Ю. М. Мостовой, Т. Д. Данілевич, Н. С. Слепченко, Н. В. Цимбалюк

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ (ТЕЛА) ТА ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ. КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ 2019 РОКУ ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ТЕЛА (ERS/ESC)

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ТЭЛА) И ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ. КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ 2019 ГОДА ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ТЭЛА (ERS/ESC)

Ю. М. Мостовой, Т. Д. Данилевич, Н. С. Слепченко, Н. В. Цимбалюк

Резюме

Актуальность. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) становится общемедицинской проблемой, с ней сталкиваются врачи общей практики, терапевты, пульмонологи и кардиологи. В эпидемиологических исследованиях показатели заболеваемости ТЭЛА колеблются от 39 до 1115 на 100 000 населения. При этом за последние два десятилетия регистрируется неуклонный рост заболеваемости ТЭЛА при относительно стабильной распространенности тромбоза глубоких вен. ТЭЛА у пациентов с распространенными заболеваниями легких не является редкой патологией и имеет ощутимую тенденцию к росту,

В 2019 году впервые было принято совместное соглашение Европейского респираторного общества (ERS) и Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с ТЭЛА.

Цель публикации — довести до широкого круга пульмонологов сведения о взаимосвязи ряда заболеваний органов дыхания и ТЭЛА и ознакомить с ключевыми положениями рекомендаций ERS/ESC по диагностике и лечению этого патологического состояния.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, хроническое обструктивное заболевание легких, бронхиальная астма, идиопатический легочный фиброз, саркоидоз, пневмония.

Укр. пульмонол. журнал. 2020, № 3, С. 37–45

Мостовой Юрій Михайлович
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України
Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
Д. мед. н., професор
96, Хмельницьке шосе, м. Вінниця, 21029
Tel. +38-067-252-23-28, yura.mostovoy@gmail.com

PULMONARY EMBOLISM AND PULMONARY DISEASES. KEY STATEMENTS OF 2019 ERS/ESC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

Y. M. Mostovoy, T. D. Danylevych, N. S. Slepchenko, N. V. Tsymbaliuk

Abstract

Topicality. Pulmonary embolism (PE) is a general medical problem, which engages general practitioners, pulmonologists, and cardiologists. According to data from epidemiology surveys PE morbidity ranges within 39-1115 per 100 000 population. During the last two decades the morbidity due to PE is characterized by continuing grows despite relatively stable prevalence of deep vein thrombosis. PE is not rare condition in patients with advanced pulmonary diseases, characterized by the tendency for increasing rate.

In 2019 it was for the first time developed the Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism in collaboration of European society of cardiology (ESC) and European respiratory society (ERS).

The aim of the publication is to inform the wide circle of pulmonologists on the association between the range of pulmonary diseases and PE and to present the major statements of ESC/ERS on the diagnosis and management of acute PE.

Key words: pulmonary embolism, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, pneumonia.

Ukr. Pulmonol. J. 2020;3: 37–45.

Yurii M. Mostovoy
Vinnytsya national medical university named after M. I. Pyrogov MOH of Ukraine
Chief of internal diseases propaedeutics chair
MD, PhD, Dr. Med. Sc., Professor
96, Khmelnytske highway, Vinnytsya, 21029, Ukraine.
Tel. +38-067-252-23-28, yura.mostovoy@gmail.com

Актуальність

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) стає загальномедичною проблемою, з нею стикаються лікарі загальної практики, терапевти, пульмонологи та кардіологи. В епідеміологічних дослідженнях показники захворюваності ТЕЛА коливаються від 39 до 1115 на 100 000 населення [1]. При цьому, за останні два десятиліття реєструється неухильне зростання захворюваності ТЕЛА при відносно стабільній поширеності тромбозу глибоких вен (ТГВ) [2]. ТЕЛА у пацієнтів з розповсюдженими захворюваннями легень не є казуїстикою, а має відчутну тенденцію до зростання.

У 2019 році, вперше, була створена спільна угода Європейського товариства пульмонологів (ERS) та Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо ведення пацієнтів з ТЕЛА [3]. У зв'язку з цим, вважаємо за доцільне довести до широкого кола пульмонологів відомості щодо взаємозв'язку ряду захворювань органів дихання та ТЕЛА, та привести ключові положення щодо діагностики та лікування цього патологічного стану, які викладені у міжнародній угоді.

ТЕЛА у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальну астму (БА)

За даними дослідження Rutschmann O. та співав. (2007), поширеність ТЕЛА серед пацієнтів, госпіталізованих у відділення невідкладної допомоги з приводу тяжкого та середньої тяжкості загострення ХОЗЛ, становила 6,2 % у пацієнтів, які мали клінічну підозру ТЕЛА та 1,3 % — у тих, хто не мав клінічної імовірності, відповідно [4].

Аналіз іспанської бази даних госпіталізованих пацієнтів з ХОЗЛ встановив, що серед 270 840 хворих на ХОЗЛ, які перебували у стаціонарі понад два дні (захворюваність — 1,32 %) діагностовано 3,562 нових випадків венозної тромбоемболії (ВТЕ). Стаціонар-асоційованими факторами ризику ВТЕ були: чоловіча стать, новоутво-

© Мостовой Ю. М., Данілевич Т. Д., Слепченко Н. С., Цимбалюк Н. В., 2020
www.search.crossref.org
DOI: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-37-45

рення, системне захворювання артерій, пролежні, цукровий діабет та фібриляція передсердь [5].

Bertoletti L. та співав. (2013) встановили, що у пацієнтів з ХОЗЛ спостерігається модифікована клінічна картина ВТЕ, а також гірший прогноз, ніж у пацієнтів, які не страждають на це захворювання. У дослідженні були вивчені пацієнти із ХОЗЛ, що входять до поточного світового реєстру RIETE. Серед 4036 хворих на ХОЗЛ у 2452 (61 %) була верифікована ТЕЛА на момент включення у дослідження. ТЕЛА як перший рецидив ВТЕ відбулася у 116 пацієнтів, великі кровотечі у 101 пацієнта, смерть у 443 пацієнтів. Багатоваріантний аналіз показав, що хворі на ХОЗЛ із ТЕЛА мають підвищений ризик рецидивів ТЕЛА та летальної ТЕЛА порівняно з пацієнтами, які мають лише ТГВ [6, 7].

Shapira-Rootman M. та співавтори (2015) визначили поширеність ТЕЛА у 18 % пацієнтів з загостренням ХОЗЛ, незалежно від клінічної імовірності ТЕЛА [8].

Ряд дослідників вивчали зв›язок функціональної здатності легень, наявних респіраторних симптомів з ВТЕ. Так, Kubota Y. та співавт. (2016) обстежили 14 654 осіб, віком 45–64 років, без анамнезу ВТЕ чи застосування антикоагулянтів, оцінили функцію легень за допомогою спірометрії та отримали інформацію про респіраторні симптоми (кашель, харкотиння та задишка). За період спостереження було задокументовано 639 випадків ВТЕ. Вентиляційні порушення за обструктивним типом асоціювалися з підвищеним ризиком ВТЕ, що дозволяє припустити, що ХОЗЛ може збільшувати ризик тромбоемболії. У свою чергу, дихальні симптоми можуть являти собою новий маркер ризику ВТЕ [9].

