



Тромбоэмболия легочной артерии у пациента с вирусной пневмонией: если не COVID-19, то грипп H1N1: на примере двух клинических случаев

Кононов С. К.^{1,2}, Соловьёв О. В.^{1,2}, Метелев И. С.^{1,2}, Назаров Д. Е.^{1,2}, Пшеничникова А. В.¹, Хомяков Д. А.¹

В статье представлены два клинических случая развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с вирусными пневмониями. В одном случае — у пациента после перенесенной новой коронавирусной инфекции, во втором случае — у пациента с гриппом. Сравнительный анализ особенностей развития ТЭЛА у двух пациентов согласуется с литературными данными и подтверждает различия в предикторах развития тромбоэмболии и разную клиническую картину. ТЭЛА становится все более актуальной нозологией для врачей кардиологов. Подчеркивается важность понимания факторов риска ТЭЛА, особенностей клинической картины у пациентов с вирусными пневмониями в текущей эпидемиологической обстановке присутствия как новой коронавирусной инфекции, так и сезонных возбудителей, в т.ч. вируса гриппа.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, грипп, легочная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

¹КОГКБУЗ Центр кардиологии и неврологии, Киров; ²ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия.

Кононов С. К.* — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7007-584X, Соловьёв О. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2590-9283, Метелев И. С. — к.м.н., врач кардиолог, врач функциональной диагностики, доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-2712-8162, Назаров Д. Е. — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, доцент кафедры госпитальной хирургии, ORCID: нет, Пшеничникова А. В. — врач функциональной диагностики, ORCID: нет, Хомяков Д. А. — врач кардиолог, врач функциональной диагностики, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): skkononov@yandex.ru

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭ — венозные тромбоэмболии, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, КТ — компьютерная томография, КЩС — кислотно-щелочная среда, ЛЭ — легочная эмболия, МНО — международное нормализованное отношение, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2 — коронавирус 2 типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, PESI — Pulmonary Embolism Severity Index, sPESI — Simplified PESI.

Рукопись получена 06.03.2024

Рецензия получена 22.05.2024

Принята к публикации 05.08.2024



Для цитирования: Кононов С. К., Соловьёв О. В., Метелев И. С., Назаров Д. Е., Пшеничникова А. В., Хомяков Д. А. Тромбоэмболия легочной артерии у пациента с вирусной пневмонией: если не COVID-19, то грипп H1N1: на примере двух клинических случаев. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3S):5821. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5821. EDN XJIBUV

Pulmonary embolism in a patient with viral pneumonia: COVID-19 or H1N1 influenza: two case reports

Kononov S. K.^{1,2}, Solovyov O. V.^{1,2}, Metelev I. S.^{1,2}, Nazarov D. E.^{1,2}, Pshenichnikova A. V.¹, Khomyakov D. A.¹

The article presents two case reports of pulmonary embolism in patients with viral pneumonia. In one case, in a coronavirus disease 2019 (COVID-19) survivor, while in the second case — in a patient with influenza. A comparative analysis of thromboembolism characteristics in two patients is consistent with the literature data and confirms the differences in its predictors and the different clinical picture. Pulmonary embolism is becoming an increasingly relevant disease for cardiologists. The importance of understanding the risk factors for pulmonary embolism and clinical picture aspects in patients with viral pneumonia in the current epidemiological situation with both a COVID-19 and seasonal pathogens, including the influenza virus, is emphasized.

Keywords: pulmonary embolism, coronavirus disease 2019, COVID-19, influenza, pulmonary hypertension.

Relationships and Activities: none.

¹Center for Cardiology and Neurology, Kirov; ²Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

Kononov S. K.* ORCID: 0000-0001-7007-584X, Solovyov O. V. ORCID: 0000-0002-2590-9283, Metelev I. S. ORCID: 0000-0003-2712-8162, Nazarov D. E. ORCID: none, Pshenichnikova A. V. ORCID: none, Khomyakov D. A. ORCID: none.

*Corresponding author: skkononov@yandex.ru

Received: 06.03.2024 Revision Received: 22.05.2024 Accepted: 05.08.2024

For citation: Kononov S. K., Solovyov O. V., Metelev I. S., Nazarov D. E., Pshenichnikova A. V., Khomyakov D. A. Pulmonary embolism in a patient with viral pneumonia: COVID-19 or H1N1 influenza: two case reports. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3S):5821. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5821. EDN XJIBUV

В 2023г официально завершилась пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Наблюдается снижение заболеваемости и вытеснение вируса COVID-19 сезонными возбудителями вирусных инфекций, гриппом. Вирусные пневмонии ассоци-

ированы с повышенным риском развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Актуальным становится изучение отдаленных последствий перенесенной COVID-19 и ее осложнений.

Ключевые моменты

- Пациенты с среднетяжелым течением COVID-19 имеют повышенный риск развития тромбоэмболии легочной артерии.
- Тяжелое течение гриппа H1N1 также ассоциировано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений.
- Существуют особенности в факторах риска, клинической картине ТЭЛА и прогнозе у пациентов с вирусными пневмониями различного генеза.
- Мы резюмировали проанализированные литературные данные, это будет полезно в практической работе врачей всех специальностей, особенно кардиологов

Key messages

- Patients with moderate COVID-19 are at increased risk of pulmonary embolism.
- Severe course of H1N1 influenza is also associated with an increased thromboembolism risk.
- There are features in risk factors, clinical performance of pulmonary embolism and prognosis in patients with viral pneumonia of various origins.
- We have summarized the analyzed literature data; this will be useful in practice for doctors of all specialties, especially cardiologists.

Риск ВТЭ при пневмониях, связанных с COVID-19, другими сезонными вирусными пневмониями и гриппом H1N1 может значительно различаться. На риск влияет тяжесть инфекции и связанная с ней госпитализация. У пациентов с пневмониями необходима оценка факторов риска ВТЭ. Это было актуальным и в допандемийный период [1].

Частота ВТЭ при COVID-19 в период пандемии в среднем регистрировалась на уровне 20% у среднетяжелых больных [2, 3]. При гриппе у пациентов в отделениях интенсивной терапии ВТЭ ранее наблюдались с частотой 9% [4]. При штамме H1N1, при респираторном дистресс синдроме риск выше, частота осложнений ВТЭ может достигать 29,2% [4, 5].

Данные по частоте развития тромбоэмболий противоречивы у амбулаторных и стационарных больных. Выявление COVID-19 у амбулаторных пациентов может не сопровождаться повышением риска ВТЭ [6]. В большом сетевом анализе с участием 909463 пациентов с COVID-19 в период с сентября 2020г по июль 2021г было показано, что частота ВТЭ среди амбулаторных пациентов составляет 0,2-0,8%, а стационарных 4,5% [7].

В ранний период пандемии большая группа исследователей в Испании провела анализ особенностей ВТЭ при COVID-19 [8]. Результаты демонстрируют частоту выявления ТЭЛА среди пациентов неотложных отделений в 10,91 выше в сравнении с допандемийным периодом [9].

Тяжесть инфекции остается сильным независимым предиктором развития тромботических осложнений даже при новых штаммах COVID-19 [10].

Понимание различий в факторах риска, предикторах, особенностях клинической картины ТЭЛА, ассоциированной с COVID-19 и другими инфекциями и прежде всего гриппом является актуальным, требующим дополнительного внимания врачей.

Клинический случай 1

Клиническая характеристика пациента. Пациент, женщина, 48 лет, без анамнеза хронических заболеваний, аллергий, вредных привычек, от коронавирусной инфекции не вакцинирована. Заболела остро в конце августа 2020г — появился кашель, озноб, лихорадка до 37,5° С. Обратилась за медицинской помощью, по данным рентгенографии выявлена двусторонняя интерстициальная пневмония с высокой вероятностью COVID-19. Диагностирована COVID-19. Диагноз подтвержден иммунологически (мазок из зева и носа на SARS-COV-2 с проведением теста полимеразной цепной реакции (ПЦР), дополнительно проводилось определение в крови антител к SARS-COV-2). Пациентка госпитализирована в специализированное отделение для лечения пациентов с COVID-19. Получала терапию цефтриаксоном 2 г/сут., левофлоксацином 1000 мг/сут., дексаметазоном 8 мг/сут., умифеновиром 800 мг/сут., нефракционированным гепарином 10000 ЕД/сут. (данные по лабораторному контролю активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) недоступны).

