

ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН И ЛЕГОЧНАЯ ЭМБОЛИЯ: ПОХОЖИЕ, НО РАЗНЫЕ. СПЕЦИФИЧНОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ COVID-19.

Мельник А.А., к.б.н.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ЛЭ) относят к одному заболеванию под названием венозная тромбоэмболия (ВТЭ), которая представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения и остается предметом обсуждения в клинической медицине, затрагивающая профессиональную сферу врачей всех специальностей. Ежегодная частота венозных тромбозов составляет 0,1-0,3 % в год и в европейской популяции встречается от 1 до 2 на 1000 человек (1-6). Симптоматическая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) присутствует примерно у трети пациентов с венозным тромбозом (7). Легочная эмболия – наиболее серьезное проявление ТГВ, являясь тяжелым и потенциально смертельным заболеванием. Так, выживаемость через 3 месяца после события ЛЭ составляет всего 62,8%, что намного ниже, чем после ТГВ (91,9%) (8), а летальность в течение 30 дней выше у пациентов с ЛЭ по сравнению с пациентами ТГВ (соответственно 9,7% против 4,6%). В большинстве случаев легочная эмболия возникает как осложнение выраженного клинического проявления или «тихого тромбоза глубоких вен» нижних конечностей. Эпидемиологию ЛЭ трудно определить, потому что она может оставаться бессимптомной, а ее диагностика оказаться случайной.

Исторические аспекты.

Давно было известно, что кровь человека может образовывать сгустки при выходе из кровеносного русла. На это обращали внимание в своих работах древнегреческий врач и философ Гиппократ (ок. 460 - 377 гг. до н. э.) и древнеримский медик Клавдий Гален (130 -200 гг. н.э.). В трактате «О частях животных» гениальный древнегреческий философ Аристотель (384 -322 гг. до н. э.) в книге второй (В) указывает на элементы из которых состоят животные, в частности на волокна (*ινεξ*), под которыми подразумевается фибрин, образующийся при свертывании крови. Основоположник патологической анатомии Джованни Баттиста Морганьи (1682 -1771) в классическом труде «О местонахождении и причинах болезней, выявленных анатомом» первым описал сгустки крови, образованные внутри сосуда и предположил, что существует взаимосвязь между легочной патологией и поражением вен нижних конечностей. Подобные исследования проводили шотландский хирург Джон Хантер (1728 -1793), французский патологоанатом Жан Крювелье (1791-1874) и австрийский врач Карл фон Рокитанский (1804-1878). В работе выдающегося французского медика Рене Лаеннека (1781-1826) был описан геморрагический инфаркт легкого и высказано предположение, что тромбы нижних конечностей служат источником тромбоэмболии в легочные артерии. Это экспериментально доказал немецкий ученый Рудольф Вирхов (1821–1902). Тριάдой Вирхова описываются факторы риска патогенеза ВТЭ, которые предполагают, что венозный тромбоз является результатом по крайней мере одного из трех этиологических факторов: гиперкоагуляции, гемодинамических изменений (застой, турбулентность), повреждение/дисфункция эндотелия. От 75 до 96 % пациентов с ВТЭ имеют хотя бы один из этих факторов.

Последствия ТГВ и ЛЭ.

Заболеваемость и смертность.

Заболеваемость ВТЭ в мире составляет около 10 миллионов случаев в год. Имеются данные, показывающие, что ежегодно более полумиллиона смертей в Европе и более 300 000 в США связаны с венозным тромбозом. Но есть основания полагать, что уровень заболеваемости и общее количество случаев может быть значительно выше. Тромбоз глу-

