпътстваща процедура, при 12 пациента (12,5%), тя е тромбектомия от дясно предсърдие, при 7 пациента (10,9%) – аортокоронарен байпас (ACB), при 4 пациента (6,3%) – пластика на трикуспидалната клапа (TVP) и при един пациент (1,6%) –

аортно клапно протезиране (AVR). *След анализ на данните не се установи статистически значима връзка между смъртността и наличието на съпътстващи процедури.* Анализирайки половите различия при извършване на допълнителни процедури достигнахме до заключението, че при 47,2% от мъжете е имало съпътстващи процедури, докато този процент при жените е 32,1%. Тази разлика в честотата на съпътстващите процедури между двата пола не е статистически значима ( $p=0.223$ ).

#### **4.4.2.2. Дяснокамерна дисфункция и нужда от катехоламини**

Следоперативният период при пациентите с остър белодробен тромбоемболизъм зависи най-вече от следоперативната дяснокамерна дисфункция. Острият белодробен тромбоемболизъм по своята патогенеза е пряко свързан с дяснокамерна дилатация и опосредствана от това исхемична миокардна увреда, предизвикваща тежка дяснокамерна дисфункция. Перикардиотомията, необходима за извършване на сърдечна операция задълбочава тази дисфункция поради факта, че дава възможност за екстремно дилатиране на десните сърдечни кухини и нарушаване на актиномиозиновия комплекс (механизъм на Франк – Старлинг). Тази предоперативна дисфункция се задълбочава от екстракорпоралното кръвообращение, което е причина за възникване на системен възпалителен отговор (SIRS), сам по себе си, предизвикващ миокардна увреда. Според Day и съавт. използването на екстракорпорална циркулация предизвиква остър възпалителен процес, понякога непредсказуем в протичането си и водещ до повишаване на риска от усложнения и смърт. Основна причина за възникването му е контакта на кръвта с раневата повърхност и сетът за екстракорпорална циркулация, включващ тръби и оксигенатор. Не съществува единен консенсус по отношение на поведението за превенция на това усложнение, като в практиката се налага индивидуалният подход с използване на вазопресори и кортикостероиди. Остатъчните тромботични маси в дисталните разклонения на пулмоналните артерии, както и възможната въздушна емболия при извършване на операцията без кардиоплегичен арест, допълнително затрудняват увредения дяснокамерен миокард. За оптимизиране на хемодинамиката и подобряване контрактилитета на дясна камера основно място заемат катехоламините. При 67,2% от пациентите непосредствено при спиране на ЕКК и в ранния следоперативен период за поддържане и оптимизиране на хемодинамиката са използвани катехоламини. *При анализът на данните от проучването се установи статистически значима връзка между катехоламиновата инфузия и продължителността на*

**ЕКК ( $p=0.033$ )**-при пациентите, не нуждаещи се от катехоламинава инфузия продължителността на ЕКК варира между 17 и 83 мин, средно 37.57 мин., докато при пациентите нуждаещи се от катехоламини ЕКК е с продължителност от 16 до 236 мин., средно 57.40 мин. В проучване на Fellahi, включващо 657 пациента, разделени в две групи. Група 1 – 84 пациента (13%), получаващи инфузия с катехоламини и Група 2 – 573 пациента без катехоламинава инфузия. В Група 1 се наблюдава по-висока честота на усложнения, свързани със сърдечно-съдовата система (30%), в сравнение с Група 2 (9%) (OR, 4.2 [2.5–7.3];  $P$  0.001). Честотата на вътреболничната смъртност в група 1 е 8%, а в група 2 е 1% (OR, 12.9 [3.7–45.2];  $P$  0.001). ***Катехоламиновата инфузия в настоящото проучване е пряко свързана със смъртността, заключение, сходно с други литературни източници.***