На 9 сут. состояние пациентки тяжелое, сохранялся кашель, выраженная одышка в покое. Выполнена компьютерная томография (КТ) легких с контрастированием. Выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония объемом поражения 75%, признаки ТЭЛА сегментарных ветвей правой легочной артерии. Продолжена терапия, в т.ч. лечебные дозы гепарина.

На 12 сут. мазок из зева и носа на SARS-COV-2 — "отрицательный". Принято решение о переводе в кардиологическое отделение.

При поступлении в кардиологическое отделение жалобы на одышку в покое, малопродуктивный кашель. Общее состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение активное. Индекс массы тела 35,1 кг/м². Кожные покровы бледные. При аускультации легких

Таблица 1

Трансторакальная ЭхоКГ через 1 и 3 года

Показатель	Значение через 1 год	Значение через 3 года	Норма
Ствол легочной артерии	19	23	≤25 мм
Правый желудочек (4к)	32	37	≤42 мм
Площадь правого предсердия	14	14	≤18 см ²
Индекс объема левого предсердия	15	23	≤34 мл/м ²
Конечно-диастолический размер левого желудочка	44	43	≤55 мм
Индекс массы миокарда левого желудочка	57,27	62,52	≤95 г/м ²
Фракция выброса левого желудочка	71	54	≥55%
Скорость трикуспидальной регургитации	1,4	2,1	≤2,8 м/сек
Среднее давление в легочной артерии	9,5		≤20 мм рт.ст.
Систолическое давления в легочной артерии		21	≤30 мм рт.ст.
Экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана	21	23	>16 мм
Время ускорения кровотока в правом желудочке	108	115	>105 мсек
Фракционное изменение площади правого желудочка	37	42	32-60%
Нижняя полая вена, коллабирование	>50%	18, >50%	≤25 мм, >50%

дыхание ослабленное везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 16 в мин. Сатурация крови 96%. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 62 в мин. Артериальное давление 120/70 мм рт.ст. Печень по краю реберной дуги, периферических отеков нет. PESI 48 баллов (возраст 48 лет + 0 баллов за дополнительные критерии) — риск низкий, sPESI 0 баллов (риск низкий). На электрокардиограмме (ЭКГ) — синусный ритм с ЧСС 66 в мин, электрическая ось сердца горизонтальная. Минимальные реполяризационные изменения. Продолжена терапия цефтриаксоном 2 г/сут., нефракционированным гепарином до 1500 ЕД/ч внутривенно капельно, назначен варфарин 5 мг/сут. (назначение варфарина и нефракционированного гепарина отражает рутинную практику на момент заболевания пациента, данные по не витамин К-зависимым пероральным антикоагулянтам у пациентов с COVID-19 на тот момент были недостаточны). Также назначался ацетилцистеин 600 мг/сут., омепразол 20 мг/сут. Выполнена эхокардиография (ЭхоКГ). Данных за перегрузку правых отделов не выявлено (подробный протокол исследования недоступен). По данным ультразвукового исследования вен нижних конечностей нарушения проходимости в поверхностных и глубоких венах не выявлено.

На 20 сут. состояние пациентки с положительной динамикой — одышка, кашель уменьшились. По данным КТ легких положительная динамика — картина вирусной пневмонии в стадии обратного развития.

На 23 сут. пациентка выписана из стационара с диагнозом: Тромбоэмболия сегментарных ветвей низкого риска. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Реконвалесцент COVID-19. Терапия при выписке варфарин 2,5 мг в сут. ежедневно под контролем международного нормализованного отношения (МНО).

Через 1 год у пациентки одышка только при значительной физической нагрузке. Дистанция 440 м по данным теста 6-минутной ходьбы. Нормальный уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида 21,2 пг/мл (N<125 пг/мл). По данным ЭхоКГ патологических изменений не выявлено (табл. 1). По данным КТ с контрастированием (проводилось планово при динамическом обследовании после перенесенной тромбоэмболии) — нарушений кровотока не выявлено. Пациентка консультирована гематологом, при обследовании выявлены мутации, предрасполагающие к тромбообразованию: ITGA2 гомозигота, PAI-1 гетерозигота. Пациентка продолжила прием антикоагулянта. В связи с трудностями контроля МНО варфарин отменен, назначена терапия апиксабаном 5 мг дважды в сут. В связи с отсутствием повторных тромбоэмболических событий в течение 12 мес. доза апиксана снижена до 2,5 мг дважды в сут.

Через 3 года наблюдается незначительная одышка (1 балл по шкале Борга), Дистанция 438 м по данным теста 6-минутной ходьбы. По данным ЭхоКГ патологические изменения отсутствуют (табл. 1). С учетом недостаточных научных данных об отдаленном прогнозе, риске повторных событий у пациентов с перенесенной ТЭЛА и COVID-19, с пациенткой обсуждено и принято решение о продолжении терапии апиксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. Рекомендовано наблюдение и повторное обсуждение вопроса о продолжении продленной антикоагулянтной терапии при отсутствии повторных тромбоэмболических событий.

Лабораторные данные. При переводе в кардиологический стационар — минимальные воспалительные изменения, лимфопения, тромбоцитопения: лейкоциты крови — $10,06 \times 10^9/\text{л}$ (N: 4,37-9,68), нейтрофилы 71,6% (N: 42,5-73,2), лимфоциты 14,8% (N: 18,2-47,4), гемоглобин 129 г/л (N: 106-135), тромбоциты

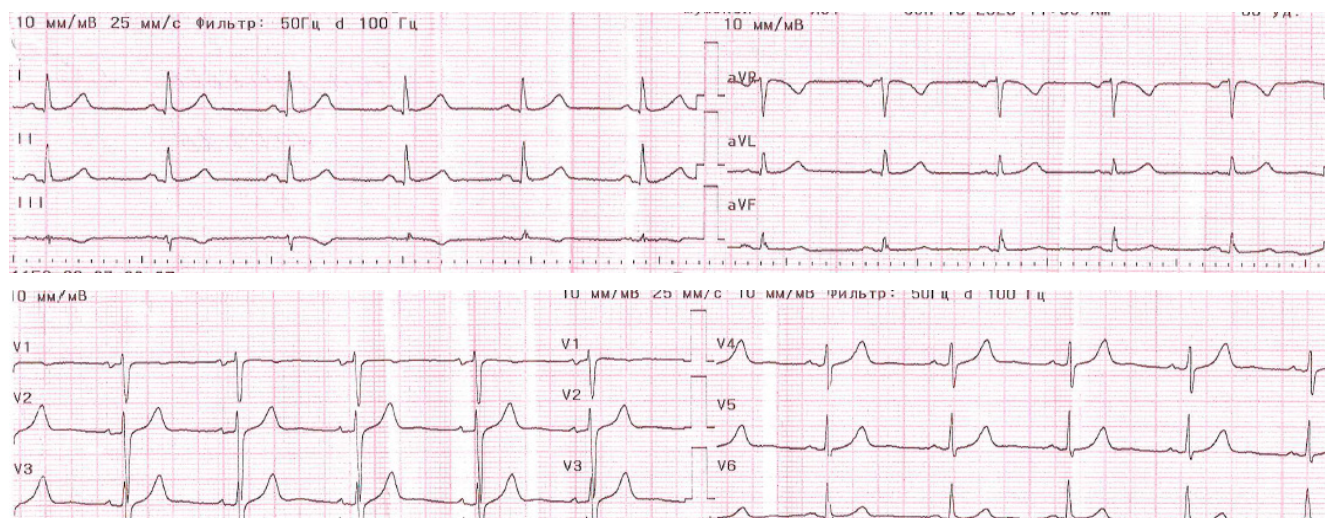


Рис. 1. ЭКГ.

