

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский
национальный исследовательский медицинский центр Российской академии
наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии»
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., профессор Ворожцова И.Н.

д.м.н. Васильцева О.Я.

Томск – 2019

Оглавление

Актуальность темы	7
Цель исследования	9
Задачи исследования.....	9
Научная новизна исследования	10
Положения, выносимые на защиту	11
Теоретическая и практическая значимость работы.....	11
Степень достоверности результатов исследования.....	12
Личный вклад автора	13
 ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Эмболия артерий большого и малого кругов кровообращения	14
1.2. Метаболические факторы риска эмболических осложнений	22
 ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Характеристика обследованных больных	33
2.2. Системное патологоанатомическое исследование	36
2.3. Другие методы исследования	37
2.4. Методы статистической обработки.....	38
2.5. Этапы исследования	39
2.6. Дизайн исследования.....	41
 ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
3.1. Общая характеристика пациентов с эмболией артерий большого круга кровообращения (2008–2016 гг.).....	42
3.1.1. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у лиц с эмболией артерий большого круга кровообращения	48
3.1.2. Анализ причин смерти лиц с эмболией артерий большого круга кровообращения	51
3.1.3. Анализ источников эмболии и морфологической структуры эмболов у лиц с артериальной эмболией большого круга кровообращения.....	52
3.2. Общая характеристика пациентов с церебральной эмболией (2008-2016 гг.)	55

3.2.1. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у лиц с церебральной эмболией.....	59
3.2.2. Анализ причин смерти лиц с церебральной эмболией.....	62
3.2.3. Анализ источников эмболии и морфологической структуры эмболов у лиц с церебральной эмболией.....	63
3.3. Общая характеристика пациентов с нецеребральной эмболией (2008–2016 гг.)	65
3.3.1. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у пациентов с нецеребральной эмболией.....	70
3.3.2. Анализ причин смерти у пациентов с нецеребральной эмболией	72
3.3.3. Анализ источников эмболии и морфологической структуры эмболов у пациентов с нецеребральной эмболией	72
3.4. Общая характеристика пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом (2015–2016 гг.)	74
3.4.1. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом.....	78
3.4.2. Анализ причин смерти пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом.....	81
3.5. Общая характеристика пациентов с сочетанным эмболическим поражением артерий большого и малого кругов кровообращения (2008–2016 гг.)	81
3.5.1. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у пациентов с сочетанным эмболическим поражением артерий большого и малого кругов кровообращения	84
3.5.2. Анализ источников эмболии у пациентов с сочетанным эмболическим поражением артерий большого и малого кругов кровообращения	87
3.6. Общая характеристика пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом (2013–2016 гг.)	87

3.6.1. Нозологическая характеристика пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом (2013–2016 гг.)	88
3.6.2. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом.....	92
3.6.3. Особенности объема поражения русла легочной артерии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом	94
3.6.4. Анализ причин смерти пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом	96
3.6.5. Анализ источников и морфологической структуры эмболических материалов пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом	96
3.7. Общая характеристика пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и нелетальным исходом (2013–2016 гг.)	100
3.7.2. Нозологическая характеристика пациентов тромбоэмболией легочной артерии и нелетальным исходом (2013–2016 гг.).....	101
3.7.3. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и нелетальным исходом.....	104
3.7.1. Источники эмболии и особенности объема поражения русла легочной артерии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и нелетальным исходом	106
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЯМИ АРТЕРИЙ БОЛЬШОГО И МАЛОГО КРУГОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ	107
1.1. Сравнительный анализ источников эмболии и морфологической структуры эмболов у пациентов с церебральной и нецеребральной эмболией артерий большого круга кровообращения	107
1.1.1. Сравнительный анализ развития артериальной эмболии большого круга кровообращения.....	108

1.1.2. Сравнительный анализ случаев эмболии артерий большого круга кровообращения у лиц с фибрилляцией предсердий и синусовым ритмом сердца	113
1.2. Сравнительный анализ случаев эмболического и неэмболического ишемического инсульта.....	115
4.3.1. Сравнительный анализ пациентов с эмболическим ишемическим инсультом и наличием/отсутствием тромбоэмболии легочной артерии.....	119
4.3.2. Сравнительный анализ пациентов с нецеребральной эмболией артерий большого круга кровообращения и наличием/отсутствием тромбоэмболии легочной артерии	121
4.4.1. Сравнительный анализ тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения у лиц с ожирением	122
4.4.2. Сравнительный анализ тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения у лиц с сахарным диабетом 2 типа.....	125
4.4.3. Сравнительный анализ атеросклеротического поражения интракраниальных артерий у лиц с ожирением и с сахарным диабетом 2 типа.....	127
4.5. Сравнительный анализ пациентов с ожирением и с сахарным диабетом 2 типа в случаях тромбоэмболии легочной артерии и летальным исходом.	129
4.6. Сравнительный анализ условий развития тромбоэмболии артерий большого и малого кругов кровообращения и летальным исходом.....	132
4.7. Сравнительный анализ пациентов с ожирением и с сахарным диабетом 2 типа в случаях тромбоэмболии легочной артерии и летальным/нелетальным исходом.....	134
4.8. Прогностическая модель развития церебральной и нецеребральной тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения у пациентов с коморбидной патологией	136
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	145
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	172
ВЫВОДЫ	173

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	175
Список используемых сокращений.....	177
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	178

Введение

Актуальность темы

По мере развития цивилизации неуклонно растет проблема эндокринной и кардиоваскулярной патологии [240]. Россия занимает лидирующее место, в структуре сердечно-сосудистой смертности среди индустриально развитых стран.

В настоящее время выявление эпидемиологических данных в отношении тромбоэмболических осложнений является крайне трудной задачей. Так, например, 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 [176, 212]. В результате эмболической окклюзии морфологические и функциональные изменения в пораженном эмболом органе развиваются молниеносно, и течение заболевания может исчисляться несколькими часами.

Имеющиеся данные о распространении тромбоэмболии в артериях большого круга кровообращения, в основном, получены в некрупных патологоанатомических исследованиях. Так, предположительно, около 20% артериальных тромбозов и эмболий являются фатальными и 40% приводят к пожизненной нетрудоспособности [30, 42]. В связи с отсутствием четкой клинической картины и трудностями ранней диагностики эмболической артериальной окклюзии в большом круге кровообращения, а также, с высокой летальностью необходима разработка эффективной стратегии диагностики и оказания квалифицированной помощи, при этом патологическом состоянии. Известно, что большинство случаев артериальные эмболии большого круга кровообращения связаны с заболеваниями сердца, сопровождающимися нарушением сократительной функции (острый инфаркт миокарда, постинфарктная аневризма, различные кардиопатии и т.д.), а также при врождённых и приобретённых пороках сердца. Предположительно, 60 - 70% эмболий связано с ИБС и ее осложнениями [31, 55, 289].

В связи с современной тенденцией распространения болезней сердца и сосудов одним из перспективных подходов к прогнозированию характера течения патологического процесса, является комплексный анализ предрасполагающих факторов риска, имеющих различную природу, а также формирование четких представлений об определении степени риска у предрасположенных лиц. По мнению экспертов, метаболические нарушения играют исключительно важную роль в развитии патологии сердечно-сосудистой системы [2, 10, 36, 57, 266]. В настоящее время распространенность метаболических нарушений неуклонно возрастает с растущей эпидемией ожирения. В настоящий момент ожирением страдает 13% жителей Земли и еще 30% избыточной массой тела. При сохраняющихся тенденциях, по прогнозам, к 2030 году около 20% взрослого населения будут иметь ожирение и еще 38% избыточный вес [14, 159, 239]. Точных эпидемиологических показателей распространенности ожирения в России нет. В настоящее время, по различным данным, в нашей стране около 25% населения страдает ожирением и более 30% людей имеют избыточную массу тела в возрасте старше 20 лет, на долю мужчин приходится 54%, женщин – 59% [36, 318]. Ожирение связывают с уменьшением продолжительности жизни примерно на 3,3–18,7 лет. При индексе массы тела 30-35 кг/м², медиана выживаемости снижается на 2-4 года; при 40-45 кг/м², она уменьшается на 8-10 лет что, в основном, связано с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти [93, 117, 220, 298]. Важную роль отводят метаболическим нарушениям, прежде всего нарушениям углеводного и липидного обменов, в развитии артериальных тромбозов, что связано как с изменением агрегатных свойств крови, так и с влиянием гипергликемии на свойства артериальной сосудистой стенки и липидный обмен. Метаболические нарушения провоцируют механизмы, приводящие к усилению повреждения эндотелия, прокоагулянтным состояниям, атерогенезу [1, 6, 58, 62, 67]. Накопление новых данных позволило рассматривать сахарный диабет (СД), в качестве одного из факторов риска тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Однако в настоящий момент 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 в отношении обсуждаемой патологии.

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.

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.

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.

Степень достоверности результатов исследования

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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эмболия артерий большого и малого кругов кровообращения

«Эмболия (от греч. emballein - бросать внутрь) - циркуляция в крови (или лимфе) не встречающихся в нормальных условиях частиц и закупорка ими сосудов [33]. В зависимости от структуры эмболов, которые могут быть единичными или множественными, выделяют несколько видов эмболии: тромбоэмболию, жировую эмболию, воздушную, газовую, тканевую (клеточную), микробную и эмболию инородными телами. Тромбоэмболия - наиболее частый вид эмболии, она возникает при отрыве тромба или его части, которые затем нарушают ток крови, частично или полностью перекрывая просвет сосуда, кровоснабжающего тот или иной орган [112]. Тромбоэмболии артерий большого и малого кругов кровообращения представляют собой серьёзные клинические события, характеризующиеся внезапным, молниеносным развитием и неспецифичностью симптомокомплекса. Ввиду трудностей верификации оценить их распространённость на современном уровне развития медицины крайне сложно.

По данным европейского общества кардиологов (ЕОК) частота ТЭЛА составляет около 100-200 случаев на 100 000 в год в Европейских странах. Однако, истинная частота развития ТЭЛА неизвестна [129]. Популяционные исследования демонстрируют, что за последние 20 лет случаи венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) увеличились в 1,3 раза [65, 151]. ТЭЛА является потенциально опасным для жизни патологическим состоянием, охватывающим широкий спектр 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% [298]. Приблизительно для 25% лиц, подвергшихся ТЭЛА, внезапная смерть является единственным клиническим проявлением [71]. С одной стороны, ТЭЛА представляет собой трудно диагностируемое ургентное состояние с широким спектром клинических, часто неспецифических проявлений, с другой стороны существует проблема широкого использования в ряде стационаров, рекомендованных высокоинформативных

визуализирующих методов исследования – компьютерной томографической ангиографии и вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии [222].

В 2014 году были опубликованы клинические рекомендации ЕОК по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии, которые включают в себя известные факторы риска ТЭЛА. Среди основных факторов риска выделяют переломы нижних конечностей, госпитализацию по поводу ХСН или ФП/ТП за последние 3 месяца, протезирование бедренного или коленного сустава, тяжелую травму, инфаркт миокарда в последние 3 месяца, ВТЭ в анамнезе и травму спинного мозга [142]. В ортопедической практике ТГВ развиваются более чем у половины пациентов [252]. В условиях многопрофильного стационара ТЭЛА ответственна за 10% госпитальной летальности [99]. В условиях терапевтического стационара ТЭЛА развивается на фоне инфаркта миокарда в 22% [5, 65]. Кроме того, в 20-летнем когортном исследовании показано, что пациенты с ТГВ и ТЭЛА имеют существенно повышенный риск инфаркта миокарда и инсульта в течение первого года после тромботических событий [260, 288]. Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из важнейших предикторов ТЭЛА [75]. По данным эпидемиологических исследований риск ТЭЛА в 8 раз выше у пациентов с ФП по сравнению с пациентами без ФП [116, 260, 287]. В развитых странах, около 2% взрослого населения страдают хронической сердечной недостаточностью (ХСН), важно отметить, что этот показатель увеличивается до 6% до 10% в возрасте ≥ 65 лет. Частота возникновения ТЭЛА у пациентов с ХСН составляет около 4%, и при развитии декомпенсации увеличивается до 26% [221, 297]. Современные алгоритмы, основанные на клинических показателях и способы диагностики, в особенности компьютерная томография, изменили характер ТЭЛА как нозологической единицы. Растет понимание того, что наличие ТЭЛА является серьезным и потенциально смертельным событием, и задача состоит в том, чтобы своевременно диагностировать и начать лечение. Прогностические инструменты стремятся классифицировать пациентов по риску неблагоприятных исходов, чтобы помочь выбрать подходящее лечение для каждого отдельного пациента.

Кроме того, адекватная оценка прогноза у пациентов с ТЭЛА может служить ориентиром для принятия решения в отношении интенсивности начальной терапии в период острой фазы, ее продолжительности и долгосрочной перспективы.

Тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения не подвергались многоцентровым исследованиям, в связи с чем, достоверных эпидемиологических данных практически нет. Однако, по различным данным около 90% случаев кардиогенной артериальной эмболии большого круга кровообращения развивается на фоне различных кардиопатий, пороков сердца и др. По данным статистики 60—70 % эмболий связано с ИБС и ее осложнениями. Оперативные вмешательства также являются важным фактором риска эмболии артерий большого круга кровообращения [68, 213, 326]. Другим источником эмболии могут быть тромботические массы на поверхности атеросклеротических бляшек [243, 248]. В 5—10 % случаев источник эмболии остается неизвестным и не может быть выявлен ни клинически, ни даже при аутопсии [212].

Особое место занимает тромбоэмболический ишемический инсульт, характеризующийся молниеносным развитием, тяжестью течения, трудностями своевременной диагностики, непоправимостью последствий, а также высокой летальностью и неблагоприятным прогнозом [55, 68, 325]. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2015 году 6,24 млн человек умерли от инсульта, причем 30-40% из них, предположительно, обусловлены кардиоцеребральной эмболией [24, 68]. Одним из наиболее изученных факторов риска кардиоцеребральной эмболии является ФП [170, 232]. В многочисленных исследованиях доказано, что ФП увеличивает риск развития кардиоэмболического инсульта в 5 раз, а риск смерти в 2 раза [64]. По данным популяционного когортного датского исследования (2017 г.) риск периферической артериальной тромбоэмболии и ишемического инсульта на фоне первичного эпизода ФП увеличен в 1,6 – 3,5 раза [287]. Инфаркт миокарда является независимым фактором риска кардиоэмболического инсульта. Так для пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда риск развития ишемического инсульта повышается в 30 раз в течение первого года [289]. Повышение выживаемости после

ИМ способствует увеличению количества пациентов с ХСН. Риск развития ишемического инсульта у пациентов с ХСН в первый год манифестации заболевания составляет 1,8%, и увеличивается в течение 5 лет до 4,7% [78]. В целом по данным популяционных исследований риск ишемического инсульта у пациентов с ХСН в 2 раза выше, в сравнении с общей популяцией. Важно отметить, что риск кардиоэмболического инсульта имеют пациенты, как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса [52, 55]. По статистическим данным ВОЗ артериальной гипертензией (АГ) страдают 20-30% взрослого населения планеты. Среди лиц старше 65 лет этот показатель составляет 50-65%. Артериальная гипертензия повышает риск кардиоэмболического инсульта в 4 раза [64]. Согласно результатам эпидемиологических исследований АГ, увеличивает риск развития инсульта в 1,9 раза у мужчин и 1,7 раза у женщин [7]. Кардиоэмболический инсульт развивается у 50% больных с инфекционным эндокардитом (ИЭ). Риск эмболии зависит от размера, консистенции и мобильности вегетации или тромба. Риск инсульта увеличивается примерно за 4 месяца до манифестации ИЭ, достигая своего максимума в течение 1 месяца после выявления ИЭ, а затем уменьшается в течение 5 месяцев [223]. По данным европейских популяционных исследований кардиоэмболический инсульт на фоне левостороннего ИЭ происходит в 16% - 25% случаев [228]. Одним из распространенных факторов риска кардиоэмболического инсульта является открытое овальное окно. Открытое овальное окно встречается почти у 25% здоровых людей по данным эхокардиографии и около 35% выявляются по данным патологоанатомических исследований [227]. По мнению ряда авторов, около 20% всех ишемических инсультов вызваны артерио-артериальной эмболией [44, 132, 134]. По другим данным атеротромбоэмболический ишемический инсульт, вызванный атеросклеротическим повреждением аорты, составляет 10 – 12%, а повреждением церебральных сосудов — 5 - 10% [25, 42, 47, 176, 182, 315]. В 2015 году, согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации было зарегистрировано 305 660 случаев ишемического инсульта [23]. Согласно Федеральной службе государственной статистики, в России летальный исход в

остром периоде инсульта наступает у 34,6%, а в течение первого года по окончании острого периода — у 13,4%. В Российской Федерации среди лиц трудоспособного возраста летальность от инсульта увеличилась более чем на 30% за последние 10 лет. Ежегодная смертность, связанная с инсультом, в нашей стране составляет 175 на 100 тыс. населения [12, 23, 28, 29]. Важно отметить, что разработанные клинические рекомендации ориентированы на факторы риска ишемического инсульта в целом [43, 89, 127, 140, 255]. Факторы риска эмболического и неэмболического ишемического инсульта, вероятно, пересекаются, однако данное положение требует изучения. Согласно классификации TOAST (Trial of Organization 10172 in Acute Stroke Treatment) выделяется пять патогенетических подтипов ишемического инсульта: 1) кардиоэмболический, 2) атеротромбоэмболический, 3) лакунарный, 4) инсульт другой установленной этиологии и 5) инсульт неустановленной этиологии [255]. В настоящий момент нет достаточного количества исследований для определения роли отдельных факторов риска для каждого подтипа инсульта [64, 80, 166, 181]. Подтипы инсульта могут иметь как перекрёстные, так и различные факторы риска. Изучение факторов риска позволит понять специфические особенности развития эмболического подтипа инсульта и сосредоточиться на первичной и вторичной профилактике.

Эпидемиологические данные в отношении случаев тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения, не участвующих в кровоснабжении головного мозга (нецеребральные артерии), немногочисленны [212, 314]. В настоящее время не разработаны стандарты прижизненной диагностики тромбоэмболических осложнений артерий большого круга кровообращения и верификация тромбоэмболии, как правило, осуществляется при патологоанатомическом исследовании. По данным различных авторов среди поражения крупных артерий эмболия бедренной артерии встречается чаще, до 40%, на долю бифуркации аорты и подвздошных артерий приходится до 10%, подколенной артерии — до 15% случаев. Летальность пациентов с эмболиями аорты и магистральных сосудов свыше 10%. Артерии верхних конечностей поражаются у 15% пациентов, развитие гангрены происходит у 5-24%. В 25% случаев наблюдаются множественные

эмболии в сосуды одной и той же конечности [3, 12]. Мишень эмболии артерий большого круга кровообращения, определяется относительным количеством кровотока, получаемого кровеносным руслом, и анатомией артериальных ветвей. Более крупные эмболии, как правило, вызывают окклюзию ветвей со значительным калибром в точках бифуркации или стенозов просвета, более мелкие эмболии могут перемещаться значительно дистально, вызывая поражение артериолах [42, 62, 169]. В настоящий момент нет точных диагностических критериев постановки диагноза тромбоемболии артерий органов брюшной полости и забрюшинного пространства прижизненно [259]. Клиническая картина тромбоемболии артерий большого круга кровообращения разнообразна и зависит от размера тромбоембола, места и уровня окклюзии, степени созданной ишемии. Обычно заболевание начинается остро, на фоне «полного благополучия». Однако в ряде случаев оно может развиваться и постепенно, с минимальными клиническими проявлениями ввиду неполной обтурации просвета заинтересованного сосуда, развитого коллатерального кровоснабжения в пострадавшем сосудистом регионе и активного эндогенного тромболизиса. По данным некрупных патологоанатомических исследований тромбоемболии почечных артерий составляют около 1,4% от всего количества эмболий. Примерно в 70 % случаев эмболизируется почечная артерия с одной стороны, и в 30 % имеет место билатеральное поражение. Для эмболии почечной артерий характерно развитие острого болевого синдрома и стойкое повышение артериального давления (АД), также возможна олигурия, а при двусторонней эмболизации – анурия. Мочевой синдром включает в себя выраженную протеинурию, умеренную гематурию. Важно отметить, что чем более крупный сосуд поражен тромбоемболом, тем менее выражена гематурия, а при поражении главных почечных артерий может отсутствовать. При малом объеме повреждения гематурия может быть значительной [134, 174]. Тромбоемболия селезеночной артерии по данным патологоанатомических исследований предположительно составляет 0,007% от числа всех эмболий артерий большого круга кровообращения. Тромбоемболия селезеночной артерии достаточно редко диагностируется при жизни, поскольку связанная с ее развитием интенсивная боль

в левом подреберье, усиливающаяся при дыхании, кашле, движениях быстро проходит и больные мало фиксируют на ней свое внимание [212, 263].

Тромбоэмболия артерий тонкого кишечника составляет около 45% случаев мезентериальной ишемии [103, 259]. При поражении мезентериальных сосудов тромбоэмболами у 25% пациентов наблюдается клиника «острого живота», тошнота (93%), рвота (80%) и диарея (48%), возможно развитие шока. Боль без определенной локализации является основным симптомом заболевания, она характеризуется особой резкостью, упорством, устойчивостью к анальгезирующей терапии. Важно, что при пальпации живот обычно остаётся мягким, мышечной защиты нет, болезненность слабая. Большие диагностические трудности часто возникают в начале заболевания, когда не выражены перитонеальные явления и клиническая картина носит нечеткий характер, в связи с чем, диагностика осуществляется уже при развитии гангрены, которая значительно повышает риск смерти пациента. В настоящее время эксперты Европейского общества травматологии и неотложной хирургии (ESTES) разработали клинические рекомендации диагностики и лечения острой мезентериальной ишемии, в данных рекомендация рассмотрен эмболический генез абдоминальной ишемии. Однако, авторы подчеркивают, что диагноз эмболии мезентериальных артерий может использоваться только при исключении других причин ишемии, а также указывают на важность ранней диагностики эмболии и адекватных подходов к терапии, что будет иметь наибольшую пользу для пациента [301].

В реальной клинической практике тромбоэмболические события возникают остро, но не имеют столь отличительных признаков, чтобы распознать их в ближайшие минуты и часы. Имеющиеся данные не дают возможности понять общий механизм для всех случаев эмболии со столь полиморфной клиникой картиной и определить патогномоничный симптомокомплекс. Однако временные рамки верификации диагноза имеют в таких ситуациях решающее значение для исхода. Отсроченная диагностика, которая наблюдается в большинстве случаев, оттягивает время назначения лечения и ухудшает прогноз. Настороженность врача, своевременное распознавание факторов риска тромбоэмболических осложнений и

их профилактика, а также знание клинических особенностей тромбоэмболических осложнений различной локализации могут существенно помочь быстро поставить диагноз и минимизировать последствия тромбоэмболических осложнений [103]. Кроме того, своевременное выявление источников тромбоэмболии — это оптимальный путь повышения продолжительности и качества жизни в отдаленном периоде.

Чрезвычайно важна дифференциальная диагностика острого тромбоза и эмболии, поскольку от этого зависит лечебная тактика и ее успех. Помимо механических факторов (скорости движения крови, величина тромбоза и его структура), необходимо учитывать ангиоархитектонику, состояние сосудистой стенки и ее реактивность. Атеросклеротические, воспалительные, гиперпластические изменения артерий не только способствуют появлению источников эмболии, но и в значительной степени обуславливают их закупорку. В различных исследованиях было показано, что эмболия обычно сопровождается функциональным спазмом артерии, который наиболее выражен при резком растягивании артерии эмболом. Профилактика тромбоэмболии чрезвычайно важна, поскольку эмбологенное патологическое состояние провоцирует угрозу повторных эмболий и заключается в современном комплексном преемственном лечении сосудистых заболеваний. В настоящее время не разработаны алгоритмы специализированной медицинской помощи для пациентов с эмболиями артерий большого круга кровообращения. В клинической практике целью лечения является удаление эмбола из артерии и купирование симптомов ишемии с сохранением жизнеспособности пораженного органа. Важно отметить, что различия между тромбозом и эмболией в большинстве случаев не учитываются, и нередко эмболия трактуется как тромбоз. Но, эти патологии развиваются на фоне многих патологических состояний и каждое характеризуется своими особенностями развития, клинического течения и исхода. Как правило, при выборе тактики лечения врач ориентируется на давность начала заболевания, уровень поражения артерии, степень нарушения кровообращения и наличие сопутствующих заболеваний. Однако, на современном этапе отсутствие доказательной базы не

позволяет определить преимущество как консервативной, так и хирургической тактики лечения. Несмотря на то, что медикаментозная терапия является важной составляющей лечения эмболии артерий большого круга кровообращения нет препаратов, эффективность которых была бы доказана. С другой стороны, реваскуляризация является оптимальным методом купирования ишемии, вызванной эмболией. Однако, успех реваскуляризации зависит от различных факторов и аспектов стратегии ее выполнения. В первую очередь это локализация поражения, которую не во всех случаях удастся определить не только с использованием неинвазивных методик, но и ангиографии. Другой важной проблемой является восстановление кровотока в пораженном тромбоэмболией органе, которое является критерием успеха тактики лечения. В некоторых случаях, это может не происходить. Так, например, атеросклеротическое стенотическое поражение, сопутствующий СД могут существенно влиять на результаты лечения.