В одному з досліджень вивчався зв'язок між ХОЗЛ, ризиком ВТЕ та смертності у загальній популяції. Спірометрія була проведена у 8646 чоловіків і жінок, які брали участь у п'ятому та шостому дослідженнях Тромсе. Під час медіанного спостереження за 6,2 років у 215 пацієнтів встановили ВТЕ. Пацієнти з ХОЗЛ III/IV стадії мали вдвічі більший ризик вторинної ВТЕ та вищий рівень смертності (50,2 % проти 5,6 % на рік), порівняно з пацієнтами з нормальними показниками спірограми [10].

Метааналіз 7 досліджень, у яких брали участь 880 пацієнтів, госпіталізованих з приводу загострення ХОЗЛ, показав, що загальний показник поширеності ТЕЛА становив 16 %. Проте, проаналізовані дослідження були досить неоднорідними. У одному з них, де були включені пацієнти з відділення невідкладної допомоги, лише у 3,3 % пацієнтів була підтверджена ТЕЛА. Крім того, отримані дані не показують, чи легенева емболія уже була наявна на момент госпіталізації чи виникла під час перебування у стаціонарі [11].

У нещодавно опублікованому дослідженні встановлено, що загострення ХОЗЛ у 30-денний період та протягом 1 року асоціюються із збільшенням частоти гострих серцево-судинних подій таких, як гострий інфаркт міокарда, серцева недостатність, фібриляція передсердь, інсульт, ТЕЛА [12].

Згідно даних мета-аналізу 2018 р. інших 5 досліджень, поширеність ТЕЛА, серед пацієнтів з клінічним діагнозом загострення ХОЗЛ, коливалася у межах 3,3–29,1 % [13].

Все більше даних свідчить про те, що у пацієнтів з БА наявна активована коагуляція всередині дихальних шляхів [14].

Так, у Нідерландах проведено дослідження серед 648 пацієнтів з БА. За період спостереження зареєстровано 35 венозних тромбоемболічних подій (16 ТГВ та 19 ТЕЛА). Встановлено, що захворюваність на ТЕЛА у пацієнтів із тяжкою БА становила 0,93 на 1000 осіб-років, 0,33 при легкій та середньої тяжкості персистуючій БА та 0,18 у загальній популяції, відповідно. Тяжка персистуюча БА та пероральне застосування кортикостероїдів були незалежними факторами ризику ТЕЛА. У свою чергу, БА не була пов›язана з ТГВ. Отже, тяжка персистуюча БА значно підвищує ризик виникнення легеневої емболії, особливо якщо застосовуються пероральні кортикостероїди протягом тривалого часу [15].

Zöller B. та співавт. (2017) провели дослідження на основі даних шведських загальнодержавних реєстрів (114 366 пацієнтів) у період між 1981 та 2010 роками та встановили, що запалення, яке наявне при БА, має системний, а не лише локальний, протромботичний ефект із збільшенням ризику як тромбозу глибоких вен (ТГВ), так і ТЕЛА [16].

Інший потенційний механізм тромбоутворення – гіпоксемія, пов'язана з загостренням ХОЗЛ/БА. Зниження парціального тиску кисню призводить до ендотеліальної дисфункції, що підвищує ризик виникнення як артеріальних, так і венозних тромбоемболічних подій [17].

ТЕЛА у хворих на саркоїдоз легень та ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ)

Саркоїдоз органів дихання є найбільш частою нозологічною формою у структурі інтерстиціальних захворювань легень [18]. Повідомляється про високий ризик розвитку ТЕЛА у хворих на саркоїдоз [19–20].

Британськими вченими проведений ретроспективний когортний аналіз 1002 хворих на саркоїдоз. Було встановлено, що ризик ТЕЛА у пацієнтів з саркоїдозом, молодше 65 років, є значно вищим 2,0 (95 % ДІ: 1,1–3,4), порівняно з референтною когортою [19]. Swigris J. та співав. (2011) виявили ТЕЛА у 2,5 % американців з саркоїдозом, незалежно від статі, раси та віку [20].

У іншому ретроспективному аналізі виявлено, що серед 798 хворих на саркоїдоз, у 8 пацієнтів була верифікована ТЕЛА (один випадок летальний). Встановлено, що ТЕЛА, як потенційно летальний стан, може ускладнювати клінічно незначний саркоїдоз. Легеневу емболію слід розглядати у всіх пацієнтів із саркоїдозом при погіршенні респіраторної симптоматики при високому рівні Д-димеру у плазмі, хоча його результати слід інтерпретувати в умовах активного запального процесу. На думку GoljAn-GeRemek A. та співавт. (2015), підвищений ризик ВТЕ у хворих на саркоїдоз може залежати здебільшого від прокоагулятивного фенотипу, пов'язаного з активністю запалення. Вроджена або набута тромбофілія також може грати роль у патогенезі ТЕЛА [21].

Мета-аналіз 2015 р. продемонстрував статистично значне підвищення ризику ВТЕ серед пацієнтів з саркоїдозом 1,42 (95 % ДІ, 1,12–1,79) [22]. Yagoob Z. та співавт. (2017) провели масштабне дослідження бази даних — 53 680 пацієнтів мали діагноз саркоїдозу (32 % пацієнтів

> 65 років; 64 % — жінки, 58 % — біла раса). Серед них 2730 пацієнтів мали ТГВ, 2310 — ТЕЛА, а 4090 – ВТЕ. Після коригування віку, статі та раси, саркоїдоз асоціювався із підвищеним ризиком ВТЕ [23].

Підвищення рівня С-реактивного білка, інтерлейкіна (ІЛ)-6, ІЛ-8 та фактору некрозу пухлин-α під час реакції на системне запалення було пов›язано з підвищеним ризиком ВТЕ [24]. У 2018 р. опубліковано дослідження, де показано, що ІЛ-1β, ІЛ-6 і ІЛ-8 викликають гіперкоагуляцію та розрихлення фібринового згустку, що створює пастку для еритроцитів. ІЛ-8 є фактором ериптозу (вид апоптозу в еритроцитах). Крім того інтерлейкіни зменшують як час лізису, так і максимальну швидкість лізису згустка [25].

Ідіопатичний легеневий фіброз — не відноситься до категорії рідкісних захворювань легень, адже захворюваність та поширеність ІЛФ співставна з аналогічними показниками для туберкульозу в країнах Західної Європи. При цьому ІЛФ характеризується несприятливим прогнозом — середня тривалість життя хворих від моменту встановлення діагнозу складає 2,5–3,5 років [26].

Останнім часом все більше з'являється даних, що хворі на ІЛФ мають високий ризик тромбоемболічних подій. Так, у 2018 році метааналіз 4 наукових досліджень встановив, що ІЛФ асоціюється з високим ризиком ВТЕ з поширеністю близько 2-3%. В одному з досліджень (4513 пацієнтів) захворюваність на ВТЕ у пацієнтів з ІЛФ становила 5,9 на 1000 осіб щорічно, порівняно з 2,1 на 1000 населення у загальній популяції. Пацієнти з ІЛФ мають вищий ризик розвитку ВТЕ на 84 %, порівняно з загальною популяцією. У масштабному ретроспективному епідеміологічному дослідженні (218991 пацієнтів), поширеність ВТЕ була значно вищою серед пацієнтів з ІЛФ, порівняно з загальною популяцією (1,74 %, p<0,0001). Крім того, пацієнти з ІЛФ мають вищий ризик тромбоемболії, порівняно з хворими на ХОЗЛ та, навіть, рак легень [27].