Примечание: демонстрируется отсутствие признаков перегрузки правых отделов сердца.

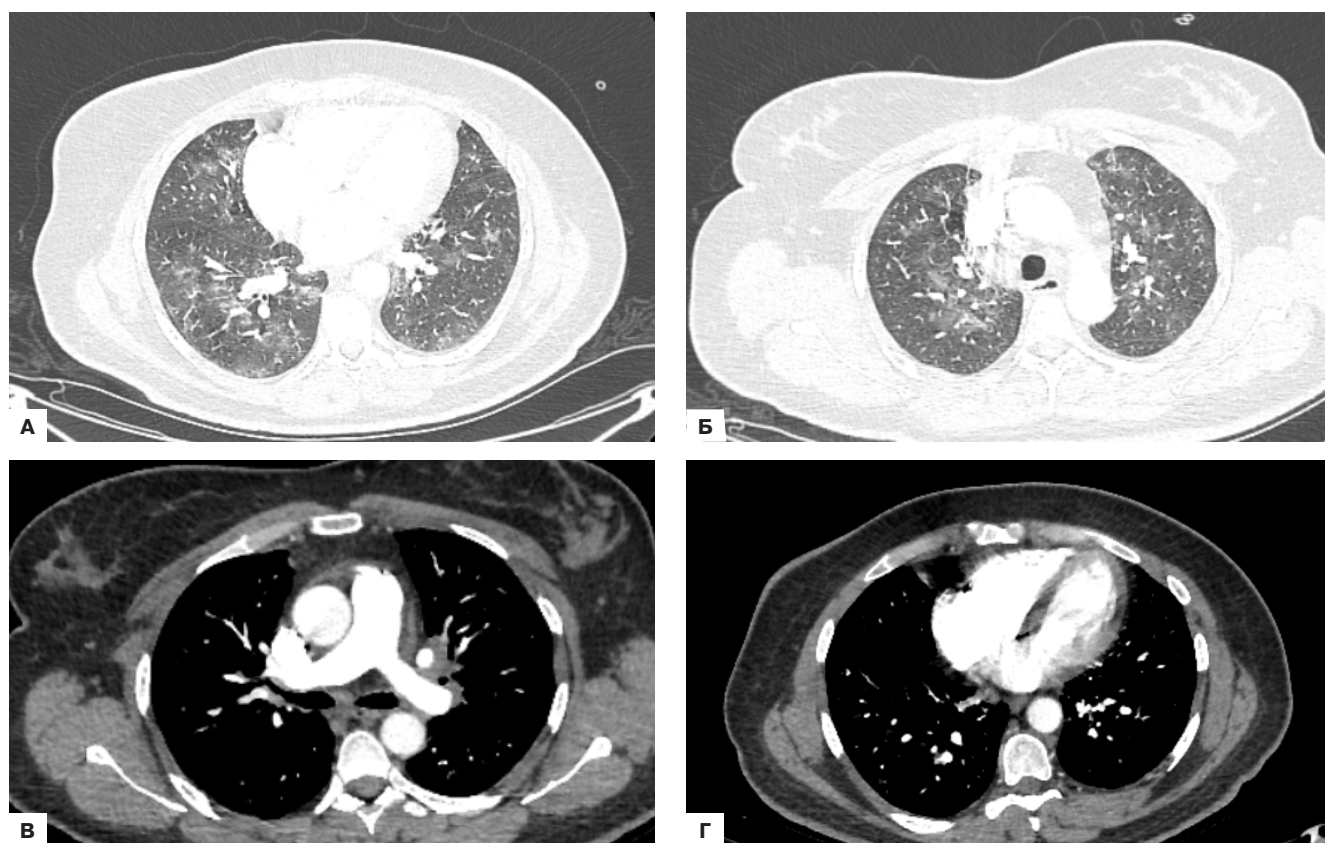


Рис. 2. КТ легких с контрастированием.

Примечание: демонстрируются признаки двусторонней интерстициальной пневмонии с объемом поражения до 75% (А, Б). Отсутствуют тромботические изменения в крупных ветвях легочной артерии (В). Присутствуют признаки сегментарного и субсегментарного тромботического поражения правой нижнедолевой легочной артерии (Г).

$142 \times 10^9/\text{л}$ (N локальной лаборатории: 186-353; N (по Всемирной организации здравоохранения): 150-400), тропонин Т 0,008 нг/мл (N: 0-0,014), Д-димер 640 мкгFEU/мл (N<500), холестерин липопротеинов

низкой плотности 4,92 ммоль/л (N: 0,01-2,59), билирубин общий 16 мкмоль/л (N: 5-21), АЧТВ 105,3 сек (N: 28,6-38,2), МНО 1,54 (N: 0,8-1,2), креатинин 77 мкмоль/л (N: 44-80), скорость клубочковой филь-

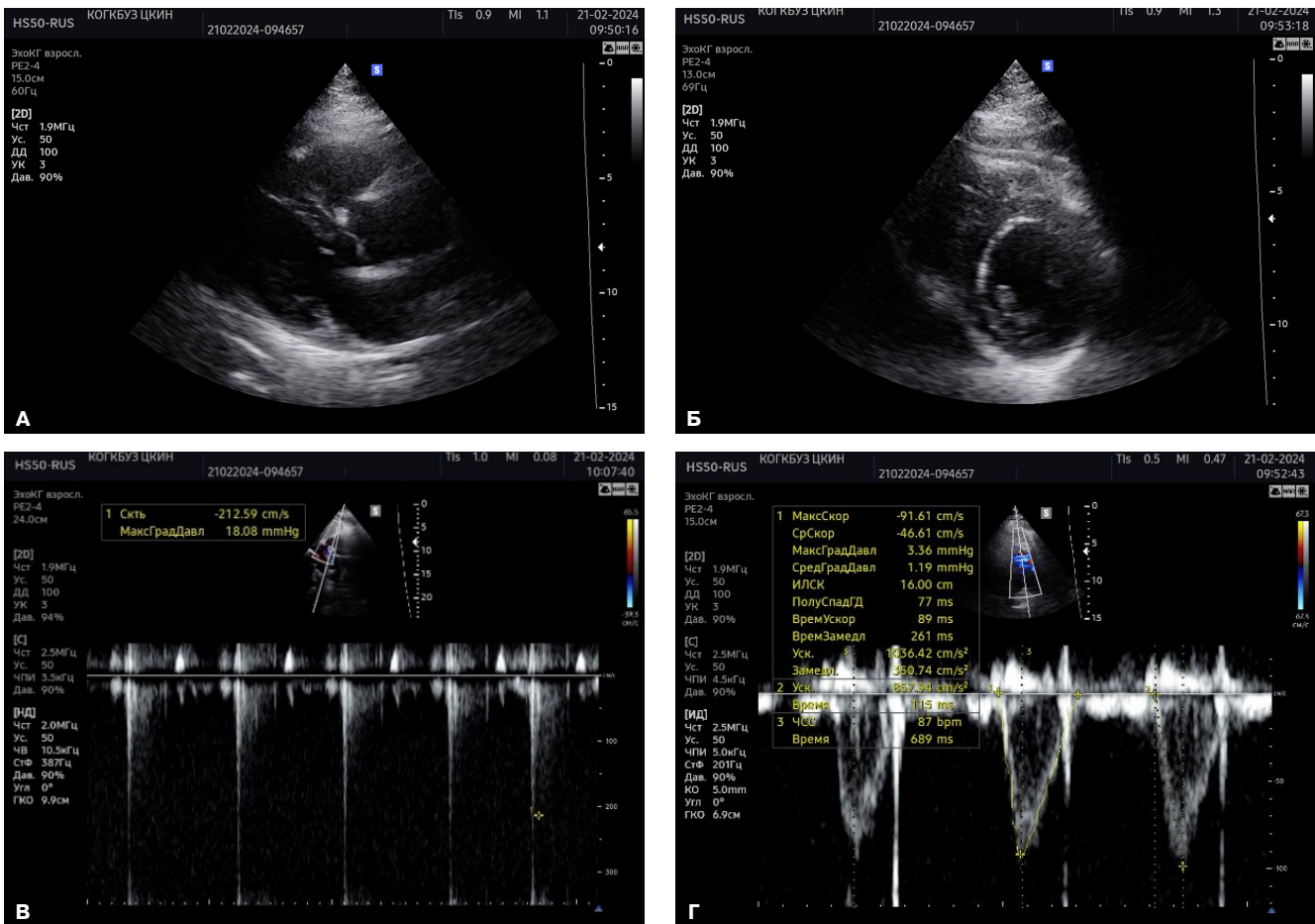


Рис. 3. Трансторакальная ЭхоКГ через 3 года.