боких вен сам по себе не часто приводит к смерти, что подтверждают Отчеты Национального Центра Статистики Здравоохранения США, в то время как легочная эмболия несет ответственность за гораздо больше смертей (9,10). ЛЭ часто не диагностируется и поэтому настоящая смертность, очевидно, существенно выше. Данные эпидемиологических исследований на уровне сообществ показывают, что примерно каждый пятый человек умирает практически сразу от ЛЭ, а 40 процентов в течение 3 месяцев (11,12). Многие из пациентов, кто выжил, будут страдать всю оставшуюся жизнь с риском проявления еще одного эпизода. У 30 процентов тех, у кого был зафиксирован ТГВ, есть вероятность повторения эпизода в ближайшие 10 лет с наибольшим риском в первые два года (13,14). Рецидив более вероятен, если начальный эпизод был «спонтанным», т. е. не спровоцированным (часто разовые события). Пациенты с симптоматической ЛЭ склонны к более высокому риску рецидива ВТЭ по сравнению с пациентами с симптомами только ТГВ (15). По причинам, которые остаются до сих пор неясными, риск рецидива ВТЭ выше у мужчин, чем у женщин.

Определения понятий «Тромбоз глубоких вен» и «Легочный эмболизм».

Тромбоз глубоких вен означает образование одного или нескольких сгустков крови (сгусток - известен как «**тромб**», в то время как множественные сгустки называются «**тромбами**»), образующиеся в одной из крупных вен, чаще всего в нижних конечностях (16). Сгусток(ы) могут вызвать частичное или полное прекращение циркуляции в вене, что приводит к отеку, боли в ногах, изменению цвета или покраснению пораженного участка, язвам (17-20). Самое серьезное осложнение, возникающее от ТГВ - тромбоэмболия легочной артерии, которая встречается более чем у трети пациентов (21). «**Эмбол**» - это любой инородный материал в сосудистой системе, который может застрять в сосуде и заблокировать его просвет. К ним относятся атероматозные бляшки, разрастания на сердечных клапанах, фрагменты опухоли, околоплодные воды, воздух и жир. Более 90% крупных эмболов происходят из тромбов. Эмболия возникает, когда эмбол блокирует кровоток.

Симптомы тромбоза и эмболии могут различаться в зависимости от локализации и типа закупорки тромбом глубоких вен.

Образование тромбов.

Сгусток крови образуется тогда, когда клетки накапливаются на стенке поврежденного кровеносного сосуда, чтобы защитить его и остановить кровотечение. В физиологических условиях после заживления раны тромб растворяется. Если этого не происходит, сгусток может оторваться и нарушить проходимость сосуда. В некоторых случаях тромбы образуются случайно. Сформировавшийся тромб может отделяться от места своего образования и переноситься током крови сначала в нижнюю полую вену, затем в правое предсердие, правый желудочек и, наконец, обтурировать структуры артериального русла легких. Основным источником тромбов служит система нижней полую вены (до 85%). Значительно реже тромбы образуются в системе верхней полую вены (1,3 - 1,7%). Чаще всего местом образования тромба служат вены голени. Наибольшую опасность представляют так называемые флотирующие (от англ. floating - плавающая) тромбы (рис.1).