#### **4.4.2.3. Дихателна недостатъчност и необходимост от продължителна механична вентилация**

При постоперативните усложнения на първо място по честота е дихателната недостатъчност, срещаща се при общо 12 от 64 пациента или 18,8%. Дихателната недостатъчност е едно от най-често срещаните усложнения при хирургично лечение, дължащо се най-вече на общата интубационна анестезия, свързана с нарушение на функцията на цилиарния апарат на белия дроб, имащ основно значение за превенцията на образуването и задържането на секрети в бронхиалното дърво. Системната възпалителна реакция при екстракорпоралното кръвообращение, хирургичната травма от срединната стернотомия, както и подлежащата преди хирургичното лечение дихателна недостатъчност, сама по себе си симптом на БТЕ, правят дихателната недостатъчност, налагаща продължителна механична вентилация, едно от водещите усложнения при хирургичната белодробна тромбектомия. В проучване на Wang и съавт., включващо 41 пациента с хирургична белодробна емболектомия, механичната вентилация е средно 78 часа (40 – 336 часа), престоят в реанимация е 7 дни (3 – 13 дни), а болничното лечение 16 дни (12 – 23 дни). Продължителността на апаратна вентилация е значително по-дълга от тази в Група 2. В проучване на Choi и съавтори 22% от пациентите с емболектомия изискват продължителна механична вентилация и развиват инфекция на долните дихателни пътища, като 47% от тези пациенти са на механична вентилация предоперативно. В проучване на Maria Dolores Fernandez-Zamora, включващо 3,588 пациента на средна възраст 63,5 години и среден EuroScore 5 (3 -7 точки) продължителната механична вентилация (>24 часа) е била необходима при 415 пациента (11,6%), със смъртност в реанимационният период от 44,3% (184 пациента), при останалите пациенти с

по-кратък период на вентилация 3,173 (88,4%) реанимационната смъртност е 3,1% ( $p < 0.001$ ). Пациентите с продължителна механична вентилация са със завишен риск от постоперативни усложнения, като полиорганна недостатъчност и сепсис. Основната причина за смъртен изход в групата с продължителна механична вентилация е многоорганна недостатъчност и сепсис (50.3%), а при останалите пациенти водещата причина е кардиогения шок (59.2%). В заключение продължителната механична вентилация се наблюдава при 10-20% от пациентите след сърдечна хирургия и е свързана със завишен риск от ранна постоперативна смъртност поради развитието на полиорганна недостатъчност и сепсис. В настоящото проучване в **Група 2**, включваща пациентите, лекувани с хирургична белодробна тромбектомия, следоперативната апаратна вентилация варира от 2 часа до 168 часа, като средно е 16,83 часа. *Изненадващо обаче при анализ на данните не се откри статистически значима връзка между постоперативната дихателна недостатъчност и смъртността.*

#### **4.4.2.4. Предсърдно мъждене.**

Предсърдното мъждене е установено при 6 пациента или 9,4%. Прави впечатление, сравнително ниската честота на следоперативното предсърдно мъждене, което в други публикации за кардиохирургично лечение се среща при 20 – 30% от пациентите. Според проучване на Maisel и съавт. предсърдно мъждене възниква при 10% до 65% от пациентите след сърдечна хирургия най-често на втори или трети следоперативен ден и е свързано с повишаване на морбидитета и смъртността, както и на стойността и продължителността на хоспитализацията. В настоящото проучване връзка на предсърдното мъждене със смъртността не се установи. Предоперативната медикация с бета блокери и амиодарон не намаляват сигнификантно това усложнение.

#### **4.4.2.5. Полиорганна недостатъчност**

Полиорганна недостатъчност след ЕКК се среща при 6,3% или при 4 от пациентите, а изолирана остра бъбречна недостатъчност – при един пациент. Развитието на полиорганна недостатъчност е основна причина за смъртност в настоящото проучване, същото се потвърждава от многобройни публикации по темата. Синдром на полиорганна недостатъчност се наблюдава при четирима от починалите пациенти, като се има предвид, че петият е починал на операционната маса, може да се заключи, че това усложнение е в основата на смъртния изход.

#### 4.5. Смъртност

В групата с хирургична белодробна тромбектомия са починали 7,8% от пациентите, а в групата с фибринолиза починалите са 5,6%. Разликата в тези относителния дялове не е статистически значима ( $p=0,671$ ) (Фигура 30).



Фиг. 31: Честотно разпределение на смъртността.

Смъртността в Група 1, пациенти, лекувани с фибринолиза е съпоставима по този показател с други големи публикации по темата. В проучването PEITHO, включващо само пациенти с висок интермедиерен риск, извършването на фибринолиза не намалява сигнификантно смъртността спрямо плацебо. В настоящото проучване фибринолизираната група е смесена като включва както пациенти с висок риск, така и такива с висок интермедиерен риск. Пациентите с висок интермедиерен риск са фибринолизирани при задълбочаване на дяснокамерната дисфункция и влошаване на хемодинамиката. По отношение на смъртността в Група 2, която обхваща пациенти с хирургична белодробна тромбектомия, смъртността е сходна с други публикувани проучвания, включващи както високорискови пациенти така и такива с висок интермедиерен риск. Според публикация на Neely и сътр., включваща 115 пациента с хирургична белодробна тромбектомия общата смъртност е 6,6%, в проучването са включени и 56 пациента с висок интермедиерен риск, при които е проведена хирургична тромбектомия, поради наличие на противопоказания за системна или катетър насочена фибринолиза или неуспешна такава. Смъртността в групата на висок интермедиерен риск е 3,6%. В проучване на А. Чирков и сътр. 24 пациента с остър БТЕ са оперирани между 1972 и 1976г. в условията на кардиопулмонален байпас. От седемте операции извършени в периода 1973 – 1974 г. са загинали трима пациенти (43% смъртност). В периода 1975 – 1976 г. са извършени 17 тромбектомии с четирима починали пациенти (23% смъртност). Това показва, че с развитието на хирургичната техника във времето, оптимизиране на постоперативните грижи, и не на последно място, подбора на пациентите за

