

На правах рукописи

Горлова Анастасия Андреевна

**АРТЕРИАЛЬНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ В УСЛОВИЯХ
НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА**

14.01.05 – Кардиология

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Ворожцова Ирина Николаевна
Васильцева Оксана Ярославна

Официальные оппоненты:

Куимов Андрей
Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор,
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, кафедра факультетской
терапии, заведующий

Климонтов Вадим
Валерьевич

доктор медицинских наук, профессор РАН,
Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной лимфологии, филиал
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Федеральный
исследовательский центр Институт цитологии и
генетики Сибирского отделения Российской
академии наук», заместитель руководителя
филиала по научной работе

Ведущая организация:

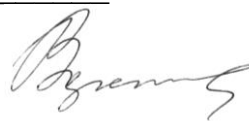
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в 9.00 часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан "____" _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Ворожцова
Ирина
Николаевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. В настоящее время определение распространенности тромбоэмболических осложнений является крайне трудной задачей, поскольку действующие стандарты диагностики не позволяют их диагностировать при жизни более, чем в 50% случаев. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является потенциально опасным для жизни патологическим состоянием, приводящим к широкому спектру клинических исходов. Несмотря на достигнутые успехи в стратегии диагностики ТЭЛА, эпидемиологические данные показывают, что 30-дневная летальность больных на фоне шока колеблется от 16% до 30% (Temgoua M. N., 2017). Приблизительно у 25% лиц с ТЭЛА, внезапная смерть является единственным клиническим проявлением (Bakirhan K., 2013). Имеющиеся данные о распространенности тромбоэмболии в артериях большого круга кровообращения, в основном, получены в некрупных патологоанатомических исследованиях. Эмболия артерий большого круга кровообращения характеризуется многообразием клинических проявлений в зависимости от ее уровня и объема поражения, что обусловлено непредсказуемым движением эмбола, а также скорым летальным исходом (Katsanos A.H., 2014; Lyaker M.R., 2013). Известно, что в большинстве случаев артериальные эмболии большого круга кровообращения связаны с заболеваниями сердца, сопровождающимися нарушением его сократительной функции (острый инфаркт миокарда, постинфарктная аневризма, различные кардиопатии и тд.), а также при врожденных и приобретенных пороках сердца. Предположительно, 60-70% эмболий связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее осложнениями (Adelborg K., 2017; Sundboll J., 2016). По мнению экспертов, метаболические нарушения играют исключительно важную роль в развитии патологии сердечно-сосудистой системы (Беляева О. Д., 2012; Глушков Н. И., 2016; Aguilar M., 2015; Powers W.J., 2015). Различные клинические и эпидемиологические исследования подтверждают связь между ожирением и тромбозом с последующей эмболией в артерии большого круга кровообращения (Morange P.E., 2013; Mandviwala T., 2016; Cavallera M., 2014; Cooper J.N., 2014; Hruby A., 2015). Продолжают обсуждаться вопросы связи ожирения и эмболии артерий большого круга кровообращения и целесообразности скрининга пациентов с ожирением в отношении эмболических осложнений (Yatsuya H. 2010; Muuronen A.T., 2015; Senoo K., 2016). В настоящее время нет целостного представления о провоцирующих механизмах эмболии на фоне сахарного диабета (СД). Предположительно, СД способен повышать риск эмболических осложнений в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП), которая, как известно, является фактором риска эмболии артерий большого круга кровообращения (Assarzagdegan F., 2015; Kivimaki M., 2017). Накопление новых данных позволило рассматривать ожирение и СД, в качестве факторов риска ТЭЛА (Furlan J.C., 2016). Однако, в настоящее время нет целостного представления о влиянии метаболических факторов и эндокринной патологии на развитие тромбоэмболических осложнений, как артериальных, так и венозных, что вероятно, обусловлено широкой клинической вариабельностью, а также несовершенством диагностических стратегий.

Цель исследования: Изучить особенности развития, течения, исходов тромбоэмболий артерий большого и малого кругов кровообращения у пациентов с нарушениями углеводного и жирового обмена.

Задачи исследования

1. На основании материалов госпитального Регистра тромбоэмболии изучить частоту встречаемости, источники, особенности развития, течения, исходов тромбоэмболий артерий большого и малого кругов кровообращения с нелетальным и летальным исходом в стационарах г. Томска в период с 01.01.2008 по 31.12.2016 гг. по данным историй болезни и документов патологоанатомических исследований.

2. На основании материалов госпитального Регистра тромбоэмболии изучить частоту встречаемости ожирения и СД у пациентов с тромбоэмболиями артерий большого и малого кругов кровообращения с нелетальным и летальным исходом.

3. Изучить влияние метаболических факторов (нарушения липидного и углеводного обменов) и эндокринной патологии (ожирение, СД 2 типа) на развитие тромбоэмболий артерий большого и малого кругов кровообращения.

4. Оценить влияние метаболических факторов (нарушения липидного и углеводного обменов) и эндокринной патологии (ожирение, СД 2 типа) на прогноз заболевания и жизни у пациентов с тромбоэмболиями артерий большого и малого кругов кровообращения

Научная новизна исследования

1. На основании данных госпитального Регистра артериальных тромбоэмболий выявлено, что источниками тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения явились сердце – с преимущественно нецеребральной локализацией тромбоэмболов и магистральные интракраниальные артерии – с преимущественно церебральной локализацией. Впервые показано, что у лиц с ФП артерио-артериальная тромбоэмболия развивалась чаще, чем кардиогенная.

2. Атеросклеротические бляшки интракраниальных артерий со степенью стеноза от 30% до 50% ассоциировались со случаями эмболического ишемического инсульта и существенно чаще являлись источником артерио-артериальной эмболии по сравнению с атеросклеротическими бляшками со степенью стеноза более 75%, которые ассоциировались со случаями неэмболического ишемического инсульта.

3. Ожирение ассоциировалось с большей частотой артерио-артериальной церебральной эмболии и наличием V типа атеросклеротических бляшек, по сравнению со случаями с нормальной массой тела.

4. При ожирении наличие атеросклеротических бляшек IV-VI типов в аорте связано с повышением шансов развития ТЭЛА с летальным исходом в 6 раз.

5. Ожирение ассоциировано с 3-кратным повышением шансов сочетанного тромбоза артерий и вен, по сравнению с лицами с нормальной массой тела (ОШ 3,3; 95% ДИ:[1,72-6,50]).

6. При ожирении неалкогольная жировая болезнь печени ассоциирована с повышением шансов развития ТЭЛА в 3 раза (ОШ 3,4; 95% ДИ:[1,12-8,02]).

7. Установлено, что случаи с ТЭЛА и летальным исходом в условиях СД 2 типа ассоциируются с более частым недостижением целевых значений гликемии по сравнению со случаями с нелетальным исходом (76,5% против 22,2%, $p=0,03$).

8. Шансы развития ТЭЛА с летальным исходом у женщин, страдающих СД 2 типа повышаются в 4,8 раза (ОШ 4,8; 95% ДИ:[2,49-9,26]), по сравнению с мужчинами.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. На основании данных Регистра артериальных тромбоэмболий определены метаболические и кардиоваскулярные факторы, ассоциированные с развитием тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения и группы пациентов с коморбидной патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза.

2. Установлены закономерности развития артериальной тромбоэмболии большого круга кровообращения: кардиогенные эмболии имеют в большей степени нецеребральную локализацию, артерио-артериальные эмболии – церебральную локализацию, ФП ассоциируется с развитием преимущественно артерио-артериальной тромбоэмболии.

3. Ожирение повышает в 3 раза частоту развития сочетанного тромбоза магистральных артерий и вен. При эмболическом инсульте в условиях сопоставимых факторов риска развития легочной тромбоэмболии наличие ожирения имеет решающее значение для формирования тромбоза вен нижних конечностей.

