



Методы определения давности тромбоза

©А.П. Богдан^{1*}, О.В. Бабичева^{1,2}, А.А. Переверзева¹, К.О. Барбухатти^{1,2}

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

* А.П. Богдан, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, albo903@yandex.ru

Поступила в редакцию 2 августа 2022 г. Исправлена 2 сентября 2022 г. Принята к печати 14 сентября 2022 г.

Резюме

Актуальность: Венозные тромбоэмболические осложнения – грозное состояние с высоким риском летального исхода, нередко встречается в практике врача любой специальности. Своевременная диагностика и грамотная тактика ведения пациентов с тромбоэмболическими осложнениями являются ключевыми в благоприятном исходе заболевания. Актуальными проблемами для науки являются поиск и разработка диагностических подходов с целью получения полной характеристики тромботического события. Определение давности тромбоза – это один из таких значимых критериев, четкое понимание которого позволит выбрать успешную стратегию лечения пациентов с подобными осложнениями.

Цель исследования: На сегодняшний день оценка возраста тромба строится в основном на анамнестических данных больного, которые не всегда отражают истинную картину, а также визуализирующих методиках, опирающихся на косвенные признаки. Поэтому неэффективность терапии описываемых состояний в некоторых случаях можно объяснить недооценкой возраста тромба. Развитие научных исследований в этом направлении представляется перспективным и способным привести к улучшению результатов лечения пациентов, страдающих венозными тромбоэмболическими осложнениями. В представленной обзорной статье авторы проанализировали имеющиеся в литературе методы определения давности тромбоза.

Ключевые слова: возраст тромбоза, венозные тромбоэмболии, ультразвуковая эластография, тромболитизис, гистоструктура тромба

Цитировать: Богдан А.П., Бабичева О.В., Переверзева А.А., Барбухатти К.О. Методы определения давности тромбоза. *Инновационная медицина Кубани.* 2022;(4):68–74. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-4-68-74>

Methods of thrombus age determination

©Alexander P. Bogdan^{1*}, Olga V. Babicheva^{1,2}, Angelina A. Pereverzeva¹, Kirill O. Barbukhatti^{1,2}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Alexander P. Bogdan, Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, albo903@yandex.ru

Received: August 2, 2022. Received in revised form: September 2, 2022. Accepted: September 14, 2022.

Abstract

Relevance: Venous thromboembolic complications are a formidable condition with a high mortality risk, that is rather common in the practice of a physician of any specialty. Therefore, timely diagnosis and correct management of patients with thromboembolic complications are key to a favorable outcome of the disease. An urgent problem for science nowadays is the search and development of diagnostic approaches that give a complete description of a thrombotic event. One of these characteristics is the determination of the age of thrombosis; it is a clear understanding of this criterion that makes it possible to choose a successful treatment strategy for patients with similar complications.

Aim of study: To date, the assessment of the age of a thrombus is based mainly on the patient's anamnestic data, which do not always correspond to the real situation, and imaging techniques based on indirect signs. Therefore, the ineffectiveness of therapy for the described conditions in some cases can be explained by an underestimation of the age of the thrombus. The development of scientific research in this direction seems promising and can lead to an improvement in the results of treatment of patients suffering from venous thromboembolic complications. This article is a review of the methods for thrombus age determination presented in the literature.

Keywords: age of thrombus, venous thromboembolism, ultrasound elastography, thrombolysis, thrombus histostructure

Cite this article as: Bogdan A.P., Babicheva O.V., Pereverzeva A.A., Barbukhatti K.O. Methods of thrombus age determination. *Innovative Medicine of Kuban.* 2022;(4):68–74. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-4-68-74>



Введение

Среди венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) наиболее часто встречаются тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Ежегодно регистрируется от 300 до 600 тыс. новых случаев заболевания [1–5]. ВТЭО имеют достаточно высокий риск летального исхода. Ежегодно до 100 тыс. человек умирают от этого грозного осложнения, что превышает смертность от рака простаты и молочной железы вместе взятых [6]. До 6% ТГВ и до 12% ТЭЛА заканчиваются смертью в течение первого месяца после постановки диагноза [7, 8]. В одной трети случаев венозный тромбоз сразу манифестирует клинической картиной легочной тромбоэмболии [4]. Наиболее часто причиной ТЭЛА является тромбоз глубоких вен нижних конечностей или малого таза [8, 9]. Лечение последствий ТЭЛА имеет огромное социальное и экономическое значение. Система здравоохранения США тратит около 1,5 млрд долларов ежегодно на обеспечение подобных пациентов [10, 11].