тази процедура, имат съществено отношение към крайният резултат от терапията. Този факт се потвърди от настоящото проучване при детайлно разглеждане на смъртните случаи. Получените резултати показват, че въпреки инвазивността си, хирургичната белодробна тромбектомия, може да бъде по-често използвана при пациенти с висок интермедиерен риск, вместо фибринолиза. Решението дали да се премине към реперфузионна терапия и видът и зависи от мултидисциплинарния PERT екип, като индивидуалният подход към всеки пациент е в зависимост от клиничната картина и коморбидността и е в основата на добрата медицинска практика и на добрите резултати. *За разлика от други проучвания смъртността в настоящото проучване не зависи от развитието на постоперативна дихателна недостатъчност. Както и при други проучвания се наблюдава зависимост между смъртността и предоперативните тахикардия и хипотония, интраоперативното времетраене на екстракорпоралното кръвообращение и използването на катехоламини, и постоперативното развитие на полиорганна недостатъчност.*

#### **Анализ на смъртността в детайли.**

Анализ на смъртността в **Група 1** (пациенти с фибринолиза)

Леталният изход и при двамата пациенти в **Група 1** е настъпил след дехоспитализацията и е свързан с усложнения на белодробния тромбоемболизъм, а не на фибринолитичното лечение. Единият пациент с проведена фибринолиза в условията на екзацербация на хронична тромбоемболична пулмонална артериална хипертония (СТЕРН), а другият починал пациент е с хемодинамичен колапс при приемането. Хроничната тромбоемболична пулмонална артериална хипертония е рядко заболяване, изразяващо се с хронични тромботични отлагания в пулмоналната циркулация, водещо до механична обструкция и пулмонална артериопатия, предизвикващи дяснокамерна дисфункция. В патогенезата на това заболяване участват хронични възпалителни процеси и абнормна фибринолиза. Диагнозата е трудна, като се поставя при наличие на пулмонална хипертония (средно налягане в артерия пулмоналис  $> 25\text{mmHg}$ ), и наличие на тромботични отлагания в пулмоналната циркулация доказани с СТ пулмоангиография. Лечението се състои от хирургична ендартеректомия на пулмоналните артерии в условията на циркулаторен арест, като смъртността при тези интервенции в специализирани центрове е между 5% и 11%. Балонната дилатация на пулмоналните артерии има за цел стабилизиране на състоянието до извършване на планово оперативно лечение. Единствено Riociguat е подходящ за лечение на това заболяване. Извършването на фибринолиза при тези пациенти не води до клинично подобрение,

както е и в случая. Към момента в България няма специализиран център за лечение на това заболяване.

Анализ на смъртността в **Група 2** (пациенти с хирургична белодробна тромбектомия)

След анализ на данните се установи отсъствие на статистически значима връзка между смъртността и наличието на:

- съпътстващи процедури,
- задух,
- наличие на дълбока венозна тромбоза,
- предсърдно мъждене,
- дихателна недостатъчност,
- остра бъбречна недостатъчност

Липсата на връзка между смъртността и възрастта и наличието на предсърдно мъждене, се разминава със заключението в проучването на Персу, където тези показатели са отбелязани като предиктори за смъртност.

Установява се статистически значима връзка между смъртността и наличието на тахикардия ( $p<0,016$ ), хипотония ( $p<0,026$ ), продължителност на ЕКК ( $p=0,031$ ), наличието на катехоламинава инфузия ( $p<0,041$ ), полиорганна недостатъчност ( $p<0,001$ )

Хирургичната белодробна тромбектомия е спешна операция, изходът от нея зависи от предоперативния статус на пациента, интраоперативната находка и степента на дяснокамерна дисфункция в ранния следоперативен период. В настоящото проучване се наблюдава значима връзка, между смъртността и продължителността на хоспитализацията, като всички починали са с болничен престой под 7 дни ( $p=0,022$ ). Анализът на тези резултати показва еднозначно, че определящ за изхода от оперативната интервенция е ранния следоперативен период, през който хемодинамичната нестабилност предизвикана най-често от дяснокамерната дисфункция, е определяща. Развитието на дихателна недостатъчност, полиорганна недостатъчност или рецидивиращ тромбемболизъм имат пряко отношение към смъртността.