4. При ожирении неалкогольная жировая болезнь печени ассоциирована с повышением шансов развития ТЭЛА с летальным исходом в 3 раза.

5. Вероятность летального исхода у пациентов с СД 2 и ТЭЛА повышается при недостижении целевых значений гликемии.

6. У женщин с СД 2 типа шансы развития ТЭЛА с летальным исходом в 4,8 раза выше, чем у мужчин.

7. Разработана прогностическая модель, позволяющая определить вероятность развития церебральной и нецеребральной локализации тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения, в том числе у коморбидных пациентов.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено исследование, включающее несколько этапов. На первом этапе была изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной тематике. Получение разрешений Департамента здравоохранения на работу с историями болезни и патологоанатомическими документами всех стационаров и прозекторских отделений города Томска. Освоение методики ведения Регистра ТЭЛА. На втором этапе проведен ретроспективный анализ протоколов патологоанатомических вскрытий и историй болезни пациентов, находившихся на лечении в стационарах г. Томска ($n=10\ 254$). Ретроспективный анализ данных историй болезни нелетальных случаев ТЭЛА у

пациентов, находившихся в стационарах г. Томска (n=105). Ретроспективный анализ данных историй болезни нелетальных случаев неэмболического ишемического инсульта (n=99). Третий этап включил в себя формирование информационно-аналитической базы данных тромбоэмболических осложнений артерий большого и малого кругов кровообращения, математическую обработку и анализ базы данных. Формирование рекомендаций по оптимизации медицинской помощи на основании выявленных закономерностей в исследовании.

Положения, выносимые на защиту

1. По данным госпитального Регистра тромбоэмболии артерио-артериальные тромбоэмболии большого круга кровообращения имеют преимущественно церебральную локализацию, значительно чаще развиваются при постоянной форме фибрилляции предсердий (ФП) и степени стеноза интракраниальных артерий от 30% до 50% просвета, при этом кардиогенные тромбоэмболии имеют преимущественно нецеребральную локализацию тромбоэмболов и чаще развиваются при синусовом ритме.

2. Ожирение ассоциируется с генерализацией тромбоэмболических событий с сочетанным поражением магистральных артерий и вен, повышением частоты артерио-артериальной церебральной тромбоэмболии. При ожирении наличие неалкогольной жировой болезни печени повышает шансы развития ТЭЛА с летальным исходом в 3 раза, а наличие атеросклеротических бляшек IV-VI типов в аорте – в 6 раз.

3. Сочетание СД 2 типа и ТЭЛА в случаях с летальными исходами значительно чаще сопровождается недостижением целевых значений гликемии, по сравнению со случаями с нелетальными исходами.

4. В условиях СД 2 типа шансы развития ТЭЛА с летальным исходом у женщин в 4,8 раза выше, по сравнению с мужчинами.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена длительным периодом наблюдения, соответствием дизайна исследования поставленным в работе целям и задачам, критериями включения пациентов в исследование. Для выполнения поставленных задач набран клинический материал согласно необходимой мощности, что составило 760 пациентов. Для анализа фактических данных были использованы современные методы статистической обработки. Научные положения, научная новизна, выводы и практическая значимость, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в ходе исследования.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации были представлены на научно-практических конференциях, в том числе седьмая научно-практическая сессия молодых ученых Кузбасса «Наука-практике» в области сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, 2017.), всероссийский научно-образовательный форум с международным участием. Кардиология XXI века: альянсы и потенциал (Томск, 2018), научно-практическая конференция «Современная эндокринология на пересечении науки и практики» (Томск, 2017), всероссийская мемориальная конференция памяти академика В.В. Пекарского совместно с XVII Ежегодным

научно-практическим семинаром молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» и Конкурсом молодых ученых» (Томск, 2017), всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» (Кемерово, 2017), всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2018).

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в работу отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск), в учебный процесс в учебный процесс кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск). Получено решение о выдаче патента: Заявка №2017122532 Российская Федерация «Способ оценки вероятности локализации тромбоза артерий большого круга кровообращения» / Ворожцова И.Н., Васильцева О.Я., Лавров А.Г., Горлова А.А., Селиванова И.Х. заявитель: ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» // Зарегистрирована в ФИПС 26.06.2017. Решение о выдаче патента на изобретение от 27.08.2018.

Научные публикации

По теме опубликовано 15 научных работ, в том числе 8 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола проведения исследования, постановке цели и задач, обосновании выводов. Самостоятельно проанализированы протоколы патологоанатомических вскрытий, проведен ретроспективный анализ данных историй болезни, включающей анамнез и результаты клинико-инструментальных обследований. Самостоятельно проведены последующие обработка и анализ полученных данных, что позволило проанализировать значимость различных факторов риска развития эмболических осложнений. Подготовлено 8 статей с последующей публикацией в научных журналах, входящих в список Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследованных пациентов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 50 отечественных и 280 зарубежных источники. Диссертация изложена на 217 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц и 11 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании среди 10 254 пациентов с летальным исходом, подвергшихся аутопсии, женского и мужского пола в возрасте от 18 и старше, в период с 01.01.2008 по 31.12.2016 гг. были верифицированы случаи тромбоэмболии в соответствии со стандартами диагностики патологии, либо по данным патологоанатомического вскрытия. Были проанализированы материалы историй болезни и патологоанатомических исследований. Случаи эмболии артерий большого круга кровообращения составили 335 пациентов, умерших в стационарах города Томска в период с 01.01.2008 по 31.12.2016 гг. Эмболический генез поражения сосудов во всех случаях подтвержден данными аутопсии. Группу ТЭЛА с летальным исходом составили 320 пациентов, умерших в стационарах города Томска в период с 01.01.2013 по 31.12.2016 гг. Группу пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом составили 105 человек. Тромбоэмболия была верифицирована в соответствии со стандартом диагностики патологии.

Статистическая обработка материала

С целью выявления факторов, способствующих развитию тромбоэмболии артерий большого и малого кругов кровообращения, были проанализированы ряд параметров, в том числе гендерная принадлежность, возраст, проводимая лекарственная терапия, факт наличия острых и хронических патологических состояний, нозологические формы и др. (всего 180 позиций). Фактический материал подвергался статистической обработке с использованием пакетов программ «SPSS 21» и «SAS 9». Для оценки соответствия характера распределения количественных показателей нормальному закону распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Вилка. С помощью критерия Левена оценивали однородность генеральных дисперсий. Анализ качественных признаков проводился посредством таблиц сопряженности с использованием критерия согласия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то для четырехпольных таблиц применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса. С использованием z-критерия проводилась оценка статистической значимости различий между долями. Для количественного описания тесноты связи между признаками рассчитывали отношение шансов (OR, Odds Ratio). Для разработки прогностической вероятностной модели применяли дискриминантный анализ и логистическую регрессию. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика пациентов

Случаи эмболии артерий большого круга кровообращения составили 335 пациентов, умерших в стационарах города Томска в период с 01.01.2008 по 31.12.2016 гг. Эмболический генез поражения сосудов во всех случаях подтвержден данными аутопсии. Случаи церебральной эмболии составили 68,0%

(n=228), были связаны с поражением интракраниальных артерий и развитием ишемического инфаркта головного мозга.