Shereen Farghaly та співав. (2015) проаналізували базу даних пацієнтів з ІЛФ за період з 2007 по 2013 рік. З 629 включених у дослідження пацієнтів, у 13 спостерігалися тромбоемболічні стани. Було встановлено, що поширеність ВТЕ серед пацієнтів з ІЛФ є значно вищою, порівняно з когортою хворих на ХОЗЛ (2,1 проти 1,1 %; p = 0,035). Крім того, поширеність ВТЕ є значно вищою серед пацієнтів жіночої статі, не курців, порівняно з хворими на ХОЗЛ (p = 0,008 та 0,011 відповідно). Чоловіки, хворі на ІЛФ, мали значно нижчий ризик ВТЕ порівняно з жінками (P = 0,045) [28].

ТЕЛА у хворих на пневмонію

У 2006 році Smeeth L. та співав. проаналізували базу даних Великобританії для вивчення ризику розвитку ТГВ (n = 7278) та ТЕЛА (n = 3755) у пацієнтів після перенесеної пневмонії. Вони виявили, що ризик ТГВ, але не ТЕЛА, був підвищеним протягом 6 місяців після перенесеного запалення легень [29].

Sodenberg M. та співав. (2006) порівнювали клінічні симптоми при госпіталізації у пацієнтів з негоспітальною пневмонією та інфаркт-пневмонією при ТЕЛА. Було встановлено, що при ТЕЛА домінували задишка та біль у грудній клітці, а при негоспітальній пневмонії – лихоманка та кашель [30].

Групою інших дослідників ретроспективно проаналізовано дан 75 771 пацієнтів хірургічного стаціонару. У осіб, які мали післяопераційні ускладнення інфекційного характеру, зокрема пневмонії, виявляли підвищений ризик розвитку ВТЕ [31].

У дослідженні «випадок-контроль», порівнюючи 11 557 пацієнтів з першим діагнозом ТГВ або ТЕЛА з аналогічною кількістю осіб контрольної групи, Clayton T. та співав. (2011) встановили підвищений ризик як ТГВ, так і ТЕЛА протягом 3 місяців після респіраторних інфекцій [32].

У великому популяційному дослідженні MEGA (4956 пацієнтів з ТГВ/ТЕЛА та 6297 осіб контролю) виявлено, що запалення легень значно підвищує ризик венозного тромбозу. Крім того, у 18–32 рази вищий ризик ВТЕ у осіб, які мають протромботичні гени такі, як V фактор Лейдена та протромбін G20210A, що необхідно враховувати при пневмонії [33].

Chen Y-G. та співавт. (2015) проаналізували Тайванську національну базу даних в період з 1998 по 2011 рр. Усього в дослідження було включено 18 928 хворих на пневмококову пневмонію та 75 712 контрольних осіб. Встановлено, що ризики розвитку ТГВ та ТЕЛА були у 1,78 та 1,97 рази відповідно вищими у пацієнтів із пневмококовою пневмонією, порівняно з контрольною групою. Ризик ВТЕ був найвищим у перші 4 тижні після запалення легень та залишався незначно підвищеним з 13 тижня до 2 років після гострої інфекції. Отже, пневмококова пневмонія повинна вважатися фактором ризику ТГВ та ТЕЛА, навіть після того, як пацієнт одужав від запалення легень [34].

Zhang Y. та співавт. (2016) встановили, що біль у грудній клітці, задишка, кровохаркання та лихоманка є незалежними факторами ризику ТЕЛА у пацієнтів з попереднім діагнозом запалення легень [35].

У свою чергу Paparoupa M. та співавт. (2016) не знайшли кращого маркера наявності ТЕЛА при запаленні легень, базуючись на клінічних та параклінічних даних, ніж рівень Д-димеру [36].

У 2018 році опубліковане дослідження, метою якого було оцінити ризик виникнення ВТЕ у пацієнтів з наявним інфекційним процесом. Усього за період спостереження виявлено 513 (39,4 %) випадків ВТЕ у групі пацієнтів з інфекційним процесом та у 189 (12,7 %) — у контрольній групі. Багатовимірний аналіз показав, що запалення легень, інфекція у ротовій порожнині, шлунково-кишковому тракті, сечовивідних шляхах та у крові є незалежними факторами ризику ВТЕ та повинні розглядатися як потенційні покази до тромбопрофілактики [37].

Нещодавнє дослідження повідомляє про ряд випадків ТЕЛА у пацієнтів з мікоплазмовою пневмонією [38]. Пацієнти з мікоплазмовою пневмонією мають тяжкі симптоми ТЕЛА – такі, як інтенсивний біль в грудній клітці, задишку, легеневу гіпертензію, накопичення рідини в плевральній порожнині. Мультиваріативний логістичний регресивний аналіз показав, що титр IgM до мікоплазми >1:320, позитивні антифосфоліпідні антитіла, зниження рівня С-реактивного білку та білка S, підвищення рівнів фібриногену та Д-димеру є ризик-факторами, асоційованими з вищою смертністю при ТЕЛА у пацієнтів з мікоплазмовою пневмонією [39].

КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ ERS, ESC 2019 р. ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ТЕЛА

У угоді чітко визначенні критерії гемодинамічної нестабільності та високого ризику ТЕЛА; представлені діагностичні алгоритми, адаптовані до ризику; прогностична цінність дисфункції правого шлуночка (ПШ); інтегрований алгоритм ведення; покази для продовження лікування після гострої ТЕЛА; характеристика рак-асоційованої ТЕЛА; діагностика та ведення ТЕЛА у вагітних; принципи тривалого спостереження та пошук пізніх наслідків.

Клінічна класифікація тяжкості ТЕЛА

Клінічна класифікація тяжкості епізоду гострої ТЕЛА складена на базі оцінки ризику ранньої смертності, пов'язаної з ТЕЛА, що визначається як госпітальна смертність або смертність впродовж 30 днів. Представлена стратифікація виходить з даних клінічного стану пацієнта на момент оцінки, при цьому ТЕЛА високого ступеню ризику підозрюється чи підтверджується за наявності гемодинамічної нестабільності, а ТЕЛА невисокого ступеню ризику – за її відсутності.

Ознаками гемодинамічної нестабільності, яка визначає ТЕЛА високого ризику є наявність у пацієнта хоча б одного з перерахованих критеріїв:

1) зупинка серця, що вимагає проведення реанімаційний заходів;

2) обструктивний шок (систолічний артеріальний тиск (САТ) < 90 мм рт. ст. або необхідно застосовувати вазопресори для підтримки САТ > 90 мм рт. ст. за умови відсутності дефіциту рідини і ознак гіпоперфузії органів-мішеней;

3) стійка гіпотонія (САТ < 90 мм рт. ст. або падіння САТ на 40 мм рт.ст. від вихідного рівня протягом, як мінімум, 15 хвилин за умови відсутності інших причин для гіпотонії (аритмія, сепсис, гіперволемія).

Клінічні прояви

Клінічні ознаки та симптоми ТЕЛА не є специфічними. У більшості пацієнтів підозри щодо ТЕЛА виникають за наявності задишки, болю у грудях, передсинкопального чи синкопального стану та/або кровохаркання.