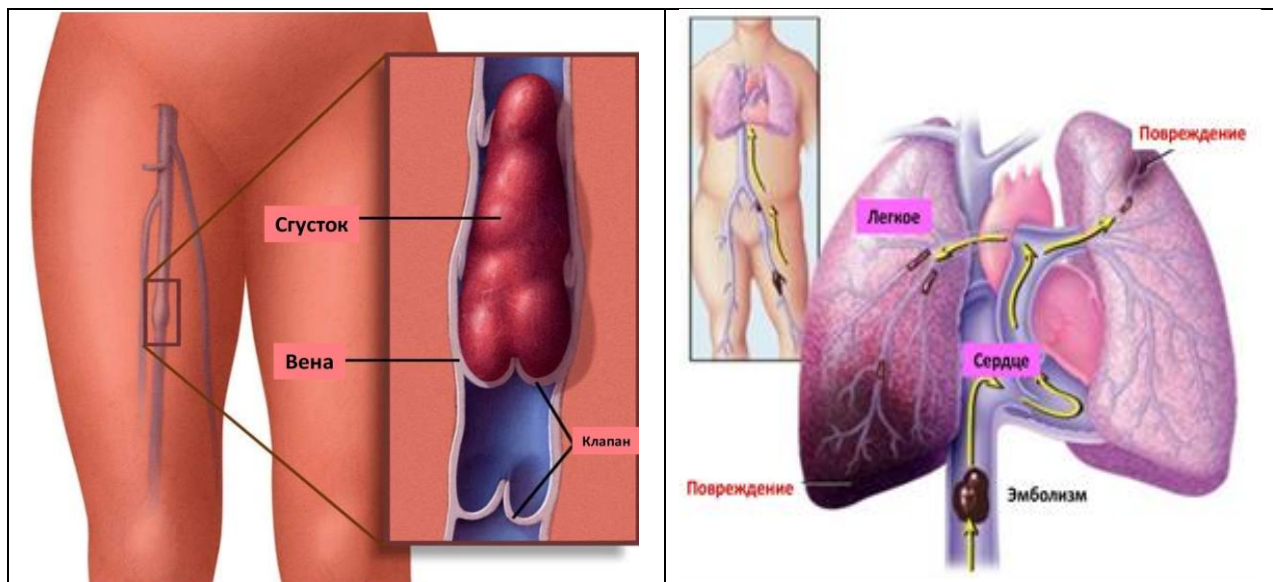


Рис. 1. Образование тромба в вене и его перемещение в сердце и легкие.

Осведомленность общественности о ВТЭ остается довольно низкой. Некоторые имеют лишь базовые знания о ее симптомах и факторах риска, чем о других основных сосудистых заболеваниях, таких как инфаркт миокарда и инсульт. В связи с этим необходимо знать факторы, способствующие ее возникновению, что предоставит возможность в дальнейшем осуществлять целенаправленную профилактику и назначить адекватное лечение.

Факторы риска ТГВ.

Тромбоз и тромбоэзия в анамнезе, тромбофилия. Люди с семейным анамнезом тромбообразования могут иметь более высокий риск их развития. Кроме того, наличие одного тромба увеличивает вероятность развития другого.

Травма. Серьезное повреждение глубокого кровеносного сосуда. Например, после перелома кости или автомобильной аварии.

Иммобилизация (в связи с госпитализацией, восстановлением после травмы, постельного режима или паралича). Люди, которые в течение длительного времени ведут малоподвижный образ жизни, имеют более высокий риск развития.

Беременность. Беременные более уязвимы к образованию тромбов. Кроме того, очень редко может развиться опасное для жизни состояние, называемое эмболией околоплодными водами. Риск наиболее высок в третьем триместре беременности и спустя 6 недель после родов (в 60 раз выше через 3 месяца после родов, если сравнивать с небеременными женщинами). Экстракорпоральное оплодотворение повышает риск ВТЭ.

Гормональная заместительная терапия. У женщин в постменопаузе, получающих заместительную гормональную терапию.

Рак. Рак является хорошо известным предрасполагающим фактором риска ВТЭ. Наиболее высокая вероятность ВТЭ для онкогематологии, рака легких, желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, а также головного мозга. Общий риск ВТЭ у пациентов со злокачественными новообразованиями в 4 раза выше, чем в популяции. Пациенты, получающие химиотерапию, имеют шестикратно повышенный риск ВТЭ по сравнению с здоровой популяцией.

Хирургия и связанные с ней состояния. Хирургические процедуры, особенно операции на бедре, тазу или колене повышают риск образования тромба.

Некоторые лекарственные препараты (противозачаточные таблетки, заместительная гормональная терапия, тамоксифен, эритропоэтин).

Пожилкой возраст. Особенно лица старше 65 лет.

Нефротический синдром.

*Сердечная недостаточность.
Предыдущий ТГВ или ЛЭ.
Ожирение.
Курение.*

Факторы риска эмболии.

Воздух в вене. Попадание воздуха в кровеносный сосуд может вызвать образование эмбола.

Посторонние предметы в организме. Любой посторонний предмет, например, осколок или пуля, потенциально может попасть в кровеносные сосуды и вызвать закупорку.

Инфекция. Некоторые инфекции могут вызывать проникновение вредных патогенов и вызвать обтурацию кровеносных сосудов.

Септическая эмболия. Септическая эмболия легочного русла обычно связана с эндокардитом в правых отделах сердца. Факторы риска включают внутривенное введение препаратов и инфицированные катетеры или электроды кардиостимуляторов. Другие причины включают септические тромбы из миндалин, а также яремной, зубной и тазовой областей.