Случаи нецеребральной эмболии были связаны с поражением артерий, не участвующих в кровоснабжении головного мозга, и сопровождалась развитием инфарктов органов брюшной полости и забрюшинного пространства (n=107). Среди них тромбоэмболическое поражение артерий селезенки с развитием инфаркта селезенки выявлено у 32,4% (n=44) пациентов. Инфаркт тонкой кишки с развитием гангрены выявили у 29,4% (n=40) пациентов. Эмболию артерий почек наблюдали у 38,2% лиц (n=52). Двусторонний эмболический инфаркт почек развился в 23,4% (n=22) наблюдений, правостороннее поражение – у 44,7% (n=42), левостороннее – у 31,9% (n=30). В проводимом исследовании не зарегистрированы тромбоэмболии в артериях верхних или нижних конечностей. Средний возраст больных с эмболией артерий большого круга кровообращения составил $68,27 \pm 13,89$ лет (20-93). В исследуемой группе женщин было 51,0% (n=169), мужчин – 49,0% (n=166). Основные патологические состояния и нозологические формы лиц с эмболией артерий большого круга кровообращения представлены в таблице 1. В исследуемой группе метаболические нарушения зарегистрированы в 97,0% случаев, причем у части пациентов наблюдались множественные метаболические факторы риска. Ожирение зафиксировали у 86 пациентов (25,7%) и чаще наблюдали у женщин, чем у мужчин (32,5% против 18,7 %, $p=0,0004$). В том числе ожирение 1 степени ($30,0 < \text{ИМТ} < 34,9$ кг/м²) составило 59,3%, 2 степени ($35,0 < \text{ИМТ} < 39,9$ кг/м²) – 23,3%, 3 степени ($\text{ИМТ} > 40$ кг/м²) – 17,5%. В сосудистых бассейнах, послуживших источниками эмболии наблюдали множественные атеросклеротические бляшки на разных этапах своего развития. Атеросклеротическое поражение аорты выявлено в 97,0% случаев. Анализ морфологии атеросклеротических бляшек показал, что I-III типы составили 15,1%, IV тип – 48,2%, V тип – 29,9%, VI – 6,8%. Атеросклеротическое поражение интракраниальных артерий выявлено в 88,7% случаев. Атеросклеротические бляшки I-III типов составили 8,1%, IV тип – 53,2%, V тип – 30,6%, VI тип – 8,1%. СД 2 типа диагностировали у 28,9% пациентов (n=97), при этом у подавляющего большинства из них (86,0%) не были достигнуты целевые значения гликемии. Среди лиц, страдающих СД 2 типа, женщин оказалось в 2 раза больше, чем мужчин (67,1% против 32,9%, $p < 0,001$). Большинство пациентов с СД 2 типа имели множественные патологические изменения практически во всех органах и тканях.

Таблица 1 – Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов группы артериальной эмболии большого круга кровообращения (2008–2016 гг.)

Патологические состояния и нозологические формы	Мужчины, n=166; n/%	Женщины, n=169; n/%	2008–2016 гг, n= 335; n/%	Статистическая значимость (p)
Эмболический ИИ	107/64,5%	121/71,6%	228/68,1%	0,1
Эмболический инфаркт ОБП и забрюшинного пространства	59/35,5%	48/28,4%	107/31,9%	0,1
АГ	157/94,6%	164/97,1%	321/95,8%	0,6
ИБС	147/88,6%	153/90,5%	300/89,6%	0,6
ОИМ	62/37,3%	51/30,2%	113/33,7%	0,1
ПИКС	89/53,6%	65/38,5%	154/45,9%	0,008
ХСН 1-3 ст.	122/73,5%	141/83,4%	263/78,5%	0,1
ФП постоянная	68/40,9%	93/55,0%	161/48,1%	0,007
ФП пароксизмальная	9/5,4%	9/5,3%	18/5,4%	0,9
Экстрасистолия	7/4,2%	10/5,9%	17/5,1%	0,4
БПНПГ	16/9,6%	10/5,9%	26/7,8%	0,1
ВПС	3/1,8%	-	3/0,9%	0,1
РБС	2/1,2%	5/2,9%	7/2,1%	0,2
Инфекционный эндокардит	27/16,3%	22/13,0%	49/14,6%	0,3
Ожирение	31/18,7%	55/32,5%	86/25,7%	0,0004
НТГ	14/8,4%	12/7,1%	26/7,8%	0,7
СД 2 типа	32/19,3%	65/38,5%	97/28,9%	0,001
Стенозирующий атеросклероз аорты	161/96,9%	164/97,1%	325/97,0%	0,8
Пневмония	31/18,7%	18/10,7%	49/14,6%	0,1
ХОБЛ	44/26,5%	33/19,5%	77/22,9%	0,1
Перелом крупных костей	1/0,6%	1/0,6%	2/0,6%	1,0
ТЭЛА	30/18,1%	42/24,9%	72/21,5%	0,06
ХБП 1-5 ст.	51/30,7%	62/36,7%	113/33,7%	0,1
ЗНО	12/7,2%	16/9,5%	28/8,4%	0,3
Опийная наркомания	6/3,6%	-	6/1,8%	0,1
Примечание: n – абсолютные цифры; ст. – стадия; ИИ – ишемический инсульт; ОБП – органы брюшной полости; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; ВПС – врожденный порок сердца; РБС – ревматическая болезнь сердца; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХБП – хроническая болезнь почек; ЗНО – злокачественное новообразование.				

В качестве группы сравнения в исследование были включены 99 пациентов с ишемическим инсультом неэмболической природы, умерших в стационарах города Томска в период с 01.01.2015 по 31.12.2016 гг., атеротромботического генеза, подтвержденный данными аутопсии. Средний возраст больных с неэмболическим ишемическим инсультом составил 73,2±10,3 (45-97) лет. В

исследуемой группе мужчин было 53,0% (n=52), женщин – 47% (n=47). Подавляющее большинство пациентов этой группы имели сердечно-сосудистые заболевания. Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом (2015–2016 гг.)

Патологические состояния и основные нозологические формы	Мужчины, n=52; n/%	Женщины, n=47; n/%	2015–2016 гг, n= 99; n/%	Статистическая значимость (p)
АГ	52/100%	47/100%	99/100%	0,5
ИБС	52/100%	46/97,9%	98/98,9%	0,4
ОИМ	10/19,2%	13/27,7%	23/23,2%	0,3
ПИКС	26/50%	18/38,3%	44/44,5%	0,09
ХСН	50/96,2%	46/97,9%	96/96,9%	0,9
Приобретённые/ВПС	1/1,9%	-	1/1,0%	1,0
РБС	2/3,9%	-	2/2,0%	1,0
ФП постоянная	12/23,1%	19/40,4%	31/31,3%	0,08
ФП пароксизмальная	2/3,9%	4/8,5%	6/6,1%	0,5
Экстрасистолия	3/5,8%	1/2,1%	4/4,1%	0,2
БПНПГ	5/9,6%	5/10,6%	10/10,1%	1,0
Ожирение	13/25%	14/29,8%	27/27,3%	0,7
НТГ	1/1,9%	1/2,1%	2/2,0%	1,0
СД 2 типа	10/19,2%	16/34,1%	26/26,3%	0,1
Стенозирующий атеросклероз аорты	48/92,3%	44/93,6%	92/92,9%	0,6
Стенозирующий атеросклероз интракраниальных артерий	52/100%	47/100%	99/100%	0,5
Дилатационная кардиомиопатия	1/1,9%	-	1/1,0%	1,0
Анемия	15/28,9%	15/31,9%	30/30,3%	1,0
Массивный острый воспалительный процесс	22/42,3%	9/19,2%	31/31,3%	0,002
Пневмония	23/44,2%	7/14,9%	30/30,3%	0,001
ХОБЛ	4/7,7%	2/4,3%	6/6,1%	0,5
ТЭЛА	2/3,9%	5/10,6%	7/7,1%	0,2
Переломы крупных костей	1/1,9%	-	1/1,0%	1,0
Онкологические заболевания злокачественные	8/15,4%	5/10,6%	13/13,1%	0,4

Примечание: n – абсолютные цифры; ст. – стадия; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХСН – хроническая болезнь сердца; ВПС – врожденные пороки сердца; РБС – ревматическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Метаболические нарушения имели 100,0% пациентов данной группы. Ожирением страдали 27,3% пациентов (n=27), среди которых 55,0% – женщины. Ожирению 1 степени соответствовали 59,3% пациентов, 2 степени – 37,0%, 3 степени – 3,7% пациентов. СД 2 типа верифицировали у 26,3% пациентов (n=26), при этом у всех лиц с СД не были достигнуты целевые значения гликемии.