Примечание: демонстрируется отсутствие увеличения размеров правого желудочка (А, Б), отсутствие значимых структурно-функциональных изменений, низкая вероятность легочной гипертензии (В, Г).

трации (СКФ) (EPI) 82 мл/мин (N: 90-140), глюкоза 5,3 ммоль/л (N: 4,1-5,9).

При выписке — положительная динамика показателей: лейкоциты крови — $8,6 \times 10^9/\text{л}$ (N: 4,37-9,68), нейтрофилы 70% (N: 42,5-73,2), лимфоциты 14% (N: 18,2-47,4), тромбоциты $162 \times 10^9/\text{л}$ (N локальной лаборатории: 186-353; N (по Всемирной организации здравоохранения): 150-400), МНО при выписке 2,8.

Инструментальные данные. При переводе в кардиологическое отделение на ЭКГ синусный ритм с ЧСС 66 уд./мин, электрическая ось сердца горизонтальная, минимальные реполяризационные изменения (рис. 1).

При проведении КТ-ангиографии легких выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии объемом поражения до 75%, признаки тромбоэмболии сегментарных ветвей правой нижней доли легочной артерии (рис. 2).

По данным ЭхоКГ в динамике через 1 год и 3 года отсутствуют признаки структурно-функциональных нарушений (табл. 1, рис. 3).

Клинический случай 2

Клиническая характеристика пациента. Пациент, мужчина, 36 лет, без анамнеза хронических заболеваний, аллергий, вредных привычек, от гриппа не вакцинирован. Заболел остро в конце декабря 2022г — появился озноб, головная боль, боль в мышцах, лихорадка до $38,7^\circ\text{C}$. Самостоятельно начал принимать ингавирин, нестероидные противовоспалительные препараты. На следующий день осмотрен терапевтом по месту жительства, продолжено амбулаторное лечение (данных по изменению терапии нет).

На 5 сут. состояние с отрицательной динамикой, появился приступообразный сухой кашель, одышка при небольшой физической нагрузке, сохранялась фебрильная лихорадка. Повторно осмотрен терапевтом, выполнена рентгенография органов грудной клетки, выявлена двусторонняя пневмония. Экспресс тест на SARS-COV-2 — "отрицательный", экспресс тест на грипп А — "положительный". Пациент госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом "Грипп А. Внебольничная вирусная двусторонняя

нижнедолевая пневмония, средней степени тяжести". Проводилось лабораторное обследование, в т.ч. посев мокроты. Назначена терапия: осельтамивиром 75 мг 2 раза/сут., левофлоксацин 500 мг внутривенно 2 раза/сут., дезинтоксикационная терапия.

На 7 сут. общее состояние пациента средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Индекс массы тела 22,2 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски, без экзантем. Температура тела 36,2° С. Сатурация крови пульсоксиметром 97%. Дыхание в легких жесткое, хрипы в нижних отделах легких. Частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушивались. Левая нижняя конечность отечная, цианотичная, болезненная при пальпации. Пациент консультирован хирургом, заподозрен острый бедренный венозный тромбоз. Данных по антикоагулянтной терапии нет. Дополнительно выполнен ПЦР тест на РНК вируса гриппа А и В — результат в динамике "отрицательный". Принято решение о переводе пациента из инфекционного стационара для лечения тромбоза.

Во время транспортировки пациента бригадой скорой помощи резкое ухудшение состояния, появление акроцианоза верхней половины тела, снижение артериального давления, потеря сознания. Пациент доставлен в реанимационное отделение Центра кардиологии и неврологии.

При поступлении общее состояние крайне тяжелое. Сознание — кома. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ). При аускультации легких дыхание ослабленное везикулярное, рассеянные сухие хрипы, частота дыхания 22 в мин. Сатурация крови 88%. Тоны сердца глухие, аритмичные, ЧСС 128 уд./мин. Артериальное давление на инотропной поддержке 80/60 мм рт.ст. Отек левой голени. На ЭКГ — фибрилляция предсердий, признаки перегрузки правых отделов сердца. Выполнена КТ легких с контрастированием, выявлена массивная ТЭЛА, двусторонняя полисегментарная пневмония. Принято решение о проведении системного тромболизиса алтеплазой 100 мг. Также проводилась терапия гепарином 1000 ЕД/ч внутривенно, левофлоксацин 500 мг внутривенно 2 раза/сут., цефтазидим 2 г 3 раза/сут. внутривенно, адреналин 2 мкг/кг/мин, омепразол 40 мг внутривенно.

На 8-9 сут. с момента начала заболевания состояние пациента тяжелое с некоторой положительной динамикой. Стабилизация гемодинамики, адреналин отменен, артериальное давление 110/70-135/75 мм рт.ст. Диурез достаточный. На ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 110 уд./мин, признак Kosuge. Продолжена аппаратная ИВЛ, сатурация крови 94-99%. Сознание — заторможен, реагирует на раздражители, пытается выполнять простые команды. Сохранялась фебрильная лихорадка до 40° С. В анализах показатели гемоглобина без значимой динамики. Некоторая положительная

динамика в уровне тромбоцитов. Признаков кровотечения нет. Принято решение о проведении антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином, назначен варфарин 2,5 мг в сут. (планировался перевод на продленную терапию варфарином). Изменение ранее назначенной эмпирически антибактериальной терапии не проведено. Планировался повторный посев мокроты, далее коррекция.

На 10 сут. у пациента геморрагический синдром сначала в виде появления подкожных гематом, далее кровотечение из глотки и вероятно верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Принято решение о приостановке терапии антикоагулянтами, проведена заместительная терапия свежемороженой плазмой и эритроцитной массой. Далее после стабилизации гемостаза проведена коррекция антикоагулянтной терапии, назначен фондапаринукс 7,5 мг в сут.

На 11 сут. состояние пациента тяжелое с отрицательной динамикой — прогрессирование дыхательной недостаточности, развитие полиорганной недостаточности.

На 12 сут. несмотря на проводимую терапию у пациента остановка дыхания, кровообращения, реанимационные мероприятия без эффекта.

Труп пациента направлен на патологоанатомическое исследование с диагнозом: Основное заболевание по типу конкурирующих: 1. Острый венозный бедренный тромбоз. 2. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени. Реконвалесцент по гриппу А. Осложнения: ТЭЛА. Острая легочно-сердечная недостаточность. Тромбоцитопения. Желудочно-кишечное кровотечение вероятно из глотки и верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Сопутствующий: Фибрилляция предсердий, впервые выявленная со спонтанным восстановлением синусного ритма. EHRA IV.

По результатам исследования выявлено совпадение диагноза, выдано медицинское свидетельство о смерти с диагнозом: I. а) Острая респираторная недостаточность; б) Абсцесс лёгкого с пневмонией (J85.1) II. Тромбоз и эмболия других уточненных вен (I82.8).

Лабораторные данные. 5 сут.: Экспресс тест на SARS-COV-2 — "отрицательный", Экспресс тест на грипп А — "положительный".