### **Клиничен случай 1:**

Пациент на 77 г. Постъпва по спешност с СТ – данни за остър БТЕ, оплакванията датират от 5 – 6 дни. Съобщава за задух, обща отпадналост и болки в дясната гръдна половина. От статуса пациент в увредено общо състояние с тахипнея и тахикардия. Ехокардиографски ФИ-87%, дяснокамерно обременяване, без сегментни нарушения в кинетиката. Интраоперативно сърце с дилатирани десни кухини. Извърши се тромбектомия от пулмоналната артерия и клоновете ѝ. След опит за излизане от ЕКК започна обилно кървене от трахеобронхиал-

ното дърво, извърши се бронхоскопия при която се регистрира кървене от десният долнодялов бронх. При този пациент за извършване на тромбектомия от дисталните клонове на дясната пулмонална артерия беше използван Фогарти катетър. В проучване на Ikuo Fukuda за използване на Фогарти катетри, също се съобщава за този тип хеморagicни усложнения и препоръката е избягване на Фогарти катетри при тези оперативни интервенции. Масивната хеморагия наложи долна дясна лобектомия. В хода на оперативното лечение пациентът загина от неповлияваща се медикаментозно сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност и хеморагия.

### **Клиничен случай 2:**

Пациент на 51 г. Постъпва по спешност с данни за масивен БТЕ. От анамнезата: пациентът се оплаква от задух и лесна умора. От статуса – пациент в увредено общо състояние с периорална цианоза, заемаш ортопноично положение в леглото. От ехокардиографията ФИ – 65%, тежка дяснокамерна дисфункция с СНДК 65 mmHg, трикуспидална инсуфициенция III ст. При увода в анестезия пациента направи сърдечен арест, последва ресусцитация и влизане в ЕКК по спешност. Извърши се тромбектомия на артерия пулмоналис и прилежащите ѝ клонове. Последва опит за излизане от ЕКК, без успех въпреки оптималната катехоалминова инфузия. След продължителни опити за спиране на ЕКК с продължителност 236 мин се взе решение за необходимост от механична циркулаторна подкрепа. Имплантира се VA – ЕСМО с дебит 75% от предвидения по номограма. Въпреки ЕСМО и оптималната катехоалминова инфузия в следващите часове се наблюдава прогресивно влошаване на хемодинамиката с персистиране на шокото състояние и прогресираща лактатемия (серумен лактат 28 – 30 ммол/л). Регистрира се екзитус леталис.

### **Клиничен случай 3:**

Пациентка на 33 г. Постъпва по спешност с СТ – диагностицирано масивно БТЕ. От анамнезата съобщава за задух и лесна уморяемост. От статуса жена на видима възраст, отговаряща на действителната с цианотично оцветени лигавици. От статуса – тахикардия 110 уд/мин, артериално налягане 110/70 mmHg. От СТ – пулмоангиографията двустранна масивна белодробна емболия, довеждаща до пълна оклузия на двата главни клона на пулмоналната артерия. Оперативно лечение, при което е извършена тромбектомия от двата клона на артерия пулмоналис. Излизане от ЕКК с катехоалминова инфузия и стабилна хемодинамика. Катехоалминовата инфузия прекратена на 3 следоперативен ден. На 4 следоперативен ден прогресиращо влошаване на клиничното състояние с хипотония, наложило възстановяване на

катехоламиновата подкрепа, въпреки това на 6 следоперативен ден е регистриран екзитус леталис. Рецидивирването на БТЕ е сравнително не толкова рядко усложнение, според проучване на S. Eichinger, MD, пациентите със симптоматичен белодробен емболизъм имат релативен риск от 4% за развитие на рецидив на болестта (95% доверителен интервал, 1.3–12.3;  $P = .03$ ). Въпреки това няма ясен протокол по отношение на превенцията на това усложнение с поставяне на временен кава филтър, като антикоагулантната терапия е основният метод за превенция. Повечето публикации, свързани с хирургично лечение на БТЕ, включват и имплантиране на кавафилтър в операционната или непосредствено след излизането на пациента. В България кавафилтрите не бяха включени в реимбурсния списък на НЗОК в началото на проучването, но включването им в следствие не се отрази на повишаване на честотата на имплантация, дължащо се може би на липса на категорични медицински индикации за поставяне на тези импланти. В рамките на проучването в група 2 има поставен кава филтър на един пациент с контраиндикация за антикоагулантна терапия.