Стенозирующий атеросклероз интракраниальных артерий выявлен у всех (100,0%) лиц с неэмболическим ишемическим инсультом. Согласно данным патологоанатомического исследования атеросклеротическое поражение с объемом стенозирования артерий до 30% в данной группе не выявляли. Стеноз артерий от 30% до 50% зафиксирован в 1 случае (1,0%). Стеноз интракраниальных артерий от 50% до 75% – у 47,5% (n=47), и, стеноз от 75% и более – у 51,5% (n=51) лиц.

Группу ТЭЛА с летальным исходом составили 320 пациентов. Средний возраст больных с ТЭЛА и летальным исходом был $69,27 \pm 14,3$ лет. Среди лиц с ТЭЛА преобладали женщины – 58,0%, мужчин было 42,0% ($p < 0,001$). Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с ТЭЛА и летальным исходом представлены в таблице 3. Ожирение зафиксировали у 44,1% пациентов (n=141), среди которых 62,0% – женщины, 38,0% – мужчины ($p = 0,0001$). Ожирение 1 степени составило 55,3%, ожирение 2 степени – 31,2%, ожирение 3 степени – 13,5%. Неалкогольную жировую болезнь печени обнаружили у 25,5% пациентов. Атеросклеротическое поражение аорты выявили у 99,1% пациентов. Анализ морфологической структуры бляшек показал, что I-III тип составили 23,2% наблюдений, IV – 49,7%, V – 23,2%, VI – 3,9% наблюдений. В группе с ТЭЛА и летальным исходом СД 2 типа диагностировали у 25,9% пациентов, при этом у подавляющего большинства из них (78,3%) не были достигнуты целевые значения гликемии. Большинство пациентов с СД 2 типа имели множественные патологические изменения практически во всех органах и тканях.

Таблица 3 – Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с летальным исходом в группе ТЭЛА (2013–2016 гг.)

Патологические состояния и нозологические формы	Мужчины, n=133; n/%	Женщины, n=187; n/%	2013–2016 гг, n= 320; n/%	Статистическая значимость (p)
АГ	126/94,7%	167/89,3%	293/91,6%	0,001
ИБС	115/86,5%	148/79,2%	263/82,2%	0,005
ПИКС	50/37,6%	44/23,5%	94/29,4%	0,4
ОИМ	45/33,8%	56/29,9%	101/31,6%	0,1
ХСН 1-3 ст.	121/90,7%	174/93,1%	295/92,2%	0,001
Инфекционный эндокардит	4/3,0%	4/2,1%	8/2,5%	1,0
ФП Постоянная	31/23,3%	45/24,1%	76/23,8%	0,05
ФП пароксизмальная	9/6,8%	16/8,6%	25/7,8%	0,08
БПНПГ	7/5,3%	7/3,7%	14/4,4%	1,0
НТГ	5/3,8%	10/5,4%	15/4,7%	0,1
СД 2 типа	26/19,6%	57/30,5%	83/25,9%	0,01
Стенозирующий атеросклероз аорты	133/100%	184/98,4%	317/99,1%	0,01
Дилатационная кардиомиопатия	2/1,5%	1/0,5%	3/0,9%	0,9
ИМ ишемический тип	23/17,3%	26/13,9%	49/15,3%	0,6
ИМ геморрагический тип	3/2,3%	5/2,7%	8/2,5%	0,6
Анемия	26/19,6%	47/25,1%	73/22,8%	0,01
Воспалительный процесс	51/38,4%	58/31,0%	109/34,1%	0,4
Пневмония	29/21,8%	18/9,6%	47/14,7%	0,03

Продолжение таблицы 3

Патологические состояния и нозологические формы	Мужчины, n=133; n/%	Женщины, n=187; n/%	2013–2016 гг, n= 320; n/%	Статистическая значимость (p)
ХОБЛ	50/37,6%	54/28,9%	104/32,5%	0,6
Переломы позвоночника/НК	1/0,8%	—	1/0,3%	0,1
Тромбофлебит/ флеботромбоз	95/71,4%	140/74,9%	235/73,4%	0,01
Кава-фильтр	1/0,8%	3/1,6%	4/1,3%	0,4
ХБП 1-5 ст.	30/22,6%	56/29,9%	86/26,9%	0,0001
ЗНО	21/15,8%	38/20,3%	59/18,4%	0,002
Опийная наркомания	2/1,5%	—	2/0,6%	1,0

Примечание: n – абсолютные цифры; ст. – стадия; АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт мозга; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; НК – нижние конечности; ХБП – хроническая болезнь почек; ЗНО – злокачественное новообразование.

Группу пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом составили 105 человек. Средний возраст пациентов с нелетальным исходом ТЭЛА составил $62,6 \pm 15,35$ лет (28-96 лет). Среди лиц с ТЭЛА женщин было 55,2% (n=58), мужчин – 44,8% (n=47). Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с ТЭЛА представлены в таблице 3. СД 2 типа диагностировали у 17,2% пациентов, при этом у 27,7% не были достигнуты целевые значения уровня гликемии. Большинство пациентов с СД 2 типа имели множественные патологические изменения практически во всех органах и тканях.

Таблица 4 – Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с нелетальным исходом в группе ТЭЛА (2013–2016 гг.)

Патологические состояния и основные нозологические формы	Мужчины, n=47; n/%	Женщины, n=58; n/%	2013– 2016 гг., n=105; n/%	Статистическая значимость (p)
АГ	41/87,2%	44/75,9%	85/80,9%	0,5
ГЛЖ	12/25,5%	14/24,1%	26/24,8%	0,7
ИБС	26/55,3%	30/51,7%	56/53,3%	0,5
ОИМ	2/4,3%	5/8,6%	7/6,7%	0,2
ПИКС	12/25,5%	7/12,1%	19/18,1%	0,1
ХСН 1-3 ст.	31/65,9%	36/62,1%	67/63,8%	0,4
Инфекционный эндокардит	—	1/1,7%	1/0,9%	1,0
ФП Постоянная	15/31,9%	16/27,6%	31/29,5%	1,0
ФП пароксизмальная	2/4,3%	5/8,6%	7/6,7%	0,2
Экстрасистолия	2/4,3%	3/5,2%	5/4,8%	0,9
БПНПГ	10/21,3%	5/8,6%	15/14,3%	0,1
НТГ	3/6,4%	5/8,6%	8/7,6%	0,6
Экстрасистолия	2/4,3%	3/5,2%	5/4,8%	0,9