Крайне важно правильно и своевременно диагностировать ВТЭО, а также определить давность тромбоза, так как от этого зависит дальнейшая тактика лечения и прогноз для здоровья и жизни пациента. В определении сроков тромбоза мы опираемся на анамнестические данные, время появления симптомов у пациента. Однако заболевание может длительное время протекать бессимптомно по причине индивидуальных особенностей анатомии, массивности тромбоза, развитости коллатеральной сети. Современные методы неинвазивной диагностики не дают исчерпывающей информации и часто вводят в заблуждение [12, 13, 14]. Поэтому одной из актуальных задач является поиск и разработка диагностических подходов, которые позволяют наиболее полно охарактеризовать тромботическое событие.

Ультразвуковые методики

На сегодняшний день «золотым стандартом» в диагностике тромбоза является ультразвуковое исследование сосудов (УЗИ). Этот метод широко распространён и доступен в клинической практике [14]. Современные лечебно-диагностические алгоритмы опираются преимущественно на данные УЗИ [15]. Однако УЗИ имеет ряд существенных недостатков. Например, является оператор-зависимой методикой, опыт исследователя вносит существенный вклад в результаты исследования. Ультразвуковые характеристики не дают объективной информации о возрасте тромба, его эмболоопасности. У бессимптомных пациентов при наличии анатомических особенностей, затрудняющих визуализацию, УЗИ может давать ложноотрицательные результаты [16, 17].

Ряд исследователей пошли по пути усовершенствования методики выполнения УЗИ с целью определения возраста тромба. Проведены фундаментальные исследования, указывающие на возможность достаточно точного определения плотности кровяного сгустка, а значит - косвенно судить о его давности [18, 19]. Используя тканевую эластографию в режиме реального времени, по цветовому сигналу возможно разделить тромбоз на острый, подострый и хронический [20, 21]. С.В. Ненарочнов и соавт. указывают на недостаточную информативность соноэластографии. На основании определения плотности с регистрацией коэффициента эластичности предложено деление тромбов на три категории: свежие – эмболоопасные, организованные и консолидированные [22]. На примере исследования коагулы после склерооблитерации показано, что, когда в В-режиме тромб выглядит однородным, эластография может давать мозаичную картину, что говорит о продолжающемся процессе тромбообразования [23]. J. Fang и соавт. утверждают, при применении преобразования Накагами при обычном УЗИ в В-режиме можно достаточно точно определить структуру, а значит и возраст тромба [24].

Недостаточность изолированной оценки длины флотирующей части тромба в качестве критерия эмболоопасности отмечена многими авторами. И.М. Гольдина и соавт. предлагают дополнять ультразвуковой протокол описанием эхогенности тромба и его контура, состояния поверхности и степени подвижности тромба [25].

Магнитно-резонансная томография

Дополнить ультразвуковую картину способны методы компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако они требуют специализированного дорогостоящего оборудования, часто связаны с необходимостью парентерального введения контрастных препаратов, трудны в интерпретации, сопряжены с лучевой нагрузкой и имеют ряд ограничений из-за риска развития потенциальных осложнений [15, 26, 27, 28]. Таким образом, КТ и МРТ не могут быть рекомендованы для рутинной клинической практики первичной диагностики ВТЭО. На сегодняшний день не описано КТ-критериев, позволяющих стратифицировать тромб по срокам образования.

Тромбоз нижней полой вены (НПВ) является большой проблемой для онкоурологов. Опухолевые тромбы принято разделять на плотные и рыхлые, что определяет вероятность их фрагментации и отрыва. Н.Б. Вихрова и соавт. провели исследование группы из 67 пациентов, которым выполнялись УЗИ, КТ с введением неионного рентгеноконтрастного препарата, МРТ с контрастированием гадобутролом. Результаты инструментальных исследований сопоставлялись с интраоперационными данными. К факторам, указывающим на наличие рыхлого тромба отнесли: большой диаметр

и распространенность тромба, слабое или неравномерное накопление контрастного препарата, отсутствие сосудов в структуре тромба и связь со стенкой НПВ [29].