#### **Клиничен случай 4:**

Пациентка на 51 г. Постъпва по спешност със СТ – данни за масивно БТЕ. Преди месец извършено абразио. Оплакванията датират от преди 14 дни. От анамнезата пациентката се оплаква от задух и прогресираща умора. От статуса, жена заемаща активно положение в леглото, с набелязан шиен венозен застой. Тахикардия 110 уд/мин, хипотония (артериално налягане 90/60 mmHg). От ехокардиографията ФИ – 70%, парадоксална кинетика на междуклапната преграда. Дяснокамерно обременяване. Трикуспидална инсуфициенция II степен, RVSP – 60mmHg. Извърши се тромбектомия на артерия пулмоналис. Пациентката постъпи в реанимация в увредено състояние с катехоламинава инфузия, като постепенно нуждите от катехоламините се повишиха. Поради задълбочаващите се белези за хипорефузия се имплантира интрааортна балонна помпа, въпреки това и максималните дози катехоламини, при пациентката се регистрира екзитус леталис с картината на тежка дяснокамерна дисфункция.

#### **Клиничен случай 5:**

Пациент на 58 г. Постъпва по спешност със СТ – данни за масивно БТЕ. От анамнезата, пациентът се оплаква от прогресивен задух през последните няколко месеца. Към момента на приема е с данни за прогресиращ шок с тахикардия, хипотония и лактатемия. От ехокардиографското изследване с данни за дяснокамерна хипертрофия и белези за тежко дяснокамерно обременяване с дилатация на трункус пулмоналис до 42 мм. В хода на оперативната интервенция направи

впечатление хипертрофичния дяснокамерен миокард и дилатацията на пулмоналната артерия. Тези промени, говорещи за хроничен процес, се потвърдиха при отварянето на пулмоналната артерия. Намериха се хронични организирани тромботични маси и насложени върху тях пресни тромби, т.е. касаеше се за хронична тромбоемболична пулмонална артериална хипертензия (СТЕРН), извършената тромбектомия не подобри съществено състоянието и пациентът загина на шести следоперативен ден с картината на дяснокамерна дисфункция и синдром на полиорганна недостатъчност.

Разграничаването на острия БТЕ и СТЕРН е от съществено значение за избора на терапевтичен подход. Оперативното лечение на СТЕРН се извършва от специализиран екип и включва извършване на ендартеректомия на пулмоналните артерии в условията на циркулаторен арест. Премахването на пресните тромботични материи не е достатъчно за постигане на оптимална хемодинамика и най-често завършва с летален изход. Основни от белезите за СТЕРН са хипертрофията на дясна камера и дилатацията на пулмоналната артерия, говорещи за хроничен процес. СТЕРН е сравнително рядко усложнение на БТЕ, срещащо се при около 2% от всички случаи. Свързано е с отлагане на тромботичен материал по хода на пулмоналните артерии и техните клонове, който в последствие фиброзира и се организира. Този процес води до стесняване на пулмоналните артерии и техните клонове, възникване на пулмонална хипертония, тензионно обременяване на дясна камера и последваща дяснокамерна дисфункция и дясностранна сърдечна недостатъчност. Липсата на повишено пулмонално налягане на втората година от БТЕ елиминира риска от възникване на СТЕРН. При всички пациенти, преживели остър БТЕ, трябва да бъде извършена ехокардиография за проследяване на функцията на дясна камера и пулмоналното налягане на шестия месец след диагнозата остър БТЕ, като този процес на проследяване продължава на шестмесечни интервали до втората година от диагнозата. Липсата на повишено пулмонално налягане две години след епизод на остро БТЕ елиминира риска от възникване на СТЕРН.