Продолжение таблицы 4

Патологические состояния и основные нозологические формы	Мужчины, n=47; n/%	Женщины, n=58; n/%	2013– 2016 гг., n=105; n/%	Статистическая значимость (p)
Экстрасистолия	2/4,3%	3/5,2%	5/4,8%	0,9
БПНПГ	10/21,3%	5/8,6%	15/14,3%	0,1
НТГ	3/6,4%	5/8,6%	8/7,6%	0,6
СД 2 типа	5/10,6%	13/22,4%	18/17,2%	0,01
ИМ ишемический тип	11/23,4%	11/18,9%	22/20,9%	0,9
ИМ геморрагический тип	1/2,1%	–	1/0,9%	1,0
Анемия	9/19,2%	14/24,1%	23/21,9%	0,2
Воспалительный процесс	4/8,5%	7/12,1%	11/10,5%	0,2
Пневмония	4/8,5%	5/8,6%	9/8,6%	1,0
ХОБЛ	7/14,9%	9/15,5%	16/15,2%	0,7
Переломы позвоночника/нижних конечностей	2/4,3%	4/6,8%	6/5,7%	0,5
Флеботромбоз	9/19,2%	14/24,1%	23/21,9%	0,2
Посттромбофлебитический синдром	16/34,1%	17/29,3%	33/31,4%	1,0
Кава-фильтр	2/4,3%	6/10,4%	8/7,6%	0,1
ХБП 1-5 ст.	36/76,6%	45/77,6%	81/77,1%	0,1
Злокачественные опухоли	5/10,1%	3/5,2%	8/7,6%	0,6
Тромбофилия	1/2,1%	4/6,9%	5/4,8%	0,3
Примечание: n – абсолютные цифры; ст. – стадия; АГ – артериальная гипертензия; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт мозга; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – Хроническая болезнь почек.				

Анализ источников тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения

При изучении данных, выяснилось, что основными источниками артериальной тромбоэмболии большого круга кровообращения были сердце (кардиогенная эмболия – 58,2%) и атеротромботические бляшки аорты или других крупных артерий (артерио-артериальная эмболия – 41,8%). В 25,6% случаев кардиогенной эмболии тромботические массы были плотно связаны со стенками камер сердца, но на своей периферии имели рыхлую структуру, в 74,4% наблюдений тромбы были рыхлыми, крошащимися и слабо спаянными со стенками камер сердца. Значимо чаще кардиогенная эмболия развивалась на фоне синусового ритма, по сравнению с ФП (55,4% против 44,6%, $p=0,04$). У 3 человек присутствовала дилатационная кардиомиопатия, которая сопровождалась ФП. Среди лиц с синусовым ритмом у 35,9% пациентов с кардиогенной эмболией наблюдали сочетание АГ (91,7%), коронарного атеросклероза (87,0%) и ХСН (72,2%). СД страдали 26,9% пациентов и у 69,6% этих пациентов обнаружили

тромбоз полостей сердца. Ожирение наблюдали у 15,7% пациентов, тромбоз в левых отделах сердца выявляли у 82,4% лиц. Среди других нозологий в случаях кардиогенной эмболии, у лиц с синусовым ритмом, выделены инфекционный эндокардит с поражением клапанов сердца – 17,4% (n=34), ревматическая болезнь сердца у 1,5% (n=3). У одного (0,5%) пациента имело место злокачественное новообразование и наблюдалось сочетание раковой эмболии и тромбоэмболии. У лиц с кардиогенной эмболией наиболее часто тромбы располагались в полости левого желудочка (38,4%) и в ушке левого предсердия (32,5%). В полости левого предсердия тромбы были выявлены только у 3 пациентов (1,5%). На створках митрального и аортального клапанов тромботические массы обнаружены в 14,3% и 13,3% случаев, соответственно. Эти случаи были связаны с инфекционным эндокардитом и ревматической болезнью сердца. Тромботические наложения на клапанах левых отделов сердца наблюдали у 1 пациента с острым инфарктом миокарда и у 1 пациента с раком мочевого пузыря.

Среди лиц с артерио-артериальной тромбоэмболией большого круга кровообращения (n=140) источником эмболии выступили средние мозговые артерии – 47,4%, базилярный бассейн – 27,3%, аорта – 11,5%, внутренние сонные артерии – 10,2%, задние мозговые артерии – 2,9%, позвоночные артерии – 0,7% случаев. Поскольку, в поражённых сосудистых регионах наблюдали множество атеросклеротических бляшек на разных этапах развития, проведен анализ морфологической структуры этих бляшек. Таким образом, на долю I-III типов пришлось 3,7%, на долю IV типа – 45,5%, V типа – 38,9%, VI типа – 11,9%. У 65,7% пациентов артерио-артериальная эмболия развивалась на фоне ФП, и в 34,3% на фоне синусового ритма (p<0,01).

Эмболия из камер сердца также чаще регистрировалась у пациентов с нецеребральной эмболией по сравнению с лицами с церебральной эмболией (90,7% против 44,0%, p<0,001). При этом, в группе нецеребральной тромбоэмболии полость левого желудочка была источником в 38,4% случаев из числа всех кардиогенных эмболий, а у лиц с церебральной тромбоэмболией – в 38,1%. Тромбоэмболии из ушка левого предсердия преобладали в группе нецеребральной эмболии (40,2% против 23,9%, p=0,01). Представляет интерес, что шансы развития нецеребральной эмболии у пациентов с тромбозом ушка левого предсердия были в 2 раза выше, чем церебральной тромбоэмболии (ОШ 2,1; 95% ДИ:[1,16-3,93]).

Тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения у лиц с ожирением и сахарным диабетом

Метаболические нарушения были зарегистрированы у 97,0% пациентов с тромбоэмболиями большого круга кровообращения, причем в части случаев – множественные метаболические факторы риска.

Ожирение чаще наблюдали у женщин, чем у мужчин (32,6% против 18,7%, p=0,002), причем у женщин ожирение оказалось связано с 2-кратным повышением шансов развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения, по сравнению с мужчинами (ОШ 2,1; 95% ДИ:[1,26-3,48]). В ходе анализа данных лиц с метаболическими нарушениями было обнаружено, что артерио-

артериальную церебральную эмболию атеротромботическими фрагментами бляшек интракраниальных артерий, чаще выявляли у лиц с ожирением, чем у лиц нормальной массы тела (42,3% против 27,4%, $p=0,04$). При этом, у лиц с ожирением эмболия чаще развивалась при стенозе церебральных сосудов от 30% до 50% просвета, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (50,0% против 9,1%, $p=0,005$). А у пациентов с нормальной массой тела развитие артерио-артериальной эмболии из интракраниальных артерий происходило при стенозе от 50% до 75% просвета (86,4% против 50,0%, $p=0,01$). Атеросклеротические поражения магистральных интракраниальных артерий наблюдали как у лиц с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела (98,0% и 95,0%, соответственно). Морфологическая структура атеросклеротических бляшек, соответствующая I-III типу бляшек, чаще выявлялась у лиц с нормальной массой тела (36,4% против 8,9%, $p<0,01$). Атеросклеротические бляшки IV типа наблюдались у 35,6% лиц с ожирением и у 25,1% с нормальной массой тела. Бляшки V типа чаще выявлялись у пациентов с ожирением, чем с нормальной массой тела (48,1% против 33,7%, $p=0,04$). Бляшки VI типа встречались у 7,4% лиц с ожирением и у 4,8% с нормальной массой тела. Представляет интерес, что наиболее частым источником артерио-артериальной церебральной эмболии у лиц с ожирением, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, был бассейн средней мозговой артерии (34% против 16,7%, $p=0,02$). У пациентов с нормальной массой тела источником эмболии было сердце в 58,8% наблюдений, а у лиц с ожирением – в 49,5% наблюдений.