Жировая эмболия. Эмболизация жировой тканью происходит практически у всех пациентов с переломами таза или трубчатых костей. Кроме того, эмболия может быть вызвана инфузией липидных препаратов, жировой болезнью печени, панкреатитом, после липосакции.

Воздушная эмболия. Зачастую венозная воздушная эмболизация - это осложнение манипуляций с центральными венозными и гемодиализными катетерами.

Эмболия амниотической жидкостью. Амниотическая эмболия - редкое, но очень опасное осложнение, уникальное для беременности. Наиболее вероятный механизм состоит в том, что при родах амниотическая жидкость попадает в вены матки под давлением, либо когда плацента отслоена или травмирована вмешательством. Следствием этого является то, что легочные сосуды закрываются клетками и меконием, вызывая воспалительную реакцию и выделяя активные метаболиты. У большинства пациенток развиваются судороги. Отмечается высокая смертность (до 21%).

Эмболия тканью опухоли.

Легочные внутрисосудистые опухолевые эмболы обнаруживаются при 26% аутопсий пациентов с солидными новообразованиями (диагноз редко ставится прижизненно). Наиболее частые причины - рак простаты, пищеварительной системы, печени и молочной железы. Хотя большинство ЛЭ происходит у больных раком толстой кишки, легких и простаты, самый высокий относительный риск ВТЭ при миеломной болезни, раке головного мозга, поджелудочной железы. В некоторых редких случаях эмболии создаются искусственно, чтобы уменьшить приток крови к раковой опухоли.

Нетромботическая легочная эмболия. Различные типы клеток такие как адипоциты, гемопоэтические и опухолевые клетки, трофобласт, бактерии, грибы, паразиты, чужеродные материалы, газ.

Последствия легочной эмболии:

- **массивная ЛЭ** (снижение кровотока > 60%). Быстро приводит к летальному исходу (внезапная смерть). Обычно это длинные тромбы, попадающие из вен ног.
- **крупная ЛЭ** - поражение сосудов среднего размера. Пациенты с одышкой, кашлем, мокрота с пятнами крови, болью в груди, головокружением, обмороком, шок/коллапс.
- **малая ЛЭ** - закупорка мелких периферических легочных артерий. Бессимптомная или незначительная одышка. Рецидивирующие незначительные ЛЭ приводят к легочной гипертензии. Могут остаться незамеченными.

Факторы риска ВТЭ дифференцируют на сильные, промежуточные и слабые (22) (Табл.1).

Сильные факторы риска	Промежуточные факторы риска	Слабые факторы риска
Перелом (бедря или ноги)	Артроскопическая хирургия колена	Постельный режим (более 3-х дней)
Хирургическая операция на бедре или колене	Химиотерапия	Неподвижность из-за сидения (например, поездка на автомобиле или самолетом более 8 часов)
Общая хирургия	Хроническая сердечная или дыхательная недостаточность	Возраст
Повреждение спинного мозга	Гормональная терапия	Лапароскопическая хирургия
	Рак	Ожирение (индекс массы тела более 40 кг/м ²)
	Инсульт	Варикозное расширение вен
	Беременность/послеродовой период	Беременность/дородовой период
	Предыдущая венозная тромбоэмболия	
	Тромбофилия	

Табл.1. Факторы риска ВТЭ (сильные, промежуточные и слабые).

Основные отличия тромбоза и эмболии.

Основные параметры отличия тромбоза и эмболии представлена в таблице 2.

Параметр сравнения	Тромбоз	Эмболия
Значение	Тромб - это сгусток крови, образующийся внутри системы кровообращения, который может препятствовать кровотоку. Тромбоз - это образование тромба в кровеносном сосуде, что приводит к блокированию кровотока. Тромбоз относится к образованию тромбов в областях, где тромбы не нужны с медицинской точки зрения.	Эмбол - это сгусток крови, жировые отложения, пузырьки воздуха и др., которые переносятся кровотоком до тех пор, пока не оседают в кровеносном сосуде. Эмболия - это когда сгусток крови (полный или его часть) отделяется от своего места, что приводит к закупорке другой части тела. Эмболия, в основном, относится к заблокированному кровеносному сосуду.
Образование	Сгусток крови, который образуется в системе кровообращения.	Сгусток крови, перемещающийся по кровеносным сосудам. При эмболии сгусток проходит по кровеносным сосудам, прежде чем достигнет сосуда меньшего размера.