**Изграждане на мултидисциплинарен екип за оценка риска и поведението при остър белодробен тромбоемболизъм (PERT – Pulmonary Embolism Response Team).**

В съвременната медицинска практика все по-голямо значение заемат мултидисциплинарените екипи, имащи отношение към избора на оптимална терапия при всеки конкретен пациент с оглед постигане на по-добри краткосрочни и дългосрочни резултати. За избора на поведение при белодробния емболизъм отговаря PERT екип – (Pulmonary Embolism Response Team). Този екип се състои от клини-

чен и инвазивен кардиолог, кардиохирург, пулмолог, съдов хирург, специалист образна диагностика, анестезиолог и в някои случаи хематолог. Този екип от специалисти взема решение за поведение при всички пациенти с интермедиерен и висок риск БТЕ с цел оптимално приложена терапия и най-добър резултат. Според проучване на Rivera-Lebron, този екип има водещо значение при избора на терапевтичен подход, като разглежда всеки индивидуален пациент според рисковия му профил и на базата на това се взема решение за консервативна антикоагулантна терапия или агресивната реперфузионна тактика. Изграждането на такъв екип в Аджибадем Сити Клиник Токуда Болница е възможно поради наличието на всички видове необходими специалисти, които освен на смяна дават и 24 часово дежурство на разположение. Това би подобрило лечението на пациентите с остър белодробен тромбоемболизъм, с ясен алгоритъм на вземане на решение за терапевтично поведение.

### **Алгоритъм за поведение при остър БТЕ**

Разработването и прилагането на алгоритъм за подбор на пациенти, подходящи за хирургична белодробна тромбектомия, изисква внимателно анализиране на данните, получени от настоящото проучване. Очертават се няколко насоки за поведение в зависимост от рисковия профил на пациентите (възраст, предоперативно състояние), наличието на свободни тромботични маси в десните сърдечни кухини и/или персистиращ форамен овале, наличието на предхождащ сърдечен арест и данни за хронична тромбоемболична пулмонална артериална хипертония.

Преценката за по-агресивно лечение освен антикоагулацията засяга пациентите с висок интермедиерен риск и тези с висок риск. Докато в първата група решението е дали само антикоагулация или реперфузионна терапия (фибринолиза, хирургична тромбектомия, катетър насочена терапия), то при втората група реперфузионната терапия е задължителна с ясни литературни данни за подобряване на прогнозата. В тази група пациенти PERT екипът преценява кой тип реперфузионна терапия ще е най-подходящ за конкретния пациент.

В съответствие на най-новите препоръки за поведение при остър белодробен тромбоемболизъм и изводите от настоящото проучване изградихме следните алгоритми за поведение с цел подобряване на резултатите от лечението:

*Пациенти с нискорисков БТЕ и нисък интермедиерен риск.* Основата на терапията в тази група е антикоагулацията. За подобряване на дългосрочната прогноза при тези пациенти се препоръчва уточняване на причината за възникването на БТЕ. Уточняването на причината включва както подробно изследване за вродени дефицити във фак-

торите за кръвосъсирване, така и щателно търсене на подлежащо онкологично заболяване. Лабораторната диагностика на туморни маркери, както и извършване на абдоминална ехография и колоноскопия са основни изследвания, които е необходимо да бъдат извършени при всеки един пациент с белодробен тромбемболизъм. Проследяването също е в основата на редуциране на късните усложнения и препоръчване на навременна терапия.

Важно място в проследяването заема ехокардиографията за проследяване на развитието на хронична тромбоемболична пулмонална артериална хипертония, като се проследява степента на дяснокамерна дисфункция и пулмоналното налягане. Ехокардиографското изследване се извършва до втората година от диагнозата, като при нормализиране на пулмоналното налягане възможността за развитие на СТЕРН се изключва. Този алгоритъм за поведение се спазва и при останалите групи пациенти след преминаване на острия период.



**Фиг. 32: Поведение при пациенти с нискорисков БТЕ и нисък интермедиерен риск БТЕ**

### *Пациентите с висок интермедиерен риск*

Тези пациенти се хоспитализират. Основата на терапията при тях отново е антикоагулацията, но при тези с тежка дяснокамерна дисфункция, доказана ехокардиографски в съображение идва и реперфузионната терапия. Решението се взема от PERT екип, като има за цел оптимален резултат от лечението.



**Фиг. 33: Поведение при пациенти с висок интермедиерен риск БТЕ**

#### *Пациентите с висок риск*

Те подлежат на реперфузионна терапия, като тези със сърдечен арест могат да получат като спасителна терапия имплантация на система за екстракорпорална мембранна оксигенация (VA – ЕСМО). Имплантацията на VA ЕСМО по спешност изисква налична апаратура и подготвен персонал. Сетът, необходим за стартиране на терапията включва мембранен оксигенатор, канюли и тръби. Подготвянето и обезвъздушаването на този сет изисква 20 мин, като в повечето случаи това време може да се окаже фатално за пациента. За постигане на оптимален резултат е необходимо наличието на подготвен и обезвъздушен сет за VA ЕСМО, който да е на разположение на спешното отделение за осигуряване на тази терапия по спешност. Видът на реперфузионната терапия при тези високорискови пациенти се извършва след консултация с дежурният PERT екип, като се вземат предвид рисковете на всяка една от тях при конкретния пациент. Това групово решение определя оптималния терапевтичен подход, като подобрява резултатите от лечението.