При анализе атеросклеротического поражения интракраниальных артерий у пациентов с ожирением без СД и пациентов, страдающих СД без ожирения, оказалось, что церебральная тромбоэмболия из интракраниальных артерий у лиц с СД развивалась существенно чаще при стенозе этих артерий от 30% до 50%, по сравнению с лицами с ожирением без СД (92,3% против 33,3%, $p<0,001$). При этом у лиц с ожирением без СД, артерио-артериальная эмболия чаще развивалась при стенозе от 50% до 75% просвета, по сравнению с пациентами с СД без ожирения (65,4% против 7,7%, $p<0,001$). Анализ данных пациентов с эмболическим и неэмболическим ишемическим инсультом также продемонстрировал, что стенозы от 30% до 50% были характерны для пациентов с СД в группе эмболического ишемического инсульта, по сравнению с лицами с СД в группе неэмболического ишемического инсульта (93,7% против 3,8%, $p<0,001$). А стеноз крупных интракраниальных артерий от 50% до 75% чаще встречали у лиц с СД в группе неэмболического ишемического инсульта (88,5% против 1,6%, $p<0,001$). Данные результаты дают основание полагать, что в условиях ожирения и СД механизмы деструкции атеросклеротической бляшки имеют некоторые отличия. Вероятно, в условиях СД этот процесс происходит быстрее и агрессивнее, чем при ожирении, способствуя развитию эмболии.

В целом, СД 2 типа диагностировали у 28,9% пациентов с тромбоэмболиями артерий большого круга кровообращения, при этом у подавляющего большинства из них (86,0%) не были достигнуты целевые значения гликемии. Потребность в инсулинотерапии имели 30,9% лиц, страдающих СД 2 типа. СД 2 типа, чаще встречался среди женщин, чем мужчин (67,1% против

32,9%, $p<0,001$). Большинство пациентов с СД 2 типа имели множественные патологические изменения практически во всех органах и тканях. Гистологическое исследование тканей головного мозга у лиц с церебральной эмболией показало, что выраженные расстройства мозгового кровообращения на уровне микроциркуляторного русла с развитием периваскулярного и перицеллюлярного отека наблюдали во всех исследуемых случаях. Очаговые или диффузные дистрофические изменения с развитием атрофии нейронов, нейрофагию нейронов коры и подкорковых структур чаще выявляли у пациентов с СД, по сравнению с пациентами без СД (87,5% против 37,5%, $p<0,001$ и 23,7% против 4,6%, $p<0,001$, соответственно). У пациентов с церебральной эмболией и СД распространенные диапедезные кровоизлияния в зоне некроза нервной ткани определяли в 2 раза чаще, чем у пациентов без СД (50% против 25%, $p=0,03$). Лейкоцитарная инфильтрация в зоне некроза также преобладала у лиц с СД (41,7% против 16,7%, $p=0,02$). Склероз стенок артериол с их искривлением и спирализацией при СД наблюдалась чаще, чем без СД (95,8% против 59,7%, $p<0,001$). В клинической картине эмболического ишемического инсульта при формировании обширных инфарктов головного мозга у пациентов с СД, преобладание общемозговые симптомы, в том числе кома (8,3%) и сопор (29,2%). У пациентов без СД кома наблюдалась в 2,7%, сопор – в 19,5% случаев. Очаговая неврологическая симптоматика с развитием гемипареза и гемиплегии наблюдалась в равной степени у лиц с СД и без СД (45,0% и 12,0%, соответственно). Афазия и дизартрия присутствовала у 16,7% пациентов с СД, и у 25,0% без СД.

В случаях нецеребральной эмболии не получено статистически значимых отличий между пациентами с СД 2 типа и без СД. В целом инфаркт селезенки у лиц без СД обнаружили в 47,4% наблюдений, у пациентов с СД – в 25,8%. Эмболический инфаркт почек выявили у 52,2% лиц без СД, и у 38,5% с СД. Инфаркт тонкой кишки с развитием гангрены наблюдали у пациентов с СД в 48,4% случаев и в 32,9% у пациентов без СД.

Анализ сочетания эмболического поражения артерий большого и малого кругов кровообращения в условиях нарушений жирового и углеводного обменов

У 21,5% пациентов обнаружили сочетание тромбоза эмболического поражения артерий большого и малого кругов кровообращения. Так, у 16,7% ($n=38$) пациентов в остром периоде ишемического инсульта ($n=228$) и у 31,8% ($n=34$) пациентов в группе нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения ($n=107$) диагностирована ТЭЛА. При этом сочетание тромбоза магистральных артерий и вен (потенциальных источников тромбоза эмболии как большого, так и малого кругов кровообращения), у пациентов с ожирением выявляли чаще, по сравнению с лицами нормальной массой тела (76,0% против 47,9%, $p=0,001$). В то же время у пациентов с ожирением после развития эмболического ишемического инсульта тромбоз в венах нижних конечностей развивался чаще, чем у лиц с нормальной массой тела (20,0% против 6,3%, $p=0,02$, соответственно). Более того, ожирение было ассоциировано с 3-кратным

повышением шансов сочетанного тромбоза артерий и вен, по сравнению с лицами с нормальной массой тела (ОШ 3,3; 95% ДИ:[1,72-6,50]). Также, выяснилось, что у лиц с эмболическим ишемическим инсультом при наличии СД 2 типа и ожирения шансы развития ТЭЛА оказались в 2,4 раза выше (ОШ 2,4; 95% ДИ:[1,35-4,18]) в сравнении с теми, у кого был СД 2 типа с нормальной массой тела.

Анализ случаев тромбоэмболии легочной артерии у лиц с ожирением и сахарным диабетом 2 типа в группах пациентов с летальным и нелетальным исходом

Анализ случаев ТЭЛА и летальным исходом показал, что пациенты с ожирением встречались в ней чаще, чем лица с нормальной массой тела (44,1% против 23,8%, $p<0,001$). При этом ожирение было ассоциировано с более чем 2-кратным повышением шансов развития ТЭЛА (ОШ 2,5; 95% ДИ:[1,80- 3,55]). При этом в группе с ТЭЛА и летальным исходом у лиц с ожирением множественное атеросклеротическое поражение аорты с атеросклеротическими бляшками на разных этапах развития выявились чаще, чем у лиц с ТЭЛА и нелетальным исходом (100,0% против 96,1%, $p=0,04$). При анализе морфологической структуры атеросклеротических бляшек аорты выяснилось, что I-III тип бляшек чаще наблюдали у лиц с нормальной массой тела (28,7% против 18,0%, $p=0,04$), а IV-VI типы бляшек чаще выявляли у пациентов с ожирением (82,0% против 71,2%, $p=0,04$). Более того, наличие атеросклеротические бляшки IV-VI типов у пациентов с ожирением ассоциировалось с многократным повышением шансов развития ТЭЛА, по сравнению с лицами с нормальной массой тела (ОШ 6,2; 95% ДИ:[3,86-9,99]). По данным проведенного исследования среди пациентов с ТЭЛА и ожирением неалкогольную жировую болезнь печени закономерно выявляли чаще, чем у лиц с нормальной массой тела (25,5% против 9,2%, $p=0,004$). Кроме того, её наличие ассоциировалось с повышением шансов развития ТЭЛА у лиц с ожирением (ОШ 3,38, 95% ДИ:[1,12-8,02]), что согласуется с данными экспериментальных работ ряда авторов.

У лиц с ТЭЛА СД 2 типа закономерно чаще выявлялся при наличии ожирения, чем при нормальной массе тела (36,2% против 14,5%, $p<0,001$). Его наличие ассоциировалось с повышением шансов развития ТЭЛА в 3 раза (ОШ 3,3; 95% ДИ: [1,62-6,91]). Среди лиц с СД женщин было больше, чем мужчин (69,0% против 31,0%, $p<0,001$). При этом, у женщин, страдающих СД, шансы на развитие ТЭЛА с летальным исходом оказались значительно выше, по сравнению с мужчинами, страдающими СД (ОШ 4,8; 95% ДИ:[2,49-9,26]). Также, обнаружено, что у женщин при сопоставимом объеме поражения тромбоэмболами легочных артерий чаще наблюдался синдром гипотонии, по сравнению с мужчинами (56,0% против 44,0%, $p=0,007$). При этом, сравнительный анализ данных лиц с синдромом гипотонии позволил выявить статистически значимые гендерные отличия только в отношении возраста – женщины оказались существенно старше, чем мужчины ($75,3\pm 14,3$ лет и $65,9\pm 14,3$ лет, $p<0,001$). Среди лиц с ТЭЛА случаи недостижения целевых значений гликемии чаще наблюдались в группе с летальным исходом (78,3%

против 22,2%, $p < 0,001$). При этом, стойкое превышение допустимых уровней гликемии было ассоциировано с повышением шансов смерти у пациентов с ТЭЛА (ОШ 3,7; 95% ДИ: [2,57-5,32]).