1.2. Метаболические факторы риска эмболических осложнений

Для формирования настороженности врача в определении эмболии актуальным является выявление факторов риска, оказывающих как общее воздействие на организм, так и создающих местные, региональные, условия для развития эмболии. Систематизация этих данных поможет формированию представлений о развитии эмболических осложнений и способах ее профилактики. Накопление и обобщение подобной информации приведет к созданию итоговых документов регулирующих и регламентирующих ведение больных с тромбоэмболическими осложнениями. Структура заболеваемости в мире претерпевает кардинальные изменения, растут показатели распространения хронических неинфекционных заболеваний и коморбидных состояний. Известно, что эмболические осложнения, как малого, так и большого круга кровообращения являются одним из критических состояний сердечно-сосудистой патологии, связанной с коморбидностью, что не позволяет рассматривать эмболические осложнения как самостоятельную нозологическую единицу. Тесная ассоциация эмболии с коморбидными состояниями позволяет в клинической практике

сталкиваться с различными категориями пациентов, в том числе с сердечно-сосудистыми, эндокринологическими, онкологическими, инфекционными и хирургическими заболеваниями, а также в послеоперационном периоде. Кроме того, коморбидное состояние у пациента способно не только вносить в клад в развитие эмболии, но и влиять на ее клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение. Эксперты сходятся во мнении, что в основе многих коморбидных состояний находится метаболический синдром, распространенность которого в мире составляет от 20% до 45%. Известно, что метаболический синдром повышает риск развития СД в 5 раз, а сердечно-сосудистые заболевания – в 2 раза, в том числе инфаркт миокарда, инсульт. Различных исследований продемонстрировано, что ожирение у лиц с метаболическим синдром оказывает влияние на гемореологические показатели крови, увеличивая склонность к тромботическим состояниям и тромбозам [67, 72, 158]. Метаболический синдром, как известно, включает в себя отклонения факторов образа жизни, патологии обмена веществ с негативным изменением уровня метаболического и конституционально-алиментарного статуса организма [57, 96, 152]. В настоящее время при исследовании патологии обмена веществ эксперты концентрируют свое внимание на нарушениях жирового и липидного обмена, поскольку их наследственные и приобретенные формы, такие как дислипидемии, ожирение, липодистрофии и липидозы относятся к числу наиболее распространенных патологий обмена веществ [28, 167, 177, 291]. Одним из самых часто встречающихся метаболических расстройств, приводящих к увеличению показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является дислипидемия, проявляющаяся атеросклеротическим повреждением и составляющая основу цереброваскулярной, коронарной болезни сердца и многих других патологических состояний [77, 117, 180]. По оценкам ВОЗ распространенность дислипидемии в общей популяции составляет 25%. Известно, что атеросклеротический процесс может стать причиной эмболии [154, 169, 242]. В результате атеросклеротического поражения возможно образование тромботических и холестериновых эмболов. Тромбоз, встречается в 20-45 раз чаще, чем холестериновая эмболия. Тромбоз, как

правило, большего размера и способны вызывать окклюзию среднекалиберного и крупнокалиберного сосуда [37, 112]. Остается не ясным, при каких условиях происходит развитие эмболии с поверхности атеросклеротических бляшек, а при каких патологический процесс остается на уровне тромбоза. К настоящему времени разработаны различные гистоморфологические классификации атеросклеротических бляшек [309]. Однако, общепринятой унифицированной классификации пока нет. Широко применяется классификация Американской ассоциации сердца, в соответствии с которой различают 6 типов атеросклеротических повреждений. Типы атеросклеротических бляшек имеют различное клиническое значение, в зависимости от их структурных элементов, делающих бляшку «стабильной» или «нестабильной» [243, 285, 329]. Атеросклеротические бляшки I-III типа принято считать «стабильными». Для структуры таких бляшек характерно небольшое атероматозное ядро и плотная фиброзная покрывка. Бляшки IV-VI типа считаются «нестабильными», они имеют крупное атероматозное ядро и особенно склонны к эрозии и тромбообразованию [37, 258, 284]. Образование большинства пристеночных тромбов в артериальных сосудах обусловлены разрывом атеросклеротической бляшки (55-65%), возникновением эрозий (30-35%), и реже из-за обызвествления атеросклеротической бляшки (2-7%). Бляшки подверженные разрыву, как правило, содержат большой, мягкий, богатый липидами некротический стержень с тонкой ($65 \text{ мкм} \leq$) и воспаленной фиброзной капсулой. С другой стороны, образование тромба может быть связано с большим размером бляшки, кровоизлиянием в бляшку, неоваскуляризацией, воспалением и кальцификацией [154, 155, 182, 281]. Считается, что атеросклеротическая бляшка на протяжении всего своего развития может быть, как «стабильной», так и «нестабильной», и трансформироваться из одного состояния в другое [81, 82, 248, 284]. Значительный интерес представляет развитие атеросклеротического процесса на фоне системных заболеваний, таких как ожирение и СД, которые не только способствуют его развитию, но и отягощают другие факторы, оказывающие влияние на его осложнения. Еще одной наиболее распространенной клинической формой патологии жирового обмена является

ожирение [84, 118, 218, 246]. Ожирением принято считать состояние, при котором наблюдается превышение массы тела на 20% и более от «нормальной» (теоретической) для данного человека [28, 136, 172, 236, 250]. По данным ВОЗ ожирением страдает 13% жителей Земли и еще 30% избыточной массой тела, при сохраняющихся тенденциях, по прогнозам, к 2030 году около 20% взрослого населения будут иметь ожирение и еще 38% избыточный вес [318, 319]. Для определения степени ожирения в клинической практике используются антропометрические показатели, позволяющие рассчитать индекс массы тела. Для диагностики абдоминального типа ожирения в настоящее время используют различные методы определения количества висцеральной и подкожной жировой ткани [18, 38]. Измерение окружности талии применяют как показатель, отражающий динамику жировых отложений [131, 159]. Он включает в себя толщину подкожно-жирового слоя и висцеральной жировой ткани [36, 39]. По данным Американской ассоциации сердца (АНА) в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний 13,2% обусловлено ожирением [79]. Связь ожирения с развитием АГ, атеросклероза, ИБС, ХСН убедительно доказана [22, 31, 32, 46, 60]. Широко изучается роль ожирения в развитии цереброваскулярной патологии [7, 38, 84, 148, 211]. Предполагают, что ожирение в 1,6 раза повышает риск ишемического инсульта [185]. По данным мета-анализов, увеличение ИМТ на каждую единицу у пациентов с ожирением связано с 6% увеличением относительного риска развития ишемического инсульта, данная связь аналогична как для мужчин, так и для женщин и не зависит от этнической принадлежности [133]. Различные клинические и эпидемиологические исследования подтверждают связь между ожирением и тромбозом в артериях большого круга кровообращения [215, 231]. Среди описанных механизмов этой связи – формирование эктопических жировых очагов, инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, гиперлипидемия, активация провоспалительного состояния и развитие прокоагулянтных состояний, ремоделирование сердечно-сосудистой системы [1, 52, 87, 96, 102, 137, 160, 184]. В соответствии с данными национальных клинических рекомендаций по диагностике, лечению, профилактики ожирения и

ассоциированных с ним заболеваний лицам, соответствующим антропометрическим критериям наличия ожирения, необходимо проводить оценку суммарного сердечно-сосудистого риска по Европейской шкале системной оценки риска (SCORE) и кардиометаболического риска с использованием шкалы CMDS [18, 143]. Продолжается обсуждаться вопрос не только о связи ожирения и эмболии артерий большого круга кровообращения, но и относительно эффективности скрининга пациентов с ожирением в отношении эмболических осложнений. В исследовании ARIC (2010 г.) было включено 598 пациентов с инсультом, среди которых 122 имели кардиоэмболический подтип. В результате было установлено, что ИМТ был значительно выше у тех, у кого развился кардиоэмболический подтип инсульта [323]. В исследовании Antti T. Muiropen и соавт. (2015 г.) было обнаружено, что повышение количества висцеральной жировой ткани является фактором риска эмболического инсульта. Однако, данное исследование проводилось с участием малого количества пациентов – 58, кроме того, все лица имели эмболический инсульт с неопределенным источником [235]. В исследовании AMADEUS Trial (2016 г.) проводились попытки оценить влияние ожирения на сердечно-сосудистый риск у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. В исследование было включено 1588 лиц. В результате исследователи пришли к выводу, что ожирение было ассоциировано с низким риском инсульта и системной эмболии [273]. В целом исследований, направленных на выявление взаимосвязи ожирения и тромбоэмболических осложнений большого круга кровообращения крайне мало, кроме того их результаты носят противоречивый характер. Остается не ясным, является ли ожирение маркером тромбоэмболических осложнений, что связано с более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, таких как метаболический синдром, артериальная гипертензия и СД или ожирение может быть независимым фактором риска развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения. Важную роль отводят нарушениям углеводного обмена в развитии сердечно-сосудистой патологии [20, 41, 91, 159]. Согласно данным ВОЗ в рамках глобального доклада по диабету (2016 г.) распространенность СД 2 типа в мире составляет 8,5%, в России – 9,3% [16]. Сердечно-сосудистые заболевания

являются ведущей причиной заболеваемости и смертности у лиц с СД 2 типа и составляют 60% всех диабетических смертей (ВОЗ, 2016 г). По данным исследований, женщины с СД 2 типа имеют на 44% более высокий риск развития ИБС и на 27% выше риск инсульта по сравнению с мужчинами, страдающими СД 2 типа [124, 141]. Общеизвестна роль СД 2 типа в развитии артериальных тромбозов, которая связывается как с изменением агрегатных свойств крови, так и с влиянием гипергликемии на свойства артериальной стенки и липидный обмен [136, 157, 163, 168, 179, 190, 292]. Атеросклеротические повреждения сосудов наблюдаются у 60-70% больных СД 2 типа [216, 321]. СД является широко распространенным фактором риска ишемического инсульта [135, 159, 234]. Предположительно, риск развития ишемического инсульта у лиц с СД выше в 3-4 по сравнению с пациентами без СД. По различным данным, у пациентов с ишемическим инсультом распространенность СД типа составляет 15-25% [181].

В настоящее время нет целостного представления о провоцирующих механизмах эмболии на фоне СД. Предположительно, СД способен повышать риск эмболических осложнений в сочетании с ФП, которая, как известно, является фактором риска эмболии артерий большого круга кровообращения [185, 186]. Так, в проведенном мета-анализе, включающем в себя 7 проспективных исследований и более 1,6 млн человек с СД 2 типа было выявлено, что риск развития ФП при наличии СД 2 типа выше на 24%, авторы подчеркивают, доля ФП развившаяся вследствие СД 2 типа составляет 2,5% [147]. Кроме того, по мнению ряда авторов, гипергликемия является независимым предиктором ишемического инсульта [240, 270]. Однако по результатам других исследований, гипергликемия играет большую роль в развитии неблагоприятного исхода и повторного ишемического инсульта [184, 267]. Тем не менее при попытке определить связь СД с различными подтипами ишемического инсульта результат носит неопределенный характер. Так, в исследовании F. Assarzaghan и соавт. (2015 г.) с участием 1011 человек целью был анализ взаимосвязи между факторами риска ишемического инсульта, в том числе СД, и его этиологическими подтипами. В результате, было обнаружено, что у лиц с СД чаще развивался макроангиопатический инсульт, вызванный

атеросклеротическим поражением артерий, в том числе была артерио-артериальная эмболия. Однако, авторы рассматривали артерио-артериальную эмболию как часть случаев некардиогенной церебральной окклюзии, но не отдельный подтип ишемического инсульта. В данном исследовании не было выявлено связи СД и кардиоэмболического инсульта [66]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Mendelian randomization study (2017 г.), включившем в себя 18 476 пациентов с различными подтипами инсульта. СД оказался связан с ишемическим инсультом, вызванным атеросклерозом магистральных артерий, но не с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта [193].

Появление в России стандартов диагностики ТЭЛА открыло возможности для исследования случаев легочной эмболии с нелетальным исходом. Известные факторы риска её развития, отражены в Европейских рекомендациях, которые помогают врачу определить вероятность развития легочной тромбоэмболии у конкретного пациента [5, 18, 34, 128]. Однако, существует идиопатическая форма ТЭЛА, не позволяющая даже после тщательного обследования, определить факторы риска у пациента. Разнообразие алгоритмов и шкал риска позволяют с высокой точностью выявить пациентов с высокой вероятностью ВТЭО у различных категорий больных терапевтического и хирургического профиля [196]. Для клинической оценки вероятности тромбоза глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА используется шкала Wells. Каждому клиническому симптому соответствует определенное количество баллов. Вероятность определяется суммой баллов и, соответственно, оценивается высокий, умеренный или низкий риск. Пересмотренный Женевский алгоритм также широко применяется, как простой метод, основанный на клинических показателях [40, 142]. Шкала «Caprini» используется для индивидуального прогнозирования риска у хирургических пациентов. Она включает в себя 39 позиций, каждой из которых присвоен балл, от 1 до 5, в зависимости от значимости риска. Сумма баллов относит пациента к категории низкого, умеренного или высокого риска [250]. Для оценки риска рецидива ВТЭО используется венская предиктивная нормограмма, которая позволяет прогнозировать рецидив ВТЭО в течение 12 и 60 месяцев. Другая шкала

риска рецидива – DASH основана на мета-анализе 7 крупных проспективных исследований и предиктивная шкала HER DOO, для пациентов категории низкого риска [5]. В целом, по мнению различных авторов, определены факторы риска рецидива ВТЭО, в которые включены ТГВ, мужской пол, высокий уровень Д-димера после отмены антикоагулянтной терапии, тромбофилии, воспалительные заболевания толстого кишечника и ожирение [174]. Особое внимание в этом отношении следует обратить на ожирение. Так, по данным исследований спустя 4 года после прекращения антикоагулянтной терапии риск рецидива у пациентов с избыточным весом выше в 1,3 раза и в 1,6 раз среди лиц с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным весом. Эти данные свидетельствуют о том, что ожирение является важным фактором риска в отношении развития рецидива ВТЭО и должно учитываться при оценке риска [115]. Стратификация риска в клинической практике имеет особое значение в связи с вероятностью рецидивов ТЭЛА. В настоящее время рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению острой эмболии лёгочной артерии (2014 г.) предложен индекс тяжести ТЭЛА PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) для прогностической оценки пациентов с ТЭЛА. Преимуществом шкалы PESI является идентификация больных с низким риском 30-дневной летальности. Шкала PESI, включает в себя 11 показателей (возраст, мужской пол, рак, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническое заболевание легких, частота сердечных сокращений ≥ 110 в минуту, систолическое АД < 100 мм. рт. ст., частота дыхания > 30 в минуту, температура тела < 36 °С, нарушение сознания, сатурация артериальной крови кислородом $< 90\%$). Для удобства использования шкалы разработан упрощенный вариант – sPESI. Таким образом, в клинических рекомендациях предложена классификация, основанная на риске ранней смерти (в течение первых 30 суток или в стационаре). Данная клиническая классификация включает в себя «высокий риск», при наличии артериальной гипотонии (систолическое артериальное давление < 90 мм. рт. ст.) или шока, и, «невысокий риск», при их отсутствии в клинической картине [142]. В актуальных клинических рекомендациях не используются понятия «массивная», «субмассивная» и

«немассивная» ТЭЛА, поскольку считаются некорректными. Однако, данные понятия применяются в определении объема окклюзии легочных артерий при проведении патологоанатомического исследования. Таким образом, при проведении аутопсии выделяют массивную ТЭЛА – при поражении 75% и более русла легочной артерии, субмассивную – при поражении от 75% до 50% и немассивную (сегментарную) – менее 50% [33].

В настоящее время накопление новых данных позволило рассматривать ожирение, СД, артериальную гипертензию (АГ), факт госпитализации с пароксизмом фибрилляции предсердий и/или с декомпенсацией сердечной недостаточности в ближайшие 3 месяца в качестве факторов риска ТЭЛА [40, 65, 70, 142, 146, 192]. Ожирение фигурирует в качестве фактора риска в рекомендациях ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии (2014 г.). В настоящий момент ожирение рассматривают как составляющую сердечно-сосудистого «континуума», с косвенным влиянием на развитие ТЭЛА [128]. По мнению ряда авторов, 33% идиопатической ВТЭО связано с ожирением [71, 150]. Имеются данные, что у лиц с индексом массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² увеличение веса $\geq 7,5$ кг повышает риск ВТЭО в 2,6 раз, а у пациентов с ИМТ > 30 кг/м² увеличение веса $\geq 7,5$ кг повышает риск ВТЭО в 6,6 раз [157]. Кроме того, различные исследования демонстрируют, что ожирение является независимым фактором риска рецидива ВТЭО [56, 63, 85, 257].

В 2014г. в рекомендации ЕОК по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии впервые внесен СД в качестве одного из факторов риска ТЭЛА. По мнению ряда авторов, СД, вне зависимости от типа, может рассматриваться как маркер тромботических процессов и тяжести прогноза [70, 78, 110]. Известно, что пациенты с СД имеют повышенную частоту различных клинически важных сопутствующих заболеваний, таких как обездвиженность, острые инфекционные процессы, ИБС, сердечная недостаточность, бронхолёгочная патология, хроническая болезнь почек, которые также вносят вклад в риск ТЭЛА. Кроме того, у лиц с СД и ТЭЛА более, существенно повышен риск рецидивирующего тромбоза глубоких вен [65, 70, 72, 87, 91].

Предполагают, что атеросклеротический процесс способствует развитию ВТЭО [88, 203, 247]. Так в исследовании A. Cagır Aykan, E. Hatem, E. Kalaycıoğlu артериальная жесткость, обусловленная атеросклеротическим процессом, была независимым предиктором ВТЭО [89]. Однако, пока нет уточнения характера ассоциации между атеросклерозом и ВТЭО. Предполагается, что атеросклероз может способствовать развитию тромботических расстройств в венозной системе. Атеросклероз также связан с активацией как тромбоцитов, так и факторов свертывания крови, а также с увеличением фибрина, что может привести к тромботическим осложнениям [233, 258].

В настоящее время не разработано идеального инструмента оценки риска тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения, который учитывал бы гетерогенные факторы риска у разных категорий пациентов и широко применялся в клинической практике. Так, для стратификации риска системной артериальной тромбоэмболии у пациентов с ФП широко используется шкала CHA2DS2-VASc [19, 144, 170, 320]. Преимущество шкалы CHA2DS2-VASc заключается в том, что она обеспечивает быстрый и простой способ определения оценки риска тромбоэмболических осложнений. СД является одним из параметров, учитываемых в шкале CHA2DS2-VASc. Считается, что высокая частота тромбоэмболических событий у пациентов с СД, основана на протромботических состояниях у этих пациентов [217, 254]. Предполагают, что диагноз СД имеет решающее значение для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, выбора терапии и модификации образа жизни. В частности, эта тема особенно актуальна для тех пациентов, которые уже пережили острые сердечно-сосудистые события. Тем не менее, прогностическую ценность данной шкалы нельзя признать универсальной, поскольку она не применима для пациентов с синусовым ритмом. Предпринимаются попытки использования CHA2DS2-VASc для оценки риска у пациентов без ФП, пока нет убедительных доказательств эффективности этих действий [244, 253]. Так, в исследовании Mitchell L.B. и соавт. (2014 г.) были включены более 20 000 пациентов без ФП для оценки исходов ишемической болезни сердца (ИБС). По мнению авторов, шкала CHA2DS2-VASc может служить

инструментом для оценки долгосрочного прогноза у лиц с острым коронарным синдромом без ФП [226]. В крупном популяционном исследовании, включающем в себя более 1 млн человек (2016 г.), также производилась попытка определения возможности применения CHA2DS2-VASc в случаях отсутствия ФП. Результаты этого исследования продемонстрировали, что у лиц без ФП суммарный риск оказался меньше чем при ФП, и наиболее значимым фактором риска тромбоэмболических событий у пациентов без ФП оказалась ХСН. В данном исследовании наличие СД повышало риск ишемического инсульта у пациентов без ФП в 1,57 раза, с ФП – в 1,23 раза [264].

Для определения долгосрочного риска рецидива ишемического инсульта существуют прогностические модели, такие как Stroke Prognosis Instrument II и The Essen Stroke Risk Score [328]. Важно отметить, что в данные шкалы также включен СД. Таким образом, разработка оптимальных шкал риска, включающие в себя метаболические факторы, имеет важное клиническое значение, поскольку это может привести к идентификации новых терапевтических мишеней для снижения сердечно-сосудистого риска.

В целом, принято считать, что наличие у пациента ФП, ХСН, инфекционного эндокардита, протезированных клапанов сердца, открытого овального окна, а также постинфарктной аневризмы предрасполагают к развитию артериальных тромбоэмболий [78, 144, 170, 171]. В то же время нет однозначного мнения о роли метаболических нарушений, таких как избыточная масса тела, ожирение, атеросклеротический процесс и нарушения толерантности к углеводам, СД в развитии тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения [97, 99, 121, 138, 235, 290].

Таким образом, факторы, способствующие развитию артериальных и венозных тромбоэмболий, согласно современным представлениям, во многом могут пересекаться. Однако остается еще много противоречий и диаметрально противоположных мнений о развитии тромбоэмболии в условиях нарушений жирового и углеводного обмена. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение

эмболических осложнений у лиц с метаболическими нарушениями с целью совершенствования профилактических, диагностических и лечебных мероприятий.

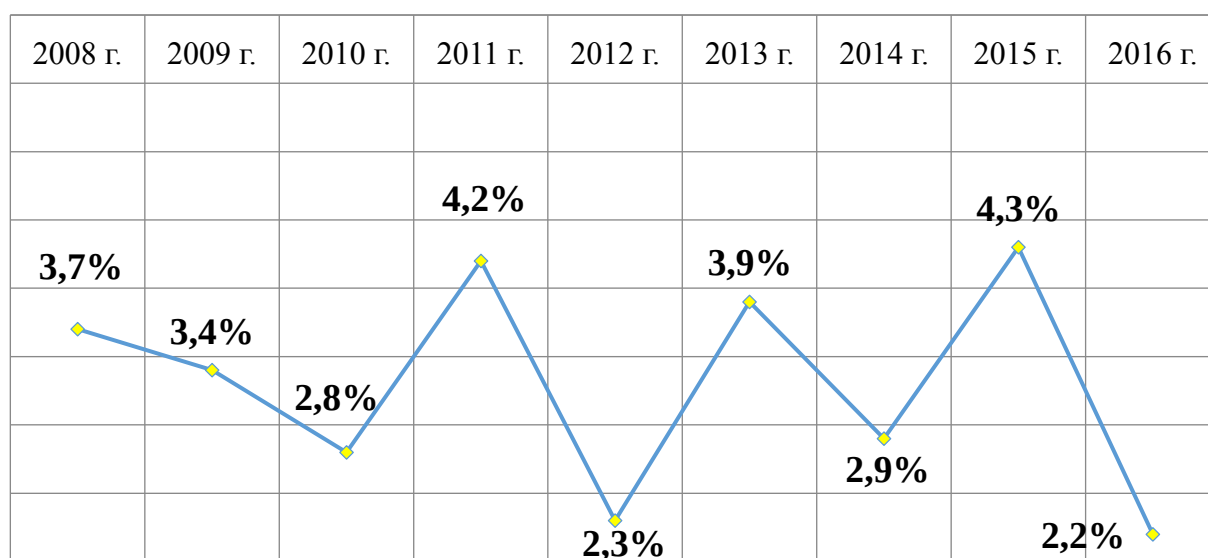
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Получено заключение этического комитета института для проведения исследования. Департамент здравоохранения Томской области, в качестве административной поддержки, оказал содействие в доступе к изучению протоколов патологоанатомических вскрытий и заключений, данных медицинских документов пациентов с эмболическими осложнениями во всех прозекторских отделениях и стационарах города Томска. Для исследования всеми патологоанатомическим отделениям, расположенными на территории города Томска были предоставлены протоколы патологоанатомических исследований и патологоанатомические заключения, содержащие информацию об умерших в стационарах г. Томска в период с 01.01.2008 по 31.12.2016 гг. В бюро судебно-медицинской экспертизы Томской области не удалось зарегистрировать случаи тромбозэмболии.