В фундаментальных работах, изучающих роль провоспалительных клеток в развитии и динамике тромбоза отмечается теоретическая возможность использования МРТ для определения возраста тромба [30].

Для клинической практики необходим неинвазивный метод определения возраста тромба. Авторами из Великобритании разрабатывается алгоритм МРТ исследования с использованием фибрин-специфичного контрастного вещества (EP-2104R) на основе гадолиния. В эксперименте доказана сильная корреляция по содержанию фибрина между МРТ изображениями и гистологическими результатами, что позволяет надеяться на использование данного метода в определении показаний к тромболитису [31].

R. Corti и соавт. изучали экспериментальный тромбоз сонной артерии на свиньях. На разных сроках тромбоза получали T1- и T2-взвешенные МРТ изображения в режиме «черной» крови. Интенсивность сигнала отличалась в зависимости от возраста тромба, наибольшие значения интенсивности были получены на сроке в одну неделю. Авторы определили сильную корреляцию гистологической картины, времени и интенсивности МР-сигнала [32].

Позитронно-эмиссионная томография

Перспективные возможности открывает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [13, 33, 34]. На данный момент разработаны таргетированные

маркеры к фибрину, фибриногену, плазмину и их производным, тромбоцитам и их рецепторам, провоспалительным клеткам. Теоретическая база метода основана на том, что провоспалительные клетки (нейтрофилы и макрофаги) накапливают 2-deoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucose (FDG). Неинвазивная FDG-ПЭТ/КТ способна помочь в выявлении сложных для диагностики случаев тромбоза, а также дифференцировать перенесенный тромбоз от острого и выявить рецидив тромбоза [35, 36].

Гистологические исследования

Наиболее точно возраст тромба можно определить гистологическими методами. Однако в силу инвазивности метода, необходимости совместного изучения стенки сосуда и паравазальных тканей, применение его в клинической практике ограничено. Гистологическому исследованию обычно подвергаются аутопсийный материал, аспирированные тромбомассы и экспериментальные модели на животных.

Выяснение давности тромбоза как возможной причины смерти критически важно в судебно-медицинской экспертизе [37]. В российской патологоанатомической и судебно-медицинской практике при определении возраста тромба принято ссылаться на пособие для врачей под редакцией профессора Г.Б. Ковальского, где приведена детальная таблица, основанная сразу на нескольких критериях (таб.) [38].

V. Fineschi и соавт. провели аутопсию 140 случаев, в которых ВТЭО указывались в качестве основной причины смерти. Тромбы исследовались с помощью

Таблица
Определение возраста тромба (по Л.Б. Митрофанова, Х.К. Аминова, 1998) [38]
Table
Thrombus age determination (according to L.B. Mitrofanov, Kh.K. Aminev, 1998)

Возраст тромба	До 4 ч	До 10 ч	1–2 дня	3 дня	4 дня	8 дней	12 дней	1 мес.
Фибрин	волокна ++++	В виде сетки +++	Оксифильные глыбки +++	Оксифильные глыбки +++	Бледноокрашенные глыбки +++	Слабо-базофильные глыбки ++	Отдельные глыбки ++	–
Эритроциты	Сладж ++++	Сладж тени ++++	Гемолиз ++++	Гемолиз ++++	Гемолиз +++	Пигмент +	–	–
Тромбоциты	+++	+++	Бесструктурные массы	Отсутствуют	–	–	–	–
Лейкоциты	++++	++++	++++	++++	Пикноз, рексис +++	Лизис	–	–
Фибробласты	–	–	–	+	+	++	++++	+++
Макрофаги	–	–	–	–	+	+++	+++	+
Клетки интимы	–	–	Набухшие	Набухшие	Пролиферация +	Пролиферация ++	Пролиферация +++	++
Капилляры	–	–	–	–	–	+	++++	+++
Коллагеновые волокна	–	–	–	–	–	–	–	++++