5 сут. (инфекционное отделение) — определялись воспалительные изменения в лабораторных показателях: лейкоциты крови — $13,9 \times 10^9/\text{л}$ (N: 4-9), гемоглобин — 144 г/л (N: 126-172), тромбоциты $114 \times 10^9/\text{л}$ (N: 180-320), С-реактивный протеин — 305 мг/л (N: 0-1), креатинин 106 мкмоль/л (N: 62-124), СКФ (EPI) 80 мл/мин (N: 90-140), глюкоза 8,25 ммоль/л (N: 3,9-6,1), фибриноген 7,26 г/л (N: 2-4). В общем анализе мокроты большое количество лейкоцитов, в остальном без особенностей. Бактериологическое исследование мокроты — не информативно.

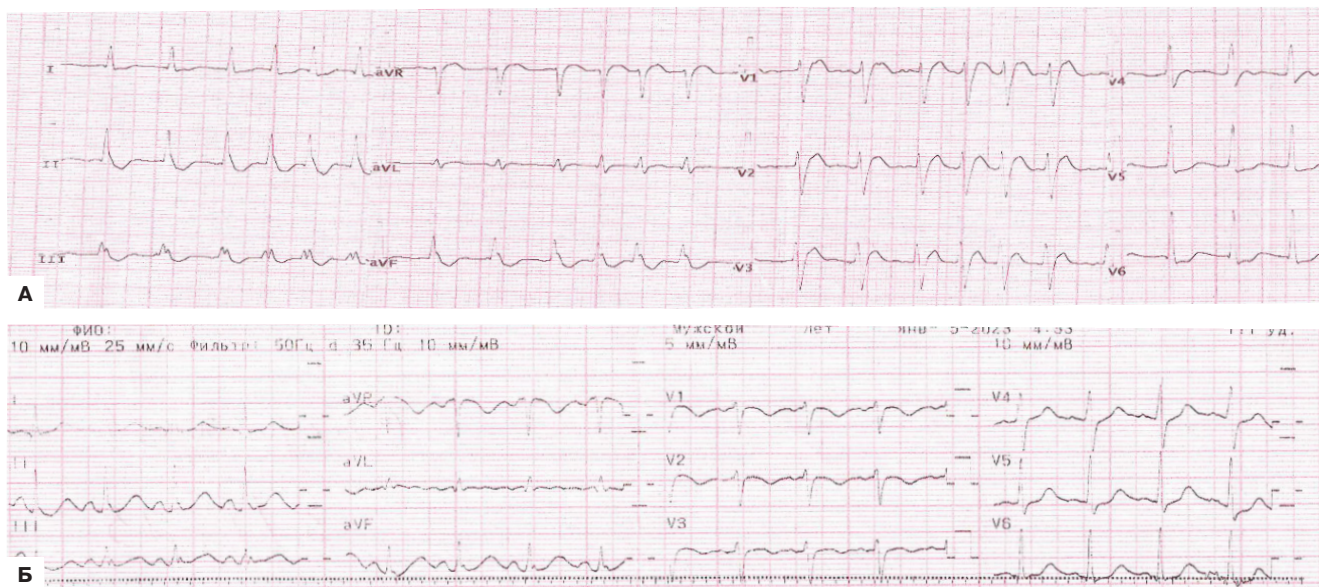


Рис. 4. ЭКГ.

Примечание: демонстрируется наличие фибрилляции предсердий (А) и далее синусной тахикардии (Б) с признаками перегрузки правых отделов сердца (инверсия зубцов Т в правых грудных отведениях).

6 сут. (инфекционное отделение): лейкоциты крови — $9,8 \times 10^9/\text{л}$ (N: 4-9), гемоглобин — 137 г/л (N: 126-172), тромбоциты $95 \times 10^9/\text{л}$ (N: 180-320), С-реактивный протеин — 217,2 мг/л (N: 0-1), креатинин 76,5 мкмоль/л (N: 62-124), СКФ (EPI) 115 мл/мин (N: 90-140), глюкоза 6,13 ммоль/л (N: 3,9-6,1), ферритин 840,7 нг/мл (N: 20-300), МНО 1,44 (N: 0,8-1,2), АЧТВ 37,7 сек (N: 28,6-38,2), Д-димер 4444 нг/мл DDU (N <243 нг/мл). ПЦР-анализ РНК вируса гриппа А и В, коронавируса 2019 — nCoV, РС-вируса, метапневмовируса, риновируса, коронавируса, ДНК бокавируса, РНК парагриппа 1, 2, 3, 4 типа — все типы вирусов "не обнаружено". Кислотно-щелочная среда (КЩС): pO_2 72,9 мм рт.ст. (N: 34,5-45); pCO_2 35,9 мм рт.ст. (N: 45-58); pH 7,379 (N: 7,26-7,36); ctHb 13,97 г/дл (N: 11,5-17,4); натрий 138,9 ммоль/л (N: 135-148); хлориды 103 ммоль/л (N: 95-110); кальций 1,261 ммоль/л (N: 1,12-1,32); калий 4,04 ммоль/л (N: 3,5-5,5); BE -3,8 ммоль/л (N: -2,3-2,3); BE scf -4,4 ммоль/л (N: -2,9-2,9); cHCO_3st 20,7 ммоль/л (N: 22-27); ctO_2 18,5 ммоль/л (N: 18,8-22,3); при $\text{FIO}_2=0,21$ ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2=243$ мм рт.ст.).

7 сут. (кардиологический стационар, отделение реанимации) — воспалительные изменения, тромбоцитопения, признаки тромбоза, повреждения миокарда: лейкоциты крови — $12,24 \times 10^9/\text{л}$ (N: 4,37-9,68), гемоглобин — 114 г/л (N: 119-154), тромбоциты $22 \times 10^9/\text{л}$ (N: 186-353), тропонин Т 0,045 нг/мл (N: 0-0,014), Д-димер >20 мкгFEU/мл (N<500), холестерин липопротеинов низкой плотности 1 ммоль/л (N: 0,01-2,59), билирубин общий 4,2 мкмоль/л (N: 5-21), АЧТВ 89,6 сек (N: 28,6-38,2), МНО 2,34 (N: 0,8-1,2), креатинин 130 мкмоль/л (N: 44-80), СКФ

(EPI) 63 мл/мин (N: 90-140), глюкоза 10,2 ммоль/л (N: 4,1-5,9).

8 сут. (кардиологический стационар, отделение реанимации) — сохранялись воспалительные изменения, анемия, тромбоцитопения: лейкоциты крови — $14,64 \times 10^9/\text{л}$ (N: 4,37-9,68), гемоглобин — 111 г/л (N: 119-154), тромбоциты $52 \times 10^9/\text{л}$ (N: 186-353), АЧТВ 61,9 сек (N: 28,6-38,2), МНО 1,47 (N: 0,8-1,2).

10 сут. — прогрессирующая анемия: лейкоциты крови — $14,8 \times 10^9/\text{л}$ (N: 4,37-9,68), эритроциты $2,46 \times 10^{12}/\text{л}$ (N: 4,18-5,48), гемоглобин — 81 г/л (N: 119-154), гематокрит 23,1% (N: 36,2-46,3), тромбоциты $73 \times 10^9/\text{л}$ (N: 186-353), АЧТВ 36,9 сек (N: 28,6-38,2), МНО 1,63 (N: 0,8-1,2), креатинин 300 мкмоль/л (N: 44-80), СКФ (EPI) 23 мл/мин (N: 90-140). КЩС: pO_2 191 мм рт.ст. (N: 83-108); pCO_2 28,1 мм рт.ст. (N: 35-45); pH 7,402 (N: 7,35-7,45); ctHb 8,2 г/дл (N: 13,5-17,5); натрий 164,4 ммоль/л (N: 136-146); хлориды 130,4 ммоль/л (N: 98-106); кальций 1,22 ммоль/л (N: 1,15-1,29); калий 4,24 ммоль/л (N: 3,5-5,4); BE -7,7 ммоль/л; (N: -2-3), BE scf -6,8 ммоль/л (N: -1,5-3); cHCO_3st 18,9 ммоль/л (N: 22,5-26,9); ctO_2 11,8 ммоль/л (N: 8,4-9,9); при $\text{FIO}_2=0,7$ ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2=372$ мм рт.ст.) PEEP 6 см.вод.ст.