Ознаки гемодинамічної нестабільності виникають рідко, проте є важливими клінічними проявами, оскільки можуть свідчити про ТЕЛА центральних судин та/або суттєве зменшення гемодинамічного резерву. Синкопе виникає не часто та асоціюється з прогресуванням погіршення гемодинаміки та правошлуночкової дисфункції. При деяких випадках ТЕЛА може протікати повністю безсимптомно та виявлятись випадково під час проведення обстеження з метою діагностики іншого захворювання.

У разі центральної форми ТЕЛА може спостерігатися гостра і тяжка задишка, тоді як при немасивній периферичній ТЕЛА задишка часто є незначною і може мати транзиторний характер. У пацієнтів з існуючою серцевою недостатністю або захворюваннями легень прогресування задишки може бути єдиним симптомом ТЕЛА.

Біль у грудях є частим симптомом ТЕЛА, що зазвичай виникає внаслідок подразнення плеври через інфаркт легенів, спричинений емболією периферичних судин. При ТЕЛА центральних судин біль у грудях може мати типовий для стенокардії характер, що також може свідчити про ішемію ПШ та вимагає проведення диференційованої діагностики на наявність гострого коронарного синдрому (ГКС) або розшарування аорти.

Оцінка клінічної (передтестової) ймовірності ТЕЛА

Клінічна ймовірність ТЕЛА ґрунтується на оцінці клінічних симптомів, результатів додаткових методів обстеження, наявності факторів, які підвищують ризик виникнення ВТЕ, що дозволяє класифікувати пацієнтів із підозрюваною ТЕЛА на окремі категорії клінічної або передтестової ймовірності. Клінічна оцінка зазвичай включає загальноприйняті тести, такі як рентгенографія грудної клітки та електрокардіографія. Однак для кращої стандартизації були розроблені чіткі правила клінічного прогнозування. Це Женевська та Уельська шкали, які були спрощені з метою їх ширшого застосування у клінічній практиці та пройшли зовнішню валідацію.

Діагностична стратегія має базуватися на клінічній ймовірності, оціненій або за клінічними даними, або за валідованим правилом прогнозування (IA).

Таблиця 1

Переглянута Женевська шкала

Параметри	Оригінальна версія	Спрощена версія
Попередні випадки ТЕЛА або ТГВ	3	1
Частота серцевих скорочень –		
75–94/хв	3	1
≥ 95/хв	5	2
Хірургічне втручання чи переломи протягом останнього місяця	2	1
Кровохаркання	2	1
Злоякісна пухлина, що активно розвивається	2	1
Біль в одній нижній кінцівці	3	1
Біль при пальпації глибоких вен нижньої кінцівки та набряки однієї нижньої кінцівки	4	1
Вік > 65 років	1	1
Клінічна вірогідність		
Трирівнева шкала		
Низька	0–3	0–1
Середня	4–10	2–4
Висока	≥ 11	≥ 5
Дворівнева шкала		
Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА	0–5	0–2
Ймовірна наявність ТЕЛА	≥ 6	≥ 3

Примітка: ТГВ – тромбоз глибоких вен, ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

Таблиця 2

Шкала Уелса

Параметри	Оригінальна версія	Спрощена версія
Попередні випадки ТЕЛА або ТГВ	1,5	1
Частота серцевих скорочень ≥ 100/хв	1,5	1
Хірургічне втручання чи іммобілізація протягом останніх чотирьох тижнів	1,5	1
Кровохаркання	1	1
Злоякісна пухлина, що активно розвивається	1	1

Клінічні ознаки ТГВ	3	1
Альтеративний діагноз є менш вірогідним ніж ТЕЛА	3	1
Клінічна вірогідність		
Трирівнева шкала		
Низька	0–1	Відомості відсутні
Середня	2–6	Відомості відсутні
Висока	≥ 7	Відомості відсутні
Дворівнева шкала		
Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА	0–4	0–1
Ймовірна наявність ТЕЛА	≥ 5	≥ 2

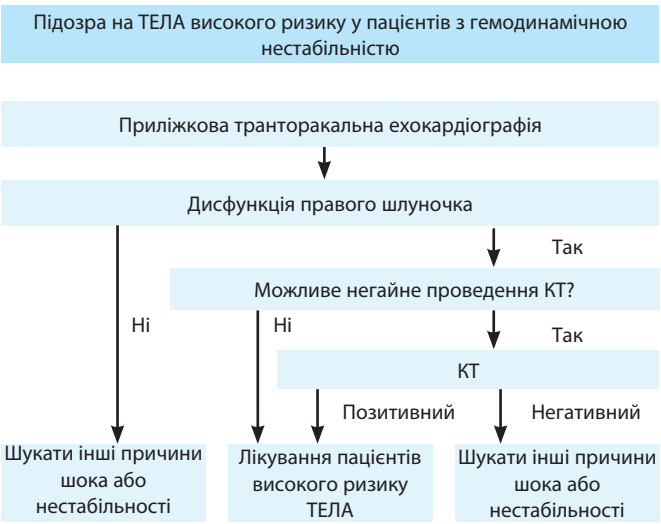


Рис 1. Діагностичний алгоритм підозрюваної ТЕЛА високого ризику у гемодинамічно нестабільного пацієнта

Ехокардіографічні ознаки

Враховуючи те, що дисфункція ПШ є першим скринінговим етапом діагностичного алгоритму ТЕЛА високого ризику, у даних рекомендаціях чітко описані ехокардіографічні ознаки:

1. Збільшення розмірів ПШ у парастернальній позиції по довгій осі.
2. Розширений ПШ з співвідношенням ПШ/лівого шлуночка > 1,0 та наявна ознака МакКоннелла у чотирикамерній позиції.
3. Сплощення міжшлуночкової перетинки у парастернальній позиції по короткій осі.
4. Розширення нижньої порожнистої вени зі зменшенням її колабування на вдосі у субкостальній позиції.
5. Ознака 60/60: співіснування часу акцелерації на легеневому клапані < 60 мс, середньосистолічної «висічки» та незначним підвищеним (< 60 мм рт. ст.) пікового систолічного градієнта на трикуспідальному клапані.
6. Наявний мобільний тромб в правих камерах серця.
7. Зменшення систолічної екскурсії трикуспідального кільця (TAPSE), виміряне в М-режимі (< 16 мм).
8. Зниження пікової систолічної швидкості трикуспідального кільця (< 9,5 см/с).

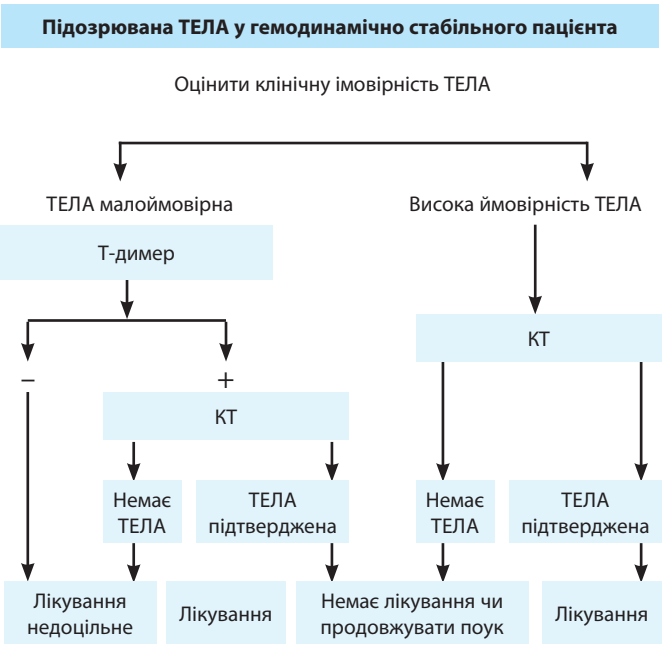


Рис 2. Діагностичний алгоритм підозрюваної ТЕЛА у гемодинамічно стабільного пацієнта

Д-димер

Встановлено, що специфічність Д-димеру при підозрі на ТЕЛА прогресивно зменшується, залежно від віку. Наприклад, у пацієнтів старше 80 років специфічність близька до 10 %.