Кровоток	При тромбозе кровоток снижен.	При эмболии кровоток полностью перекрывается.
Размер	Тромбоз имеет большой размер.	Эмболия меньше, так как это часть тромбоза.
Причины	Всегда вызывается компонентами крови, такими как тромбоциты, фибрин и клеточные элементы.	Эмболия в основном вызывается тромбозом (90% происходят из-за тромба). Другими причинами могут быть воздух, инфекционные частицы и др.
Масса	При тромбозе масса неподвижна.	При эмболии масса свободно плавает.
Типы	Артериальный и венозный тромбозы, тромбоз глубоких вен. Артериальный тромбоз может вызвать нестабильную стенокардию, ишемию периферических артерий конечностей, ишемический инсульт и сердечный приступ. Венозный тромбоз приводит к отеку, болезненности в голени, покраснению кожи в задней части ноги, а также ощущению тепла в коже.	В зависимости от локализации может наблюдаться несколько типов эмболии. Это тромбоэмболия легочной артерии, головного мозга и сетчатки. Легочная эмболия - это закупорка легочной артерии эмболом ТГВ. Эмболия головного мозга может вызвать ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку в головном мозге. Эмболия сетчатки возникает из-за закупорки артерий сетчатки глаза.
Симптомы	Затрудняет движение крови по кровеносным сосудам, вызывая тромбоз. Закупорка кровеносных сосудов тромбом может вызвать боль, покраснение, отек, нестабильную стенокардию, ишемию периферических артерий конечностей, ишемический инсульт и сердечный приступ.	Эмболии в кровеносных сосудах головного мозга, сердца или легких могут быть фатальными. Закупорка кровеносного сосуда эмболом может вызвать кашель, одышку, чрезмерное потоотделение, нерегулярное сердцебиение и боль в груди.

Табл.2. Основные параметры сравнения между тромбозом и эмболией.

Тромбоэмболия и заболевание COVID-19.

Заболевание COVID-19 остается глобальной пандемией с 2019 года с растущими показателями смертности и заболеваемости. Количество выявленных инфицированных вирусом SARS-CoV-2 в мире по данным американского университета Джонса Хопкинса на середину января 2022 года составило **335 424 530** человек. При этом зафиксировано **5 573 790** летальных исходов (23).

В начале пандемии COVID-19 пациенты с заболеванием COVID-19 (особенно в отделении интенсивной терапии) имели увеличение времени свертывания крови или тромбоз. Это проявлялось в виде ТГВ или ТЭЛА. Помимо венозных тромбов, также было обнаружено, что у пациентов с COVID-19 отмечается тромбоз артерий головного мозга, вызывающий инсульт и образование тромбов в кровеносных сосудах, которые питают сердечную

мышцу. Тромбоэмболические осложнения (ТГВ, ТЭЛА, тромбоз подкожных вен) в период пандемии COVID-19 приобрели особую актуальность не только как одни из ключевых факторов тяжелого течения и неблагоприятного прогноза у заболевших, но и как новый фактор риска ВТЭ после выздоровления. ВТЭ являются наиболее частым осложнением COVID-ассоциированной коагулопатии (24-27).

Механизмы развития гиперкоагуляции при COVID-19.

Выделяют два основных фенотипа пациентов с тромботическими осложнениями при COVID-19:

1. Пациенты с «обычной» ВТЭ;
2. Пациенты с легочным микротромбозом, который может быть результатом локальной гиперкоагуляции. Механизмы, лежащие в основе коагулопатии, индуцированной COVID-19, могут отличаться от тех, которые наблюдаются у пациентов с острым ДВС-синдромом и сепсисом (Табл.3).