Фиг. 34: Поведение при пациенти с високорисков БТЕ

## ИЗВОДИ

1. Не се установява статистически значима разлика между смъртността в двете групи пациенти Група 1, лекувани със системна фибринолиза и Група 2, лекувани с хирургична белодробна тромбектомия. В настоящото проучване се доказва, че двата типа лечение имат сходен профил на безопасност.
2. Пациентите, подходящи за белодробна тромбектомия са тези, с контраиндикации за антикоагулация, с персистиращ форамен овале (риск от парадоксален емболизъм), с тромбус ин транзит, с наличие на свободни тромби в десните сърдечни кухини, язещ тромб в артерия пулмоналис както и пациенти с неуспешна предходна фибринолиза
3. Изключването на диагнозата Хронична тромбоемболична пулмонална артериална хипертония (СТЕРН) е от съществено значение за изхода от реперфузионната терапия.
4. Пациентите, получили хирургична тромбектомия в настоящото проучване, са по-възрастни от пациентите с фибринолиза.
5. Наличието на тахикардия и хипотония увеличават риска при пациентите с остър белодробен емболизъм. Наличието на хипотония предоперативно е по-често в групата с хирургична белодробна тромбектомия.
6. Поради повишения риск от сърдечен арест по време на увода в анестезия, се препоръчва подготовката на оперативното поле да се извърши преди пациентът да е въведен в анестезия и интубиран.
7. Използването на катетри на Фогарти за отстраняване на тромботичен материал при хирургична емболектомия е противопоказно, поради висок риск от интрапулмонална хеморагия.
8. Наличието на съпътстващи хирургични процедури не повишава риска от интервенцията.
9. Наличието на язещ тромб не подобрява прогнозата в сравнение с изолираната тромбоза на лява и дясна пулмонални артерии.
10. Изходът от оперативната интервенция зависи от ранния следоперативен период, включващ първите 7 дни от хоспитализацията. В този период интраоперативните усложнения (интрапулмонално кървене, необратима дяснокамерна дисфункция, непозволяваща спиране на екстракорпоралната циркулация), рецидив на БТЕ, неповлияващата се от катехоламини хемодинамична нестабилност, предимно от дяснокамерната

- дисфункция, премахването само на пресните тромботични маси без извършване на класическа ендартеректомия при пациенти с СТЕРН и развитието на полиорганна недостатъчност, са най-честите причини за смъртност.
11. Използването на ЕКМО има своето място в преодоляването на постоперативната дисфункция на дясна камера, но въпреки това смъртността при тези пациенти остава голяма.
  12. Смъртността в групата на хирургичната тромбектомия е пряко свързана с продължителността на ЕКК, наличието на катехоламинава инфузия, тахикардия, хипотония и полиорганна недостатъчност.
  13. За избора на поведение при белодробния емболизъм отговаря PERT екип – (Pulmonary Embolism Response Team). Този екип се състои от клиничен и инвазивен кардиолог, кардиохирург, пулмолог, съдов хирург, специалист образна диагностика, анестезиолог и в някои случаи хематолог.
  14. Разработването и прилагането на алгоритъм за подбор на пациенти, подходящи за хирургична белодробна тромбектомия изисква внимателно анализиране на данните, получени от настоящото проучване. Очертават се няколко насоки за поведение в зависимост от рисковия профил на пациентите (възраст, предоперативно състояние), наличието на свободни тромботични маси в десните сърдечни кухини и/или персистиращ форамен овале, наличието на предхождащ сърдечен арест и данни за хронична тромбоемболична пулмонална артериална хипертония.
  15. Необходимо е изграждането на Национален регистър на пациентите с белодробен тромбемболизъм, с оглед установяване на причината за възникването му и превенция и лечение на потенциалните му компликации (постромбофлебитен синдром, СТЕРН). Необходимо е изграждането на специализиран център за хирургично лечение на СТЕРН.

## ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

✓ Проучването е първо по рода си в България, като сравнява системната фибринолиза и хирургичната белодробна тромбектомия, по отношение на профила им на безопасност.