У даних рекомендаціях запропоновано при скринінгу ТЕЛА замість єдиної відрізної точки для Д-димера використовувати відрізні точки, нормалізовані за віком або клінічною ймовірністю ТЕЛА.

Відрізна точка за віком розраховується для осіб старше 50 років по формулі «вік × 10» мкг/л. А відрізна точка за клінічною ймовірністю визначається таким чином: якщо у пацієнта немає жодної клінічної ознаки ТЕЛА за Велса/Женевською шкалою і рівень Д-димера менше 1000 мкг/л – це виключає ТЕЛА; якщо у пацієнта є хоча б один симптом ТЕЛА, відрізною точкою є 500 мкг/л.

Рівні Д-димеру, які скориговані за віком або адаптовані до клінічної ймовірності ТЕЛА, *слід розглядати як альтернативу фіксованим значенням* (IIa).

Комп'ютерна томографія

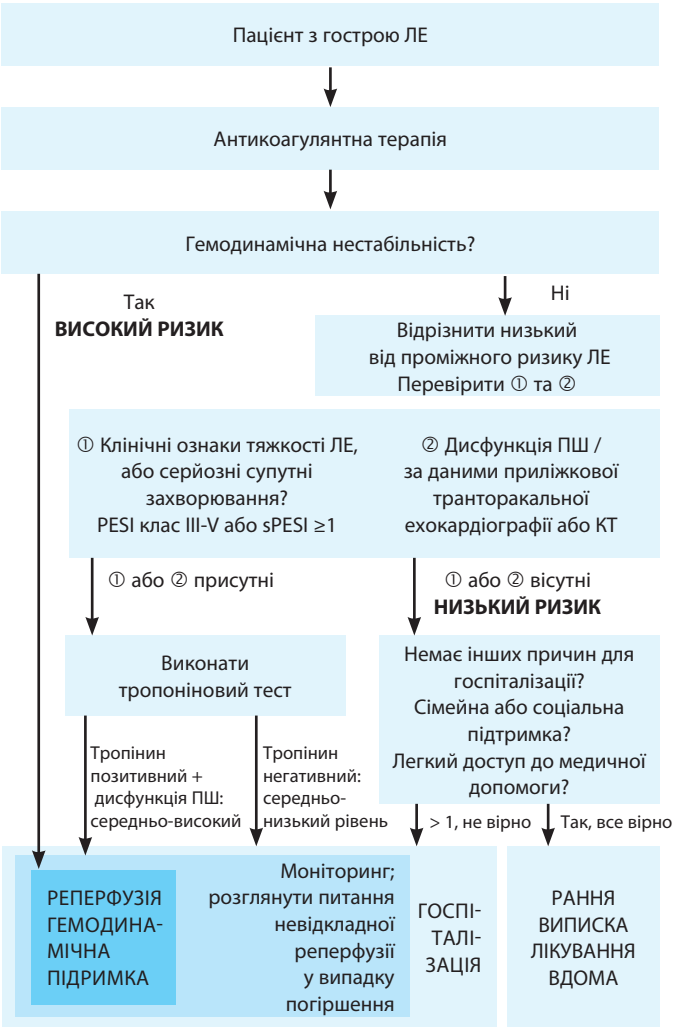
Негативний результат КТ є критерієм виключення діагнозу ТЕЛА у пацієнтів з низькою або проміжною клінічною ймовірністю ТЕЛА (IA).

Якщо за даними КТ виявлено сегментарний або більш проксимальний дефект наповнення легеневої артерії у пацієнта з проміжною або високою клінічною вірогідністю рекомендується встановити діагноз ТЕЛА (IB).

Слід розглянути можливість проведення додаткових обстежень у випадках ізольованих дефектів заповнення субсегментарних артерій (IIb C)

Лікування

Стратегії лікування при гострій ТЕЛА в залежності від наявних ризиків



Таблиця 3

Рекомендовані молекули, режими, дозування для тромболітичної терапії

Молекула	Режим дозування
Рекомбінантний тканинний активатор плазміногену	100 мг протягом 2 год
	0,6 мг/кг протягом 15 хв (максимальна доза 50 мг)
Стрептокіназа	250 000 МО як навантажувальна доза протягом 30 хв, а потім 100 000 МО/год протягом 12-24 год
	Прискорений режим: 1,5 млн МО протягом 2 год
Урокіназа	4400 МО/кг як навантажувальна доза протягом 10 хв, а потім 4400 МО/кг/год протягом 12 - 24 год
	Прискорений режим: 3 млн МО протягом 2 год

Рекомендується негайно розпочинати антикоагулятну терапію нефракціонованим гепарином, включаючи ін'єкцію болюсу, кориговану за вагою, пацієнтам з ТЕЛА високого ризику (IC). Системна тромболітична терапія є лікуванням першої лінії при ТЕЛА високого ризику (IB). Найкращий ефект спостерігається тоді, коли лікування розпочинається у перші 48 годин від виникнення симптомів, але зберігає ефективність у межах 6–14 діб.

Хірургічна легенева емболектомія рекомендована пацієнтам з ТЕЛА високого ризику, у яких є протипокази до тромболізису або він був неуспішним (I C).

Гемодинамічно стабільних пацієнтів з гострою ТЕЛА рекомендується розмежувати на категорії проміжного та низького ризику (IB). Для цього слід застосовувати правила клінічного прогнозування, що інтегрують ступінь тяжкості та коморбідності ТЕЛА за шкалами PESI або sPESI (IIa b). Наявність дисфункції ПШ методами візуалізації або лабораторним біомаркером (тропоніновий тест) слід враховувати, навіть за наявності низького PESI або негативного sPESI (IIa b).