11 сут.: лейкоциты крови — $12,89 \times 10^9/\text{л}$ (N: 4,37-9,68), эритроциты $2,57 \times 10^{12}/\text{л}$ (N: 4,18-5,48), гемоглобин — 83 г/л (N: 119-154), гематокрит 25% (N: 36,2-46,3), тромбоциты $96 \times 10^9/\text{л}$ (N: 186-353), КЩС: pO_2 173,8 мм рт.ст. (N: 83-108); pCO_2 62,4 мм рт.ст. (N: 35-45); pH 7,123 (N: 7,35-7,45); ctHb 8,3 г/дл (N: 13,5-17,5); натрий 170,9 ммоль/л (N: 136-146); хлориды 133,8 ммоль/л (N: 98-106); кальций 1,275 ммоль/л (N: 1,15-1,29); калий 5,67 ммоль/л (N: 3,5-5,4);

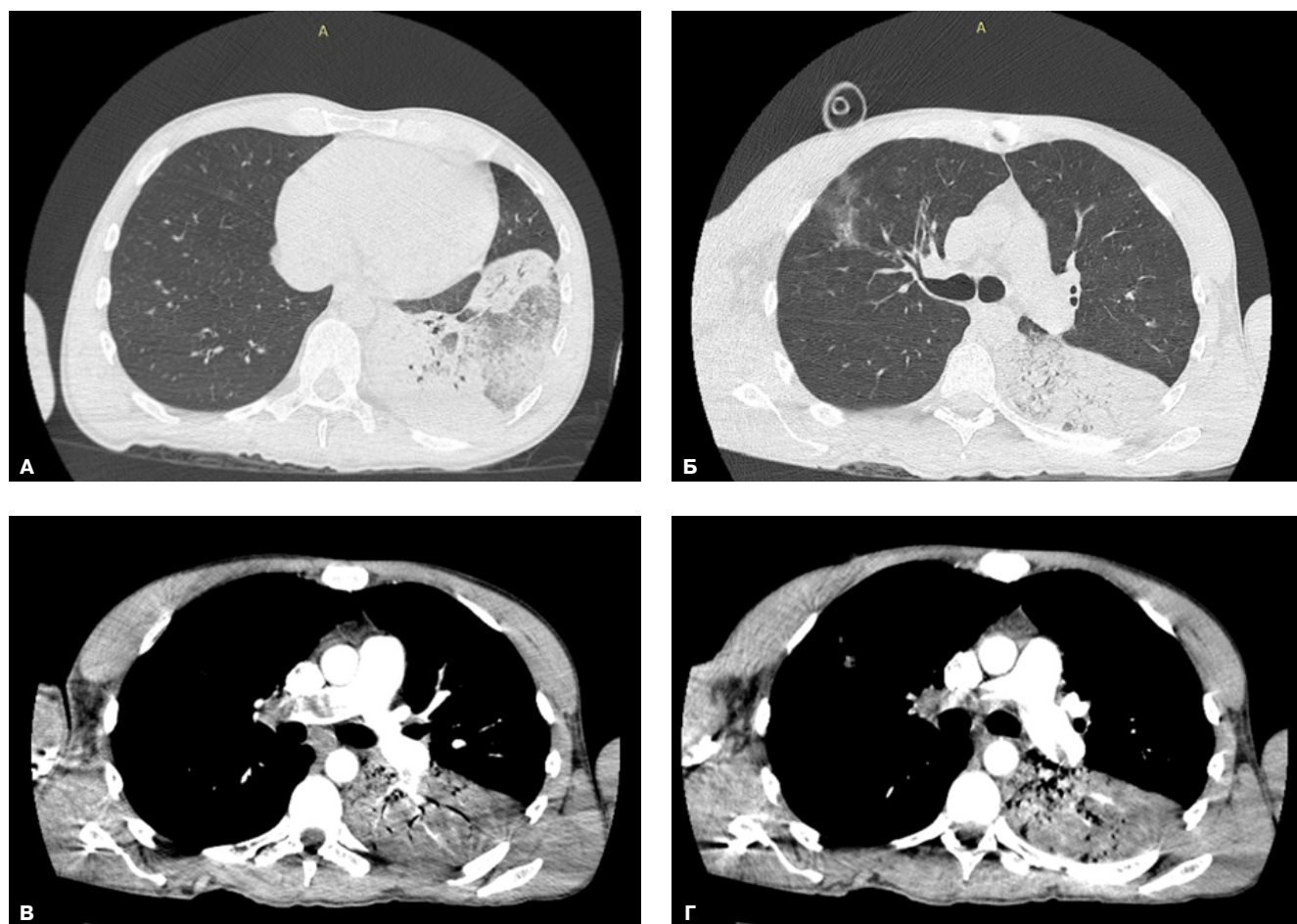


Рис. 5. КТ легких с контрастированием.

Примечание: демонстрируются признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, объемом поражения легочной ткани справа до 10%, слева до 60%. Справа в верхней доле единичные участки "матового стекла", в нижней доле тотальная зона консолидации с "воздушной бронхограммой" с частичным ателектазом S6 (А, Б). Двусторонняя массивная ТЭЛА (главных легочных артерий с распространением на долевые артерии с обеих сторон и среднедолевую артерию справа) (В, Г).

BE -9,3 ммоль/л (N: -2-3); BE esf -9,1 ммоль/л (N: -1,5-3); sHCO_3st 16,9 ммоль/л (N: 22,5-26,9); ctO_2 11,8 ммоль/л (N: 8,4-9,9); при $\text{FIO}_2=0,7$ ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2=247,1$ мм рт.ст.) РЕЕР 6 см.вод.ст.

Инструментальные данные. При регистрации ЭКГ на 7 сут. выявлена фибрилляция предсердий с частотой сокращения 115-188 в мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, элевация сегмента ST в правых грудных отведениях. На 8 сут. синусный ритм с частотой 111 в мин, нормальное положение электрической оси, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки перегрузки правого желудочка в виде отрицательных зубцов T в правых грудных отведениях (рис. 4).

При проведении КТ-ангиографии легких выявлена двусторонняя массивная ТЭЛА (главных легочных артерий с распространением на долевые артерии с обеих сторон и среднедолевую артерию справа), двусторонняя полисегментарная пневмония (рис. 5).

ЭхоКГ на 10 сут. — визуализация резко снижена (пациенту проводилась ИВЛ, положение пациента на спине), исследование в полном объеме провести не удалось, информативность исследования неудовлетворительная: правый желудочек не расширен, правое предсердие 28 мм ($N \leq 40$ мм), объем левого предсердия 30 мл ($N \leq 58$ мл), конечно-диастолический размер левого желудочка 46 мм ($N \leq 55$ мм), масса миокарда левого желудочка 127,65 г, фракция выброса левого желудочка 74% ($N \geq 55\%$), регургитация на трикуспидальном клапане I степени, среднее давление в легочной артерии 29 мм рт.ст. ($N \leq 30$ мм рт.ст.), нижняя полая вена 20 мм ($N \leq 25$ мм), коллабирует $>50\%$.

По данным ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей выявлен окклюзирующий бедренный тромбоз глубоких вен левой нижней конечности с флотацией (до 18 мм).