2.1. Характеристика обследованных больных

В настоящем исследовании среди 10 254 пациентов с летальным исходом, подвергшихся аутопсии, женского и мужского пола в возрасте от 18 до 100 лет, в период с 01.01.2008 по 31.12.2016 гг. были верифицированы случаи тромбозэмболии в соответствии со стандартами диагностики патологии, либо выявлены по данным патологоанатомического вскрытия. Распределение случаев тромбозэмболии артерий большого круга кровообращения, за исследуемый период времени, представлено на рисунке 1. Все пациенты, госпитализация которых закончилась летальным исходом, поступали в дежурные стационары г. Томска в порядке скорой медицинской помощи. При этом, лица, имевшие клинические признаки инфаркта мозга госпитализировались в региональный сосудистый центр для больных с острым нарушением мозгового кровообращения на базе областной

клинической больницы. Пациенты с эмболией артерий большого круга кровообращения, не участвующих в кровоснабжении головного мозга, госпитализировались в порядке скорой медицинской помощи в городские клинические больницы в отделения терапевтического (61,7%) и хирургического (38,3%) профиля. Пациенты с ТЭЛА госпитализировались в порядке скорой медицинской помощи в отделения терапевтического профиля (81,3%), среди них в отделение кардиологии – 11,2% и хирургического – 18,7% лиц. Пациенты с ТЭЛА и нелетальным исходом были госпитализированы в отделения терапевтического профиля в 85,7% случаев, среди них в отделении кардиологии проходили лечение – 84,4%; в отделениях хирургического профиля – 14,3% лиц. Тромбоэмболия была верифицирована в соответствии со стандартом диагностики патологии, либо выявлена по данным патологоанатомического вскрытия. Были проанализированы данные историй болезни, амбулаторные медицинские карты и материалы аутопсии.



—♦— Количество тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения

Рисунок 1. Распределение новых случаев тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения в период с 01.01.2008 по 31.12.2016 гг.

Согласно протоколам патологоанатомических вскрытий, посмертно выявлено 335 случаев тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения в период с 01.01.2008 года по 31.12.2016 года и 320 случаев ТЭЛА в период с

01.01.2013 года по 31.12.2016 года у пациентов в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных в стационары г. Томска.

В исследование были включены 105 пациентов с нелетальными случаями ТЭЛА. Этим пациентам диагноз был поставлен в стационарах города Томска в соответствии со стандартами диагностики ТЭЛА, согласно рекомендациям, ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии (2014 г.) и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВТЭО (2015 г.) [40, 142].

В качестве группы сравнения в исследование были включены 99 случаев неэмболического ишемического инсульта атеротромботического генеза.

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 ИБС, функциональный класс стенокардии напряжения, факт наличия АГ и её степень, наличие острого инфаркта миокарда, постинфарктных рубцовых изменений миокарда и постинфарктной аневризмы различных локализаций, ХСН и ее стадии, наличие бактериального эндокардита, клапанных пороков сердца различной этиологии, нарушений ритма сердца, злокачественных новообразований, объемных оперативных вмешательств, анемии, метаболических нарушений (ожирение и его степень, наличие осложнений, СД 2 типа и его стаж, наличие осложнений, уровень гликемии и гликированного гемоглобина, атеросклеротический процесс), хронической болезни почек различной степени тяжести и ряд других (всего 180 позиций).

Нам не удалось получить данные патологоанатомического исследования о количестве и морфологической структуре висцеральной жировой массы, в связи с чем, были учтены только показатели толщины подкожно-жирового слоя в области живота. Определение степени ожирения проводили согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ожирения у взрослых [18, 325].

Верификация СД и нарушений толерантности к углеводам проводилась в соответствии с рекомендациями по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым

заболеваниям EASD/ESC (2014г.) и в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2017г.) [15, 141].

2.2. Системное патологоанатомическое исследование

При проведении системного патологоанатомического исследования использовался метод полного извлечения органов с сохранением анатомо-топографической связи (по Шору). Проводилось вскрытие полости черепа и позвоночника, извлечение головного и спинного мозга. Прямым разрезом вскрывался кожный покров с обнажением органов шеи. Осуществлялись вскрытие грудной и брюшной полости, и, выделение комплекса органов шеи, грудной и брюшной полости в связи друг с другом. После этого выделялся весь органокомплекс малого таза [49].

В исследовании использованы общепризнанные патологоанатомические критерии тромбоэмболии [33]: 1) неизменные стенки сосудов в месте нахождения тромбоза;

- 2) стабильная атеросклеротическая бляшка;
- 3) плотное прилегание эмбола к интима сосуда;
- 4) при вскрытии сосуда эмбол легко освобождался;
- 5) наличие тромботической площадки;
- 6) форма тромбоза соответствует месту образования первичного тромба;
- 7) рефлекторный спазм основной сосудистой магистрали, и/или ее коллатералей.

Определение морфологической структуры атеросклеротических бляшек проводилось в соответствии с классификацией американской ассоциацией сердца. Согласно которой различают 6 типов атеросклеротических повреждений:

I тип – в стенках сосудов микроскопически и биохимически определяются включения липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) и клеточные элементы - лейкоциты (моноциты, Т- и В-лимфоциты).

II тип – большое количество пенистых клеток, липидные капельки в цитоплазме гладкомышечных клеток. Макроскопические повреждения - липидные полосы.

III тип – внеклеточные липиды, т.к. некоторые ксантомные клетки подвергаются некрозу и апоптозу. Морфологически и биохимически является переходной от повреждения II типа к атероме.

IV тип – атерома. Формирование липидного ядра. На этой стадии атеросклероз клинически значим, за счёт повреждения поверхности бляшки и развития тромботических осложнений.

V тип – разрастание соединительной ткани: Va – фиброатерома с большим липидным ядром и фиброзной капсулой; Vb – бляшка с кальцифицированным ядром; Vc – фиброзная бляшка без липидного ядра. VI тип – осложненная бляшка: VIa – наличие эрозии на поверхности бляшки; VIb – наличие гематомы или геморрагии; VIc – наличие тромбоза; VIabc – совокупность всех перечисленных признаков [285].

Для определения объема окклюзии легочных артерий при проведении патологоанатомического исследования, использовались понятия «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ТЭЛА, в соответствии с Российским национальным руководством по патологоанатомической анатомии [33]. Таким образом, при проведении аутопсии выделяли массивную ТЭЛА – при поражении 75% и более русла легочной артерии, субмассивную – при поражении от 75% до 50% и немассивную (сегментарную) – менее 50%. Важно подчеркнуть, что в актуальных клинических рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии не используются понятия «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ТЭЛА, поскольку считаются некорректными [142].

2.3. Другие методы исследования

Анализ доступной медицинской документации пациентов с тромбоэмболией с нелетальным и летальным исходом включал в себя результаты всех лабораторных

и инструментальных методов исследования, проводившихся в стационаре. Всем больным проводились общеклинические методы исследования. Электрокардиограмма регистрировалась в 12 общепринятых отведениях в динамике. Проводились оценка клинических и биохимических анализов крови.

В соответствии со стандартами диагностики в качестве инструментальных методов исследования применялась вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия и/или рентгеновская компьютерная ангиопульмонография у всех пациентов с нелетальной ТЭЛА.

Для оценки функции почек в исследовании проводился расчет скорости клубочковой фильтрации с использованием формулы Кокрофта-Голта. Для унификации подхода к диагностике ХБП, был использован показатель «скорость клубочковой фильтрации» (СКФ) [86].

Лечение пациентов оценивалось по данным амбулаторных карт и историй болезни. В истории болезни для получения объективных данных в отношении проводимого лечения изучались данные анамнеза и листа назначений. Для оценки эффективности липидснижающей терапии анализировались данные липидного спектра, для антикоагулянтной терапии – уровень тромбоцитов, показатели свертывающей системы крови, в том числе МНО, АЧТВ, ПТИ. у лиц с СД 2 типа анализировалась проводимая гипогликемическая терапия.

2.4. Методы статистической обработки

Проводилась группировка и расчет сводных показателей по выделенным группам и по совокупности в целом. Группировки были представлены в виде статистических таблиц по половозрастным признакам, количеству койко-дней, факторам риска, нозологическим формам (основных заболеваний пациентов по данным аутопсии), на фоне которых развивались тромбоэмболические осложнения, причинам летального исхода. Производился статистический анализ структуры, определялся удельный вес отдельных элементов в общей численности совокупности. Фактический материал подвергался статистической обработке с использованием пакетов программ «SPSS 21» и «SAS 9». Для оценки соответствия

характера распределения количественных показателей (средний возраст, средние количество койко-дней и др.) нормальному закону распределения использовали критерий 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). Количественные данные представляли в виде $M \pm SD$. Для разработки прогностической вероятностной модели применяли дискриминантный анализ и логистической регрессии. При оценке дискриминантной функции и уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов. Для определения операционных характеристик модели проводили ее апробацию на независимой группе больных с расчетом чувствительности и специфичности. Данные представлялись в виде: среднее $\pm$ ошибка среднего. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

2.5. Этапы исследования

1 этап. Получение разрешений Департамента здравоохранения на работу с историями болезни и патологоанатомическими документами всех стационаров и прозекторских отделение города Томска. Освоение методики ведения Регистра ТЭЛА.

2 этап.

2.1. Ретроспективный анализ протоколов патологоанатомических вскрытий и историй болезни пациентов, находившихся на лечении в стационарах г. Томска ($n=10\ 254$).

2.2. Ретроспективный анализ протоколов патологоанатомических вскрытий прозекторских отделений г. Томска пациентов с ТЭЛА (n=320).

2.3. Ретроспективный анализ протоколов патологоанатомических вскрытий прозекторских отделений г. Томска пациентов с тромбоэмболией артерий большого круга кровообращения (n=335).

2.4. Ретроспективный анализ данных историй болезни нелетальных случаев ТЭЛА у пациентов, находившихся в стационарах г. Томска (n=105).

2.5. Ретроспективный анализ данных историй болезни нелетальных случаев неэмболического ишемического инсульта (n=99).

3 этап

Формирование информационно-аналитической базы данных тромбоэмболических осложнений артерий большого и малого кругов кровообращения.

4 этап

Математическая обработка и анализ базы данных.

5 этап

Формирование рекомендаций по оптимизации медицинской помощи на основании выявленных закономерностей в исследовании.

2.6. Дизайн исследования



В исследование не включены лица с тромбозами артерий большого круга кровообращения и нелетальным исходом, поскольку в настоящее время нет достоверных способов прижизненной диагностики тромбозов артерий большого круга. Верификация возможна только при проведении патологоанатомического исследования.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациентов с эмболией артерий большого круга кровообращения (2008–2016 гг.)

Группу эмболии артерий большого круга кровообращения с летальным исходом составили 335 пациентов, умерших в стационарах города Томска в период с 01.01.2008 по 31.12.2016 гг. Эмболию артерий большого круга кровообращения у этих пациентов верифицировали при проведении патологоанатомического вскрытия. Анализ пациентов с летальным исходом показал, что эмболия артерий большого круга кровообращения чаще развивалась у пациентов в возрасте 85 лет (Мода=85). Средний возраст больных с эмболией артерий большого круга кровообращения и летальным исходом составил $68,2 \pm 13,8$ лет (20-93). Мужчин в группе эмболии артерий большого круга кровообращения было 49,0% (n=166), женщин – 51,0% (n=169). Средний возраст женщин и мужчин был $71,6 \pm 13,9$ (23-93) и $64,9 \pm 12,9$ (20-87) лет, соответственно. Для большинства пациентов этой группы длительность госпитализации составила в среднем $7,3 \pm 10,1$ койко-дня. Важно отметить, что не более суток в стационаре провели 25,7% госпитализированных пациентов группы эмболии артерий большого круга кровообращения с летальным исходом.

Основные патологические состояния и нозологические формы лиц с эмболией артерий большого круга кровообращения представлены в таблице 1. Подавляющее большинство пациентов этой группы имели сердечно-сосудистые заболевания. АГ страдали 95,8% обследованных лиц. Важно подчеркнуть, что из всех пациентов с АГ у 52,1%, в связи с тяжестью состояния, синдромально наблюдалась гипотония. АГ 1 степени имели 57,8% пациентов, АГ 2 степени – 19,5% пациентов, АГ 3 степени – 22,7% пациентов.

Различными формами ИБС страдали 89,6% (n=300), у 33,7% (n=113) пациентов наблюдался острый инфаркт миокарда. Постинфарктные рубцовые изменения чаще выявляли у мужчин, чем у женщин (53,6% против 38,5%, $p=0,008$). Аневризму левого желудочка обнаружили в 17,9% случаев, чаще у мужчин, чем у

женщин (68,8% против 31,2%, $p<0,001$). При этом острая аневризма левого желудочка, развившаяся в результате острого инфаркта миокарда, составила 25,0% случаев, хроническая постинфарктная аневризма левого желудочка – 75,0% случаев.

Аритмию в анамнезе имели 196 человек (58,5%). Наиболее часто у пациентов регистрировали ФП – в 91,3% случаев ($n=179$), в том числе постоянная форма ФП была выявлена у 161 человека (89,9%), а пароксизмальная у 18 человек (10,1%). Постоянную форму ФП чаще регистрировалась у женщин, чем у мужчин (55,0% против 40,9%, $p=0,007$). Экстрасистолическую аритмию наблюдали у 8,7% пациентов ($n=17$). При анализе данных доступной медицинской документации не удалось определить градацию зафиксированных желудочковых аритмий по Lown, ввиду отсутствия данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Для расчета риска эмболических осложнений в нашем исследовании проводилась оценка в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc и риск в среднем составил $6,7\pm 1,4$ баллов. Применение антикоагулянтной терапии до госпитализации было зафиксировано у 44,7% пациентов, при этом из них Варфарин принимали 77,5%, Ривароксабан – 10,0%, Дабигатран – 12,5% лиц. Для 14,5% пациентов не удалось получить сведений о применении антикоагулянтной терапии, можно предположить, что это связано с длительностью госпитализации менее 1 суток и скорым летальным исходом. В 40,8% случаев в медицинской документации данные о приеме антикоагулянтной терапии и/или о длительности течения ФП отсутствовали. Возможно, это связано со сложностями сбора анамнеза у пациентов с тяжелым состоянием. Средний уровень МНО у лиц с ФП на момент поступления был $1,3\pm 0,6$, из них достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) имели 3,9% пациентов. Среднее значение АЧТВ составило $37,3\pm 20,8$ секунд. Уровень фибриногена был $4,5\pm 1,6$ г/л.

Электрокардиостимуляторы для коррекции брадиаритмии были имплантированы в 2,1% случаев ($n=7$). Среди моделей аппаратов для кардиосинхронизирующей терапии использовались «CRT-D Maximo II» и «Medtronic Sensia SEDR01», у 5 пациентов не было указано название используемых

моделей. ИБС имели все пациенты с электрокардиостимуляторами, кроме того, пристеночный тромбоз в полости левого желудочка был обнаружен у 1 человека, инфекционный эндокардит у 2 пациентов, СД у 1 пациента.

Эмболический ишемический инфаркт головного мозга выявляли у 68,1% (n=228) пациентов. Во всех случаях эмболического поражения интракраниальных артерий развивался ишемический инфаркт головного мозга. Кроме того, были выявлены пациенты с инфарктами органов брюшной полости и забрюшинного пространства 31,9% (n=107), среди которых, у 34,6% лиц было обнаружено множественное поражение органов брюшной полости и забрюшинного пространства. В целом тромбоемболическое поражение артерий селезенки с развитием инфаркта селезенки составило 32,4% (n=44) случаев; Инфаркт тонкой кишки с развитием гангрены выявили в 29,4% (n=40) случаев; факт эмболии артерий почек наблюдали в 38,2% (n=52) случаев. Анализ всех случаев эмболического поражения почек показал, что двусторонний эмболический инфаркт почек развивался 23,4% (n=22) наблюдений, правостороннее поражение – у 44,7% (n=42), левостороннее – у 31,9% (n=30). В проводимом исследовании не удалось зарегистрировать тромбоемболии в артериях верхних или нижних конечностей.

Таблица 1 – Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с артериальной эмболией 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 ишемический инсульт	107/64,5%	121/71,6%	228/68,1%	0,1
Эмболический инфаркт органов брюшной полости 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

Продолжение таблицы 1

Патологические состояния и нозологические формы	Мужчины, n=166; n/%	Женщины, n=169; n/%	2008–2016 гг., n= 335; n/%	Статистическая значимость (p)
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
Приобретенный порок сердца	34/20,5%	27/15,9%	61/18,2%	0,2
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
Онкологические заболевания злокачественные	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; 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; 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.				

ХСН, развившаяся в результате длительного течения коморбидной патологии, диагностировали у 78,5% лиц, из них 98,5% страдали АГ, 95,8% – ИБС, 31,6% – СД и 25,1% – ХОБЛ. По данным медицинской документации определение

фракции выброса левого желудочка, во время ЭХО-КГ, проводилось у 13,3% пациентов страдающих ХСН. Среди них фракцию выброса левого желудочка более 50% (min 50%, max 74%) наблюдали у 88,6% пациентов. Фракцию выброса от 40% до 50% (44,0% и 47,0%) обнаружили у 2 пациентов, и менее 40% (30% и 39%) также – у 2 пациентов. Большинство пациентов с ХСН (94,3%) находились в стадии декомпенсации. Таким образом, ХСН 1 стадии диагностирована у 5,7% пациентов, ХСН 2А стадии – у 62,3%, ХСН 2Б стадии – у 20,9%, ХСН 3 стадии – у 9,5% пациентов.

Дилатация камер сердца выявлялась у 19,7% пациентов, при этом дилатацию левого предсердия наблюдали в 19,4% случаев, дилатацию левого желудочка – 39,4%, правого предсердия – 19,3%, правого желудочка – 21,9% случаев.

В группе эмболии артерий большого круга кровообращения 3 (0,9%) пациента имели врожденные пороки сердца. В том числе коарктацию аорты, функционально единственный желудочек сердца и стеноз устья аорты. Среди приобретённых пороков сердца были патологии клапанного аппарата, в том числе связанные с инфекционным эндокардитом и ревматической болезнью сердца (75,5%), а также с атеросклеротическим поражением (24,5%).

ХБП 1 стадии (СКФ > 90 мл/мин/1,73м²) обнаружили у 10,6% пациентов, ХБП 2 стадии (СКФ 60-89 мл/мин/1,73м²) – у 26,5%, ХБП 3 стадии (30-59 мл/мин/1,73м²) – у 39,8%, ХБП 4 стадии (15-29 мл/мин/1,73м²) – у 20,4%, ХБП 5 стадии (<15 мл/мин/1,73м²) – у 2,7% пациентов.

Острые воспалительные процессы на момент поступления имели место у 41,8% (n=140) пациентов. Причем, острые воспалительные заболевания сердечно-сосудистой системы (инфекционный эндокардит, ревматическая болезнь сердца) были выявлены у 40,0% лиц (n=56). Среди острых воспалительных процессов бактериальные и вирусные пневмонии составили 35,0%. На долю острых воспалительных процессов брюшной полости (перитонит, панкреатит и др.), мочевыводящих путей (пиелонефрит), а также флегмоны и гангрены мягких тканей бедра, голени пришлось 25,0% случаев. Острым воспалительные процессы у 24,6% пациентов протекали на фоне СД. У них наблюдались поражения тканей бедра,

голени, стопы (флегмоны, гангрена), острые заболевания брюшной полости (перитонит, панкреатит и др.), а также мочевыводящих путей (пиелонефрит), дыхательной системы (пневмония, обострение ХОБЛ) и сердечно-сосудистой системы (инфекционный эндокардит).

Онкологические заболевания имели 9,5% пациентов с артериальной эмболией большого круга кровообращения, в том числе в 62,5% случаев у женщин и в 37,5% у мужчин. Анализ этих случаев показал, что доброкачественные новообразования у мужчин не были зарегистрированы, а злокачественные составили 7,2% случаев. В то же время у женщин доброкачественные новообразования встречались в 2,4% случаев, а злокачественные – в 9,5% случаев. Злокачественные новообразования верифицировали в процессе аутопсии в 64,3% случаев, и в 39,3% прижизненно. По поводу злокачественных новообразований 14,3% пациентов были госпитализированы в стационар. Случаи экстренной госпитализации пациентов, с онкологическими заболеваниями, по поводу ишемического инсульта составили 46,4%, по поводу острого инфаркта миокарда – 28,6%, инфекционного эндокардита – 7,1%, бактериальной пневмонии – 4,0%. Антикоагулянтная терапия применялась у 4,9% пациентов. По данным аутопсии распад злокачественной опухоли обнаружили в 35,7% случаев, региональные и отдаленные метастазы – в 75,0% случаев.

В связи с возможным влиянием оперативных вмешательств на развитие артериальных тромботических и тромбоэмболических осложнений большого круга кровообращения, нами были проанализированы все оперативные вмешательства у пациентов. В группе с артериальными эмболиями большого круга кровообращения хирургическим вмешательствам подвергались 97 человек (28,9%). При этом оказалось, что наиболее часто осложнения развивались в процессе оперативного вмешательства, связанного с последней госпитализацией (74,2% случаев). Кроме того, у 8,3% пациентов хирургическое лечение проводилось в течение 3 месяцев до госпитализации, в процессе которой развилось эмболическое осложнение, и у 17,5% оперативные вмешательства проводились давностью более 3 месяцев от момента госпитализации.

Вклад курения в развитие эмболии артерий большого круга кровообращения оценить нам не удалось, поскольку у большинства включенных в исследование пациентов отсутствовали данные о курении в доступной медицинской документации.

3.1.1. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у лиц с эмболией артерий большого круга кровообращения

В группе эмболии артерий большого круга кровообращения были выявлены метаболические факторы риска, проявляющиеся нарушениями жирового (ожирение, атеросклеротический процесс) и углеводного обменов (НТГ, СД 2 типа). Среди всех исследованных лиц метаболические нарушения зарегистрировали в 97,0% случаев, причем у части пациентов наблюдали множественные метаболические факторы риска.

В группе эмболии артерий большого круга кровообращения избыточную массу тела ($25 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ} < 29,9 \text{ кг/м}^2$) имели 22,0% пациентов ($n=73$) и она превалировала среди мужчин (63,0% против 37,0%, $p=0,002$).

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 ($30,0 < \text{ИМТ} < 34,9 \text{ кг/м}^2$) составило 59,3%, 2 степени ($35,0 < \text{ИМТ} < 39,9 \text{ кг/м}^2$) – 23,3%, 3 степени ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$) – 17,5%. У женщин ожирение оказалось связано с 2-кратным повышением шансов развития тромбоза артерий большого круга кровообращения, по сравнению с мужчинами (ОШ 2,1; 95% ДИ: [1,26-3,48]). Среди лиц с ожирением и эмболией артерий большого круга кровообращения неалкогольную жировую болезнь печени на различных стадиях развития обнаружили у 17,4% пациентов. В исследовании не удалось оценить стаж ожирения.

Дислипидемия в сочетании с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, в группе эмболии артерий большого круга кровообращения, наблюдалась в 97,0% случаев. Оценка абсолютных показателей липидного спектра показала, что на момент поступления уровень общего холестерина составил $4,33 \pm 1,39$ ммоль/л,

уровень ЛПНП – $2,7 \pm 1,1$ ммоль/л, ЛПВП – $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л. До госпитализации применение гиполипидемической терапии было зафиксировано у 56,9% пациентов. При этом, 44,8% лиц принимали аторвастатин, 55,2% – розувастатин. Таким образом, было выделено атеросклеротическое поражение магистральных артерий, в том числе аорты, внутренних сонных артерий, интракраниальных, коронарных, подвздошных и бедренных артерий. Детальному анализу подвергли сосудистые бассейны, послужившие источником эмболии. В целом, в данных сосудистых бассейнах наблюдали множественные атеросклеротические бляшки на разных этапах развития. Атеросклеротическое поражение аорты составило 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%. По данным историй болезни нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) имело место у 7,8% (n=26) пациентов, среди которых мужчин было 54,0% случаев, женщин – 46,0%.