Таблиця 4

Оригінальна та спрощена версії індекса тяжкості ТЕЛА (PESI)

Параметри	Оригінальна версія (PESI)	Спрощена версія (**sPESI**)
Вік	Вік у роках	1 бал (якщо вік > 80 років)
Чоловіча стать	+10 балів	–
Рак	+30 балів	1 бал
Хронічна серцева недостатність	+10 балів	1 бал
Хронічне захворювання легень	+10 балів	
Частота пульсу ≥ 110/хв	+20 балів	1 бал
Систолічний тиск крові < 100 мм рт. ст.	+30 балів	1 бал
Частота дихання >30/хв	+20 балів	–
Температура < 36°C	+20 балів	–
Зміна психічного стану	+60 балів	–
Насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем < 90 %	+20 балів	1 бал
Рівні ризику (виходячи з суми балів)		
	Клас I: ≤ 65 балів; дуже низький ризик смертності впродовж 30 днів (0–1,6 %) Клас II: 66–85 балів; низький ризик смертності (1,7–3,5%) Клас III: 86–105 балів; помірний ризик смертності (3,2–7,1 %) Клас IV: 106–125 балів; високий ризик смертності (4,0–11,4 %) Клас V: > 125 балів;дуже високий ризик смертності (10,0–24,5%)	**0 балів** = 30-денний ризик смертності 1 %(95 % ДІ 0,0–2,1 %) **≥1 балу** = 30-денний ризик смертності 10,9 % (95% ДІ 8,5–13,2 %)

Таблиця 5

Основні маркери стратифікації

Клінічні маркери	Шок, гіпотензія
Шкали	PESI клас III–V або sPESI >1
Маркери дисфункції правого шлуночка	Розширення ПШ Показник відношення діаметрів лівого та правого шлуночків ≥ 1,0 Гіпокінезія вільної стінки ПШ Збільшення швидкості трикуспідальної регургітації Зростання у крові BNP або NT-proBNP
Маркери пошкодження міокарду	Позитивні серцеві тропоніни T або I Збільшення концентрації білка серцевого типу, які зв›язують жирні кислоти ≥ 6 нг/мл у нормотензивних пацієнтів

Таблиця 6

Прогностичний аналіз. Класифікація пацієнтів з гострою ТЕЛА, виходячи з ризику ранньої смертності

Ризик ранньої смерті, пов'язаної з ТЕЛА	Параметри ризику та шкали			
	Шок або гіпотензія	PESI клас III–V або sPESI > 1	Дисфункція ПШ	Пошкодження міокарду
Високий	+	+	+	+
Середньо-високий	–	+	Обидва позитивні	
Середньо-низький	–	+	Один (або жоден не) позитивний	
Низький	–	–	–	Оцінка необов'язкова; якщо оцінюється - негативний

Якщо антикоагулятну терапію розпочато парентерально, для більшості пацієнтів рекомендуються низькомолекулярні гепарини (НМГ) або фондапарінукс (перевага над НФГ) (IA). У випадку перорального застосування антикоагулянтів, пероральні вітамін-К незалежні антикоагулянти (НОАК) мають перевагу над антагоністами вітаміну К (АВК) для лікування ТЕЛА, якщо пацієнт не має протипоказів до НОАК (апіксабан, дабігатран, едоксабан або ривароксабан) (IA). НОАК не рекомендується пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок, під час вагітності, лактації та пацієнтам із антифосоліпідним синдромом (III C).

Пацієнтам з ТЕЛА середньовисокого ризику рекомендовано застосовувати тромболітичну терапію, за умови розвитку потенційно небезпечної гемодинамічної декомпенсації (IB). Альтернативним методом надання екстреної допомоги є хірургічна емболектомія, при неможливості її проведення — катетерна емболектомія (IIa C).

Пацієнти з ТЕЛА низького ризику (Клас I або II за PESI і, можливо, ті, що отримали нульовий бал за sPESI, можуть бути виписані додому при умові амбулаторного спостереження та лікування антикоагулянтами.

Підтримка гемодинаміки та дихання

Гіпоксемія є однією з ознак тяжкості ТЕЛА, переважно за рахунок невідповідності між вентиляцією та перфузією.

Техніка оксигенації може бути розглянута у вигляді високопотокової назальної оксигенації та механічної вентиляції (інвазивної та неінвазивної) у випадках надзвичайної гемодинамічної нестабільності, наприклад, зупинки серця. Корекція гіпоксемії неможлива без одночасної реперфузії.

Інубація може бути виконана тільки у випадку неможливості проведення неінвазивної вентиляції. При виконанні інтубації слід уникати анестетиків, тому що їх використання призводить до гіпотензії. Позитивний інтраторакальний тиск індукований штучною вентиляцією легень, може зменшити венозний відтік та погіршити недостатність ПШ у пацієнтів високого ризику ТЕЛА.

Тимчасове використання екстракорпоральної веноартеріальної мембранної оксигенації (ЕКМО) може бути ефективним у пацієнтів високого ризику ТЕЛА з порушенням кровообігу або зупинкою серця.

Норадреналін може покращувати функцію ПШ та коронарну перфузію та не впливає на легенево-судинний опір. Його використання обмежено тільки випадками розвитку кардіогенного шока.

Вазодилататори зменшують легенево-судинний опір та тиск в легеневій артерії, але можуть спровокувати гіпотензію.

Початкова антикоагулянтна терапія

Лікування НФГ починають з внутрішньовенного болюсу у дозі 80 ОД/кг з подальшою інфузією зі швидкістю 18 ОД/кг/год з урахуванням активованого частково тромбопластинового часу (АЧТЧ). АЧТЧ необхідно вимірювати через 4–6 годин після введення болюсу, а потім через 3 години після кожної зміни дози або 1 раз на добу при досягненні цільової терапевтичної дози. Внутрішньовенний НФГ є препаратом вибору у пацієнтів з можливим проведенням первинної реперфузії, у пацієнтів з ожирінням та у пацієнтів з важким порушенням функції нирок, так як він не елімінується нирками.

Застосування фондапаринуксу не потребує лабораторного контролю та не викликає гепарин-індуковану тромбоцитопенію. Антикоагулянтна терапія з викорис-

танням НФГ, НМГ або фондапаринукса слід продовжувати протягом перших 5–10 діб. При наявності злоякісної пухлини рекомендовано до застосування дальтепарин у дозі 200 ОД/кг 1 раз на добу.

Рекомендовані низькомолекулярні гепарини та фондапаринукс

	Дози	Інтервал
Еноксапарин	1,0 мг/кг	Кожні 12 год
	або	
	1,5 мг/кг	1 р/добу
Тінзапарин	175 ОД/кг	1 р/добу
Дальтепарин	100 МО/кг	Кожні 12 год
	або	
	200 МО / кг	1 р/добу
Надропарин	86 Од/кг	Кожні 12 год
	або	
	171 Од/кг	1 р/добу
Фондапаринукс	5 мг (маса тіла < 50 кг);	1 р/добу
	7,5 мг (маса тіла 50–100 кг);	
	10 мг (маса тіла > 100 кг);	

Нові пероральні антикоагулянти (дабігатран, апіксабан, едоксабан, ривароксабан) рекомендуються у якості препарату першого вибору для антикоагулянтної терапії (клас рекомендацій I).

Якщо застосовується ривароксабан або апіксабан, пероральну терапію одним з цих препаратів можна починати одразу або через 1–2 доби після введення НФГ, НМГ або фондапаринуксу. В останньому випадку лікування в гострій фазі передбачає збільшення дози ривароксабану протягом перших 3 тижнів або впродовж 7 днів для апіксабану.

Однокомпонентна терапія ривароксабаном, що є прямим інгібітором фактору Ха (в дозі 15 мг двічі на добу протягом 3 тижнів з наступним лікуванням в дозі 20 мг один раз на добу) та однокомпонентна терапія апіксабаном, що є прямим інгібітором фактору Ха (в дозі 10 мг двічі на добу протягом 7 днів з наступним лікуванням в дозі 5 мг один раз на добу) також ефективна, як стандартна терапія еноксапарин/варфарин за основним критерієм ефективності (рецидивуюча симптомна ВТЕ), але з меншим ризиком виникнення масивної кровотечі.