Протокол аутопсии (выборочно). Ткань обоих легких уплотнена, больше справа; на разрезах неоднород-

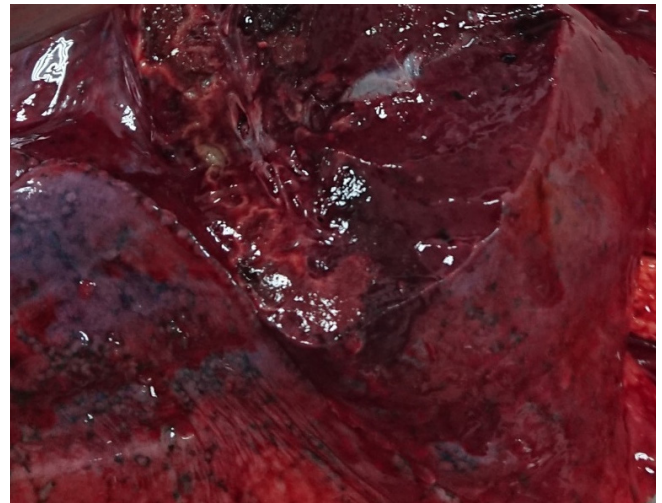
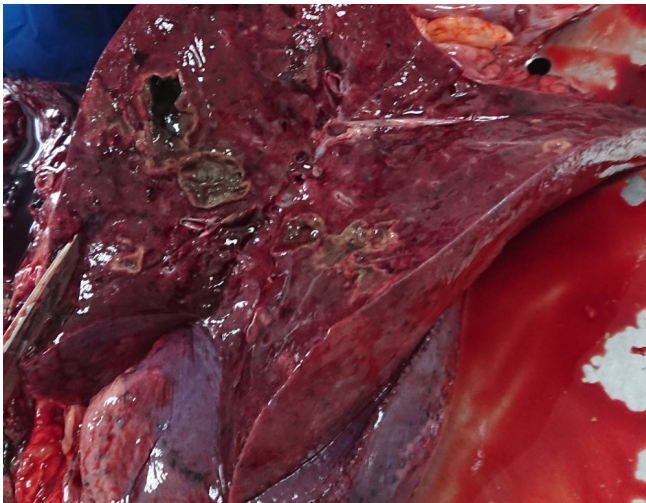


Рис. 6. Левое легкое при аутопсии.

Примечание: демонстрируется наличие признаков пневмонии — ткань легкого уплотнена, множественные очаги деструкции.

Таблица 2

Особенности ТЭЛА при COVID-19 и гриппе H1N1

	COVID-19	Грипп
Предикторы	— тяжелое течение, в т.ч. при новых штаммах инфекции — ожирение — сахарный диабет 2 типа	— штамм H1N1 — тяжелое течение, ОРДС — отсутствие вакцинации — мужской пол — бактериальная инфекция — отсутствие тромбопрофилактики
Клиника	— дистальное поражение легочной артерии — реже признаки перегрузки правых отделов по ЭКГ, эхокардиографии — дистальный тромбоз глубоких вен или тромбоз отсутствует — недостаточно данных при новых штаммах инфекции	— классические симптомы и признаки
Прогноз	Определяется тяжестью COVID-19. Высокая летальность при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, сахарном диабете. Риск развития ХТЭЛГ недостаточно изучен. Данных о необходимости продленной антикоагулянтной терапии недостаточно	Высокий риск летальности: до 30% при ОРДС

Сокращения: ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ — электрокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

ного серо-красного цвета с множественными очагами до 3 см, заполненных сливкообразным зеленоватым содержимым (рис. 6). В крупных сосудах посмертные сгустки крови. Сердце размерами 11,5×10,5×6,5 см, массой 300 г. Толщина миокарда левого желудочка 1,4 см, правого 0,3 см. Миокард на разрезе дрябловатой консистенции, красно-коричневого цвета, папиллярные мышцы не утолщены. Эндокард серый, тонкий, гладкий, блестящий. Клапаны без особенностей. Устья коронарных артерий зияют, просвет их сохранен, стенка их тонкая.

Обсуждение

Повышение доступности современных диагностических методов, увеличение частоты встречаемости факторов риска ВТЭ в популяции, даже без учета COVID-19, приводит к повышению заболеваемости

и частоты выявления ТЭЛА. Тенденция актуальна, в т.ч. среди госпитализированных пациентов с пневмониями вне зависимости от возбудителя.

По данным существующих публикаций, риск развития ТЭЛА при COVID-19 не укладывается в традиционные тромбоэмболические факторы риска (табл. 2). Многие характеристики связаны скорее с риском тяжелого течения COVID-19, чем ТЭЛА. У пациентов реже встречаются классические риски — предшествующие тромбоэмболии, прием эстрогенов, онкология [11]. У описываемой пациентки с COVID-19 отсутствовали значимые клинические факторы риска ВТЭ. Не совсем ясно, насколько существующие шкалы претестовой вероятности (Wells, Geneva), хорошо изученные при легочной эмболии (ЛЭ) в допандемийный период, применимы у больных с COVID-19 [12].

В описанном клиническом случае с COVID-19 тромботическое поражение легких носило дистальный характер, отсутствовал тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Во многих исследованиях доказано, что у пациентов с COVID-19 реже встречаются классические симптомы и признаки. Для этих пациентов характерно поражение дистальных отделов легочной артерии, реже проксимальное массивное поражение, больше половины пациентов могут иметь ограниченное сегментарное поражение [13]. Поражение правых отделов по данным ЭКГ, ЭхоКГ, глубокий венозный тромбоз встречаются реже [9]. Особенности клинической картины сохраняются при развитии и выявлении ТЭЛА и в отделенном периоде [14, 15]. При COVID-19 осложнения могут быть проявлениями первичного тромботического процесса на уровне мелких сосудов легких, не ассоциированным с глубоким венозным тромбозом *in situ* [16–18]. Иммунотромбоз с поражением мелких артерий может объяснять особенности ЛЭ при COVID-19. В пользу этой гипотезы — частота микротромбозов по данным исследований гистологии при COVID-19 достигает 57%, что выше, чем, например, при гриппе H1N1 (24%) [19].

Данные по прогностической роли ЛЭ при COVID-19 противоречивы. Пациенты с диагностированными тромбоэмболиями могут чаще лечиться в условиях отделений интенсивной терапии, иметь более длительные сроки лечения, чаще лечиться ИВЛ, но это не всегда ассоциировано с ухудшением прогноза [11]. В одном из исследований летальность была сопоставима в группах сравнения с COVID-19: 16% при ЛЭ в сочетании с COVID-19 против 16,6% у пациентов с COVID-19 без ЛЭ, но была значительно ниже в группе пациентов с ЛЭ без COVID-19 (6,5%) [9]. При попытке валидации шкалы PESI в одном из ретроспективных исследований демонстрируется недооценка с помощью шкалы риска смерти у больных с новой коронавирусной инфекцией [20]. В нашем случае наблюдалось относительно благоприятное течение заболевания. Пациентка выписана с улучшением.

Факторы риска заболеваемости и смертности при гриппе H1N1 сопоставимы с другими штаммами, включают: ожирение, иммуносупрессию, хронические заболевания легких, другая тяжелая коморбидность, низкий социально-экономический статус, недоступность медицинской помощи. Отличительной чертой может быть более молодой возраст [21]. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и ВТЭ также являются отличительной чертой гриппа H1N1. Тяжесть течения инфекции определяет риск развития тромбозов [22].

Риск развития ВТЭ и прогноз при гриппе связан с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В одном из наблюдательных исследований демонстрируется, что штамм H1N1,

присоединение бактериальной инфекции, мужской пол — являются факторами риска ВТЭ. Что особенно важно, у пациентов с ОРДС риск ТЭЛА выше в 23,3 раза [23]. Назначение гепарина может снижать риск тромбозов у пациентов с позитивным тестом на грипп H1N1 и не влияет на риск у других критических больных с ОРДС с негативным тестом на грипп H1N1. Пациенты без антикоагулянтов в данном исследовании имели в 33 раза чаще ВТЭ при гриппе H1N1 [23]. Риск геморрагических событий может не зависеть от штамма вируса, связан в большей степени с сопутствующей тромбоцитопенией. Вакцинация снижает риск тяжелого течения гриппа, а вместе с этим риск всех осложнений, включая ВТЭ [24]. Протективный эффект вакцинации особенно высок у молодых пациентов. У нашего пациента — молодого невакцинированного мужчины с появлением тяжелой бактериальной инфекции — присутствовали все известные предикторы высокого риска развития ВТЭ. Назначение анти тромботической терапии в соответствии с существующими рекомендациями, в т.ч. тромболитическая терапия, позволили стабилизировать пациента на короткое время. С учетом клиники в динамике, отсутствия массивного тромботического процесса по данным аутопсии, вероятно, можно предполагать эффективность тромболитической терапии. Сопутствующая тромбоцитопения, тяжесть состояния привели к тяжелым геморрагическим осложнениям. Тяжелая бактериальная инфекция с быстрым развитием полиорганной недостаточности в сочетании с другими осложнениями, к сожалению, не позволили спасти пациента.