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, оказалось больше женщин, чем мужчин (67,1% против 32,9%, $p < 0,001$). Длительное течение СД 2 типа (более 10 лет) было обнаружено у 37,9% пациентов, стаж от 5 до 9 лет – у 27,6%, менее 5 лет – у 20,7%, впервые выявлен – у 13,8% пациентов. Применение таблетированной гипогликемической терапии до госпитализации зафиксировано у 31,9% пациентов. При этом, из них Метформин принимали 64,6% лиц, Гликлазид – 25,8%, Глимепирид, Гликвидон и Глибенкламид – 3,2%. Потребность в инсулинотерапии имели 30,9% лиц, имеющих СД 2 типа, при этом из них применяли Актрапид – 8,3%, Биосулин Р – 16,7% лиц, Хумулин НПХ – 16,7%, Лантус – 25,0%, Левемир – 33,3% лиц. Комбинацию, включающую в себя таблетированные лекарственные средства и инсулинотерапию, получали 11,3% пациентов. Для 11,9% лиц с СД не удалось получить сведений о гипогликемической терапии, в связи с тяжестью

состояния и летальным исходом в первые сутки госпитализации. У 25,3% пациентов отсутствовала информация о гипогликемической терапии, вероятно, это было обусловлено трудностями сбора анамнеза у лиц с тяжелым состоянием. Уровень гликемии на момент поступления составил $13,7 \pm 5,2$ ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина определялся у 7,2% лиц с СД 2 типа, среднее значение – $7,3 \pm 1,42\%$. Сведений о гипогликемии в доступной медицинской документации не обнаружено. Большинство пациентов с СД 2 типа имели множественные патологические изменения практически во всех органах и тканях. Диабетическую нефропатию на различных стадиях, обнаружили в 71,0% случаев, в виде межкапиллярного, внутрикапиллярного и внутриаартериального поражения почек с формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза. Поскольку для 25,9% пациентов с СД 2 типа продолжительность госпитализации составила не более 1 суток, у них не удалось оценить стадию ХБП. Таким образом, ХБП 1 стадии ($\text{СКФ} > 90$ мл/мин/1,73м²) диагностировали у 7,2% пациентов, 2 стадии ($\text{СКФ} 60-89$ мл/мин/1,73м²) – у 21,7%, 3 стадии ($30-59$ мл/мин/1,73м²) – у 36,2%, 4 стадии ($15-29$ мл/мин/1,73м²) – у 13,0%, 5 стадии (< 15 мл/мин/1,73м²) – у 1,4% пациентов. Диабетическую ретинопатию обнаружили в 93,8% случаев. В том числе с поражением сосудов сетчатки, проявляющимся микроаневризмами, мягкими и твердыми экссудатами, кровоизлияниями, макулопатией и пролиферативным неоваскуляризмом. Непролиферативную стадию диабетической ретинопатии наблюдали у 15,4% пациентов, препролиферативную – у 4,3%, пролиферативную – у 2,2% пациентов.

Атеросклеротические изменения в различных артериальных бассейнах выявлялись во всех случаях СД 2 типа, в том числе на долю поражения аорты пришлось 34,1%, интракраниальных и коронарных артерий 33,7% и 32,2%, соответственно. Кроме того, у всех пациентов с СД 2 типа была обнаружена кардиоваскулярная форма диабетической кардиомиопатии. У этих пациентов выявили дилатацию полостей сердца в 17,5% наблюдений, а у 65,9% пациентов были обнаружены тромбы в полостях сердца. ФП была диагностирована у 57,7% пациентов с СД и тромбоэмболиями артерий большого круга кровообращения, и в 90,1% случаев –

постоянная форма ФП. Среди пациентов с ФП варфарин принимали 37,5% лиц, ривароксабан – 5,4%, у 42,9% лиц данные о применении антикоагулянтной терапии отсутствовали в историях болезней. При этом, уровень МНО на момент поступления в стационар у пациентов с СД и ФП составил $1,3 \pm 0,6$, из них достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) имели 1,8% пациентов. Среднее значение АЧТВ составило $43,5 \pm 18,4$ секунд. Уровень фибриногена был $4,7 \pm 1,6$ г/л. Уровень тромбоцитов составил $203,3 \pm 93,4 \cdot 10^9$ /л. У 42,3% пациентов с СД, но без ФП уровень МНО составил $1,8 \pm 0,5$. Вероятно, эти пациенты получали терапию антикоагулянтами, но в историях болезней данной информации не оказалось. Однако, у 60,0% лиц был обнаружен тромбоз камер сердца, что могло послужить поводом назначения антикоагулянтной терапии. Среднее значение АЧТВ составило $39,0 \pm 20,1$ секунд, уровень фибриногена – $4,6 \pm 1,6$ г/л.

3.1.2. Анализ причин смерти лиц с эмболией артерий большого круга кровообращения

Наиболее частой причиной смерти у лиц с эмболиями артерий большого круга кровообращения был эмболический ишемический инфаркт мозга с отеком головного мозга и вклиниванием мозжечка в большое затылочное отверстие (48,0%).

Полиорганная недостаточность с ведущей сердечной недостаточностью оказалась причиной смерти в 22,0% наблюдений. В этих случаях имели место состояния, характеризующиеся коморбидностью, включающие эмболию органов брюшной полости и забрюшинного пространства (86,0%), АГ (97,0%), острый инфаркт миокарда (54,8%) и постинфарктные рубцовые изменения (50,7%), ФП (49,0%), СД 2 типа, осложненный макро- и микроангиопатиями (26,0%), инфекционный эндокардит (15,1%) и ревматическую болезнь сердца (4,1%), бактериальную и вирусную пневмонию (8,2%), ХОБЛ (35,6%), злокачественные новообразования в терминальной стадии (7,0%). Среди других причин смерти были выделены инфекционно-токсический шок, на фоне острого инфекционного процесса, в 16,0% случаев, ТЭЛА – в 5,0%, острый инфаркт миокарда – в 5,0%, и др. (4%).

3.1.3. Анализ источников эмболии и морфологической структуры эмболов у лиц с артериальной эмболией большого круга кровообращения

При изучении данных патологоанатомических протоколов, выяснилось, что основными источниками артериальной тромбоэмболии большого круга кровообращения были сердце (кардиогенная эмболия – 58,2%) и осложненные тромбозом атеросклеротические бляшки IV-VI типов, стенок аорты или других крупных артерий (артерио-артериальная эмболия – 41,8%). Источники кардиогенной тромбоэмболии представлены на рисунке 2.

В 62,0% случаев артериальной тромбоэмболии большого круга кровообращения наблюдались множественные тромбозы различных локализаций.

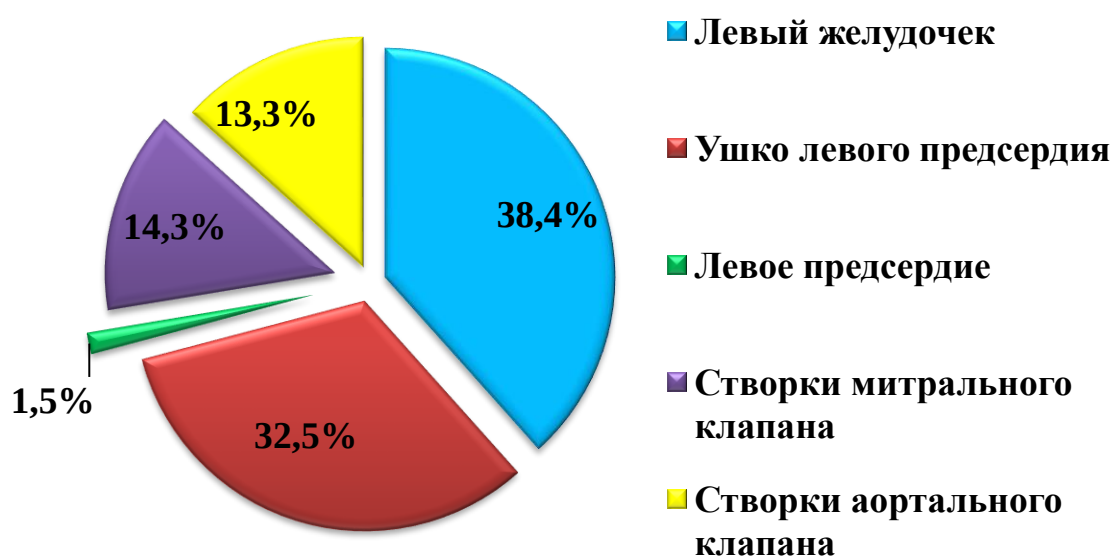


Рисунок 2. Источники кардиогенной тромбоэмболии

В 25,6% случаев 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 без ФП (n=108) 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 без ФП, выделены инфекционный эндокардит с поражением клапанов сердца – 17,4% (n=34), ревматическая болезнь сердца у 1,5% (n=3). И у 1 (0,5%) пациента злокачественное новообразование, в данном случае 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. Источники артерио-артериальной тромбоэмболии представлены на рисунке 3. 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 ($p < 0,01$). Среди пациентов с ФП АГ наблюдали в 100,0% случаев, ИБС – в 96,7%, СД – в 33,7%, ожирение – в 22,8% случаев. Пациенты с

синусовым ритмом АГ страдали в 93,8% случаев, ИБС – в 68,8%, СД в – 25,0%, ожирением – в 20,8% пациентов.

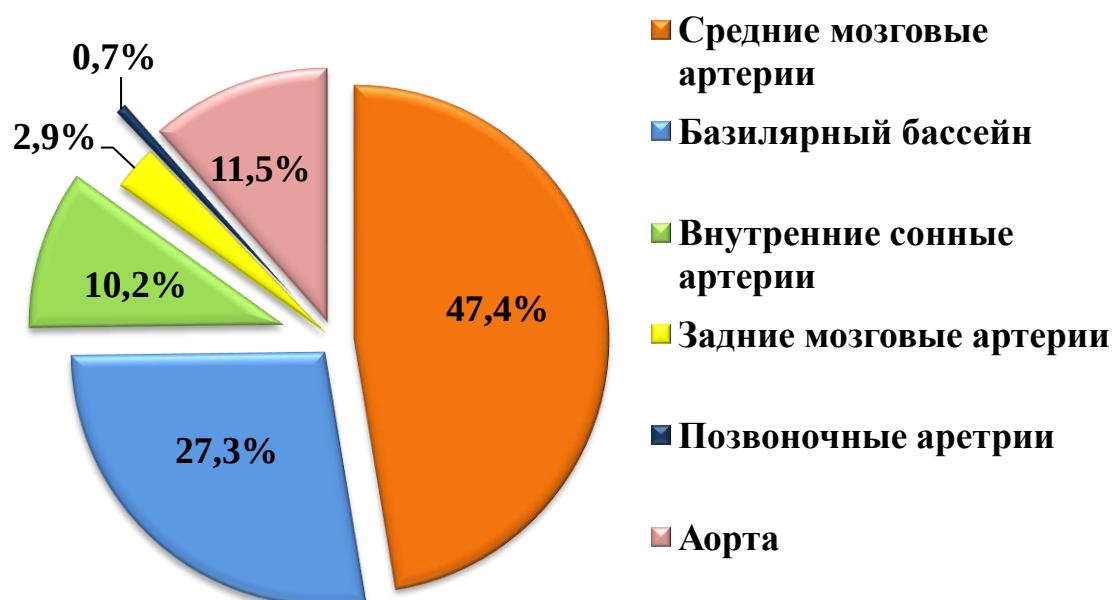


Рисунок 3. Источники артерио-артериальной тромбоэмболии

Анализ структуры эмболических материалов показал, что у подавляющего большинства лиц (89,9%) с эмболией большого круга кровообращения это были тромботические массы.

Сочетание бактериальных и тромботических эмболов обнаружили в 8,6% (n=29). Из них в 2 случаях имело место септикопиемия, в 27 случаях – инфекционный эндокардит. При проведении бактериологического анализа наиболее часто были выявлены *Staphylococcus aureus* (n=8), *Streptococcus viridans* (n=2), *Klebsiella pneumoniae* (n=2), *Enterococcus faecium* (n=2), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Pantoeae agglomerans*, *Acinetobacter baumannii*. В 8 случаях данные о результатах бактериологического исследования отсутствовали. В 5 (1,4%) случаях были обнаружены сочетания тканевых (клеточных) и тромботических эмболов на фоне терминальной стадии злокачественных новообразований, в том числе аденокарциномы желудка (n=2),

аденокарциномы поджелудочной железы, низкодифференцированного плоскоклеточного рака легкого, холангиоцеллюлярной аденокарциномы печени. Среди этих пациентов значительная часть страдала сердечно-сосудистыми заболеваниями АГ – 75,0%, ИБС – 75,0%. Ожирением страдали 40,0%, СД – 25,0% лиц.

3.2. Общая характеристика пациентов с церебральной эмболией (2008-2016 гг.)

В период с 2008 по 2016 гг. зарегистрировали 1206 случаев геморрагического инсульта и 2933 случая ишемического инсульта (атеротромботический, эмболический, ишемический инсульт другой установленной этиологии) с летальным исходом. Тромбоэмболический генез окклюзии интракраниальных артерий составил 7,8% (228 человек; 47,0% мужчин и 53,0% женщин), причем во всех случаях они сопровождались ишемическим инсультом с летальным исходом.

На долю церебральной тромбоэмболии пришлось 68,1% случаев от всех эмболий артерий большого круга кровообращения. Анализ возраста пациентов с летальным исходом показал, что церебральная эмболия чаще развивалась у пациентов в возрасте 69 лет (Мода = 69). Средний возраст больных составил $68,8 \pm 13,5$ (20-93) лет. В группе пациентов с летальным исходом женщин было 53,0% (n=121), мужчин – 47,0% (n=107), показатели среднего возраста были $70,8 \pm 14,2$ (23-93) лет и $66,5 \pm 12,1$ (20-87) лет, соответственно.

Для большинства пациентов этой группы длительность госпитализации составила в среднем $7,6 \pm 10,1$ койко-дня. Важно отметить, что не более суток в стационаре провели 14,2% госпитализированных пациентов с церебральной эмболией.

Эмболическое поражение лобных долей составило 11%, теменных – 37,9%, височных – 25,8%, затылочных – 14,5%, ствола мозга – 10,8% случаев.

Ведущими клиническими проявлениями инфаркта мозга были гемипарез (29,0%), дизартрия (21,0%), оглушение (17,0%), гемиплегия (16,0%), сопор (11,0%) и кома (6,0%).

Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с церебральной эмболией представлены в таблице 2. Подавляющее большинство лиц этой группы имели сердечно-сосудистые заболевания. АГ в анамнезе имели 96,5% лиц с церебральной эмболией. Однако, несмотря на это, на фоне тяжелого состояния, у 40,0% пациентов наблюдали синдром гипотонии. АГ 1 степени имели 55,3%, АГ 2 степени – 21,9%, АГ 3 степени – 22,8% пациентов.

Различными формами ИБС страдали 89,5% (n=204), в том числе у 27,5% лиц диагностировали острый инфаркт миокарда. Рубцовые постинфарктные изменения сердца различной локализации выявлены у 40,8% (93 человека), среди которых мужчин оказалось больше, чем женщин (51,4% против 31,4%, $p=0,01$). Аневризма левого желудочка была обнаружена у 12,3% пациентов в группе церебральной тромбоэмболии. При этом, аневризма верхушки составила 31,5%, межжелудочковой перегородки – 30,1%, задней стенки – 26,0%, боковой стенки левого желудочка – 12,4%. Острую аневризму левого желудочка, вследствие острого инфаркта миокарда выявляли в 21,0% случаев, хроническую постинфарктную аневризму – в 79,0% случаев ($p<0,001$).

Нарушения ритма сердца зафиксировали в анамнезе 146 человек (64,0% случаев). Наиболее часто у пациентов регистрировали ФП – в 92,5% случаев (n=135). Из них постоянная форма ФП была выявлена у 122 человек (90,4%), а пароксизмальная – у 13 человек (9,6%). Среди лиц с постоянной формой ФП было больше женщин, чем мужчин (47,7% против 33,5%, $p=0,01$). Риск эмболических осложнений у лиц с ФП, в проводимом исследовании, оценивался в соответствии со шкалой CHA2DS2-VASc и составил в среднем $6,7 \pm 1,3$ баллов. Анализ данных медицинской документации показал, что до госпитализации антикоагулянтная терапия применялась у 42,2% пациентов, при этом из них Варфарин принимали 78,9%, Дабигатран – 12,3%, Ривароксабан – 8,8% лиц. Для 11,9% пациентов не удалось получить сведений о применении антикоагулянтной терапии, в связи с длительностью госпитализации менее 1 суток и скорым летальным исходом. В 45,9% случаев в медицинской документации данные о приеме антикоагулянтной терапии и/или о длительности течения ФП отсутствовали. Возможно, это связано

со сложностями сбора анамнеза у пациентов с инсультом. Средний уровень МНО у лиц с ФП и церебральной эмболией на момент поступления был $1,30 \pm 0,58$, из них достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) имели 5,9% пациентов. Среднее значение АЧТВ составило $36,96 \pm 20,83$ секунд. Уровень фибриногена был $4,54 \pm 1,58$ г/л. Экстрасистолическую аритмию наблюдали у 7,5% пациентов (n=11). При анализе данных доступной медицинской документации не удалось определить градацию зафиксированных желудочковых аритмий по Lown, ввиду отсутствия данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы.

Таблица 2 – Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с церебральной эмболией (2008–2016 гг.)

Патологические состояния и нозологические формы	Мужчины, n=107; n/%	Женщины, n=121; n/%	2008–2016 гг., n= 228; n/%	Статистическая значимость (p)
АГ	103/96,3%	117/69,7%	220/96,5%	0,1
ИБС	99/92,5%	105/86,8%	204/89,5%	0,6
ОИМ	31/28,9%	25/20,7%	56/24,6%	0,3
ПИКС	55/51,4%	38/31,4%	93/40,8%	0,01
ХСН 1-3 ст.	76/71,0%	101/83,5%	177/77,6%	0,01
ФП постоянная	51/47,7%	71/33,5%	122/53,5%	0,01
ФП пароксизмальная	6/5,6%	7/5,8%	13/5,7%	0,1
Экстрасистолия	4/3,7%	7/5,8%	11/4,8%	0,3
БПНПГ	11/10,3%	8/6,6%	19/8,3%	0,5
Пороки сердца Врождённые/ приобретённые	1/0,9%	1/0,8%	2/0,9%	1,0
РБС	2/1,9%	3/2,5%	5/2,2%	0,9
Инфекционный эндокардит	14/13,1%	17/14,1%	31/13,6%	0,6
Ожирение	18/16,8%	32/26,5%	50/21,9%	0,008
НТГ	9/8,4%	8/6,6%	17/7,5%	0,9
СД 2 типа	25/23,4%	41/33,9%	66/28,9%	0,008
Стенозирующий атеросклероз аорты	103/96,3%	118/97,5%	221/96,9%	0,1
Стенозирующий атеросклероз интракраниальных артерий	94/87,9%	113/93,4%	207/90,8%	0,07
Массивный острый воспалительный процесс	37/34,6%	50/41,3%	87/38,2%	0,06
Пневмония	24/22,4%	14/11,6%	38/16,7%	0,03

Продолжение Таблицы 2

Патологические состояния и нозологические формы	Мужчины, n=107; n/%	Женщины, n=121; n/%	2008–2016 гг., n= 228; n/%	Статистическая значимость (p)
ХОБЛ	17/15,9%	16/13,2%	33/14,5%	1,0
ТЭЛА	14/13,1%	22/18,2%	36/15,8%	0,09
Переломы крупных костей	1/0,9%	1/0,8%	2/0,9%	1,0
Онкологические заболевания злокачественные	7/6,5%	11/9,1%	18/7,9%	0,3
Анемия	20/18,7%	33/27,3%	53/23,3%	0,1
Опийная наркомания	1/0,9%	-	1/0,4%	0,1
Примечание: n – абсолютные цифры; ст. – стадия; 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; РБС – ревматическая болезнь сердца; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.				

ХСН, обусловленную длительным течением сердечно-сосудистых заболеваний, диагностировали у 77,6% лиц с церебральной эмболией. Среди пациентов с ХСН женщин оказалось больше, чем мужчин (83,5% против 71,0%, $p=0,01$). У большинства лиц (93,8%) наблюдали признаки декомпенсации патологического процесса. На долю ХСН 1 стадии пришлось 6,2% случаев, ХСН 2А стадии – 75,7%, ХСН 2Б стадии – 13,0%, ХСН 3 стадии – 5,1% случаев. ХСН 1 стадии преобладала у мужчин, по сравнению с женщинами (11,8% против 1,9%, $p=0,01$). ХСН 2А стадии у женщин выявили в 79,2% случаев, у мужчин – в 71,1%, ХСН 2Б наблюдали у 14,9% женщин и у 10,5% мужчин. ХСН 3 стадии имели 6,6% мужчин и 3,9% женщин.

Дилатация камер сердца выявлялась у 19,3% пациентов, при этом дилатацию левого желудочка наблюдали в 40,6% случаев, дилатация других камер сердца встречалась в равной степени – 19,8%.

Инфекционный эндокардит и ревматическую болезнь сердца с поражением клапанов сердца обнаружили у 13,6% и 2,2% пациентов, соответственно. Среди других острых воспалительных процессов выявлены флегмона и гангрена нижних конечностей, острые заболевания брюшной полости (перитонит, панкреатит), а

также мочевыводящих путей (пиелонефрит), дыхательной системы (пневмония, обострение ХОБЛ). Онкологическими заболеваниями страдали 9,2% пациентов с церебральной эмболией, в том числе 66,7% женщин и 33,3% мужчин. У мужчин доброкачественные новообразования не были зарегистрированы, а злокачественные составили 6,5% случаев. У женщин доброкачественные новообразования составили 2,5% случаев, а злокачественные – в 9,1% случаев.

Оперативным вмешательствам были подвергнуты 53 человека (23,2%). При этом, в 71,7% случаев хирургические вмешательства проводились в процессе госпитализации, во время которой развилась церебральная эмболия. Оперативные вмешательства давностью до 3 месяцев проводились у 9,4% пациентов, и давностью более 3 месяцев со времени последней госпитализации, в процессе которой развилась эмболия – у 18,9% пациентов.

3.2.1. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у лиц с церебральной эмболией

Метаболические нарушения, в том числе нарушения жирового и углеводного обменов обнаружили у 97% пациентов с церебральной эмболией.

Избыточную массу тела ($25,0 < \text{ИМТ} < 29,9 \text{ кг/м}^2$) наблюдали у 19,3% пациентов ($n=44$), практически в равной степени между мужчинами и женщинами. Ожирение имели 21,9% пациентов ($n=50$). У женщин оно встречалось чаще, чем у мужчин (26,5% против 16,8%, $p=0,008$), причем наличие ожирения у женщин повышало шансы развития эмболического ишемического инсульта в 3 раза, по сравнению с мужчинами (ОШ 3,2; 95% ДИ: [1,39-7,15]). Анализ распределения ожирения у пациентов с церебральной эмболией в соответствии со степенями, показал что, ожирение 1 степени ($30,0 < \text{ИМТ} < 34,9 \text{ кг/м}^2$) было у 62% пациентов, ожирение 2 степени ($35,0 < \text{ИМТ} < 39,9 \text{ кг/м}^2$) – у 22,0%. Ожирение 3 степени ($40 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ}$) имели 16,0% пациентов. Неалкогольная жировая болезнь печени выявлена у 18,0% пациентов с ожирением. В исследовании не удалось оценить стаж ожирения.

Дислипидемия в сочетании с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, у лиц с церебральной эмболией наблюдалась в 96,9% случаев. Оценка абсолютных показателей липидного спектра показала, что на момент поступления уровень общего холестерина составил $4,28 \pm 1,39$ ммоль/л, уровень ЛПНП – $2,72 \pm 1,11$ ммоль/л, ЛПВП – $1,07 \pm 0,42$ ммоль/л. До госпитализации применение гиполипидемической терапии было зафиксировано у 35,1% пациентов. При этом, 68,3% лиц принимали аторвастатин, 31,7% – розувастатин. Атеросклеротическое поражение на разных этапах развития патологического процесса зарегистрировано в интракраниальных и сонных артериях, аорте, коронарных и подвздошных артериях. В анализ были включены сосудистые бассейны, послужившие источниками эмболических масс – аорта, сонные и интракраниальные артерии. Атеросклеротическое поражение аорты составило 96,9% случаев. Гистоморфологический анализ распределения типов атеросклеротических бляшек в аорте показал, что I–III типы составили 13,3%, IV – 50,6%, V – 30,2%, VI – 5,9%. Атеросклеротические бляшки I–III типов обнаружили в 4,7%, IV типа – 49,8%, V типа – 34,7%, VI типа – 10,8%. Кроме того, были проанализированы степени стеноза в этих артериях. Атеросклеротический стеноз <30% просвета обнаружили в 25,4% случаев, стеноз от 30% до 50% – в 25,8% случаев, от 50% до 75% – в 48,5%, более 75% – 0,4% случаев. Атеросклеротическое поражение внутренних сонных артерий было сопоставимо с поражением других сосудистых регионов. В тех случаях, когда они выступили источником тромбоэмболических масс (6,2%) был проведен морфологический анализ типов атеросклеротических бляшек в том числе, I–III типа выявлены в 14,3%, IV типа – 35,7% случаев, V типа – 32,1%, VI типа – 17,9% случаев.