Лабораторные или клинические данные	Коагулопатия при COVID-19	Острый ДВС	Сепсис-индуцированная коагулопатия
Кол-во тромбоцитов	↔	↓↓↓	↓↓
АЧТВ (отношение)	↔	↑↑↑	↑
ПВ (отношение)	↔	↑↑↑	↑↑
Фибриноген (концентрация)	↑↑↑	↓↓↓	↓↓
Д-димер (концентрация)	↑↑↑	↑↑	↑↑
Эпизоды кровоточивости	Очень редко	Распространены, часто серьезные	Редко
Эпизоды микротромбозов	Очень распространены, особенно в микроциркуляторном тракте легких	Распространены в начальной фазе до коагулопатии потребления	Распространены, приводят к гипоксии и органной недостаточности
Поражение органов	Обычно поражаются только легкие	Полиорганная недостаточность	Полиорганная недостаточность

Табл.3. Различия в лабораторных и клинических данных у пациентов с COVID-19, острым ДВС-синдромом и сепсисом.

Прямые и косвенные патологические последствия COVID-19, такие как тяжелая гипоксия, ранее существовавшие сопутствующие заболевания и связанная с ними органная дисфункция предрасполагают к нарушениям гемостаза (28):

1. Гипоксия (увеличение вязкости крови).
2. Эндотелиальная дисфункция (повышение уровня фактора фон Виллебранда, активация Толл-подобных рецепторов, тканевого фактора, комплемента, высвобождение цитокинов).
3. «Цитокиновый шторм» вызывает активацию свертывания крови, повышая риск внутрисосудистого микротромбоза и вторичной коагулопатии, способствующих возникновению тромбоэмболий (рис.2).



Рис.2. Схематическое представление возможных патофизиологических механизмов, лежащих в основе нарушения гемостаза у пациентов с COVID-19.

Существует несколько механизмов, с помощью которых вирус SARS CoV-2 может способствовать тромбозу микро- и макрососудов, включая цитокиновый шторм с активацией лейкоцитов, эндотелия и тромбоцитов. В результате этого происходит активация тканевого фактора, образование тромбина и фибрина, нарушение коагуляции с дисбалансом PAI-1, ингибитора пути тканевого фактора и активированного протеина С, которые стимулируют образование фибрина и ограничивают фибринолиз (рис. 3) (29).