Прогностические модели оценки вероятности тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения и для оценки вероятности ТЭЛА из ушка правого предсердия

Для оценки вероятности тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения церебральной и нецеребральной локализации и для оценки вероятности ТЭЛА из ушка правого предсердия с помощью логистической регрессии были разработаны математические прогностические модели. При создании формулы учитывались общие данные о пациенте, условия госпитализации. Кроме того, использовались общие клинические данные, информация о нозологических формах заболеваний, по поводу которых пациенты поступили в стационары; хирургическое лечение; метаболических нарушениях (в том числе ожирении, СД, уровне гликемии и дислипидемии). Также учитывались данные об источниках эмболии и конечной локализации тромбоза. На основании перечисленных данных с помощью логистического регрессионного анализа путем пошагового включения предикторов были построены прогностические формулы. В формулу математической прогностической модели оценки вероятности тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения вошли следующие показатели: возраст, атеросклероз интракраниальных артерий, инфаркт миокарда, оперативные вмешательства в процессе госпитализации, тромботические массы в ушке левого предсердия и в левом желудочке, постоянная форма ФП.

Формула для оценки вероятности развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения представлена следующим образом:

$$Z = \alpha + \chi_1 * \beta_1 + \chi_2 * \beta_2 + \chi_3 * \beta_3 + \chi_4 * \beta_4 + \chi_5 * \beta_5 + \chi_6 * \beta_6 + \chi_7 * \beta_7$$

α – константа, $\alpha = -16,240$; β – коэффициенты для χ ;

χ_1 – возраст пациента

χ_2 – атеросклеротический стеноз интракраниальных артерий: 1 – есть; 2 – нет;

χ_3 – инфаркт миокарда: 1 – есть; 2 – нет;

χ_4 – оперативные вмешательства в госпитализацию: 1 – есть; 2 – нет;

χ_5 – тромбы в ушке левого предсердия: 1 – есть; 2 – нет;

χ_6 – тромбы в левом желудочке: 1 – есть; 2 – нет;

χ_7 – постоянная форма фибрилляции предсердий: 1 – есть; 2 – нет;

Оценка достоверности математической модели проводилась с использованием ROC-анализа. Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составило 0,841. Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий «максимальной суммарной чувствительности и специфичности». В результате чувствительность (Se) составила 0,85, специфичность (Sp) – 0,77 при пороге отсечения $P = 0,709$.

Оценку вероятности локализации у пациентов тромбоэмболического поражения определяют следующим образом:

$$P = \frac{1}{1 + e^{(-Z)}}$$

где: P – вероятность определения локализации тромбоза артерий большого круга кровообращения;

Z – расчётная регрессионная функция;

e – основание натурального логарифма ($e=2,7183$).

Значения $P \geq 0,709$ свидетельствовали о высокой вероятности развития у пациента тромбоза ишемического инсульта, а значения $P < 0,709$ свидетельствовали о высокой вероятности развития тромбоза органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Оценку вероятности ТЭЛА из ушка правого предсердия определяют следующим образом.

$$P = \frac{e^Z}{1 + e^Z}, \text{ где: } P \text{ – вероятность принадлежности к группе с наличием тромбов}$$

в ушке правого предсердия;

Z – расчётная регрессионная функция;

e – основание натурального логарифма ($e=2,7183$).

Формула для оценки вероятности развития ТЭЛА из ушка правого предсердия выглядит следующим образом: $Z = a + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5$,

где: a – свободный член уравнения, константа.

$a = (-7,654)$;

X_1 – наличие/отсутствие хронической сердечной недостаточности: 1 – есть; 2 – нет;

X_2 – наличие/отсутствие фибрилляции предсердий: 1 – есть; 2 – нет;

X_3 – наличие/отсутствие асцита: 1 – есть; 2 – нет;

X_4 – наличие/отсутствие лечения других заболеваний антикоагулянтами: 1 – есть; 2 – нет;

X_5 – наличие/отсутствие постинфарктного кардиосклероза или инфаркта миокарда в течение настоящей госпитализации: 1 – есть; 2 – нет;

При значении $P \geq 0,67$ у пациента имеется низкая вероятность развития ТЭЛА из ушка правого предсердия, а при значении $P < 0,67$ у пациента имеется высокая вероятность развития ТЭЛА из ушка правого предсердия.

ВЫВОДЫ

1. Согласно данным госпитального Регистра тромбозов большого и малого кругов кровообращения в г. Томске за период с 01.01.2008 по 31.12.2016 гг. в соответствии с принятыми стандартами диагностики ТЭЛА и патологоанатомическими критериями выявлено 335 новых случаев артериальных тромбозов большого круга кровообращения с летальным исходом (частота встречаемости ожирения составила 25,7%, СД 2 типа – 28,9%) и 425 новых случаев тромбоза малого круга кровообращения: 320 – с летальным исходом (частота встречаемости ожирения составила 44,1%, СД 2 типа – 25,9%) и

105 с нелетальным исходом (частота встречаемости ожирения насчитывало 37,2%, СД 2 типа – 17,2%).

2. Кардиогенные тромбоэмболии большого круга кровообращения составили 58,2% и имели преимущественно нецеребральную локализацию (90,7%), чаще развиваясь на фоне синусового ритма по сравнению с ФП (55,4% против 44,6%, $p=0,04$), при этом артерио-артериальные эмболии составили 41,8% новых случаев и имели преимущественно церебральную локализацию (56,0%), значительно чаще развиваясь на фоне ФП по сравнению с синусовым ритмом (65,7% против 34,3%, $p<0,01$).

3. Атеросклеротические бляшки со стенозированием магистральных интракраниальных артерий от 30% до 50% просвета, как источники тромбоэмболии, чаще регистрировались в случаях эмболического ишемического инсульта по сравнению с неэмболическим ишемическим инсультом (25,8% против 1,0%, $p<0,001$; 69,2% против 47,5%, $p<0,001$, соответственно). Атеросклеротические бляшки со стенозами интракраниальных артерий более 75% преобладали в случаях неэмболического ишемического инсульта (51,5% против 0,5%, $p<0,001$).

4. Случаи церебральной тромбоэмболии с ожирением по сравнению с нормальной массой тела отличались увеличением частоты артерио-артериальной эмболии (42,3% против 27,4%, $p=0,04$), в наибольшей степени из бассейна средней мозговой артерии (34,0% против 16,7%, $p=0,02$) и наличием атеросклеротических бляшек V типа (48,1% против 33,7%, $p=0,04$).

5. В случаях церебральной эмболии и СД 2 типа по сравнению со случаями без СД 2 типа выявлялись чаще: очаговые и/или диффузные дистрофические изменения с развитием распространенных диапедезных кровоизлияний в зоне некроза нервной ткани (50,0% против 25,0%, $p=0,03$), лейкоцитарную инфильтрацию в зоне некроза (41,7% против 16,7%, $p=0,02$), атрофию нейронов (87,5% против 37,5%, $p<0,001$) и нейрофагию нейронов коры и подкорковых структур (23,7% против 4,6%, $p<0,001$), склероз стенок артериол с их искривлением и спирализацией (95,8% против 59,7%, $p<0,001$).