НТГ в группе церебральной эмболии, имели 7,5% пациентов (n=17). Среди которых мужчин было 52,0%, женщин – 48,0%.

СД 2 типа страдали 28,9% пациентов (n=66), при этом, у подавляющего большинства из них (83,0%) не были достигнуты целевые значения гликемии. СД 2 типа чаще наблюдался у женщин, чем у мужчин (33,9% против 23,4%, $p=0,008$).

Длительное течение СД 2 типа (более 10 лет) было обнаружено у 33,3% пациентов, стаж от 5 до 9 лет – у 38,9%, менее 5 лет – у 16,7%, впервые выявлен – у 11,1% пациентов. Применение таблетированной гипогликемической терапии до госпитализации зафиксировано у 30,3% пациентов. При этом, из них Метформин принимали 65,0% лиц, Гликлазид – 20,0%, Глимепирид, Гликвидон и Глибенкламид – 5%. Потребность в инсулинотерапии имели 27,3% лиц, имеющих СД 2 типа, при этом из них применяли Актрапид – 14,3%, Биосулин Р – 14,3% лиц, Хумулин НПХ – 14,3%, Лантус – 28,6%, Левемир – 28,6% лиц. Комбинацию, включающую в себя таблетированные лекарственные средства и инсулинотерапию, получали 10,6% пациентов. Для 6,1% лиц с СД не удалось получить сведений о гипогликемической терапии, в связи с тяжестью состояния и летальным исходом в первые сутки госпитализации. У 36,3% пациентов в медицинской документации отсутствовали данные о гипогликемической терапии, вероятно, это было связано с трудностями сбора анамнеза у лиц с инсультом. Уровень гликемии на момент поступления составил $12,5 \pm 5,2$ ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина определялся у 9,1% лиц с СД 2 типа, среднее значение – $7,3 \pm 1,42\%$. Диабетическая нефропатия на различных стадиях патологического процесса была выявлена в 71,0% случаев. В том числе ХБП 1 стадии обнаружили у 10,6% пациентов, 2 стадии – у 29,8%, 3 стадии – у 40,4%, 4 стадии – у 4,2% пациентов. У 15,0% не удалось оценить стадию патологического процесса, поскольку отсутствовали данные об уровне креатинина крови. Диабетическую ретинопатию обнаружили в 92,4% случаев. У большинства пациентов (79,0%) не удалось оценить стадию ретинопатии. В 19,2% зафиксировали непролиферативную стадию, на долю препролиферативной и пролиферативной пришлось 5,7% и 1,9%, соответственно. В целом атеросклеротические изменения в крупных артериях были у всех пациентов с СД. Однако у 2 пациентов были выявлены единичные липидные полосы, у этих пациентов СД 2 типа был впервые верифицирован в госпитализацию, по поводу церебральной эмболии. Таким образом, атеросклеротический стеноз интракраниальных артерий до 30% просвета выявили в 7,6% наблюдений, от 30%

до 50% – в 90,9%, от 50% до 75% – в 1,5% наблюдений. Стенозирующее поражение > 75% просвета артерии не было зафиксировано. ФП была диагностирована у 66,7% пациентов с СД и церебральной тромбоэмболией, и в 95,5% случаев – постоянная форма ФП. При этом, уровень МНО на момент поступления в стационар у пациентов с СД и ФП составил $1,3 \pm 0,6$, из них достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) имели 2,3% пациентов. Среди них терапию варфарином получали 34,1% пациентов, ривароксабаном – 4,5%, у 61,4% лиц данные о применении антикоагулянтной терапии отсутствовали в историях болезней. Среднее значение АЧТВ составило $45,6 \pm 18,7$ секунд. Уровень фибриногена был $4,9 \pm 1,6$ г/л. Уровень тромбоцитов составил $208,1 \pm 95,7 \cdot 10^9$ /л. У 33,3% пациентов с СД, но без ФП уровень МНО составил $1,5 \pm 0,6$, среднее значение АЧТВ – $38,8 \pm 20,1$ секунд, уровень фибриногена – $4,4 \pm 1,6$ г/л. Данные о применении антикоагулянтной терапии до госпитализации зафиксированы у 27,3% лиц, из них 33,3% пациентов имели тромботические массы в полостях сердца. О цели назначения антикоагулянтной терапии у 72,7% пациентов данных в истории болезни не было.

3.2.2. Анализ причин смерти лиц с церебральной эмболией

Закономерно в группе с церебральной эмболией наиболее частой причиной смерти был отек головного мозга с вклинением мозжечка в большое затылочное отверстие (71,0%).

Среди других причин смерти, согласно данным аутопсии, были острая полиорганная недостаточность с ведущей сердечной недостаточностью (12,0% случаев) и инфекционно-токсический шок (8,0%). У пациентов умерших по причине острой полиорганной недостаточности была выявлена эмболия мелких перфорирующих артерий головного мозга, при этом за счет сети системы коллатеральных анастомозов очаг ишемического повреждения был ограничен небольшими размерами. Однако, вероятно, наличие у данных пациентов коморбидных состояний, в том числе АГ (97,0%), различных форм ИБС (90,1%), нарушений ритма сердца (59,0%), массивных воспалительных процессов (38,0%),

СД 2 типа (28,0%), хронической патологии бронхолегочной системы (21,0%) и злокачественных новообразований (7,0%) сыграло решающую роль в танатогенез.

3.2.3. Анализ источников эмболии и морфологической структуры эмболов у лиц с церебральной эмболией

В качестве источников, таким же образом, как и в общей группе артериальной тромбоэмболии большого круга кровообращения, выделили кардиогенную эмболию и артерио-артериальную эмболию. Источники церебральной эмболии представлены на рисунке 4.



Рисунок 4. Источники церебральной эмболии

У 56,0% пациентов источниками эмболических масс для церебральной эмболии были артерии, сердце – у 44,0%. Артерио-артериальная эмболия чаще регистрировалась у женщин, чем у мужчин (59,2% против 40,8%, соответственно, $p=0,03$), а кардиогенная эмболия чаще выявлялась у мужчин (55,1% против 44,9%, $p=0,03$).

Среди лиц с артерио-артериальной церебральной эмболией в качестве источников преобладали средние мозговые артерии – 47,4%. Эмболию из базилярного бассейна обнаружили в 27,3%, из внутренних сонных артерий – в 10,2%, из аорты – в 11,5%, из задних мозговых артерий – в 2,9% случаев, позвоночных артерий – 0,7% случаев.

У лиц с кардиогенной эмболией наиболее часто тромбы располагались в полости левого желудочка (38,1%). В ушке левого предсердия тромбы наблюдались в 23,9% случаев, а в полости левого предсердия тромбы были только у 1 пациента (1,1%). На створках митрального и аортального клапанов тромботические массы выявляли в 21,7% и 15,2% случаев, соответственно. Они были связаны с инфекционным эндокардитом и ревматической болезнью сердца.

Сравнительный анализ лиц с артерио-артериальной церебральной и кардиоцеребральной эмболией показал, что атеросклеротическое поражение крупных интракраниальных артерий статистически значимо чаще наблюдали при артерио-артериальной эмболии (97,7% против 81,6%, $p < 0,001$). При сопоставлении морфологических типов атеросклеротических бляшек в случаях артерио-артериальной эмболии IV тип составил 71,5%, в случаях кардиальной эмболии – 68,4%. Статистически значимо чаще обнаруживались V и VI типы бляшек при артерио-артериальной эмболии, по сравнению с кардиальной (63,1% против 30,6%, $p < 0,001$ и 20% против 9,2%, $p = 0,02$, соответственно).

При анализе стенозов интракраниальных артерий выяснилось, что чаще они наблюдались при артерио-артериальной эмболии, по сравнению с кардиогенной (97,7% против 83,7%, $p < 0,001$). Атеросклеротические стенозы интракраниальных артерий с поражением до 30% просвета артерии выявили в равной степени при артерио-артериальной и при кардиогенной (1,5%); от 30% до 50% просвета составили 31,5% случаев у лиц с артерио-артериальной эмболией, и 24,4% – с кардиогенной эмболией; от 50% до 75% просвета при артерио-артериальной составили 66,2% наблюдений, при кардиогенной эмболии – 74,4%. Стеноз более 75% просвета наблюдали только в 1 случае артерио-артериальной эмболии.

Анализ морфологической структуры эмболов показал, что в 93,0% случаев это были тромботические массы и в 7,0% ($n=16$) обнаружили сочетание тромботических масс с бактериальными вегетациями и тканевыми эмболами. Сочетание тромботических масс с бактериальными вегетациями были связаны с инфекционным эндокардитом и составили 81,3% ($n=13$) случаев. У пациентов с

терминальной стадией злокачественных новообразований выявлялись сочетания тромботических масс с тканевыми эмболами – 18,7% (n=3) случаев.

Были проанализированы источники эмболии у лиц с ФП и синусовым ритмом. Источники тромбоэмболии у лиц с ФП и синусовым ритмом представлены на рисунке 5.

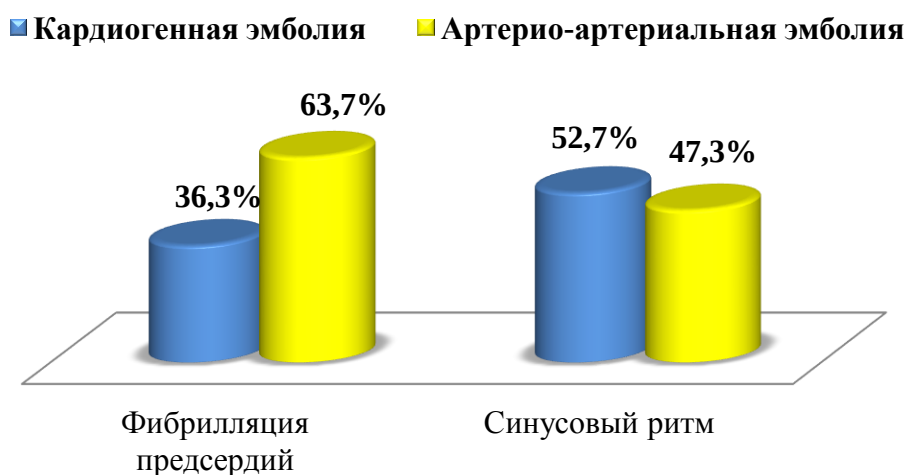


Рисунок 5. Источники тромбоэмболии у лиц с ФП и с синусовым ритмом

В группе церебральной эмболии (n=228) выявлены 135 пациентов с ФП и 93 пациента с синусовым ритмом. Оказалось, что кардиоцеребральная эмболия преобладала у лиц с синусовым ритмом, по сравнению с лицами с ФП (52,7% против 36,3%, $p=0,01$, соответственно). В то же время, артерио-артериальная церебральная тромбоэмболия чаще выявлялась у лиц с ФП (63,7% против 47,3%, $p=0,01$, соответственно).

3.3. Общая характеристика пациентов с нецеребральной эмболией (2008–2016 гг.)

В данную группу были включены случаи нецеребральной тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения, которые составили 31,9% всех тромбоэмболий артерий большого круга кровообращения (n=107). И были связаны

с эмболическим поражением артерий почек (38,2%), селезенки (32,4%) и тонкого кишечника (29,4%).

Важно отметить, что в 65,4% случаев эмболия артерий большого круга кровообращения, не связанная с артериями головного мозга (нецеребральная) развивалась в остром периоде ишемического инсульта. Вероятно, в связи с этим ее клиническая картина носила «стёртый» характер.

В случаях эмболического поражения тонкой кишки с развитием гангрены, гипертермический синдром наблюдался в половине случаев. Все пациенты при этом отмечали ноющую упорную боль в животе разлитого характера. При оценке локального статуса мышечная защита отсутствовала, отмечалась слабая болезненность живота без четкой локализации. Для пациентов с эмболией артерий тонкой кишки было характерно быстрое (в течение 1 суток) развитие шока, с летальным исходом.

Эмболическое поражение селезенки не удалось диагностировать клинически. Данное осложнение было верифицировано только при патологоанатомическом исследовании.

Эмболия артерий почек характеризовалась резким стойким повышением АД (более 200/100 мм. рт. ст.), острым болевым синдромом в области поясницы, анурией. Характерная для эмболии артерий почек эритроцитурия не была зарегистрирована.

Анализ возраста пациентов с летальным исходом за исследуемый период показал, что наиболее часто артериальная нецеребральная эмболия большого круга кровообращения развивалась у пациентов в возрасте 80 лет (Мода=80). Средний возраст этих больных составил $66,9 \pm 14,7$ лет (30-90). В исследуемой группе мужчин было 55% (n=59), женщин – 45 % (n=48), средний возраст $61,2 \pm 13,6$ (31-85) и $73,7 \pm 13,0$ (30-90) лет, соответственно. Для большинства пациентов этой группы длительность госпитализации составила в среднем $6,7 \pm 10,1$ койко-дня. Важно отметить, что не более суток в стационаре провели 36,4% госпитализированных пациентов с нецеребральной эмболией.

Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с артериальной нецеребральной эмболией представлены в таблице 3. Подавляющее большинство пациентов этой группы имели сердечно-сосудистые заболевания. АГ страдали 94,4% обследованных лиц. По данным клинического наблюдения у большинства из них (78,2%) в связи с тяжестью состояния наблюдался синдром гипотонии. АГ 1 степени имели 72,7% пациентов, АГ 2 степени – 4,6%, АГ 3 степени – 22,7% пациентов.

Различными формами ИБС страдали 89,7% (n=96), из них у 59,4% (n=57) диагностировали острый инфаркт миокарда. Постинфарктные рубцовые изменения различной локализации выявляли у 57,0% пациентов с летальным исходом (n=61). Аневризму левого желудочка обнаружили у 29,9% пациентов в группе тромбоэмболии артерий органов брюшной полости и забрюшинного пространства, в том числе у 62,5% мужчин и у 37,5% женщин. Хроническая постинфарктная аневризма наблюдалась чаще, чем острая, развившаяся в результате острого инфаркта миокарда (71,8% против 28,2%, $p=0,0005$). Аневризму верхушки левого желудочка обнаружили в 29,0% наблюдений, межжелудочковой перегородки – в 26,3%, боковой стенки – в 15,8%, задней стенки левого желудочка – в 28,9% наблюдений.

Нарушения ритма сердца зафиксированы в анамнезе у 50 человек (47,1%). Наиболее часто у пациентов регистрировали фибрилляцию предсердий – в 88% случаев (n=44). При этом постоянная форма ФП была выявлена у 39 человек (88,6%), а пароксизмальная у 5 человек (11,4%). Экстрасистолическая аритмия наблюдалась у 12,0% пациентов (n=6). Риск эмболических осложнений у лиц с ФП оценивался в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc и составил в среднем $6,6 \pm 1,3$ баллов. Анализ данных медицинской документации показал, что до госпитализации антикоагулянтная терапия применялась у 52,3% пациентов, при этом, из них Варфарин принимали 73,8%, Дабигатран – 13,1%, Ривароксабан – 13,1% лиц. Для 18,2% пациентов не удалось получить сведений о применении антикоагулянтной терапии, в связи с длительностью госпитализации менее 1 суток и скорым летальным исходом. В 29,5% случаев в медицинской документации

данные о приеме антикоагулянтной терапии и/или о длительности течения ФП отсутствовали. Возможно, это связано со сложностями сбора анамнеза у пациентов с тяжелым состоянием. Средний уровень МНО у лиц с ФП и нецеребральной эмболией на момент поступления был $1,51 \pm 0,59$, из них достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) имели 4,6% пациентов. Среднее значение АЧТВ составило $39,1 \pm 20,1$ секунд. Уровень фибриногена был $4,5 \pm 1,6$ г/л.

Таблица 3 – Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с нецеребральной эмболией (2008–2016 гг.)

Патологические состояния и нозологические формы	Мужчины, n=48; n/%	Женщины, n=59; n/%	2008–2016 гг., n= 107; n/%	Статистическая значимость (p)
АГ	48/100%	53/89,8%	101/94,4%	0,4
ИБС	47/97,9%	49/83,1%	96/89,7%	0,8
ОИМ	31/64,6%	26/44,1%	57/53,3%	0,3
ПИКС	34/70,8%	27/45,8%	61/57,0%	0,2
ХСН 1-3 ст.	46/95,8%	40/67,8%	86/80,3%	0,0001
Пороки сердца Врождённые/ приобретённые	2/4,2%	-	2/1,9%	1,0
РБС	1/2,1%	1/1,7%	2/1,9%	1,0
Инфекционный эндокардит	13/27,1%	5/8,5%	18/16,8%	0,01
ФП постоянная	17/35,4%	22/37,3%	39/36,5%	0,2
ФП пароксизмальная	3/6,3%	2/3,4%	5/4,7%	0,9
Экстрасистолия	3/6,3%	3/5,1%	6/5,6%	1,0
БПНПГ	5/10,4%	2/3,4%	7/6,5%	0,2
Ожирение	13/27,1%	23/38,9%	36/33,6%	0,03
НТГ	5/10,4%	4/6,8%	9/8,4%	1,0
СД 2 типа	7/14,6%	27/45,8%	31/28,9%	0,001
Стенозирующий атеросклероз аорты	48/100%	56/94,9%	104/97,2%	0,2
Стенозирующий атеросклероз интракраниальных артерий	41/85,4%	49/83,1%	90/84,1%	0,2
Дилатационная кардиомиопатия	1/2,1%	-	1/0,9%	0,1
Анемия	9/18,8%	5/8,5%	14/13,1%	0,2
Массивный острый воспалительный процесс	35/72,9%	18/30,5%	53/49,5%	0,001
Пневмония	7/14,6%	4/6,8%	11/10,3%	0,3
ХОБЛ	27/56,3%	17/28,8%	44/41,1%	0,03
ТЭЛА	15/31,3%	19/32,2%	34/31,8%	0,4

Продолжение таблицы 3

Патологические состояния и нозологические формы	Мужчины, n=48; n/%	Женщины, n=59; n/%	2008–2016 гг., n= 107; n/%	Статистическая значимость (p)
Онкологические заболевания злокачественные	5/10,4%	5/8,5%	10/9,3%	1,0
Опийная наркомания	4/8,3%	-	4/3,7%	1,0
Примечание: n – абсолютные цифры; ст. – стадия; АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; 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.				

ХСН наблюдалась у 80,3% лиц с нецеребральной тромбоэмболией. Большинство пациентов находились в стадии декомпенсации (95,3%). Среди мужчин ХСН встречалась чаще, чем среди женщин (95,8% против 67,8%, $p=0,0001$). Согласно полученным данным среди лиц, страдающих ХСН, превалировала 2А стадия патологического процесса – 40,7%, 2Б составила – 37,2%. На долю ХСН 1 и 3 стадии пришлось 3,5% и 18,6%, соответственно.

Инфекционный эндокардит верифицировали у 16,8% лиц, при чем у мужчин он встречался значимо чаще, чем у женщин (27,1% против 8,5%, $p=0,01$). В целом острые воспалительные процессы также чаще наблюдались у мужчин, чем у женщин (72,9% против 30,5%, $p=0,001$).

Дилатация камер сердца выявлялась у 20,6% пациентов, при этом дилатацию левого желудочка наблюдали в 37,0% случаев, правого желудочка – 25,9% случаев, левого и правого предсердия в равной степени – 18,5% случаев.

Онкологическими заболеваниями страдали 10,3% пациентов с артериальной нецеребральной эмболией большого круга кровообращения, в том числе 54,0% – женщин и 46,0% – мужчин. При изучении этих случаев в исследуемой группе выяснилось, что у мужчин доброкачественные новообразования не были зарегистрированы, а злокачественные составили 10,4% случаев. В то же время у

женщин доброкачественные новообразования обнаружены в 1,7% случаев, а злокачественные – в 8,5% случаев.

В группе с нецеребральными артериальными тромбоэмболиями большого круга кровообращения оперативным вмешательствам различных сроков подвергались 44 человека (41,1%). Эмболические осложнения, развившиеся в процессе госпитализации, связанной с хирургическим вмешательством, наблюдались у 34 человек (31,8%). Хирургическому лечению давностью до 3 месяцев, до развития эмболии, подверглось 6,8%, более 3 месяцев – 15,9% пациентов.

3.3.1. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у пациентов с нецеребральной эмболией

Метаболические нарушения выявили у 97,2% пациентов в группе нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения. У части пациентов наблюдались множественные метаболические нарушения.

В группе нецеребральной эмболии избыточную массу тела имели 29 пациентов (27,1%) среди них оказалось больше мужчин – 79,3%. Ожирение имели 36 пациентов (33,6%). У женщин оно встречалось в 38,9% случаев, а у мужчин – в 27,1 % случаев. Распределение ожирения среди мужчин и женщин показало, что ожирению 1 степени ($30,0 < \text{ИМТ} < 34,9 \text{ кг/м}^2$) соответствовали 55,6% лиц, ожирению 2 степени ($35,0 < \text{ИМТ} < 39,9 \text{ кг/м}^2$) – 25%, ожирению 3 степени ($40 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ}$) – 19,4% пациентов. Неалкогольную жировую болезнь печени выявили у 16,7% пациентов, страдающих ожирением. В исследовании не удалось оценить стаж ожирения.

Нарушения липидного обмена, проявляющиеся атеросклеротическим поражением магистральных сосудистых бассейнов, наблюдались в 97,2% случаев. Оценка абсолютных показателей липидного спектра показала, что на момент поступления уровень общего холестерина составил $4,87 \pm 1,37 \text{ ммоль/л}$, уровень ЛПНП – $2,96 \pm 1,11 \text{ ммоль/л}$, ЛПВП – $0,96 \pm 0,42 \text{ ммоль/л}$. До госпитализации применение гиполипидемической терапии было зафиксировано у 32,7% пациентов.

При этом, 80,0% лиц принимали аторвастатин, 20,0% – розувастатин. В группе нецеребральной эмболии атеросклеротическое поражение аорты характеризовалось атеросклеротическими бляшками на разных этапах развития, в том числе I-III типы бляшек составили – 18,6%, IV тип – 43,0%, V тип – 29,7%, VI тип – 8,7% случаев.

В группе нецеребральной эмболии НТГ было выявлено у 8,4% (n=9) пациентов, среди них мужчин было 55,0%, женщин – 45,0%.

СД 2 типа диагностирован у 28,9% пациентов, при этом у подавляющего большинства из них (90,3%) не были достигнуты целевые значения гликемии. Среди лиц, страдающих СД 2 типа преобладали женщины (45,8% против 14,6%, $p<0,001$). Длительное течение СД 2 типа (более 10 лет) было обнаружено у 45,5% пациентов, стаж от 5 до 9 лет – у 9,1%, менее 5 лет – у 27,2%, впервые выявлен – у 18,2% пациентов. Применение таблетированной гипогликемической терапии до госпитализации зафиксировано у 25,0% пациентов. При этом, из них Метформин принимали 63,6% лиц, Гликлазид – 36,4%. Потребность в инсулинотерапии имели 38,7% лиц, имеющих СД 2 типа, при этом из них в равной степени применяли Актрапид, Биосулин Р, Хумулин НПХ и Лантус – 16,7%, Левемир – 33,2% лиц. Комбинацию, включающую в себя таблетированные лекарственные средства и инсулинотерапию, получали 12,9% пациентов. Для 12,9% лиц с СД не удалось получить сведений о гипогликемической терапии, в связи с тяжестью состояния и летальным исходом в первые сутки госпитализации. У 24,0% пациентов в медицинской документации отсутствовали данные о гипогликемической терапии, вероятно, это было связано с трудностями сбора анамнеза у лиц с инсультом. Уровень гликемии на момент поступления составил $15,4\pm 5,19$ ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина у лиц с нецеребральной эмболией не определялся. Сведений о гипогликемии в доступной медицинской документации не обнаружено. Диабетическая нефропатия на различных стадиях патологического процесса была выявлена в 70,9% случаев. В том числе ХБП 1 стадии не была зарегистрирована, ХБП 2 стадии диагностировали у 4,5% пациентов, на долю 3 и 4 стадии пришлось по 27,3%. ХБП 5 стадии обнаружили у 4,5% пациентов. У 36,4% пациентов не

удалось оценить стадию ХБП, в связи с отсутствием показателей креатинина крови. Диабетическую ретинопатию на разных стадиях патологического процесса верифицировали в 96,8% случаев. У всех лиц с СД наблюдали атеросклеротическое поражение аорты, с множественными атеросклеротическими бляшками на разных этапах развития. ФП была диагностирована у 38,7% пациентов с СД и нецеребральными тромбоэмболиями артерий большого круга кровообращения, и в 75% случаев – постоянная форма ФП. При этом, уровень МНО на момент поступления в стационар у пациентов с СД и ФП составил $1,2 \pm 0,6$, достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) данные пациенты не имели. Среди них 50,0% принимали варфарин, 8,3% - ривароксабан, у 41,7% лиц данные о применении антикоагулянтной терапии отсутствовали в историях болезней. Уровень тромбоцитов составил $176,3 \pm 93,4 \cdot 10^9/\text{л}$. Среднее значение АЧТВ составило $36 \pm 20,1$ секунд. Уровень фибриногена был $3,7 \pm 1,6$ г/л. У 61,3% пациентов с СД, но без ФП уровень МНО составил $2,4 \pm 0,6$, среднее значение АЧТВ – $39,8 \pm 18,4$ секунд, уровень фибриногена – $5,2 \pm 1,6$ г/л. Уровень тромбоцитов составил $320 \pm 83 \cdot 10^9/\text{л}$. Данных о применении антикоагулянтной терапии до госпитализации у этих пациентов в истории болезни не было.