методов иммуногистохимии (моноклональные антитела к фибриногену, CD61, CD45, CD15, CD68) и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. Используемые методики позволили авторам разделить тромботический процесс на три стадии. Первая (1–7-й день) характеризуется слоистыми наложениями фибрина, агрегациями эритроцитов, начальным пикнозом лейкоцитов, первичным коагулятом, напоминающим по составу обычную кровь и непрочно связанным с эндотелием. Вторая (2–8 недели) – внутренняя стенка сосуда содержит фибробласты, макрофаги содержат гемосидерин, нити фибрина улавливают белые клетки крови, свободная поверхность тромба покрыта эндотелием. Третья стадия (более 2 мес.) – тромб полностью гиалинизирован, реваккуляризирован, соединительная ткань богата волокнами и содержит мало клеток [39].

Определение давности тромбоза значительно влияет на тактику при поражении коронарных артерий. W.W. Fuijkschot и соавт. определяли давность коронарных тромбов методом иммуногистохимии, исходя из содержания нейтрофилов, моноцитов/макрофагов (CD68), лимфоцитов (CD45) и площади тромбоцитов (CD31). Авторы также заметили, что содержание воспалительных клеток зависит не только от давности тромбоза, но и от возраста человека и характера медикаментозной терапии [40].

E. Furukoji и соавт. провели гистологический и иммуногистохимический анализ 16 аспирированных тромбов у пациентов на разных сроках течения ТГВ (5–60 дней). Авторы нашли корреляцию между содержанием CD163 макрофагов и эритроцитов и временем наступления тромбоза. Исследователи сделали вывод о возможности определения возраста тромба на основе определения концентрации некоторых растворимых биомаркеров в крови (sCD163, гликофориновые А-положительные микрочастицы из эритроцитов) [41].

M. Nosaka и соавт. опубликовали целую серию статей, посвященных биомаркерам, позволяющим проводить точную датировку тромба. В экспериментах на мышах, используя гистохимические и иммуногистохимические методы, авторы изучали различные клетки и биомолекулы, принимающие участие в формировании тромба [42–48].

Объем коллагена в тромбе увеличивался от 20% на 5-й день до 80% на 21-й день после перевязки нижней полой вены. Гемосидерин-содержащие клетки появлялись во всех образцах с 5-го дня. CD31-положительные неососуды выявлялись с 5-го дня и к 10-му были во всех тромбах. С 7-го дня по периферии тромба начинали появляться миофибробласты, содержащие α -smooth muscle actin, к 10-му дню их количество значительно увеличивалось [48].

Ценную информацию может дать соотношение нейтрофилов и макрофагов в зоне тромбоза. Морфометрически наибольшее количество миелоперокси-

дазаположительных нейтрофилов было обнаружено в первые сутки после наложения лигатуры, после чего их количество постепенно уменьшалось. Число F4/80-положительных макрофагов достигло максимума на 7-й день после наложения лигатуры. После 5-го дня соотношение нейтрофилов к макрофагам (N/M) составило меньше 2 (0,2–1,4). Это позволило сделать вывод, что коэффициент N/M, превышающий 2, свидетельствует о возрасте тромба в пределах 1–3 сут. Коэффициент более 5 указывает на первые сутки формирования тромба. Вероятнее всего, отношение N/M = 1 и меньше указывает на возраст тромба старше 5 дней [48].

Кроме провоспалительных клеток с 5-го дня в венозном тромбе появляются эндотелиальные клетки предшественники, несущие на себе CD34 и Flk-1 рецепторы. Это стволовые клетки, которые участвуют в неоваскуляризации тромба. На 7–14 день их количество достигает максимума, а с 20-го дня прогрессивно уменьшается [46]. Максимальное содержание фиброцитов, несущих рецепторы CD45 и к коллагену I типа, наблюдалось на 10–14 день. До 5-го дня их не было, с 21-го дня – количество уменьшалось [45].

Активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), тканевой активатор плазминогена (tPA), ингибитор активатора плазминогена первого типа (PAI-1) эндогенного происхождения являются неотъемлемыми участниками тромботического процесса. Отношение uPA/PAI-1 > 0,1 и tPA/PAI-1 > 0,2 свидетельствует о возрасте тромба более 10 дней. При увеличении возраста тромба соответственно увеличиваются и значения указанных показателей [42].