В описанном случае с гриппом H1N1 нельзя исключить начальной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с гиперкоагуляцией на момент развития тромботических нарушений. Решение о поведении тромболитической терапии принято по жизненным показаниям исходя из клинической ситуации. Наблюдавшееся кровотечение — вероятно, сложное взаимоотношение как нарушений коагуляции, так и локальных факторов, связанных с интубацией трахеи, проведением ИВЛ. В пользу отсутствия возможного прогрессирования коагулопатии указывают лабораторные показатели на уровне терапевтической гипокоагуляции до кровотечения и незначительной гипокоагуляции после отмены антикоагулянтов при состоявшемся кровотечении. Тромбоцитопению нельзя однозначно объяснить развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ее причина не всегда может быть установлена у пациентов с вирусными инфекциями.

Важным вопросом является не только своевременное назначение, но и длительность антикоагулянтной терапии, необходимость продленной антикоагулянтной терапии [25, 26]. ТЭЛА может приводить к развитию хронической тромбоэмболической

лёгочной гипертензии (ХТЭЛГ). Немногочисленные исследования показывают, что частота развития ХТЭЛГ у пациентов с ЛЭ и COVID-19, как минимум, не меньше, чем у пациентов без COVID-19. По данным разных авторов, составляет от 5 до 11% [27, 28]. Возможно, для развития ВТЭ недостаточно наличия COVID-19, она может рассматриваться как дополнительный триггер для реализации других факторов риска развития тромбоэмболии. У нашей пациентки при дальнейшем обследовании выявлены мутации, предрасполагающие к тромбообразованию. В связи с этим требуется дальнейшее изучение необходимости длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с перенесенной COVID-19 и ВТЭ.

Заключение

ТЭЛА актуальная патология для врачей кардиологов и других специальностей. Риск развития ТЭЛА

повышен при пневмониях, вызванных COVID-19, сезонным гриппом. В зависимости от возбудителя, заболевание может иметь разные предикторы и клиническую картину. С практической точки зрения важным является понимание существующих различий. Нами подчеркивается важность антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжелым течением вирусных пневмоний. Дальнейшие исследования необходимы для оценки отдаленных исходов, обоснования целесообразности длительной антикоагулянтной терапии.

Информированное согласие. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Xu F, Xi L, Tao Y, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with pneumonia in the pre-COVID-19 era: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis.* 2023;15(12):6697-707. doi:10.21037/jtd-23-926.
- Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review *Thrombosis Research.* 2020;192:152-60. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.039.
- Xu J-F, Wang L, Zhao L, et al. Risk Assessment of Venous Thromboembolism and Bleeding in COVID-19 Patients. *Research Square.* 2020. doi:10.1111/crj.13467.
- Bhoelan S, Codreanu C, Tichelaar V, et al. Exploring heterogeneity in reported venous thromboembolism risk in COVID-19 and comparison to other viral pneumonias: a systematic review and meta-regression. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(5):102146. doi:10.1016/j.rpth.2023.102146.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98. doi:10.1007/s00134-020-06062-x.
- Honkanen M, Sirkeoja S, Viskari H, et al. Risk of venous thromboembolism in COVID-19 infection. *Intern Med J.* 2023;53(8):1478-80. doi:10.1111/imj.16145.
- Burn E, Duarte-Salles T, Fernandez-Bertolin S, et al. Venous or arterial thrombosis and deaths among COVID-19 cases: a European network cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1142-52. doi:10.1016/S1473-3099(22)00223-7.
- Miró Ò, González Del Castillo J. Collaboration among Spanish emergency departments to promote research: on the creation of the SIESTA (Spanish Investigators in Emergency Situations TeAm) network and the coordination of the UMC-19 (Unusual Manifestations of COVID-19) macroproject. *Emergencias.* 2020;32(4):269-77.
- Miró Ò, Jiménez S, Mebazaa A, et al. Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm (SIESTA) network. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur Heart J.* 2021;42(33):3127-42. doi:10.1093/eurheartj/ehab314.
- Lee SY, Teo WZY, Lim CXQ, et al. Venous thromboembolism in an Asian COVID-19 cohort across 3 infection waves-a retrospective observational study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(7):102218. doi:10.1016/j.rpth.2023.102218.
- Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, et al. Critical Covid-19 France Investigators. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3058-68. doi:10.1093/eurheartj/ehaa500.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):98-107. doi:10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010.
- Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021;76:970-9. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215383.
- Kononov SK, Solov'ev OV, Kraev AR, et al. Clinical features of pulmonary embolism in patients with previous recent COVID-19 infection. *Russian Medicine.* 2023;29(6):455-66. (In Russ.) Кононов С.К., Соловьёв О.В., Краев А.Р. и др. Клинические особенности тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с недавней инфекцией COVID-19. *Российский медицинский журнал.* 2023;29(6):455-66. doi:10.17816/medjrf583009.
- Kraev AR, Solov'ev OV, Kononov SK, Ralnikova UA. Thrombotic complications in post-covid patients. *Medical newsletter of Vyatka.* 2023;(2). (In Russ.) Краев А.Р., Соловьёв О.В., Кононов С.К., Ральникова У.А. Тромботические осложнения у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. *Вятский медицинский вестник.* 2023;(2). doi:10.24412/2220-7880-2023-2-26-31.
- Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(4). doi:10.7326/M20-2003.
- Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, et al. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021;26(1):12-24. doi:10.1177/1074248420958973.
- Kho J, Ioannou A, Van den Abbeele K, et al. Pulmonary embolism in COVID-19: Clinical characteristics and cardiac implications. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2142-6. doi:10.1016/j.ajem.2020.07.054.
- Hariri LP, North CM, Shih AR, et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest.* 2021;159(1):73-84. doi:10.1016/j.chest.2020.09.259.
- Muñoz OM, Ruiz-Talero P, Hernández-Florez C, et al. Validation of the PESI Scale to Predict in-Hospital Mortality in Patients with Pulmonary Thromboembolism Secondary to SARS CoV-2 Infection. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221102940. doi:10.1177/10760296221102940.
- LaRussa P. Pandemic novel 2009 H1N1 influenza: what have we learned? *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:393-99. doi:10.1055/s-0031-1283279.
- Vinod L Pal, Dharani M, Utpat K, et al. Pulmonary Thromboembolism and Pulmonary Fibrosis due to H1N1 Pneumonia with Acute Respiratory Distress Syndrome: Not ALL is COVID. *J Gastroenterology ancreatology and Hepatobiliary Disorders.* 2021;5(4). doi:10.31579/2641-5194/035.
- Obi AT, Tignanello CJ, Jacobs BN, et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019;7(3):317-24. doi:10.1016/j.jvsv.2018.08.010.
- Dimakakos E, Grapsa D, Vathiotis I, et al. H1N1-Induced Venous Thromboembolic Events? Results of a Single-Institution Case Series. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(4):ofw214. doi:10.1093/ofid/ofw214.
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620938149. doi:10.1177/1076029620938149.
- Jenner WJ, Kanji R, Mirsadraee S, et al. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(3):595-607. doi:10.1007/s11239-021-02394-7.
- Ermerak NO, Yildizeli SO, Kocakaya D, et al. Surgical treatment of another sequelae of COVID-19: post-COVID CTEPH. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;71(5):413-7. doi:10.1055/a-2059-4513.
- Franco-Moreno A, Brown-Lavalle D, Campos-Arenas M, et al. Acute phase characteristics and long-term complications of pulmonary embolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohort: a large single-centre study. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):25. doi:10.1186/s12890-023-02323-9.