3.3.2. Анализ причин смерти у пациентов с нецеребральной эмболией

Ведущей причиной смерти в группе нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения была острая полиорганная недостаточность, с ведущей сердечной недостаточностью (41,0%). Среди других причин смерти выделены инфекционно-токсический шок (33,0%), острый инфаркт миокарда (12,0%), ТЭЛА (5,0%), и др. (9,0%).

3.3.3. Анализ источников эмболии и морфологической структуры эмболов у пациентов с нецеребральной эмболией

В группе нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения (n=107) источниками эмболических масс были аорта (9,3%) и камеры сердца (90,7%).

В целом у лиц данной группы наблюдали множественное атеросклеротическое поражение аорты, с атеросклеротическими бляшками на разных этапах развития. Анализ морфологической структуры атеросклеротических бляшек аорты показал, что IV тип чаще встречался в случаях кардиогенной эмболии, чем артерио-артериальной (45,1% против 33%, $p=0,03$). Атеросклеротические бляшки V и VI типа преобладали в случаях артерио-артериальной эмболии (33,0% против 29,2% и 33,0% против 4,2%, $p<0,001$), соответственно.

У лиц с кардиогенной эмболией наиболее часто тромбы располагались в ушке левого предсердия – 40,2% и в полости левого желудочка – 38,4%. Тромбы в полости левого предсердия выявляли в 1,8% случаев. Тромбы на аортальном и митральном клапанах были обнаружены в 11,6% и 8,0% случаев, соответственно.

В случаях кардиогенной эмболии эмболический инфаркт селезенки составил 26,9% наблюдений, тонкой кишки – 23,1%, почки слева – 15,6%, почки справа – 23,1%, двустороннее эмболическое поражение почек – 11,3% наблюдений. При эмболии из аорты поражение селезенки составило 5,9%, тонкой кишки – 11,8%, поражение почек слева и справа обнаружили в равной степени – 29,4%, двустороннее поражение почек в 23,5% случаев.

Были проанализированы источники эмболии у пациентов с ФП ($n=44$) и с синусовым ритмом сердца ($n=63$) в случаях нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения ($n=107$). Источники эмболии у пациентов с ФП и с синусовым ритмом представлены на рисунке 6.

Согласно полученным результатам кардиогенная эмболия встречалась среди лиц с синусовым ритмом в 93,7% наблюдений, при ФП – в 86,4% наблюдений. Артерио-артериальную церебральную эмболию выявили у 13,6% лиц с ФП, при синусовом ритме – у 6,3% пациентов.

■ Кардиогенная эмболия ■ Артерио-артериальная эмболия

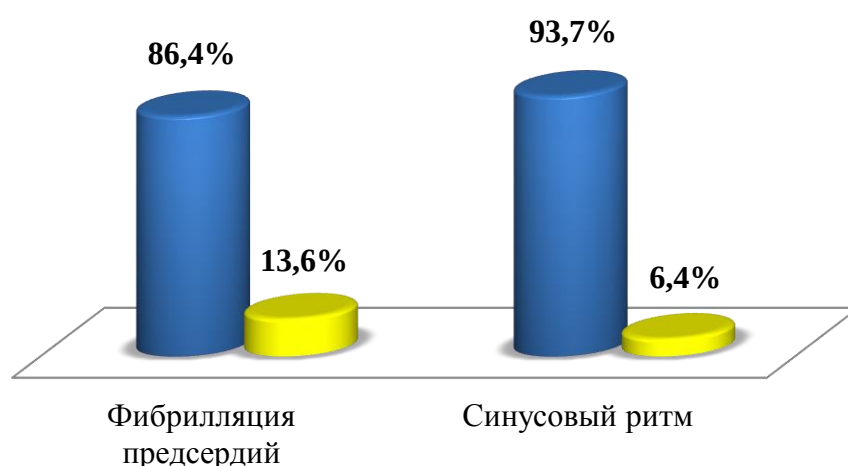


Рисунок 6. Источники эмболии у пациентов с ФП и с синусовым ритмом

Анализ морфологической структуры эмболов показал, что в 83,2% случаев это были тромботические массы и в 16,8% (n=18) обнаружили сочетание тромботических масс с бактериальными вегетациями и тканевыми эмболами. Сочетание тромботических масс с бактериальными вегетациями были связаны с инфекционным эндокардитом в 77,8% (n=14) случаев, и в 11,1% (n=2) случаях – с септикопиемией. У пациентов с терминальной стадией злокачественных новообразований выявлялись сочетания тромботических масс с тканевыми эмболами – 11,1% (n=2) случаев.

3.4. Общая характеристика пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом (2015–2016 гг.)

Группу ишемического инсульта неэмболической природы атеротромботического генеза составили 99 пациентов, умерших в стационарах города Томска в период с 01.01.2015 года по 31.12.2016 года. У которых диагноз был поставлен в процессе госпитализации и/или при проведении патологоанатомического исследования.

Продолжительность госпитализации в стационаре у 50,5% пациентов группы неэмболического ишемического инсульта составила в среднем $8,4 \pm 8,1$ койко-дня. При этом у женщин она была короче, чем у мужчин и составила $7,3 \pm 8,2$ и $9,4 \pm 8,2$

койко-дней, соответственно. Следует также обратить внимание, что 49,5% госпитализированных пациентов группы неэмболического ишемического инсульта с летальным исходом провели в стационаре не более суток.

Неэмболический ишемический инсульт чаще развивался у пациентов в возрасте 77 лет (Мода = 77). Средний возраст больных с неэмболическим ишемическим инсультом составил $73,2 \pm 10,3$ (45-97) лет. В исследуемой группе мужчин было 53,0% (n=52), женщин – 47% (n=47), их средний возраст составил $68,6 \pm 10,3$ (45-97) и $78,3 \pm 10,2$ (45-97) лет, соответственно.

Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом и летальным исходом представлены в таблице 4. Подавляющее большинство пациентов этой группы имели сердечно-сосудистые заболевания.

Все пациенты (100,0%) исследуемой группы страдали АГ. В том числе, АГ 1 степени была обнаружена у 46,5% пациентов, АГ 2 степени – у 31,3%, АГ 3 степени у – 22,2% пациентов.

Различными формами ИБС страдали 98,9% (n=98), и у 23,5% лиц диагностировали острый инфаркт миокарда. Рубцовые постинфарктные изменения сердца различной локализации выявляли у 44,5% (n=44). Аневризму левого желудочка обнаружили у 4,1% пациентов в группе неэмболического ишемического инсульта, в равной степени острую и хроническую. Аневризма передней и задней стенки левого желудочка составила 40% случаев, межжелудочковой перегородки – 20,0% случаев.

Нарушения ритма сердца зарегистрировали в анамнезе у 41 пациента (41,4% случаев). Наиболее часто выявлялась ФП – в 90,3% случаев (n=37). При этом постоянную форму ФП имели 31 человек (83,8%), а пароксизмальную – 6 человек (16,2%). В исследуемой группе экстрасистолическую аритмию зарегистрировали у 9,7% лиц (n=4).

Риск эмболических осложнений у пациентов с ФП оценивали в соответствии со шкалой CHA2DS2-VASc. Среднее значение показателя риска составило $4,8 \pm 1,2$ баллов. Антикоагулянтная терапия до момента госпитализации применялась у

35,1% пациентов, из них Варфарин принимали 92,3% лиц, Ривароксабан – 7,7%. Для 24,3% пациентов не удалось получить сведений о длительности течения ФП и применении антикоагулянтной терапии, в связи со скорым летальным исходом (1 сутки) от момента госпитализации. У 40,6% пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом отсутствовала информация о применении антикоагулянтной терапии и/или длительности течения ФП, вероятно это было обусловлено трудностями сбора анамнеза. На момент поступления у пациентов с ФП средний уровень МНО составил $1,21 \pm 0,47$, среди них не оказалась лиц с достижением целевых значений (2,0-3,0); АЧТВ составило $29,4 \pm 17,5$ секунд; уровень фибриногена был $4,9 \pm 1,6$ г/л.

Ведущими клиническими проявлениями неэмболического ишемического инсульта были гемипарез (45,5%), гемиплегия (47,5%), дизартрия (69,7%), оглушение (18,2%), сопор (7,1%) и кома (11,0%).

Таблица 4 – 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
Пороки сердца Врождённые/ приобретённые	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

Продолжение таблицы 4

Патологические состояния и основные нозологические формы	Мужчины, n=52; n/%	Женщины, n=47; n/%	2015–2016 гг., n= 99; n/%	Статистическая значимость (p)
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 гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; 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.				

ХСН, связанную с длительным течением сердечно-сосудистых заболеваний имели 96,9% лиц, в стадии декомпенсации – в 91,7% случаев. ХСН 1 стадии выявляли у 7,3% пациентов, ХСН 2А стадии – у 68,8%, 2Б стадии – у 12,5%, 3 стадии – у 11,4% пациентов.

Дилатация камер сердца выявлялась у 4,1% пациентов, при этом дилатацию левого желудочка наблюдали в 57,1% случаев, дилатацию остальных камер сердца в равной степени – 14,3% случаев.

При изучении основных нозологических форм у пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом, оказалось, что массивные воспалительные процессы составили в целом 31,3% (n=31). Они включали в себя заболевания брюшной полости (перитонит), дыхательной (пневмония, обострение ХОБЛ) и сердечно-сосудистой системы (ревматическая болезнь сердца),

инфекционный эндокардит в данной группе не встречался. У мужчин воспалительные процессы выявляли чаще, чем у женщин (42,3% против 19,2%, $p=0,002$). Среди всех острых воспалительных процессов превалировала пневмония, причем чаще у мужчин, чем у женщин (44,2% против 14,9%, $p<0,001$).

Онкологические заболевания имели 16,2% пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом, причем мужчины и женщины в равной степени – 8,1%. При изучении этих случаев выяснилось, что у мужчин доброкачественные новообразования не были зарегистрированы, а злокачественные составили 15,4% случаев. В то же время у женщин доброкачественные новообразования встречались в 6,4% случаев, а злокачественные – в 10,6% случаев.

В группе с неэмболическим ишемическим инсультом оперативным вмешательствам подвергались 11 человек (11,1%). При этом хирургическое лечение давностью более 3 месяцев до развития неэмболического ишемического инсульта проводилось 8 пациентам (72,7%). У 27,3% пациентов неэмболический ишемический инсульт развивался в процессе госпитализации, связанной с хирургическим вмешательством. Данным пациентам проводилось ушивание язвенных дефектов слизистой оболочки прямой кишки, экстирпация матки с придатками и наружное вентрикулярное дренирование.

3.4.1. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом

Метаболические нарушения имели 100,0% пациентов данной группы, в том числе нарушения жирового обмена (избыточная масса тела, ожирение, атеросклеротический процесс) и нарушения углеводного обмена (НТГ, СД).

Избыточную массу тела наблюдали у 24,3% пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом ($n=24$), в равной степени между мужчинами и женщинами. Ожирением страдали 27,3% пациентов данной группы ($n=27$), среди которых 55,0% – женщины. Ожирению 1 степени ($30,0<ИМТ\leq 34,9$ кг/м²) соответствовали 59,3% пациентов, 2 степени ($35,0<ИМТ\leq 39,9$ кг/м²) – 37,0%, 3 степени ($ИМТ>40$ кг/м²) – 3,7% пациентов. Неалкогольную жировую болезнь

печени выявили у 7,4% пациентов, все они страдали ожирением. В исследовании не удалось оценить стаж ожирения.

Атеросклеротическое поражение аорты обнаружили у 92,9% пациентов. Атеросклеротические бляшки, соответствующие I-III типам, составили 13,2%, IV типу – 42,1%, V – 31,5%, VI типу – 13,2%. Стенозирующий атеросклероз интракраниальных артерий наблюдали 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. Стенозирование артерий от 30% до 50% наблюдали в 1 случае (1,0%). Стеноз интракраниальных артерий от 50% до 75% обнаружили у 47,5% (n=47), и, стеноз от 75% и более – у 51,5% (n=51) лиц. При изучении морфологического строения атеросклеротических бляшек оказалось, что I-III типы наблюдали в 6,1% случаев, IV тип – в 55,6%, V тип – в 34,3%, VI тип – в 4,0% случаев. Оценка абсолютных показателей липидного спектра показала, что на момент поступления уровень общего холестерина составил $4,4 \pm 1,4$ ммоль/л, уровень ЛПНП – $2,8 \pm 1,1$ ммоль/л, ЛПВП – $0,9 \pm 0,4$ ммоль/л, триглицеридов – $1,3 \pm 0,8$ ммоль/л. До госпитализации применение гиполипидемической терапии было зафиксировано у 36,4% пациентов. При этом, 80,6% лиц принимали аторвастатин, 19,4% – розувастатин.

НТГ обнаружено у 2,0% пациентов. СД 2 типа верифицировали у 26,3% пациентов (n=26), при этом у всех лиц с СД не были достигнуты целевые значения гликемии. Длительное течение СД 2 типа (более 10 лет) было обнаружено у 28,6% пациентов, стаж от 5 до 9 лет – у 21,4%, менее 5 лет – у 21,4%, впервые выявлен – у 28,6% пациентов. Применение таблетированной гипогликемической терапии до госпитализации зафиксировано у 46,2% пациентов. При этом, из них Метформин принимали 62,5% лиц, Гликлазид – 31,2%, Глимепирид – 6,3% лиц. Потребность в инсулинотерапии имели 7,7% лиц, имеющих СД 2 типа, при этом из них в равной степени применяли Актрапид, Биосулин Р и Левемир – 33,3% лиц. Комбинацию, включающую в себя таблетированные лекарственные средства и инсулинотерапию, получали 20,0% пациентов. Для 19,2% лиц с СД не удалось

получить сведений о гипогликемической терапии, в связи с тяжестью состояния и летальным исходом в первые сутки госпитализации. У 26,9% пациентов в медицинской документации отсутствовали данные о гипогликемической терапии, вероятно, это было связано с трудностями сбора анамнеза у лиц с инсультом. Уровень гликемии на момент поступления составил $12,3 \pm 4,8$ ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина составил $8,9 \pm 1,8\%$. Сведений о гипогликемии в доступной медицинской документации не обнаружено. Диабетическая нефропатия, на различных стадиях, была обнаружена в 96,0% случаев. ХБП 1 и 5 стадии не были зафиксированы. ХБП 2 стадии наблюдали у 16,0% пациентов, ХБП 3 стадии – у 28,0%, 4 стадии – у 4,0%. У 52,0% пациентов не удалось определить стадию ХБП, поскольку в медицинской документации отсутствовали показатели уровня креатинина крови. Диабетическую ретинопатию на различных стадиях патологического процесса наблюдали у 100% пациентов. ФП была диагностирована у 38,5% пациентов с СД и неэмболическим ишемическим инсультом, и в 80,0% случаев – постоянная форма ФП. При этом, уровень МНО на момент поступления в стационар у пациентов с СД и ФП составил $1,2 \pm 0,5$, среди них не было пациентов с достигнутым целевым уровнем МНО (2,0-3,0). Среднее значение АЧТВ составило $27,0 \pm 17,6$ секунд. Уровень фибриногена был $4,8 \pm 1,6$ г/л, тромбоцитов $-177,4 \pm 85,9 \cdot 10^9$ /л. Применение антикоагулянтной терапии до госпитализации зарегистрировано у 40,0%, для 60,0% не удалось получить сведений из историй болезней. У 61,5% пациентов с СД, но без ФП уровень МНО составил $1,2 \pm 0,5$, среднее значение АЧТВ – $28,4 \pm 17,7$ секунд, уровень фибриногена – $6,1 \pm 1,6$ г/л, тромбоцитов $-179,9 \pm 86,5 \cdot 10^9$ /л. Данные о применении антикоагулянтной терапии до госпитализации у данных пациентов в историях болезней не было.

3.4.2. Анализ причин смерти пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом

Ведущей причиной смерти в группе неэмболического ишемического инсульта был отек головного мозга с вклинением мозжечка в большое затылочное отверстие (83,8%). Среди других причин смерти выделяли острую полиорганную недостаточность (8,1%), инфекционно-токсический шок (2,0%), ТЭЛА (4,0%) и др. (2,1%).

3.5. Общая характеристика пациентов с сочетанным эмболическим поражением артерий большого и малого кругов кровообращения (2008–2016 гг.)

Согласно данным патологоанатомических исследований у 21,5% (n=72) пациентов обнаружили сочетание тромбоэмболического поражения артерий большого и малого кругов кровообращения. В том числе, в остром периоде эмболического ишемического инсульта (n=228) у 16,7% (n=38) пациентов развивалась ТЭЛА. В группе нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения (n=107) у 31,8% (n=34) пациентов обнаружили одновременное развитие ТЭЛА.

Наиболее часто сочетание эмболического ишемического инсульта и ТЭЛА развивалось у пациентов в возрасте 69 лет (Мода=69). Средний возраст больных составил $69,4 \pm 14,1$ лет (30-89). В исследуемой группе женщин было 61,0% (n=23), мужчин – 39,0% (n=15), их средний возраст был $70,4 \pm 16,7$ (30-89) и $67,8 \pm 8,9$ (54-83) лет, соответственно.

В группе нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения ТЭЛА наиболее часто развивалась в возрасте 85 лет (Мода = 85). Средний возраст больных составил $64,9 \pm 13,9$ лет (20-93). В этих случаях женщин было 55,8%, мужчин – 44,2%, их средний возраст составил $70,8 \pm 13,9$ лет и $57,5 \pm 13,8$ лет, соответственно.

Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с сочетанным эмболическим поражением представлены в таблице 5. Подавляющее

большинство пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания. В том числе, АГ страдали 93,1% пациентов, среди них было больше женщин, чем мужчин (95,2% против 90,0%, $p=0,03$). У 55,3% лиц наблюдали синдром гипотонии, связанный с тяжестью состояния. Анализ распределения степени АГ показал, что АГ 1 степени наблюдалась у 53,3% лиц, АГ 2 степени – у 20,0%, АГ 3 степени – у 26,7%.

Коронарный атеросклероз обнаружили у 90,3% ($n=65$), причем у 50,8% ($n=33$) из них диагностировали острый инфаркт миокарда. Постинфарктные рубцовые изменения миокарда различной локализации выявили у 47,2% ($n=34$) пациентов. Аневризму левого желудочка обнаружили у 29,2% пациентов в группе сочетанного эмболического поражения, чаще у мужчин, чем у женщин (66,7% против 33,3%, $p=0,03$). Острая аневризма левого желудочка составила 19,0% случаев, хроническая – 81,0% случаев ($p=0,0001$).

Нарушения ритма сердца зафиксировали в анамнезе у 45 человек (64,3% случаев). Наиболее часто у пациентов регистрировали фибрилляцию предсердий – в 91,1% случаев ($n=41$). При этом постоянной формой ФП страдали 37 человек (90,2%), а пароксизмальной – 2 человека (9,8%). В исследовании риск эмболических осложнений у пациентов с ФП оценивался в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc и составил в среднем $6,8 \pm 1,3$ баллов. Применение антикоагулянтной терапии до госпитализации выявлено у 51,2% пациентов, из них 76,2% принимали Варфарин, Дабигатран – 14,3%, Ривароксабан – 9,5%. Для 15% пациентов не удалось получить сведений об антикоагулянтной терапии, в связи с длительностью госпитализации менее 1 суток и скорым летальным исходом. В 33,8% случаев данные о применении антикоагулянтной терапии и/или о длительности течения ФП отсутствовали. Вероятно, это было связано с трудностями сбора анамнеза при тяжелом состоянии пациентов. Средний уровень МНО у лиц с ФП и сочетанным эмболическим поражением, на момент поступления, был $1,6 \pm 0,6$, из них достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) имели 9,8% пациентов. Среднее значение АЧТВ составило $43,1 \pm 20,8$ секунд. Уровень фибриногена был $4,5 \pm 1,6$ г/л. Экстрасистолическая аритмия была зафиксирована в анамнезе 4 пациентов (8,4%).

Таблица 5 – Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с сочетанным эмболическим поражением (2008–2016 гг.)

Патологические состояния и основные нозологические формы	Мужчины, n=30; n/%	Женщины, n=42; n/%	2008–2016 гг., n=72; n/%	Статистическая значимость (p)
АГ	27/90%	40/95,2%	67/93,1%	0,03
ИБС	26/86,7%	39/92,9%	65/90,3%	0,03
ОИМ	14/46,7%	19/45,2%	33/45,8%	0,2
ПИКС	17/56,7%	17/40,5%	34/47,2%	1,0
ФП постоянная	14/46,7%	23/54,8%	37/51,4%	0,06
ФП пароксизмальная	–	4/9,5%	4/5,6%	0,02
Экстрасистолия	2/6,7%	2/4,8%	4/5,6%	1,0
БПНПГ	4/13,3%	3/7,1%	7/9,7%	1,0
РБС	–	2/4,8%	2/2,8%	0,3
Инфекционный эндокардит	8/26,7%	4/9,5%	12/16,7%	0,2
Ожирение	6/20,0%	18/42,9%	24/33,3%	0,001
НТГ	5/16,7%	2/4,8%	7/9,7%	0,2
СД 2 типа	3/10,0%	16/38,1%	19/26,4%	0,001
Стенозирующий атеросклероз аорты	29/96,7%	41/97,6%	70/97,2%	0,06
Стенозирующий атеросклероз интракраниальных артерий	28/93,3%	36/85,7%	64/88,9%	0,2
Анемия	7/23,3%	14/33,3%	21/29,2%	0,06
Массивный острый воспалительный процесс	14/46,7%	16/38,1%	30/41,7%	0,7
Пневмония	4/13,3%	8/19,1%	12/16,7%	0,2
ХОБЛ	11/36,7%	14/33,3%	25/34,7%	0,5
Онкологические заболевания злокачественные	3/10,0%	7/16,7%	10/13,9%	0,1
Примечание: n – абсолютные цифры; ст. – стадия; АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; РБС – ревматическая болезнь сердца; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.				

ХСН обнаружили у 84,7% лиц с сочетанным эмболическим поражением, причем во всех случаях имела место стадия декомпенсации. У пациентов с ХСН преобладала 2А стадия – 55,7%, 2Б стадию диагностировали у 31,2%, 3 стадию – у 13,1% лиц. ХСН 1 стадии не встречалась.

Острые массивные воспалительные заболевания составили в целом 41,7% (n=30). На долю инфекционного эндокардита и ревматической болезни сердца

пришлось 46,7%, на долю бактериальной и вирусной пневмонии – 40,0%, реже встречались воспалительные процессы в других органах и тканях (13,3%).

Онкологические заболевания обнаружены у 16,7% пациентов с сочетанной тромбоэмболией артерий большого и малого кругов кровообращения. Злокачественные новообразования у мужчин составили 10,0% случаев, у женщин – 16,7% случаев.

В группе с эмболическим поражением артерий большого и малого кругов кровообращения оперативные вмешательства различных сроков давности имели 20 человек (26,4%). Наиболее часто оперативные вмешательства были связаны с госпитализацией, в процессе которой развилось эмболическое осложнение – 6 человек (57,8%). Хирургические вмешательства сроком до 3 месяцев и более отдаленные сроки проводились в равной степени – у 21,1% пациентов.