Вызывают интерес различные цитокины, экспрессируемые макрофагами. Авторы выявили наличие зависимости содержания интерферона- γ (ИФН γ), фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и соотношения ФНО- α /макрофаги от времени формирования тромба. Причем наиболее выраженной она оказалась для первых двух цитокинов. Отношение ИФН γ /макрофаги более 0,2 и ФНО α /макрофаги более 0,3 свидетельствует о сроке тромбоза более 10 дней [43]. Отношение ИЛ-6/макрофаги меньше 0,5 характерно для тромбов давностью менее 5 дней, отношение больше 0,5 – давность более 7 дней [44]. Изучалось содержание матриксных металлопротеиназ (ММП). Соотношение ММП-9/ ММП-2 свидетельствует о возрасте тромба менее 5 дней [47].

По результатам своих работ авторы сделали вывод, что сочетанное использование различных показателей может давать достаточно точную информацию о возрасте тромба.

Гистологические исследования in vivo

A.F. Stein-Merlob и соавт. в эксперименте на мышах проводили микроскопию тромба in vivo с внутривенным введением флуоресцирующего белка-маркера

тропного к фибрину (FTP11). Исследование проводилось с помощью специально разработанного мультиканального конфокального микроскопа для прижизненной микроскопии. FTP11 равномерно распределялся по поверхности тромба, связываясь с молекулами фибрина. По мере старения тромба и его эндотелизации количество FTP11 на поверхности тромба уменьшалось. Таким образом, активность фиксации FTP11 может предсказать подверженность данного тромба тромболизису [49]. Авторы делают вывод, что FTP11 может являться аналогом EP-2104R, описанного М.Е. Andia и соавт. для неинвазивной МРТ стратификации тромбоза по времени образования [31].

Заключение

Проблема венозных тромбозмболических осложнений до сих пор остается достаточно актуальной. ВТЭО являются значимой причиной смерти и инвалидизации пациентов [50]. К нерешенным вопросам можно отнести необходимость точного определения возраста тромба, так как от этого зависит дальнейшее лечение. В настоящее время селективный катетеру-правляемый тромболизис признается эффективным методом лечения, позволяющим быстро восстанавливать просвет вены, снижая тем самым риск формирования посттромботической болезни. Проведение терапевтического тромболизиса рекомендуется на ранних сроках, как правило, не более 14 дней.

На сегодняшний день оценка возраста тромба основана в основном на анамнестических данных пациента, которые не всегда отражают истинную картину, и визуализирующих методиках, опирающихся на косвенные признаки. Тромбы могут длительное время образовываться в венозных синусах бессимптомно. Поэтому неэффективность тромболизиса в некоторых случаях можно объяснить недооценкой возраста тромба. Поскольку фибринолитическая терапия сопряжена со значительным, потенциально опасным для жизни риском кровотечения, критически важно разработать неинвазивный метод, объективизирующий возраст тромба и показания к тромболизису. На наш взгляд, молекулярная визуализация фибрина может более точно устанавливать показания к фибринолизу, тем самым исключая неоправданный риск. Развитие научных исследований в этом направлении представляется перспективным и способно привести к улучшению результатов лечения пациентов с тромбозом глубоких вен.

Литература/References

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585–593. PMID: 9521222. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.6.585>
2. Spencer FA, Goldberg RJ, Lessard D, et al. Factors associated with adverse outcomes in outpatients presenting with pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study.

- Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(4):390–394. PMID: 20606125. PMID: PMC3248812. <https://doi.org/10.1161/circ-outcomes.110.937441>
3. White RH, Zhou H, Murin S, et al. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost.* 2005;93(2):298–305. PMID: 15711746. <https://doi.org/10.1160/th04-08-0506>
4. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, et al. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med.* 2010;38:S495–501. PMID: 20331949. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.12.017>
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. PMID: 30620402. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
6. Dobesh PP. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients. *Pharmacotherapy.* 2009;29(8):943–953. PMID: 19637948. <https://doi.org/10.1592/phco.29.8.943>
7. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I4–8. PMID: 12814979. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000078468.11849.66>
8. Nitta D, Mitani H, Ishimura R, et al. Deep vein thrombosis risk stratification. *Int Heart J.* 2013;54(3):166–170. PMID: 23774241. <https://doi.org/10.1536/ihj.54.166>
9. Spyropoulos AC, Hurley JS, Ciesla GN, et al. Management of acute proximal deep vein thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin. *Chest.* 2002;122(1):108–114. PMID: 12114345. <https://doi.org/10.1378/chest.122.1.108>
10. Monreal M, Agnelli G, Chuang LH, et al. Deep Vein Thrombosis in Europe-Health-Related Quality of Life and Mortality. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619883946. PMID: 31840534. PMID: PMC7027084. <https://doi.org/10.1177/1076029619883946>
11. Yusuf NNM, McCann A, Little PJ, et al. Non-invasive imaging techniques for the differentiation of acute and chronic thrombosis. *Thromb Res.* 2019;177:161–171. PMID: 30921535. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.03.009>
12. Hess S, Madsen PH, Basu S, et al. Potential role of FDG PET/CT imaging for assessing venous thromboembolic disorders. *Clin Nucl Med.* 2012;37(12):1170–1172. PMID: 23154475. <https://doi.org/10.1097/rlu.0b013e318279bf73>
13. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician.* 2012;86(10):913–919. PMID: 23157144.
14. Wheeler HB, Anderson FA Jr. Diagnostic methods for deep vein thrombosis. *Haemostasis.* 1995;25(1–2):6–26. PMID: 7896224. <https://doi.org/10.1159/000217140>
15. Aggarwal A, Bhalotra AR, Suresh V, et al. Assessing the age of deep vein thrombus: A need for future perioperative medicine and anesthesia. *Anesth Essays Res.* 2016;10(1):1–2. PMID: 26957680. PMID: PMC4767089. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.167803>
16. Screatton NJ, Gillard JH, Berman LH, et al. Duplicated superficial femoral veins: a source of error in the sonographic investigation of deep vein thrombosis. *Radiology.* 1998;206(2):397–401. PMID: 9457192. <https://doi.org/10.1148/radiology.206.2.9457192>
17. Cronan JJ. Venous thromboembolic disease: the role of US. *Radiology.* 1993;186(3):619–630. PMID: 8430164. <https://doi.org/10.1148/radiology.186.3.8430164>
18. Schmitt C, Montagnon E, Hadj Henni A, et al. Shear Wave Induced Resonance Elastography of Venous Thrombi: A Proof-of-Concept. *IEEE Transactions on Medical Imaging.* 2013;32(3):565–577. PMID: 23232414. <https://doi.org/10.1109/tmi.2012.2231093>
19. Yi X, Wei X, Wang Y, et al. Role of real-time elastography in assessing the stage of thrombus. *Int Angiol.* 2017;36(1):59–63. PMID: 27070908. <https://doi.org/10.23736/s0392-9590.16.03610-5>