АВК є альтернативою НОАК. АВК необхідно призначати на першу або другу добу після призначення гепарину та відміняють гепарин, коли міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) досягне значення 2,0–3,0 на протязі двох діб. Лікування варфарином розпочинають з дози 5 або 7,5 мг/добу. У більш молодих пацієнтів (до 60 років) без інших важких захворювань АВК можна використовувати у початковій дозі 10 мг на добу, а у хворих похилого віку краще починати з 5 мг на добу. Послідуючі дози повинні бути підібрані таким чином, щоб МНВ підтримувалось на рівні 2,5 (у межах 2,0–3,0).

Довготривала антикоагулянтна терапія

Антикоагуляційна терапія рекомендована протягом ≥ 3 місяців усім пацієнтам з ТЕЛА (IA).

Безстрокове лікування за допомогою АВК рекомендується для пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом (I).

Тривала антикоагулянтна терапія повинна розглядатись для пацієнтів без ідентифікованого фактора ризику ТЕЛА (IIa).

Тривала антикоагулянтна терапія повинна розглядатися для пацієнтів з наявністю постійного фактору ризику, крім антифосфоліпідного синдрому (IIa).

Тривала антикоагулянтна терапія повинна розглядатися для пацієнтів з незначним перехідним/оборотним фактором ризику ЛЕ (IIa).

Дані рандомізованих подвійних сліпих досліджень свідчать про те, що застосування Дабігартрану в дозі 150 мг двічі на добу (від 6 до 36 місяців), Ривароксабану в дозі 20 мг на добу (від 6 до 12 місяців), Апіксабану в дозі 2,5 двічі на добу або 5 мг двічі на добу протягом 12 місяців підтверджують ефективність нових пероральних антикоагулянтів (щодо попередження симптомних або фатальних рецидивів ТЕЛА) та безпечність (зокрема щодо ризику виникнення масивних кровотеч).

Зниження дози апіксабану (до 2,5 мг) або ривароксабану (до 10 мг) слід розглянути після перших 6 місяців (клас рекомендацій IIa).

Заключення

Наведені нами відомості демонструють актуальність удосконалення знань пульмонологів у питаннях діагностики та лікування ТЕЛА, оскільки ТЕЛА у пацієнтів з розповсюдженими захворюваннями легень не є казуїстикою, а має відчутну тенденцію до зростання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circ Res 2016;118:1340–1347.
2. Никулина НН, Тереховская ЮВ. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):103–108 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-103-108.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J. 2019;54(3). https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019
4. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti P, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? Thorax 2007;62:121–125.
5. Barba R, Zapatero A, Marco J, et al. Venous thromboembolism in COPD hospitalized patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33:82–87.
6. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res.* 2013;14:75.

REFERENCES

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circ Res 2016;118:1340–1347.
2. Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. *Epidemiologiya tromboembolii legochnoy arterii v sovremennom mire: analiz zabolevayemosti, smertnosti i problem ikh izucheniya* (Epidemiology of pulmonary embolism in the modern world: analysis of morbidity, mortality and problems of their study). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2019;24(6):103–108 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-103-108
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J. 2019;54(3). https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019
4. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti P, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? Thorax 2007;62:121–125.
5. Barba R, Zapatero A, Marco J, et al. Venous thromboembolism in COPD hospitalized patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33:82–87.
6. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data

7. Bertoletti L. The paradoxical association between pulmonary embolism and COPD. European Respiratory Journal. 2017;50:1700959. DOI: 10.1183/13993003.00959-2017
8. Shapira-Rootman M, Beckerman M, Soimu U, et al. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Emerg Radiol. 2015;22:257–260. https://doi.org/10.1007/s10140-014-1280-7
9. Kubota Y, London SJ, Cushman M, et al. Lung function, respiratory symptoms and venous thromboembolism risk: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Thromb Haemost*. 2016;14:2394–2401.
10. Børvik T, Brækkan SK, Enga K, et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur Respir J*. 2016;47:473–481.
11. Aleva FE, Voets LW, Simons SO, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2016;151(3):544–554.
12. Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, et al. Incidence of Acute Cardiovascular Event After Acute Exacerbation of COPD. J GEN INTERN MED. 2018;33:1461–1468. https://doi.org/10.1007/s11606-018-4518-3
13. Pourmand A, Robinson H, Mazer-Amirshahi M, et al. Pulmonary Embolism Among Patients With Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications For Emergency Medicine. The Journal of Emergency Medicine. 2018;55(3):339–346.
14. Majoor CJ. Asthma and coagulation: A clinical and pathophysiological evaluation. 2016:42.
15. Majoor CJ, Kamphuisen PW, Zwinderman AH, et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in asthma. *Eur Respir J*. 2013;42:655–661.
16. Zöller B, Pirouzifard M, Memon AA, et al. Risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients with asthma: a nationwide case–control study from Sweden. *Eur Respir J*. 2017;49:1601014.
17. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. Eur Respir J.2013;42(5):1194–1204.
18. Гаврисюк ВК, Меренкова ГЛ, Гуменюк ОВ, та ін. Саркоїдоз органів дихання: епідеміологія, структура хворих, результати лікування. Український терапевтичний журнал. 2014;2:95–100.
19. Crawshaw AP, Wotton CJ, Yeates DG, et al. Evidence for association between sarcoidosis and pulmonary embolism from 35-year record linkage study. Thorax. 2011;66:447–448.
20. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Increased risk of pulmonary embolism among US decedents with sarcoidosis from 1988 to 2007. Chest. 2011;140:1261–1266.
21. GoljAn-GeRemek A, Geremek M, Puscinska E, et al. Venous thromboembolism and sarcoidosis: co-incidence or coexistence? Cent eur j Immunol 2015;40(4):477–480.
22. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C. Sarcoidosis and risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2015;32(3):182–187.
23. Yaqoob ZJ, Al-Kindi SG, Zein JG: Sarcoidosis and risk of VTE: Validation with big data. Chest. 2017;151(6):1398–1399.
24. Branchford BR, Carpenter SL. The role of inflammation in venous throm- boembolism. Front Pediatr. 2018;6:142.
25. Bester J, Matshailwe C, Pretorius E. Simultaneous presence of hypercoag- ulation and increased clot lysis time due to IL-1b, IL-6 and IL-8. Cytokine. 2018;110:237–242.
26. Гаврисюк ВК, Ячник АИ, Лещенко СИ, и др. Идиопатический легочный фиброз: клиника, диагностика, лечение. Український пульмонологічний журнал. 2012;3:55–59.
27. Gunasekaran K, Gopalratnam K, Devasahayam J, et al. Risk of vte in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Chest. 2018;154(4):413a.
28. Shereen Farghaly, Ashraf Z. El-Abdin. Pulmonary fibrosis as a risk factor for thromboembolic disease. Egypt J Broncho. 2015;9:160–164.
29. Smeeth L, Cook C, Thomas S, et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. 2006;367(9516): 1075–1079.
30. Söderberg M, Hedström U, Sjunnesson M, et al. Initial symptoms in pulmonary embolism differ from those in pneumonia: a retrospective study during seven years. European Journal of Emergency Medicine: Official Journal of the European Society for Emergency Medicine. 2006;13(4):225–229. DOI: 10.1097/01.mej.0000217980.69459.80
31. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. J Vasc Surg 2007;45:335–341.
32. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case–control study through a general practice database. Int J Epidemiol. 2011;40:819–827.
33. Ribeiro DD, Lijfering WM, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Pneumonia and risk of venous thrombosis: results from the MEGA study. J Thromb Haemost. 2012;10(6):1179–1182. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04732.x
34. Chen Y-G, Lin T-Y, Huang W-Y, et al. Pneumococcal pneumonia and DVT-PE. Respirology. 2015;20:799–804. doi:10.1111/resp.12501
35. Zhang Y, Zhou Q, Zou Y, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients preliminarily diagnosed with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(4):619–627. doi:10.1007/s11239-015-1275
36. Paparoupa M, Spineli L, Framke T, et al. Pulmonary Embolism in Pneumonia: Still a Diagnostic Challenge? Results of a Case-Control Study in 100 Patients. Hindawi Publishing Corporation Disease Markers. Available at: http://dx.doi.org/10.1155/2016/8682506
37. Cohoon KP, Aneel A. Ashrani, et al. Is Infection an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based, Case-Control Study. The American Journal of Medicine. 2018;131(3):307–316.
38. Chilet F, Iqbal AM, Mitzov N, Eddib A, Muddassir S. Acute saddle pulmonary embolism: A rare complication of mycoplasma pneumonia. Respir Med Case Rep. 2020;30:101033. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101033
39. Ze-Ying Liu, Shuang Liu, Jin-Hua Liu. Clinical Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Embolism in Adults Due to Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia. Chest journal. 2016;149(4):520.