6. Ожирение ассоциировалось с 2-кратным повышением шансов развития легочной эмболии. Наличие атеросклеротических бляшек IV-VI типов в аорте у лиц с ожирением повышало шансы развития ТЭЛА в 6 раз (ОШ 6,2; 95% ДИ:[3,86-9,99]). Наличие ожирения в случаях эмболического инсульта повышало вероятность развития тромбоза вен нижних конечностей в 3,8 раза (ОШ 3,3; 95% ДИ:[1,72-6,50]). Неалкогольная жировая болезнь печени, диагностированная у лиц с ожирением, увеличивала шансы развития ТЭЛА с летальным исходом в 3 раза (ОШ 3,4; 95% ДИ:[1,12-8,02]).

7. При сочетании СД 2 типа и ТЭЛА стойкое превышение целевых уровней гликемии в процессе госпитализации ассоциировалось с увеличением шансов летального исхода (ОШ 3,7; 95% ДИ:[2,57-5,32]). У женщин с СД 2 типа ТЭЛА регистрировалась в 2 раза чаще, чем у мужчин, причем СД 2 типа у женщин повышал шансы развития ТЭЛА с летальным исходом в 4,8 раза по сравнению с мужчинами (ОШ 4,8; 95% ДИ:[2,49-9,26]).

8. На основании логистической регрессии созданы прогностические математические модели: 1) для оценки вероятности развития церебральной и нецеребральной локализации тромбоемболии артерий большого круга кровообращения; 2) для оценки вероятности ТЭЛА из ушка правого предсердия.

Практические рекомендации

1. Данные настоящего исследования, полученные на основании госпитального Регистра тромбоемболии г. Томска, рекомендуется предоставить главным специалистам органов управления здравоохранением с целью инициации пересмотра действующих рекомендаций, клинических протоколов, стандартов диагностики и лечения пациентов с коморбидной патологией, имеющих риск развития тромбоемболических осложнений.

2. В процессе оптимизации подходов к ведению коморбидных пациентов уполномоченным рабочим экспертным группам рекомендовать учитывать влияние метаболических факторов риска, таких как ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, СД 2 типа, синдром гипергликемии, многократно увеличивающих шансы развития тромбоемболических осложнений.

3. Рекомендовать представителям органов управления здравоохранением, имеющим соответствующие полномочия, в соответствии с данными настоящего исследования и ввиду отсутствия единого подхода к диагностике и лечению тромбоемболии артерий большого круга кровообращения, сформировать стандарты по ведению данной категории больных.

4. Рекомендуется использовать прогностические математические модели для оценки вероятности развития церебральной и нецеребральной локализации тромбоемболии большого круга кровообращения у коморбидных пациентов и для оценки вероятности ТЭЛА из ушка правого предсердия.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Васильцева О.Я. К вопросу о маршрутизации пациентов с тромбоемболией легочной артерии / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, И.Х. Селиванова, А.А. Горлова, Р.С. Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – №15(6). – С. 72–77. doi: 10.15829/1728-8800-2016-6-72-77.

2. Горлова А.А. Метаболические нарушения у пациентов с артериальными тромбоемболиями большого круга кровообращения / А.А. Горлова // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2017. – №32. – С. 60-63.

3. Ворожцова И.Н. Сравнительный анализ факторов риска развития эмболического инсульта / И.Н. Ворожцова, О.Я. Васильцева, А.А. Горлова // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № (1). – С. 49-53. doi: 10.20333/2500136-2018-1-49-53.

4. Васильцева О.Я. Артериальные тромбоемболии большого круга кровообращения / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, А.А. Горлова, И.Х. Селиванова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 9. – С. 773-779. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-9-773-779.

5. Ворожцова И.Н. Роль метаболических нарушений в развитии тромбоемболических осложнений / И.Н. Ворожцова, О.Я. Васильцева, А.А.

Горлова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6. – № S4. С. 17.

6. Васильцева О.Я. Тромбоэмболия легочной артерии: маршрутизация определяет прогноз? / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, И.Х. Селиванова, А.А. Горлова, Р.С. Карпов // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2017. – №4. – С. 61-65.

7. Горлова А.А. Тромбоэмболия легочной артерии у пациентов с ожирением и сахарным диабетом / А.А. Горлова, О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – №3. – С. 22-29. doi: 10.24411/2304-9529-2018-13002

8. Горлова А.А. Сравнительный анализ случаев эмболического поражения большого круга кровообращения / А.А. Горлова, О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, А.Г. Лавров // Кардиология, мнения, обучение. – 2018. – Т.6. – № 2 (17). – С. 55-62. doi: 10.24411/2309-1908-2018-12007.

Материалы конференций

1. Васильцева О.Я. Фибрилляция предсердий и тромбоэмболия легочной артерии / О.Я. Васильцева, А.Г. Лавров, И.Х. Селиванова, А.А. Горлова, И.Н. Ворожцова, Р.С. Карпов // Кардиология Узбекистана. – 2016. – № 1–2. – С. 39–40.

2. Горлова А.А. Метаболические нарушения у пациентов с артериальными тромбоэмболиями / А.А. Горлова, О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Кардиология 2016: вызовы и пути решения. – 2016. – С. 102.

3. Горлова А.А. Анализ факторов риска развития эмболического инсульта / А.А. Горлова // Сборник тезисов докладов седьмой научно-практической сессии молодых ученых Кузбасса «Наука-практике» в области сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – С. 15-16

4. Горлова А.А. Эмболия сосудов большого круга кровообращения / А.А. Горлова // Будущее – за пациентоориентированной кардиологией: материалы VII съезда кардиологов Сиб. федер. округа совместно с VII Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (5–7 окт. 2017 г., Омск, Россия) / ОмГМУ [и др.]; [науч. ред. Г. И. Нечаева]. – Омск: Изд-во ОмГТУ, 2017. – С.33-35.

5. Васильцева О.Я. Пути оптимизации маршрута пациента с легочной эмболией / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, А.А. Горлова, Р.С. Карпов, И.Х. Селиванова // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2017 (с международным участием). – 2017. – С. 708-709.

6. Васильцева О.Я. Факторы риска эмболии большого круга кровообращения / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, А.А. Горлова, А.Г. Лавров // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2017 (с международным участием). – 2017. – С. 1120-1121.

7. Горлова А.А. Влияние ожирения и артериальной гипертензии на риск развития артериальных эмболических осложнений. А.А. Горлова, О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, Т.Е. Малахова // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины. Сборник материалов Конгресса молодых ученых 24-25 мая 2018г. – 2018. – С. 10-11.

Список используемых сокращений

АГ – артериальная гипертензия	БПНПГ – блокада правой ножки пучка
ОИМ – острый инфаркт миокарда	Гиса
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз	ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
СД – сахарный диабет	ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ТГВ – тромбоз глубоких вен	НТГ – нарушение толерантности к углеводам
ТП – трепетание предсердий	ФП – фибрилляция предсердий
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ИБС – ишемическая болезни сердца	ХБП – хроническая болезнь почек
ИМ – инфаркт мозга	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ИМТ – индекс массы тела	ЭХО-КГ – эхокардиография
ЛПНП – липопротеины низкой плотности	
ГБ – гипертоническая болезнь	
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	
АД – артериальное давление	

Научное издание

Горлова Анастасия Андреевна

**АРТЕРИАЛЬНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ В УСЛОВИЯХ
НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать __.02.2019. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № ____.

Название типографии
Контакты типографии:

Адрес

Телефон

Ел почта

Сайт (при наличии)