20. Mumoli N, Mastroiacovo D, Giorgi-Pierfranceschi M, et al. Ultrasound elastography is useful to distinguish acute and chronic deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2482–2491. PMID: 30225971. <https://doi.org/10.1111/jth.14297>
21. Aslan A, Barutca H, Ayaz E, et al. Is real-time elastography helpful to differentiate acute from subacute deep venous thrombosis? A preliminary study. *J Clin Ultrasound.* 2018;46(2):116–121. PMID: 28940429. <https://doi.org/10.1002/jcu.22522>
22. Ненарочнов С.В., Новикова Я.В., Куликов В.Г. и др. Метод оценки эмболоопасности венозных тромбов с использованием соноэластографии. *Фундаментальные исследования.* 2011;10(2):329–332.
- Nenarochnov SV, Novikova YaV, Kulikov VG, et al. The Evaluation of the Venous Thromboembolic Complication Risk Using Elastography. *Fundamental Research.* 2011;10(2):329–332. (In Russ.).
23. Paluch Ł, Nawrocka-Laskus E, Dąbrowska A, et al. Ultrasound Elastography for Determination of the Age of Venous Thrombi. Evaluation of Thrombus Evolution in Patients After Sclerotherapy. *Pol J Radiol.* 2017;82:88–91. PMID: 28289480. PMID: PMC5321172. <https://doi.org/10.12659/pjr.899517>
24. Fang J, Chen CK, Peng JY, et al. Changes in backscattered ultrasonic envelope statistics as a function of thrombus age: an in vitro study. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(2):498–508. PMID: 25542488. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.09.024>
25. Гольдина И.М. Новые подходы к ультразвуковой диагностике эмбологенного венозного тромбоза. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2013;(4):20–25.
- Goldina IM. New Ideas to Ultrasound diagnostics of Embologenic Venous Thrombosis. *Russian Sklifosovsky Journal “Emergency Medical Care”.* 2013;(4):20–25. (In Russ.).
26. Drescher R, Freesmeyer M. PET angiography: Application of early dynamic PET/CT to the evaluation of arteries. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(4):908–911. PMID: 24059383. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.10438>
27. Nazaroğlu H, Ozmen CA, Akay HO, et al. 64-MDCT pulmonary angiography and CT venography in the diagnosis of thromboembolic disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(3):654–661. PMID: 19234261. <https://doi.org/10.2214/ajr.07.3939>
28. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, et al. Detection of upper extremity deep vein thrombosis by magnetic resonance non-contrast thrombus imaging. *J Thromb Haemost.* 2021;19(8):1973–1980. PMID: 34018662. PMID: PMC8361740. <https://doi.org/10.1111/jth.15394>
29. Вихрова Н.Б., Долгушин Б.И., Панов В.О. и др. Лучевые методы диагностики в определении структуры опухолевого тромбоза в нижней полой вене при раке почки. *Онкоурология.* 2015;11(3):40–45. <http://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-40-45>
- Vikhrova NB, Dolgushin BI, Panov VO, et al. Radiodiagnostic methods in determining the structure of tumor thrombus in the inferior vena cava in kidney cancer. *Cancerurology.* 2015;11(3):40–45. (In Russ.). <http://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-40-45>
30. Saha P, Humphries J, Modarai B, et al. Leukocytes and the natural history of deep vein thrombosis: current concepts and future directions. *Smith Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(3):506–112. PMID: 21325673. PMID: PMC3079895. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.110.213405>
31. Andia ME, Saha P, Jenkins J, et al. Fibrin-targeted magnetic resonance imaging allows in vivo quantification of thrombus fibrin content and identifies thrombi amenable for thrombolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(6):1193–1198. PMID: 24723557. PMID: PMC4195984. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.302931>
32. Corti R, Osende J, Fayad ZA, et al. In vivo noninvasive detection and age definition of arterial thrombus by MRI. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(8):1366–1373. PMID: 11955857. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01754-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01754-0)
33. Drescher R, Freesmeyer M. PET angiography: Application of early dynamic PET/CT to the evaluation of arteries. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(4):908–911. PMID: 24059383. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.10438>
34. Rondina MT, Lam UT, Pendleton RC, et al. (18)F-FDG PET in the evaluation of acuity of deep vein thrombosis. *Clin Nucl Med.* 2012;37(12):1139–1145. PMID: 23154470. PMID: PMC3564643. <https://doi.org/10.1097/rlu.0b013e3182638934>
35. Housmand S, Salavati A, Hess S, et al. The role of molecular imaging in diagnosis of deep vein thrombosis. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;4(5):406–25. PMID: 25143860. PMID: PMC4138136.
36. Taillefer R. Radiolabeled peptides in the detection of deep venous thrombosis. *Semin Nucl Med.* 2001;31(2):102–123. PMID: 11330782. <https://doi.org/10.1053/snuc.2001.21268>
37. Березовский Д.П., Грибенников С.Н., Додохова М.А. Тромбозы в судебной медицине. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2011;1(21):79–82.
- Berezovsky DP, Gribennikov SN, Dodokhova MA. Thrombosis in forensic medicine. *Medical news of North Caucasus.* 2011;1(21):79–82. (In Russ.).
38. Митрофанова Л.Б., Аминова Х.К. Макроскопический и органометрический анализ сердца в патологии: пособие для врачей под ред. Ковальского Г.Б. Санкт-Петербург: ГПAB; 1998:60.
- Mitrofanova LB, Amineva KhK. *Macroscopic and organometric analysis of the heart in pathology: guidelines for physicians.* Kovalsky GB (ed). Saint Petersburg: GPAB; 1998:60. (In Russ.).
39. Fineschi V, Turillazzi E, Neri M, et al. Histological age determination of venous thrombosis: a neglected forensic task in fatal pulmonary thrombo-embolism. *Forensic Sci Int.* 2009;186(1–3):22–28. PMID: 19203853. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2009.01.006>
40. Fuijkschot WW, Groothuizen WE, Appelman Y, et al. Inflammatory cell content of coronary thrombi is dependent on thrombus age in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol.* 2017;69(1):394–400. PMID: 27836374. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.10.003>
41. Furukoji E, Gi T, Yamashita A, et al. CD163 macrophage and erythrocyte contents in aspirated deep vein thrombus are associated with the time after onset: a pilot study. *Thromb J.* 2016;14:46. PMID: 27895532. PMID: PMC5120412. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0122-0>
42. Nosaka M, Ishida Y, Kuninaka Y, et al. Immunohistochemical detection of uPA, tPA, and PAI-1 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation. *Int J Legal Med.* 2012;126(3):421–425. PMID: 22361951. <https://doi.org/10.1007/s00414-012-0680-z>
43. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, et al. Immunohistochemical detection of intrathrombotic macrophage-derived cytokines and its application to thrombus age estimation in murine deep vein thrombosis model. *Int J Legal Med.* 2013;127(5):937–942. <https://doi.org/10.1007/s00414-013-0873-0>
44. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, et al. Immunohistochemical detection of intrathrombotic IL-6 and its application to thrombus age estimation. *Int J Legal Med.* 2015;129(5):1021–1025. PMID: 25616628. <https://doi.org/10.1007/s00414-015-1147-9>
45. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, et al. Immunohistochemical detection of intrathrombotic fibrocytes and its application to