from the RIETE registry. *Respir Res*. 2013;14:75.

7. Bertoletti L. The paradoxical association between pulmonary embolism and COPD. European Respiratory Journal. 2017;50:1700959. DOI: 10.1183/13993003.00959-2017
8. Shapira-Rootman M, Beckerman M, Soimu U, et al. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Emerg Radiol. 2015;22:257–260. https://doi.org/10.1007/s10140-014-1280-7
9. Kubota Y, London SJ, Cushman M, et al. Lung function, respiratory symptoms and venous thromboembolism risk: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Thromb Haemost*. 2016;14:2394–2401.
10. Børvik T, Brækkan SK, Enga K, et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur Respir J*. 2016;47:473–481.
11. Aleva FE, Voets LW, Simons SO, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2016;151(3):544–554.
12. Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, et al. Incidence of Acute Cardiovascular Event After Acute Exacerbation of COPD. J GEN INTERN MED. 2018;33:1461–1468. https://doi.org/10.1007/s11606-018-4518-3
13. Pourmand A, Robinson H, Mazer-Amirshahi M, et al. Pulmonary Embolism Among Patients With Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications For Emergency Medicine. The Journal of Emergency Medicine. 2018;55(3):339–346.
14. Majoor CJ. Asthma and coagulation: A clinical and pathophysiological evaluation. 2016:42.
15. Majoor CJ, Kamphuisen PW, Zwinderman AH, et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in asthma. *Eur Respir J*. 2013;42:655–661.
16. Zöller B, Pirouzifard M, Memon AA, et al. Risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients with asthma: a nationwide case–control study from Sweden. *Eur Respir J*. 2017;49:1601014.
17. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. Eur Respir J.2013;42(5):1194–1204.

18. Gavrysyuk VK, Merenkova HL, Humenyuk OV, et al. *Sarkoyidoz organiv dykhannya: epidemiologiya, struktura khvorykh, rezultaty likuvannya* (Respiratory sarcoidosis: epidemiology, structure of patients, treatment results). *Ukrayinskyy terapevtychnyy zhurnal*. 2014;2:95–100.

19. Crawshaw AP, Wotton CJ, Yeates DG, et al. Evidence for association between sarcoidosis and pulmonary embolism from 35-year record linkage study. Thorax. 2011;66:447–448.
20. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Increased risk of pulmonary embolism among US decedents with sarcoidosis from 1988 to 2007. Chest. 2011;140:1261–1266.
21. GoljAn-GeRemek A, Geremek M, Puscinska E, et al. Venous thromboembolism and sarcoidosis: co-incidence or coexistence? Cent eur j Immunol 2015;40(4):477–480.
22. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C. Sarcoidosis and risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2015;32(3):182–187.
23. Yaqoob ZJ, Al-Kindi SG, Zein JG: Sarcoidosis and risk of VTE: Validation with big data. Chest. 2017;151(6):1398–1399.
24. Branchford BR, Carpenter SL. The role of inflammation in venous throm- boembolism. Front Pediatr. 2018;6:142.
25. Bester J, Matshailwe C, Pretorius E. Simultaneous presence of hypercoag- ulation and increased clot lysis time due to IL-1b, IL-6 and IL-8. Cytokine. 2018;110:237–242.

26. Gavrysyuk VK, Yachnik AI, Leshchenko SI, et al. *Idiopaticheskiy legochnyy fibroz: klinika, diagnostika, lecheniye* (Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical picture, diagnosis, treatment). *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*. 2012;3:55–59.

27. Gunasekaran K, Gopalratnam K, Devasahayam J, et al. Risk of vte in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Chest. 2018;154(4):413a.
28. Shereen Farghaly, Ashraf Z. El-Abdin. Pulmonary fibrosis as a risk factor for thromboembolic disease. Egypt J Broncho. 2015;9:160–164.
29. Smeeth L, Cook C, Thomas S, et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. 2006;367(9516): 1075–1079.
30. Söderberg M, Hedström U, Sjunnesson M, et al. Initial symptoms in pulmonary embolism differ from those in pneumonia: a retrospective study during seven years. European Journal of Emergency Medicine: Official Journal of the European Society for Emergency Medicine. 2006;13(4):225–229. DOI: 10.1097/01.mej.0000217980.69459.80
31. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. J Vasc Surg 2007;45:335–341.
32. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case–control study through a general practice database. Int J Epidemiol. 2011;40:819–827.
33. Ribeiro DD, Lijfering WM, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Pneumonia and risk of venous thrombosis: results from the MEGA study. J Thromb Haemost. 2012;10(6):1179–1182. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04732.x
34. Chen Y-G, Lin T-Y, Huang W-Y, et al. Pneumococcal pneumonia and DVT-PE. Respirology. 2015;20:799–804. doi:10.1111/resp.12501
35. Zhang Y, Zhou Q, Zou Y, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients preliminarily diagnosed with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(4):619–627. doi:10.1007/s11239-015-1275
36. Paparoupa M, Spineli L, Framke T, et al. Pulmonary Embolism in Pneumonia: Still a Diagnostic Challenge? Results of a Case-Control Study in 100 Patients. Hindawi Publishing Corporation Disease Markers. Available at: http://dx.doi.org/10.1155/2016/8682506
37. Cohoon KP, Aneel A. Ashrani, et al. Is Infection an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based, Case-Control Study. The American Journal of Medicine. 2018;131(3):307–316.
38. Chilet F, Iqbal AM, Mitzov N, Eddib A, Muddassir S. Acute saddle pulmonary embolism: A rare complication of mycoplasma pneumonia. Respir Med Case Rep. 2020;30:101033. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101033
39. Ze-Ying Liu, Shuang Liu, Jin-Hua Liu. Clinical Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Embolism in Adults Due to Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia. Chest journal. 2016;149(4):520.