Согласно клиническим данным варикозную болезнь вен нижних конечностей наблюдали у 13,9% пациентов, хроническую венозную недостаточность – у 19,4% пациентов, тромбоз и флеботромбоз обнаружили у 40,2% пациентов.

Ведущей причиной смерти у лиц с сочетанным эмболическим поражением была полиорганная недостаточность, с ведущей сердечной недостаточностью (26,4%). Среди других причин смерти наиболее часто встречались ТЭЛА (23,6%), и отек головного мозга с вклинением мозжечка в большое затылочное отверстие (18,1%). Реже причинами смерти были инфекционно-токсический шок на фоне острого воспалительного процесса (16,7%), острый инфаркт миокарда (8,3%) и др. (6,9%).

3.5.1. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у пациентов с сочетанным эмболическим поражением артерий большого и малого кругов кровообращения

Нарушения углеводного и жирового обменов выявили у всех пациентов с сочетанным эмболическим поражением артерий большого и малого кругов кровообращения.

Избыточную массу тела имели 20 пациентов (27,8%), среди которых мужчин было 60%. Ожирение диагностировано у 24 пациентов (33,3%). Значимо чаще ожирение выявляли у женщин, чем мужчин (42,9% против 20,0%, $p=0,001$). Таким образом, ожирению 1 степени ($30,0 < \text{ИМТ} < 34,9 \text{ кг/м}^2$) соответствовали 58,3% пациентов, ожирению 2 степени ($35,0 < \text{ИМТ} < 39,9 \text{ кг/м}^2$) – 25,0%, ожирению 3 степени ($40 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ}$) – 16,7% пациентов. Неалкогольную жировую болезнь печени обнаружили у 20,0% пациентов, страдающих ожирением. В исследовании не удалось оценить стаж ожирения.

Атеросклеротическое поражение магистральных артерий выявили во всех случаях сочетанного эмболического поражения. Поражение аорты и интракраниальных артерий. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек в аорте соответствовала I–III типам в 14,8% случаев, IV типу – 47,2%, V типу – 32,4%, VI типу – 5,6% случаев. В интракраниальных артериях атеросклеротические бляшки I–III типа составили 11,6%, IV типа – 53,7%, V типа – 28,4%, VI типа – 6,3% случаев. Оценка абсолютных показателей липидного спектра показала, что на момент поступления уровень общего холестерина составил $4,8 \pm 1,4$ ммоль/л, уровень ЛПНП – $3,2 \pm 1,1$ ммоль/л, ЛПВП – $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л, триглицеридов – $1,5 \pm 0,9$ ммоль/л. До госпитализации применение гиполипидемической терапии было зафиксировано у 48,6% пациентов. При этом, 73,3% лиц принимали аторвастатин, 26,7% – розувастатин.

В группе сочетанного эмболического поражения НТГ диагностировали у 9,7% пациентов ($n=7$), среди них было больше мужчин (71,4%).

СД 2 типа страдали 26,4% пациентов ($n=19$), при этом у подавляющего большинства из них (89,5%) не были достигнуты целевые значения гликемии. Среди лиц страдающих СД 2 типа женщин было больше, чем мужчин (38,1% и 10,0%, $p < 0,001$). Длительное течение СД 2 типа (более 10 лет) было обнаружено у 33,3% пациентов, стаж от 5 до 9 лет – у 22,2%, менее 5 лет – у 33,3%, впервые выявлен – у 11,1% пациентов. Применение таблетированной гипогликемической терапии до госпитализации зафиксировано у 42,1% пациентов. При этом, из них Метформин принимали 75,0% лиц, Гликлазид – 25,0%. Потребность в

инсулинотерапии имели 47,4% лиц, страдающих СД 2 типа, при этом из них применяли Лантус 50,0%, Биосулин Р – 25,0%, Хумулин НПХ – 25,0% лиц. Комбинацию, включающую в себя таблетированные лекарственные средства и инсулинотерапию, получали 15,8% пациентов. У 10,5% пациентов в медицинской документации отсутствовали данные о гипогликемической терапии, вероятно, это было связано с трудностями сбора анамнеза у лиц с тяжелым состоянием. Уровень гликемии на момент поступления составил $12,6 \pm 5,2$ ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина у лиц с сочетанным эмболическим поражением составил $7,4 \pm 1,4\%$. Сведений о гипогликемии в доступной медицинской документации не обнаружено. Диабетическая нефропатия на разных стадиях патологического процесса была выявлена у 84,2% пациентов. ХБП 1, 2 и 5 стадии не были зафиксированы. ХБП 3 стадии обнаружили у 31,3% пациентов, 4 стадии – у 6,3%, у 56,3% стадию ХБП не удалось оценить, поскольку отсутствовали данные об уровне креатинина крови. ФП была диагностирована у 57,9% пациентов с СД и сочетанным эмболическим поражением артерий большого и малого кругов кровообращения, и в 72,7% случаев – постоянная форма ФП. При этом, уровень МНО на момент поступления в стационар у пациентов с СД и ФП составил $1,6 \pm 0,6$, из них достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) имели 9,1% пациентов. Уровень тромбоцитов был $181 \pm 93,4 \cdot 10^9/\text{л}$. Данные о применении антикоагулянтной терапии до госпитализации у данных пациентов в историях болезней не было. Среднее значение АЧТВ составило $48,3 \pm 20,1$ секунд. Уровень фибриногена был $3,5 \pm 1,6$ г/л. У 42,1% пациентов с СД, но без ФП уровень МНО составил $1,7 \pm 0,6$, среднее значение АЧТВ – $48,3 \pm 20,1$ секунд, уровень фибриногена – $3,4 \pm 1,6$ г/л. Уровень тромбоцитов был $243 \pm 94,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Данные о применении антикоагулянтной терапии до госпитализации у данных пациентов в историях болезней не было.

3.5.2. Анализ источников эмболии у пациентов с сочетанным эмболическим поражением артерий большого и малого кругов кровообращения

В группе с сочетанной эмболией источником эмболического материала для артерий большого круга кровообращения выступили крупные артерии (артерио-артериальные эмболии) у 16,7%, а у 83,3% – сердце (кардиогенные эмболии). Источниками ТЭЛА у 40,3% пациентов с летальным исходом были глубокие вены нижних конечностей, правые отделы сердца – у 44,5%. У 15,2% лиц не удалось определить источники ТЭЛА.

Среди лиц, у которых источником эмболии артерий большого круга кровообращения были различные отделы сердца ФП наблюдали у 66,7% пациентов. При этом, среди пациентов с ФП вены нижних конечностей были источниками ТЭЛА в 47,5% наблюдений, правые отделы сердца – в 52,5% случаев.

Данные о применении комплекса профилактических мер тромбоза глубоких вен зафиксированы в историях болезней 14,3% лиц. В том числе в 64,3% применялись эластичные компрессионные чулки; максимально ранняя пассивная гимнастика – 7,1%, назначение профилактического лечения прямыми антикоагулянтами – 28,6%. В историях болезней не удалось зафиксировать динамическое ультразвуковое исследования вен и чреспищеводное исследование сердца с целью выявления потенциальных источников ТЭЛА у лиц с ишемическим инсультом.

3.6. Общая характеристика пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом (2013–2016 гг.)

Группу ТЭЛА составили 320 пациентов, умершие в стационарах города Томска в период с 01.01.2013 года по 31.12.2016 год. У этих больных в процессе обследования на госпитальном этапе и/или при проведении патологоанатомического исследования верифицировали ТЭЛА.

Длительность госпитализации не более суток была у 24,0% госпитализированных пациентов с ТЭЛА и летальным исходом. Длительность госпитализации 76,0% пациентов группы с ТЭЛА составила в среднем $10,3 \pm 16,1$ койко-дня. Продолжительность госпитализации у женщин была $9,9 \pm 18,9$, у мужчин – $11,1 \pm 10,8$ койко-дней.

Наиболее часто ТЭЛА развивалась у пациентов в возрасте 76 лет (Мода = 76). Средний возраст больных с ТЭЛА и летальным исходом был $69,2 \pm 14,3$ лет (18-100). Среди лиц с ТЭЛА преобладали женщины – 58,0%, мужчин было 42,0% ($p < 0,001$). Средний возраст женщин составил $71,9 \pm 14,8$ (18-100), мужчин – $65,6 \pm 12,6$ (30-90) лет, соответственно.

3.6.1. Нозологическая характеристика пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом (2013–2016 гг.)

Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с ТЭЛА представлены в таблице 6.

Подавляющее большинство пациентов этой группы имели сердечно-сосудистые заболевания. АГ страдали 91,6% обследованных пациентов, среди них преобладали мужчины (94,7% против 89,3%, $p < 0,001$). Распределение АГ в соответствии со степенями показало, что АГ 1 степени имели 48,9%, АГ 2 степени – 21,6%, АГ 3 степени – 29,5% пациентов.

Коронарный атеросклероз обнаружили у 82,2% ($n=263$) пациентов, среди которых преобладали мужчины (86,5% против 79,2%, $p=0,005$). Острый инфаркт миокарда верифицирован у 31,6% пациентов. Постинфарктные рубцовые изменения миокарда различной локализации выявлены в 29,4% ($n=94$) случаев. Аневризма левого желудочка выявлялась у 14,1% пациентов. Аневризма передней стенки левого желудочка составила 26,7% случаев, межжелудочковой перегородки – 20,0%, задней стенки – 35,0%, боковой стенки – 6,7%, верхушки левого желудочка – 11,6% случаев. Дилатация камер сердца наблюдалась у 31,3% лиц. Дилатация левого предсердия составила 13,0%, дилатация левого желудочка – 36,0%, правого предсердия – 17,0%, правого желудочка – 34,0% случаев.

Нарушения ритма сердца зафиксировали в анамнезе 122 человек (38,1% случаев). Наиболее часто у пациентов регистрировали ФП – в 82,8% случаев (n=101). Причем постоянная форма ФП выявлена у 76 человек (75,3%), а пароксизмальная – у 25 человек (24,7%). В исследовании риск эмболических осложнений у пациентов с ФП оценивался в соответствии со шкалой CHA2DS2-VASc и составил в среднем $5,1 \pm 1,7$ баллов. Анализ данных медицинской документации показал, что до госпитализации антикоагулянтная терапия применялась у 33,7% пациентов, при этом из них Варфарин принимали 91,2%, Ривароксабан – 5,9%, Апиксабан – 2,9% лиц. Для 15,9% пациентов не удалось получить сведений о применении антикоагулянтной терапии, в связи с длительностью госпитализации менее 1 суток и скорым летальным исходом. В 50,4% случаев в медицинской документации данные о приеме антикоагулянтной терапии и/или о длительности течения ФП отсутствовали. Возможно, это связано со сложностями сбора анамнеза у пациентов с тяжелым состоянием. Средний уровень МНО у лиц с ФП и нецеребральной эмболией на момент поступления был $1,4 \pm 0,4$, из них достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) имели 0,9% пациентов. Среднее значение АЧТВ составило $43,6 \pm 22,2$ секунд. Уровень фибриногена был $3,9 \pm 2,1$ г/л. Экстрасистолическая аритмия наблюдалась в 17,2% случаев (n=21). Данные об экстрасистолической аритмии получены из клинического диагноза по данным историй болезни. Оценить ее по форме и частоте экстрасистол не представилось возможным, ввиду отсутствия данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы.

Таблица 6 – Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с ТЭЛА и летальным исходом (2013–2016 гг.)

Патологические состояния и основные 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

Продолжение таблицы 6

Патологические состояния и нозологические формы	Мужчины, n=133; n/%	Женщины, n=187; n/%	2013–2016 гг., n= 320; n/%	Статистическая значимость (p)
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
ХОБЛ	50/37,6%	54/28,9%	104/32,5%	0,6
Переломы позвоночника/нижних конечностей	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
Онкологические заболевания злокачественные	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 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; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт мозга; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.				

Сочетание ТЭЛА и ишемического инсульта обнаружили у 15,3% (n=49) пациентов. В случаях сочетанного эмболического поражения ТЭЛА развивалась в остром периоде ишемического инсульта.

ХСН страдали 92,2% лиц, с ТЭЛА и летальным исходом, и она преобладала у женщин, по сравнению с мужчинами (93,1% против 90,7%, p<0,001). Признаки

декомпенсации ХСН наблюдались у 92,2% пациентов. На долю ХСН 1 стадии пришлось 7,1%, 2А стадии – 43,1%, 2Б стадии – 27,8%, 3 стадии – 22%.

Воспалительные процессы составили в целом 34,1% (n=109), в том числе бактериальная и вирусная пневмония (39,8%), обострение ХОБЛ (25,1%) и инфекционный эндокардит (7,4%). Воспалительные поражения органов брюшной полости (абсцесс печени, перитонит) и мягких тканей бедра, голени, стопы (гангрена, флегмона) обнаружили в равной степени – 11,1%. Воспалительный процесс мочеполовой системы (пиелонефрит) выявили в 4,6% случаев. Воспалительное заболевание кишечника (флегмонозно-язвенный панколит) обнаружили у 1 пациента с ТЭЛА.

Хроническую болезнь почек диагностировали у 26,9% пациентов, чаще у женщин, чем у мужчин (29,9% против 22,6%, $p<0,001$). На долю ХБП 1 стадии пришлось 1,2% наблюдений, 2 стадии – 20,9%, 3 стадии – 44,2%, 4 стадии – 16,3%, 5 стадии – 17,4% наблюдений.

Онкологические заболевания имели 22,2% пациентов с ТЭЛА и летальным исходом, в том числе в 14,1% случаев у женщин и в 8,1% у мужчин ($p=0,003$). При изучении этих случаев выяснилось, что у мужчин злокачественные новообразования составили 15,8% случаев, а у женщин – 20,3% случаев ($p=0,002$).

Оперативным вмешательствам различных сроков давности подверглись 83 человека (25,9%). При этом в 75,9% случаев хирургическое вмешательство проводилось в процессе госпитализации, во время которой развилась ТЭЛА. Оперативным вмешательствам давностью 1-3 месяца до развития ТЭЛА подвергались 14,5%, сроком более 3 месяцев – 9,6%.

При клинической оценке тяжести эпизода острой ТЭЛА были выявлены 30% пациентов категории низкого риска смерти в течение 30-ти дней после эпизода ТЭЛА. Среди пациентов низкого риска 79,5% имели ИБС, в том числе острый инфаркт миокарда, предшествующий ТЭЛА, верифицировали у 32,9% лиц. ФП страдали 43,2% пациентов, ХОБЛ – 31,8%, СД – 28,4% пациентов, ожирением – 56,8% лиц. Злокачественные новообразования имели 29,5% пациентов. У 70,0% пациентов, согласно клиническим данным, наблюдался синдром гипотонии,

связанный с тяжестью состояния, чаще он регистрировался у женщин, чем мужчин (56,0% против 44,0%, $p=0,007$). Эти пациенты составили категорию высокого риска смерти в течение 30-ти дней после эпизода ТЭЛА. Интересно отметить, что синдром гипотонии развивался у мужчин и женщин при сопоставимом объеме поражения легочных артерий. При сравнительном анализе мужчин и женщин с синдромом гипотонии нам удалось выявить статистически значимые отличия только в отношении возраста, так женщины оказались значительно старше мужчин ($75,3 \pm 14,3$ лет и $65,9 \pm 14,3$ лет, $p < 0,001$), по другим клиническим данным статистически значимых отличий не было получено. В целом среди пациентов высокого риска ИБС страдали 94,1% лиц, в том числе острый инфаркт миокарда верифицирован у 40,4% пациентов. Ишемический инсульт выявили у 11,2% лиц, геморрагический – у 1,5% пациентов. ФП имели 30,7% пациентов, ХОБЛ – 37,1%, СД – 28,3%, ожирение – 44,4% лиц. Злокачественными новообразованиями страдали 16,1% пациентов.

3.6.2. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у пациентов с тромбозом легочной артерии и летальным исходом

Нарушения жирового и углеводного обменов выявили у 99,0% пациентов с ТЭЛА и летальным исходом.

Избыточная масса тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$) наблюдалась у 23,4% пациентов, среди которых женщин было 53,0%.

Ожирение зафиксировали у 44,1% пациентов ($n=141$), среди которых 62,0% – женщины, 38,0% – мужчины ($p=0,0001$). Ожирение 1 степени ($30,0 < ИМТ < 34,9 \text{ кг/м}^2$) составило 55,3%, ожирение 2 степени ($35,0 < ИМТ < 39,9 \text{ кг/м}^2$) – 31,2%, ожирение 3 степени ($ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$) – 13,5%. Неалкогольную жировую болезнь печени обнаружили у 16,9% пациентов, и в 25,5% случаев – у пациентов с ожирением. В исследовании не удалось оценить стаж ожирения.

Атеросклеротическое поражение аорты выявили у 99,1% пациентов в группе ТЭЛА. Анализ морфологической структуры бляшек показал, что I-III тип

составили 23,2% наблюдений, IV – в 49,7%, V – 23,2%, VI – 3,9% наблюдений. Оценка абсолютных показателей липидного спектра показала, что на момент поступления уровень общего холестерина составил $4,5 \pm 1,4$ ммоль/л, уровень ЛПНП – $2,8 \pm 1,1$ ммоль/л, ЛПВП – $1,2 \pm 0,4$ ммоль/л, триглицеридов – $1,3 \pm 0,8$ ммоль/л. До госпитализации применение гиполипидемической терапии было зафиксировано у 30,3% пациентов. При этом, 85,6% лиц принимали аторвастатин, 14,4% – розувастатин.

НТГ зафиксировали в клиническом диагнозе у 4,7% пациентов, среди которых женщин было 66,0%.

В группе ТЭЛА СД 2 типа диагностировали у 25,9% пациентов, при этом у подавляющего большинства из них (78,3%) не были достигнуты целевые значения гликемии. Длительное течение СД 2 типа (более 10 лет) было обнаружено у 41,7% пациентов, стаж от 5 до 9 лет – у 22,2%, менее 5 лет – у 19,5%, впервые выявлен – у 16,6% пациентов. Применение таблетированной гипогликемической терапии до госпитализации зафиксировано у 39,8% пациентов. При этом, из них Метформин принимали 62,5% лиц, Гликлазид – 12,5%, Глимепирид – 15,6%, Глибенкламид – 9,4% пациентов. Потребность в инсулинотерапии имели 21,7% лиц, страдающих СД 2 типа, при этом из них применяли Хумалог – 7,7%, Актрапид – 19,2%, Апидра и Биосулин Р – 11,5%, Хумулин НПХ – 7,7%, Лантус – 23,1%, Левемир – 19,2% лиц. Комбинацию, включающую в себя таблетированные лекарственные средства и инсулинотерапию, получали 4,2% пациентов. Для 13,3% лиц с СД не удалось получить сведений о гипогликемической терапии, в связи с тяжестью состояния и летальным исходом в первые сутки госпитализации. У 25,2% пациентов отсутствовала информация о гипогликемической терапии, вероятно, это было обусловлено трудностями сбора анамнеза у лиц с тяжелым состоянием. Уровень гликемии на момент поступления составил $13,8 \pm 6,7$ ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина определялся у 10,8% лиц с СД 2 типа, среднее значение – $6,9 \pm 1,3\%$. Сведений о гипогликемии в доступной медицинской документации не обнаружено. У 65,1% пациентов, страдающих СД, выявлялась неалкогольная жировая болезнь печени. Диабетическую ретинопатию на разных

этапах патологического процесса выявили у 98,7% пациентов. Диабетическую нефропатию верифицировали у 72,3% пациентов. ХБП 1 стадии наблюдали в 1,7% случаев, 2 стадии – 20,9%, ХБП 3 стадии – у 44,2% пациентов, ХБП 4 стадии – у 16,3%, ХБП 5 стадии – у 17,4% пациентов. ФП была диагностирована у 26,5% пациентов с СД и тромбозмболией легочной артерии и летальным исходом, и в 68,2% случаев – постоянная форма ФП. При этом, уровень МНО на момент поступления в стационар у пациентов с СД и ФП составил $1,4 \pm 0,4$, среди них не было пациентов с достигнутым целевым уровнем МНО (2,0-3,0). Уровень тромбоцитов был $161,3 \pm 125,1 \cdot 10^9/\text{л}$. Применение антикоагулянтной терапии до госпитализации зафиксировано у 27,3% лиц, для 72,7% лиц данных о применении антикоагулянтной терапии получить не удалось. Среднее значение АЧТВ составило $42,4 \pm 21,7$ секунд. Уровень фибриногена был $3,8 \pm 2,1$ г/л. У 73,5% пациентов с СД, но без ФП уровень МНО составил $1,3 \pm 0,4$, среднее значение АЧТВ – $34,8 \pm 21,7$ секунд, уровень фибриногена – $4,6 \pm 2,1$ г/л, тромбоцитов – $243,7 \pm 125,1 \cdot 10^9/\text{л}$. Применение антикоагулянтной терапии до госпитализации у данных лиц получить не удалось.

3.6.3. Особенности объема поражения русла легочной артерии у пациентов с тромбозмболией легочной артерии и летальным исходом

Для определения объёма поражения русла легочной артерии при патологоанатомическом исследовании ТЭЛА разделяли на массивную – при поражении 75% и более русла легочной артерии, субмассивную – при поражении от 75% до 50% и сегментарную – менее 50%. Распределение случаев ТЭЛА в зависимости от объёма поражения представлено на рисунке 7. За исследуемый период массивная ТЭЛА составила 63,1% всех случаев, субмассивная и сегментарная ТЭЛА – 7,8% и 29,1%, соответственно.

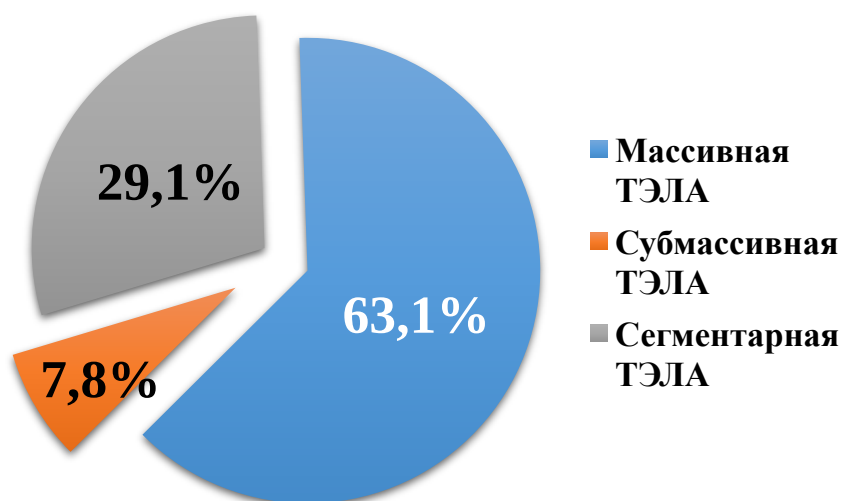


Рисунок 7. Распределение случаев ТЭЛА в зависимости от объема поражения

Изучение локализации тромбоемболов при патологоанатомическом исследовании, показало, что у большинства лиц было поражение крупных артерий на всём протяжении. У лиц с массивной ТЭЛА в 60,0% (n=165) случаев тромбоемболы находились в стволе и в области бифуркации легочной артерии. Массивная ТЭЛА с поражением ветвей среднего калибра составила 28,4% (n=78) случаев. Тотальное поражение только мелких ветвей зарегистрировано в 11,6% (n=32) случаев. Среди лиц с тотальным поражением мелких ветвей у подавляющего большинства (80,0%) оно было связано с рецидивирующим течением тромбоэмболии, и в ветвях легочной артерии присутствовали тромбоемболы разной степени организации.

У лиц с субмассивной ТЭЛА (8,0%) в 75,0% случаев были поражены ветви среднего калибра, поражение мелких ветвей наблюдалось в 25,0% случаев.

У пациентов с сегментарной (29,0%) ТЭЛА в 61,1% было выявлено только поражение артерий мелкого калибра, а в 38,4% случаев тромбоемболы были обнаружены в единичных ветвях среднего калибра.

В проведенном исследовании инфаркт-пневмония была верифицирована в 82 (25,6%) случаев, причем двусторонняя инфаркт-пневмония встречалась в 33 (40,3%) случаев, только правосторонняя составила 31 (34,8%), только левосторонняя – 18 (21,9%) наблюдений.

3.6.4. Анализ причин смерти пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом

Анализ нозологических причин смерти пациентов с летальным исходом в группе ТЭЛА показал, что ТЭЛА является тем осложнением, которое развивалось при различных патологических состояниях. Среди них были выделены АГ (91,6%), различные формы ИБС (82,2%), нарушения ритма сердца (38,1%), хроническая патология бронхолегочной системы (32,9%), СД 2 типа (25,9%), острые воспалительные процессы (34,1%), злокачественные новообразования (17,3%), инфаркт мозга (15,7%). Наиболее частой причиной смерти пациентов в группе ТЭЛА была непосредственно ТЭЛА (57,8%). В этих случаях ожирение наблюдали у 42,2% пациентов, СД – у 25,4% пациентов.