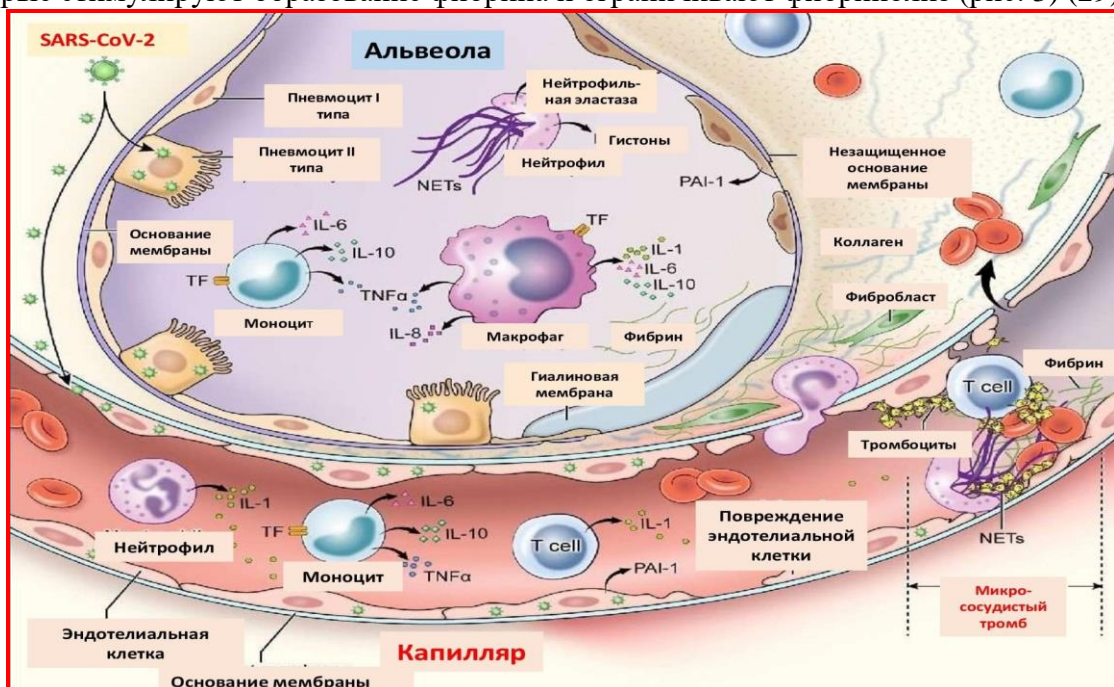


Рис. 3. Механизмы коагулопатии и иммунной активации при COVID-19.

Выводы.

Сходства между тромбом и эмболом.

1. Относятся к сгусткам крови.
2. Возникают внутри кровеносной системы.
3. Могут блокировать просвет кровеносных сосудов.

Основные различия между тромбозом и эмболией следующие:

1. При тромбозе тромб образуется в кровеносном сосуде, который блокирует кровоток. С другой стороны, при эмболии либо весь сгусток крови, либо его часть отделяется от своего фактического места, что приводит к закупорке другой части тела.
2. Тромбоз длится несколько дней, в то время как эмболия длится несколько минут.
3. Симптомы тромбоза менее серьезны и менее драматичны, в отличие от эмболии.
4. При тромбозе кровоток уменьшается, тогда как при эмболии кровоток полностью прекращается.
5. Тромбоз больше по размеру по сравнению с эмболией.
6. При тромбозе тромб образуется внутри системы кровообращения, в то время как при эмболии сгусток крови проходит по кровеносным сосудам.

Заболевание COVID-19 сопровождается серьезными нарушениями свертывания крови, которые реализуются тромботическими эпизодами в разных отделах сосудистого русла. Тромботические осложнения при COVID-19 включают ВТЭ, микроваскулярные тромбозы. Потенциальный механизм заключается в повреждении эндотелия, гиперкоагуляции и воспалении. Тяжелое течение COVID-19 существенно увеличивает риск тромбозов по сравнению с другой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992;232(2):155-60.
2. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med.* 1992;152(8):1660-4.
3. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: 'the study of men born in 1913'. *Arch Intern Med* 1997;157:1665-70.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
5. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
6. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692-9.
7. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692-9.
8. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism - a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159:445-53.
9. AHA. American Heart Association. Venous Thromboembolism - Statistics. Statistical Fact Sheet, 2004. Available at: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1136823273598VenousThromb06.pdf>. 2004.
10. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151(5):933-8.

11. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86(1):452-63.
12. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(1):23-9.
13. Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, Lensing AW, Prins MH, Villalta S, et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *Bmj* 2004;329(7464):484-5.
14. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006;4(4):734-42.
15. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schonauer V, Schneider B, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164(1):92-6.
16. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006;114(2):e28-32.
17. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006;114(3):e42-7.
18. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2000;75(12):1249-56.
19. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125(1):1-7.
20. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):761-8.
21. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.
22. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 suppl 1):I10.
23. Данные сайта <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
24. The COVID-19 Sub-Committee of the American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients. 2020 [cited 2020 29.05]. Available at: <https://www.veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-WhitePaper-04-17-2020-FINAL-1.pdf>.
25. Klok F. A., Kruip M. J. H. A., van der Meer N. J. M., Arbous M. S., Gommers D. A. M. P. J., Kant K. M., Kaptein F. H. J., van Paassen J., Stals M. A. M., Huisman M. V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191:145-47. DIO: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
26. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (6): 1421-24. DIO: 10.1111/jth.14830.
27. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *MDPI AG*; 2020 Apr 19; Available from: <http://dx.doi.org/10.20944/preprints202004.0345.v1>.
28. Sakr Y. et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review, *Ann Intensive Care*. 2020 Sep 16; 10: 124.
29. M.E. Colling, Y. Kanthi. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020 Jun 19 : 1358863X20932640.