thrombus age estimation in murine deep vein thrombosis model. *Int J Legal Med.* 2017;131(1):179–183. PMID: 27757576. <https://doi.org/10.1007/s00414-016-1465-6>

46. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, et al. Detection of intrathrombotic endothelial progenitor cells and its application to thrombus age estimation in a murine deep vein thrombosis model. *Int J Legal Med.* 2017;131(6):1633–1638. PMID: 28828624. <https://doi.org/10.1007/s00414-017-1668-5>

47. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, et al. Immunohistochemical detection of MMP-2 and MMP-9 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation. *Int J Legal Med.* 2010;124(5):439–444. PMID: 20623133. <https://doi.org/10.1007/s00414-010-0484-y>

48. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, et al. Time-dependent appearance of intrathrombus neutrophils and macrophages in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age determination. *Int J Legal Med.* 2009;123(3):235–240. PMID: 19194719. <https://doi.org/10.1007/s00414-009-0324-0>

49. Stein-Merlob AF, Kessinger CW, Erdem SS, et al. Blood Accessibility to Fibrin in Venous Thrombosis is Thrombus Age-Dependent and Predicts Fibrinolytic Efficacy: An In Vivo Fibrin Molecular Imaging Study. *Theranostics.* 2015;5(12):1317–1327. PMID: 26516370. PMCID: PMC4615735. <https://doi.org/10.7150/thno.12494>

50. Maffei V, Nicolè L, Rago C, et al. Histological criteria for age determination of fatal venous thromboembolism. *Int J Legal Med.* 2018;132(3):775–780. PMID: 29052040. <https://doi.org/10.1007/s00414-017-1705-4>

Сведения об авторах

Богдан Александр Петрович, к. м. н., доцент кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-1786-6906>

Бабичева Ольга Васильевна, к. м. н., доцент кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3010-492X>

Переверзева Ангелина Андреевна, врач-ординатор, кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-2626-9273>

Барбухатти Кирилл Олегович, д. м. н., заведующий кардиохирургическим отделением № 2, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-6403-3299>

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alexander P. Bogdan, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-1786-6906>

Olga V. Babicheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; Cardiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3010-492X>

Angelina A. Pereverzeva, Resident doctor, Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-2626-9273>

Kirill O. Barbukhatti, Dr. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Surgery Department no. 2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-6403-3299>

Conflict of interest: none declared.