✓ Направен е пълен обобщаващ анализ на клинични, инструментални и морфологични данни при пациенти с остър белодробен тромбоемболизъм, при които е приложена реперфузионна терапия с използването на системна фибринолиза или хирургична белодробна емболектomia.

✓ Сравняването на медикаментозно и хирургично лечение е трудна задача, като основна причина за това е хирургичната травма, която носи със себе си риск за множество усложнения. Разгледани са детайлно смъртните случаи в хирургичната кохорта като са отбелязани причините за неблагоприятния изход при всеки пациент, което позволява медицинската общественост да бъде запозната с трудностите в налагането на дадена процедура в клиничната практиката.

✓ Системната фибринолиза и хирургичната белодробна тромбектомия имат сходен профил на безопасност, като следва да се има предвид, че и при двата случая се включват пациенти с висок риск и с висок интермедиерен риск, като резултатите по отношение на смъртния изход потвърждават данните на други автори.

✓ Чрез разработените и апробирани алгоритми за диагностично и терапевтично поведение е предложен обоснован мултидисциплинарен подход за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с остър белодробен тромбоемболизъм, като нуждата и видът на реперфузионна терапия се предвижда да се определя от специален висококвалифициран медицински екип.

✓ Направени са конкретни препоръки, които имат важно значение за клиничната практика, като:

- Поради повишен риск от сърдечен арест при въвеждане в анестезия се препоръчва подготовката на оперативното поле и машината за екстракорпорална циркулация да се извършва докато пациента е буден.
- Използването на Фогарти катетри е противопоказно поради риск от интрапулмонална хеморагия.
- Обливането на оперативното поле с CO<sub>2</sub> по време на интервенцията намалява риска от въздушна емболия в пулмоналната циркулация.

- Да се има предвид, че смъртността в групата със системна фибринолиза не е пряко свързана с лечението, а със съпътстващото заболяване.
- Изходът от лечението на пациенти с хирургична белодробна тромбектомия зависи най-вече от постоперативната деснокамерна дисфункция, свързана с по-продължителен период на екстракорпорална циркулация, необходимост от екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО), използване на катехоламини и развитие на полиорганна недостатъчност.
- Пациентите с подлежаща хронична тромбоемболична пулмонална артериална хипертония (СТЕРН), не са подходящи за класическата реперфузионна терапия, а за високоспециализирано хирургично лечение.
- Смъртността в групата на хирургичната белодробна тромбектомия не зависи от постоперативната дихателна недостатъчност и постоперативното предсърдно мъждене.

## ПУБЛИКАЦИИ И КОНГРЕСНИ УЧАСТИЯ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Келчев, А.,** Д. Николов. Предоперативен рисков профил на болните при хирургична белодробна тромбектомия. Списание „Medical Magazine”, 2019, брой № 67, 26–32. ISSN 1314-9709 (print).
2. **Келчев, А.,** Д. Николов. Хирургично лечение на острия белодробен тромбоемболизъм. Списание „Съвременна Медицина”, 2020, брой № 2, 03–08. ISSN 0562-7192 (print).
3. **Келчев, А.,** Белодробен тромбоемболизъм – хирургично лечение. Гост лектор на „Зимно училище за специализанти по кардиология”. 2015 г. гр. Банско.
4. **Келчев, А.** Реперфузионна терапия при остър масивен и субмасивен белодробен тромбоемболизъм. Гост лектор на „VIII Национален конгрес по интервенционална кардиология” 09–12.11.2017 г., гр. Пловдив
5. **Келчев, А.** Хирургично лечение на белодробния тромбоемболизъм. Гост лектор на „Конгрес на Българската асоциация по гръдна, сърдечна и съдова хирургия” 26–28.05.2016 г. „RIU Pravets Resort“, гр. Правец.

## ДУМИ НА БЛАГОДАРНОСТ

Благодаря на ръководството на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ за предоставената ми възможност за разработка на дисертационния труд.

Изказвам искрената си благодарност към моя учител, ментор и научен ръководител, **доц. д-р Димитър Николов**, който ме пусна „*да летя*“ след като ме научи да „*скачам*“ за помощта, подкрепата и проявеното търпение!

Особена благодарност към колектива на Клиниката по кардиохирургия на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“, с които изживях прекрасни 10 години от живота си в професионален и личен план.

Сърдечно благодаря на проф. Татяна Иванова и проф. Милена Станева за оказаната ми методическа помощ при разработването и оформянето на дисертационния труд.

Не на последно място, искренно благодаря на моето семейство, което проявява завидно търпение и безрезервна подкрепа към всичко свързано с професионалното ми развитие!