Из других причин смерти выделили острую полиорганную недостаточность с преимущественной сердечной недостаточностью (19,7% случаев), инфекционно-токсический шок (6,6%), отек головного мозга с вклинением в большое затылочное отверстие (5,0%), острый инфаркт миокарда (1,6%), и др. (9,3%).

У лиц умерших по причине острой полиорганной недостаточности, тромбоэмболия выступила как осложнение усугубившее тяжесть течения основного заболевания, в том числе хронической ИБС (12,6%) и острого инфаркта миокарда (68,3%), злокачественных новообразований (11,1%), и реже др. (8,0%).

У пациентов, умерших в результате отека головного мозга с вклинением мозжечка в большое затылочное отверстие, ТЭЛА осложнила течение основного заболевания, среди которых превалировал инфаркт мозга (68,6%) и злокачественные новообразования (18,8%).

3.6.5. Анализ источников и морфологической структуры эмболических материалов пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом

При анализе структуры эмболических материалов в группе ТЭЛА оказалось, что наиболее часто (в 96,6% случаев) они были представлены тромботическими

массами. Источниками ТЭЛА согласно протоколам патологоанатомических вскрытий, в 71,6% наблюдений были ветви системы нижней полой вены, в том числе вены нижних конечностей (91,3%) и вены малого таза (8,7%). Эмболии из правых отделов сердца составили 24,7% случаев, в 3,7% источник не удалось определить.

Сочетание бактериальных и тромботических эмболов выявлено в 3,4% (n=11). При этом, у 8 из указанных пациентов обнаружен инфекционный эндокардит, и по данным патологоанатомического исследования наблюдали тромботические массы в полостях и на клапанах сердца в сочетании с бактериальными вегетациями. По данным бактериологического анализа выявили *Staphylococcus haemolyticus* (n=2) и *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans* (n=2), в 1 случае данные о результатах бактериологического исследования отсутствовали и в 1 случае выявлены колонии полиморфной бактериальной флоры.

Сочетание тромботических масс с тканевыми (клеточными) эмболами обнаружили у 7 (2,2%) умерших пациентов. Эти случаи были связаны со злокачественными новообразованиями в терминальной стадии онкологического процесса. В том числе были обнаружены рак восходящей ободочной кишки, мелкоклеточный рак легкого, высокодифференцированный переходноклеточного рак мочевого пузыря, умереннодифференцированный плоскоклеточный рак шейки матки, умереннодифференцированная аденокарцинома поджелудочной железы, рак желчного пузыря, папиллярная аденокарцинома щитовидной железы.

Вены нижних конечностей являются наиболее частым источником легочной эмболии, при этом поиск тромбов проводится с помощью компрессионного ультразвукового сканирования [58, 65, 85, 298]. Для поиска других локализации первичного тромбообразования, таких, например, как правые отделы сердца требуется обследование в специализированном кардиологическом учреждении: проведение чреспищеводной эхокардиографии и/или магниторезонансной томографии. Для определения группы лиц, которым показаны эти более дорогостоящие исследования с целью поиска источников ТЭЛА нами создана

прогностическая модель для оценки вероятности развития ТЭЛА из ушка правого предсердия.

Оценку вероятности ТЭЛА из ушка правого предсердия определяют следующим образом.

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

где

P – 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 лечение других заболеваний антикоагулянтами:

1 – есть; 2 – нет;

X_5 – наличие/отсутствие постинфарктного кардиосклероза или инфаркта миокарда в течение настоящей госпитализации:

1 – есть; 2 – нет;

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$ – коэффициенты переменных X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 , имеющие значения:

$$\beta_1 = 1,340;$$

$$\beta_2 = 1,333;$$

$$\beta_3 = 1,480;$$

$$\beta_4 = 0,543;$$

$$\beta_5 = 0,657;$$

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. Рассчитанные коэффициенты формулы представлены в таблице 8.

Таблица 8 – коэффициенты прогностической математической модели

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	χ^2 Вальда	Достигнутый уровень значимости
Свободный член уравнения	- 7,654	0,892	73,601	<0,001
ХСН	1,340	0,496	7,300	0,007
ФП	1,333	0,200	44,270	<0,001
Асцит	1,480	0,257	33,083	<0,001
Лечение других заболеваний антикоагулянтами	0,543	0,250	4,727	0,030
ПИКС или наличие ИМ в течение настоящей госпитализации	0,657	0,198	10,998	0,001
Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ИМ – инфаркт миокарда левого желудочка. Процент правильной классификации (Percent Concordant) – 73,2; Значение теста согласия Хосмера-Лемешова – $\chi^2=6,7$, $df=5$, $p=0,244$.				

Был проведён отбор показателей, которые можно определить при жизни пациента в общетерапевтическом, общехирургическом стационарах. В анализ были включены следующие факторы: ХСН; ФП; асцит; лечение антикоагулянтами других заболеваний; ПИКС или инфаркт миокарда в течение настоящей

госпитализации. Всего анализировалось 137 показателей. В результате пошаговой логистической регрессии были отобраны наиболее значимые характеристики, определены коэффициенты, рассчитаны отношения шансов и построена регрессионная функция. В модель вошли следующие показатели:

- 1) ХСН (есть/нет),
- 2) ФП (есть/нет),
- 3) асцит (есть/нет),
- 4) лечение других заболеваний антикоагулянтами (есть/нет) ,
- 5) ПИКС или инфаркт миокарда в течение настоящей госпитализации (есть/нет).

Для оценки качества формулы, построенной с помощью логистической регрессии, был использован ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составило 77,8. Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий «максимальной суммарной чувствительности и специфичности». В результате чувствительность составила 73,7%, специфичность – 72,2% при пороге отсечения $P=0,67$. Таким образом, при значении $P \geq 0,67$ вероятность развития ТЭЛА из ушка правого предсердия следует оценивать как низкую, а при значении $P < 0,67$ вероятность развития тромбоэмболии легочной артерии из ушка правого предсердия следует оценивать как высокую. Формула не предназначена для оценки вероятности пристеночного тромбоза правых камер сердца (предсердия и желудочка) и является способом оценки вероятности развития ТЭЛА только из ушка правого предсердия.

3.7. Общая характеристика пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и нелетальным исходом (2013–2016 гг.)

Группу пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом составили 105 человек, госпитализированные в стационары города Томска в период с 01.01.2013 года по 31.12.2016 года. У этих больных в процессе обследования на госпитальном этапе диагностировали ТЭЛА, в соответствии со стандартами диагностики [40, 142].

Длительность пребывания в стационаре пациентов составила в среднем $22,8 \pm 16,3$ койко-дня. Продолжительность госпитализации у мужчин была $20,2 \pm 16,4$, у женщин – $24,9 \pm 16,3$ койко-дней.

Средний возраст пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом составил $62,6 \pm 15,4$ лет (28-96). Наиболее часто ТЭЛА развивалась в возрасте 58 лет (Мода = 58). Среди лиц с ТЭЛА женщин было 55,2% (n=58), мужчин – 44,8% (n=47), их средний возраст составил $61,5 \pm 15,4$ (28-96) и $62,7 \pm 15,4$ (28-96) лет, соответственно.

3.7.2. Нозологическая характеристика пациентов тромбоэмболией легочной артерии и нелетальным исходом (2013–2016 гг.)

Подавляющее большинство пациентов этой группы имели сердечно-сосудистые заболевания. Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с ТЭЛА представлены в таблице 7.

АГ страдали 80,9% обследованных пациентов. Причем АГ 1 степени имели 81,7%, АГ 2 степени – 12,2%, АГ 3 степени – 6,1% пациентов.

Различными формами ИБС страдали 53,3% (n=56) пациентов, среди них острый инфаркт миокарда верифицировали у 12,5%. Постинфарктные рубцовые изменения миокарда различной локализации выявили у 18,1% (n=19) пациентов с ТЭЛА.

Нарушения ритма сердца зафиксировали в анамнезе у 62 человек (59,1% случаев). Наиболее часто у пациентов с нарушениями ритма сердца регистрировали ФП – в 61,3% случаев (n=38), при этом постоянная форма ФП была у 31 человека (81,6%), а пароксизмальная – у 7 человек (16,3%). Анализ данных медицинской документации показал, что до госпитализации антикоагулянтная терапия применялась у 92,1% пациентов, при этом из них Варфарин принимали 85,7%, Ривароксабан – 14,3% лиц. Средний уровень МНО у лиц с ФП и нецеребральной эмболией на момент поступления был $1,4 \pm 0,6$, из них достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) имели 15,8% пациентов. Среднее значение АЧТВ составило $35,7 \pm 15,2$ секунд. Уровень фибриногена был $3,8 \pm 1,8$ г/л.

Экстрасистолическую аритмию наблюдали в 18,4% случаев (n=5). Согласно полученным данным у 1 пациента выявлена желудочковая экстрасистолия 4Б класс по Lown и у 1 пациента 3 класс по Lown, для 3 пациентов не удалось провести градацию желудочковых экстрасистол, в связи с отсутствием данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы.

Таблица 7 – Основные патологические состояния и нозологические формы пациентов с нелетальным исходом в группе тромбоэмболии легочной артерии (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
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

Продолжение таблицы 7

Патологические состояния и основные нозологические формы	Мужчины, n=47; n/%	Женщины, n=58; n/%	2013–2016 гг., n=105; n/%	Статистическая значимость (p)
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.				

ХСН страдали 63,8% лиц в группе пациентов с нелетальным исходом ТЭЛА. Ультразвуковое исследование сердца проводилось 73,1% пациентов с ХСН. Фракцию выброса левого желудочка более 50% выявили у 71,4% пациентов, от 40% до 50% – у 22,5%, менее 40% – у 6,1% пациентов. Клинические признаки декомпенсации ХСН наблюдали у 80,6% пациентов. На долю ХСН 1 стадии пришлось 19,4%, 2А стадии – 50,8%, 2Б стадии – 28,3%, 3 стадии – 1,5% пациентов.

Острые воспалительные процессы имели 10,5% (n=11) пациентов, в том числе дыхательной системы (пневмония, n=9) и сердечно-сосудистой (вирусный миокардит, инфекционный эндокардит).

Онкологические заболевания имели 8,5% пациентов с ТЭЛА, в том числе в 33,4% случаев – женщины и в 66,7% – мужчины. Злокачественные новообразования у мужчин выявили в 10,1% случаев, а у женщин – в 5,2% случаев.

В группе пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом оперативные вмешательства различных сроков давности имели 42 человека (40,0%). При этом оперативным вмешательствам в период госпитализации подверглись 52,4% пациентов. Среди хирургических вмешательств были ампутация нижней конечности, кроссэктомия, установка (3) и удаление (1) кава-фильтра, ламинэктомия, лапаротомия (2), имплантация электрокардиостимулятора (3), стентирование коронарных артерий (8), сонно-подключичное шунтирование (1). Оперативным вмешательствам давностью до 3 месяцев от времени развития ТЭЛА подвергались 14,3%, сроком более 3 месяцев – 33,3%.

При клинической оценке тяжести эпизода острой ТЭЛА были выявлены 96,5% пациентов категории низкого риска смерти в течение 30-ти дней после эпизода ТЭЛА. Среднее систолическое давление правого желудочка по данным ультразвукового исследования – 50,9 мм.рт.ст. Среди пациентов с низким риском ИБС страдали 62,7% лиц, в том числе острый инфаркт миокарда диагностировали у 11,9% пациентов. Ишемический инсульт в анамнезе имели 22,4% лиц. ФП имели 34,3% пациентов, ХСН – 71,6%, ХОБЛ – 16,4%, СД – 20,9%, ожирение – 38,8% пациентов. Злокачественные новообразования выявлялись у 5,9% пациентов. Согласно клиническим данным, у 3,5% (n=3) пациентов, наблюдался синдром гипотонии. Эти пациенты составили категорию высокого риска смерти в течение 30-ти дней после эпизода ТЭЛА. По данным ультразвукового исследования сердца среднее СДПЖ у этих пациентов составило 47,5 мм.рт.ст. У 2 пациентов высокого риска диагностировали ИБС, ФП и ХСН. Ишемический инсульт верифицировали у 2 пациентов. Ожирение и ХОБЛ имел 1 пациент, злокачественное новообразования было выявлено у 1 пациента.

3.7.3. Нарушения углеводного обмена, ожирение и атеросклероз у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и нелетальным исходом

Метаболические нарушения выявили у 68,6% пациентов в группе ТЭЛА. Избыточная масса тела наблюдалась у 26,7% пациентов, мужчин было 53,0%, женщин – 47,0%.

Ожирение зафиксировано у 37,2% пациентов (n=39), среди которых 58,9% – женщины. Ожирению 1 степени ($30 < \text{ИМТ} < 34,9 \text{ кг/м}^2$) соответствовали 46,2%, ожирению 2 степени ($35,0 < \text{ИМТ} < 39,9 \text{ кг/м}^2$) – 35,9%, ожирению 3 степени ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$) – 17,9% пациентов. В исследовании не удалось оценить стаж ожирения.

Уровень холестерина при поступлении составил $4,4 \pm 1,3$ ммоль/л, ЛПНП – $2,6 \pm 1,2$ ммоль/л, ЛПВП – $1,01 \pm 0,6$ ммоль/л, триглицеридов – $1,4 \pm 0,8$ ммоль/л. До госпитализации гиполипидемическую терапию принимали 37,1% пациентов, в том числе аторвастатин – 66,7%, розувастатин – 33,3% лиц. В период госпитализации

атеросклеротическое поражение сонных артерий (внутренние и общие) с помощью ультразвукового исследования обнаружили у 38,1% пациентов, среди них стенозы до 30% имели 55,0% пациентов, до 50% – 20,0%, до 75% – только 1 пациент. У 20,0% исследованных пациентов атеросклеротические бляшки в сонных артериях не были обнаружены. Облитерирующее атеросклеротическое поражение бедренных артерий выявили у 5,7% пациентов.

НТГ верифицировали у 7,6 % пациентов, среди которых мужчин было 38,0%, женщин – 62,0%.

СД 2 типа диагностировали у 17,2% пациентов, при этом у 27,7% не были достигнуты целевые значения уровня гликемии. Длительное течение СД 2 типа (более 10 лет) было обнаружено у 46,1% пациентов, стаж от 5 до 9 лет – у 7,7%, менее 5 лет – у 23,1%, впервые выявлен – у 23,1% пациентов. Применение таблетированной гипогликемической терапии до госпитализации зафиксировано у 68,8% пациентов. При этом, из них Метформин принимали 45,4% лиц, Гликлазид – 36,4%, Глимепирид и Глибенкламид – 9,1% пациентов. Потребность в инсулинотерапии была у 27,8% пациентов, при этом из них применяли Актрапид – 33,2%, Биосулин Р, Хумулин НПХ, Протафан НМ и НовоМикс 30 Пенфилл – 16,7% лиц. Комбинацию, включающую в себя таблетированные лекарственные средства и инсулинотерапию, получали 5,6% пациентов. Уровень гликемии на момент поступления составил $8,2 \pm 2,2$ ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина определялся у 44,5% лиц с СД 2 типа, среднее значение – $6,8 \pm 1,2\%$. Сведений о гипогликемии в доступной медицинской документации не обнаружено. Диабетическую ретинопатию на разных этапах патологического процесса обнаружили у 44,4% пациентов. В том числе непролиферативную стадию выявили у 50,0% пациентов, препролиферативную – у 33,3%, пролиферативную – у 16,7% пациентов. Диабетическую нефропатию верифицировали у 50,0% пациентов. ХБП 1 стадии составила 22,2%, ХБП 2 стадии – 16,7%, ХБП 3 – 27,8 %, ХБП 4 стадии – 11,1%. У 22,2 % пациентов не удалось оценить стадию ХБП, поскольку отсутствовали данные об уровне креатинина крови. Неалкогольной жировой болезнью печени страдали 27,8% пациентов с СД. ФП была диагностирована у

62,5% пациентов с СД и тромбоэмболией легочной артерии и нелетальным исходом, и в 90,0% случаев – постоянная форма ФП. Антикоагулянтную терапию до госпитализации получали 87,5% лиц. При этом, уровень МНО на момент поступления в стационар у пациентов с СД и ФП составил $1,5 \pm 0,6$, из них с достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) зафиксировано у 30,0% пациентов. Уровень тромбоцитов был $217,4 \pm 143,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Среднее значение АЧТВ составило $32,7 \pm 15,3$ секунд. Уровень фибриногена был $4,4 \pm 1,8$ г/л. У 12,5% пациентов с СД, но без ФП в данной группе уровень тромбоцитов был $242,5 \pm 107,7 \cdot 10^9/\text{л}$. Среднее значение АЧТВ составило $35,4 \pm 13,4$ секунд. Уровень фибриногена был $5,4 \pm 1,8$ г/л, МНО составил на момент поступления $1,02 \pm 0,4$. Антикоагулянтную терапию, согласно данным историй болезней, по поводу флеботромбоза глубоких вен голени получали 100,0% лиц.

3.7.1. Источники эмболии и особенности объема поражения русла легочной артерии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и нелетальным исходом

Источниками ТЭЛА, предположительно были вены нижних конечностей в 21,9% случаев, правые отделы сердца – в 1,9%, в 76,2% случаев источник не удалось определить. При этом, пациенты у которых источником были вены нижних конечностей, клинические проявления тромбоза наблюдались в 21,7% случаев.

Изучение локализации тромбоэмболов при помощи компьютерной томографии и вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких, показало, что поражение артерий среднего калибра составило 41,5%, артерий мелкого калибра – 40,8%, купных ветвей и ствола легочной артерии – 17,7%. Поражение артерий различного калибра в системе легочной артерии представлены на рисунке 8. В проведенном исследовании инфаркт-пневмония была верифицирована в 25 (19,2%) случаях.

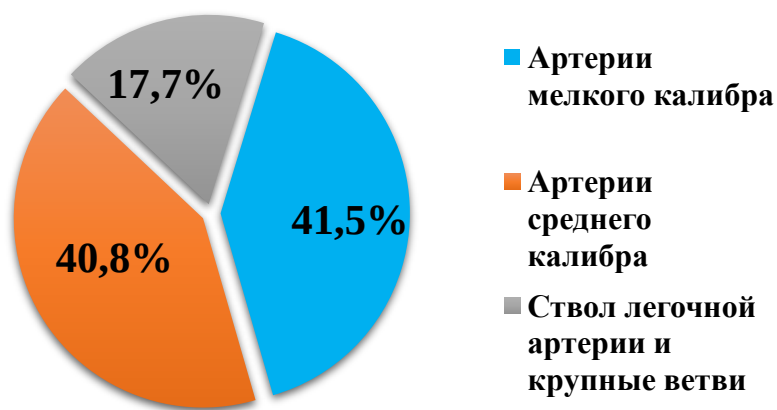


Рисунок 8. Поражение артерий различного калибра в системе легочной артерии

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЯМИ АРТЕРИЙ БОЛЬШОГО И МАЛОГО КРУГОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ

1.1. Сравнительный анализ источников эмболии и морфологической структуры эмболов у пациентов с церебральной и нецеребральной эмболией артерий большого круга кровообращения

Проведен сравнительный анализ источников эмболии между лицами с церебральной тромбоэмболией (n=228) и с нецеребральной тромбоэмболией артерий большого круга кровообращения (n=107).

У лиц с поражением артерий, кровоснабжающих головной мозг, источниками эмболии были артерии – 56,0% случаев, сердце – 44,0%. В группе с эмболией артерий большого круга кровоснабжения, не участвующих в кровоснабжении головного мозга, источниками были аорта – 9,3% случаев и камеры сердца – 90,7%. Таким образом, сопоставимыми источниками у лиц с церебральной и нецеребральной эмболией были аорта и камеры сердца. При исследовании этих источников оказалось, что аорта наиболее часто была источником нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения, по сравнению с церебральной (9,3% против 3,1%, $p=0,03$). При сравнении

морфологического состава атеросклеротических бляшек в аорте, выяснилось, что «нестабильные» IV и V типы бляшек при нецеребральной тромбоэмболии обнаружили в 43,0% и 29,7% случаев, соответственно, VI тип – в 8,7%. У лиц с церебральной эмболией IV тип бляшек составил 50,6%, V тип – 30,2%, VI – 5,9% случаев.

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 шанс развития нецеребральной эмболии у пациентов с тромбозом ушка левого предсердия был в 2 раза выше, чем церебральной тромбоэмболии (ОШ 2,1; 95% ДИ: [1,16-3,93]).

Анализ морфологической структуры эмболов показал, что это были тромботические массы в 93,0% случаев у пациентов с церебральной эмболией и в 83,2% – у лиц с нецеребральной эмболией. В случаях церебральной эмболии сочетания тромботических масс с бактериальными вегетациями и тканевыми эмболами выявлялись в 7,0% случаев, при нецеребральной эмболии – в 16,8% случаев.

1.1.1. Сравнительный анализ развития артериальной эмболии большого круга кровообращения

Для выявления предикторов риска развития артериальных эмболических осложнений большого круга кровообращения было изучено влияние метаболических нарушений (избыточная масса тела, ожирение и его степень, СД и его стаж, наличие осложнений, атеросклеротический процесс), и не метаболических факторов риска, в том числе гендерной принадлежности, возраста, артериальной гипертензии, ИБС, наличие аневризмы сердца и её локализации, клапанных пороков сердца, нарушений ритма сердца, ХСН, дилатационной

кардиопатии, анемии, ХБП, объемных оперативных вмешательств и ряда других (всего 180 позиций). Основные нозологии и патологические состояния у лиц с церебральной тромбоэмболией представлены на рисунке 9, в случаях нецеребральной тромбоэмболии – на рисунке 10.

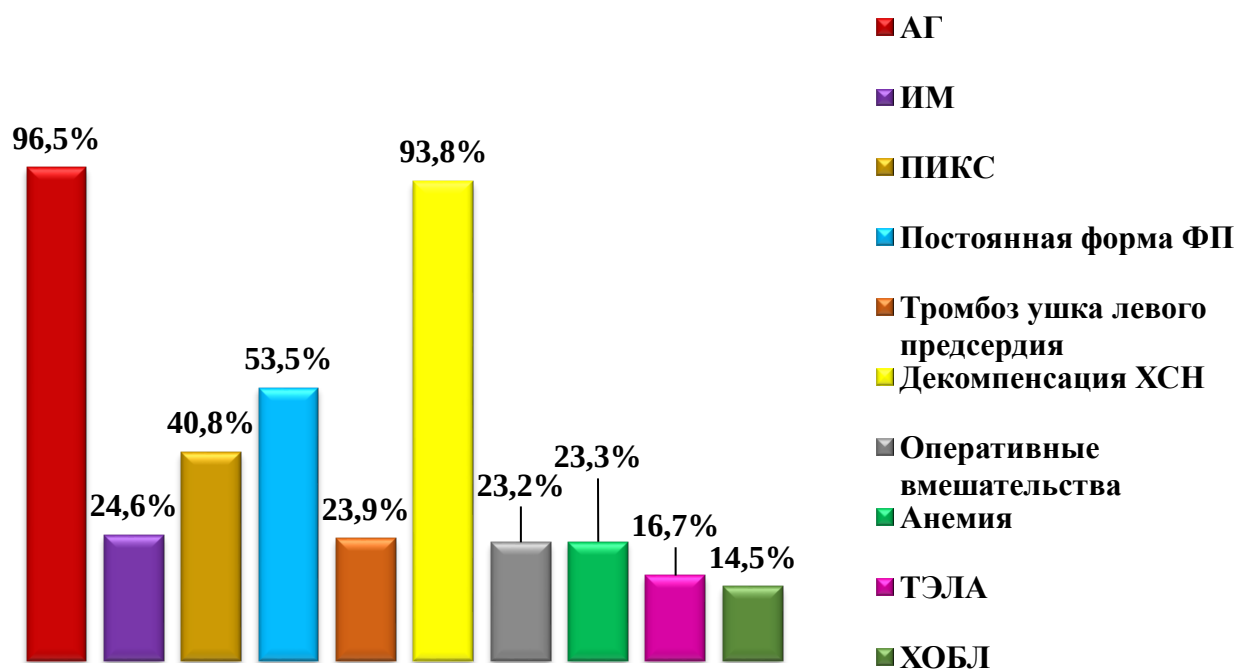


Рисунок 9. Основные нозологии и патологические состояния у лиц с церебральной тромбоэмболией

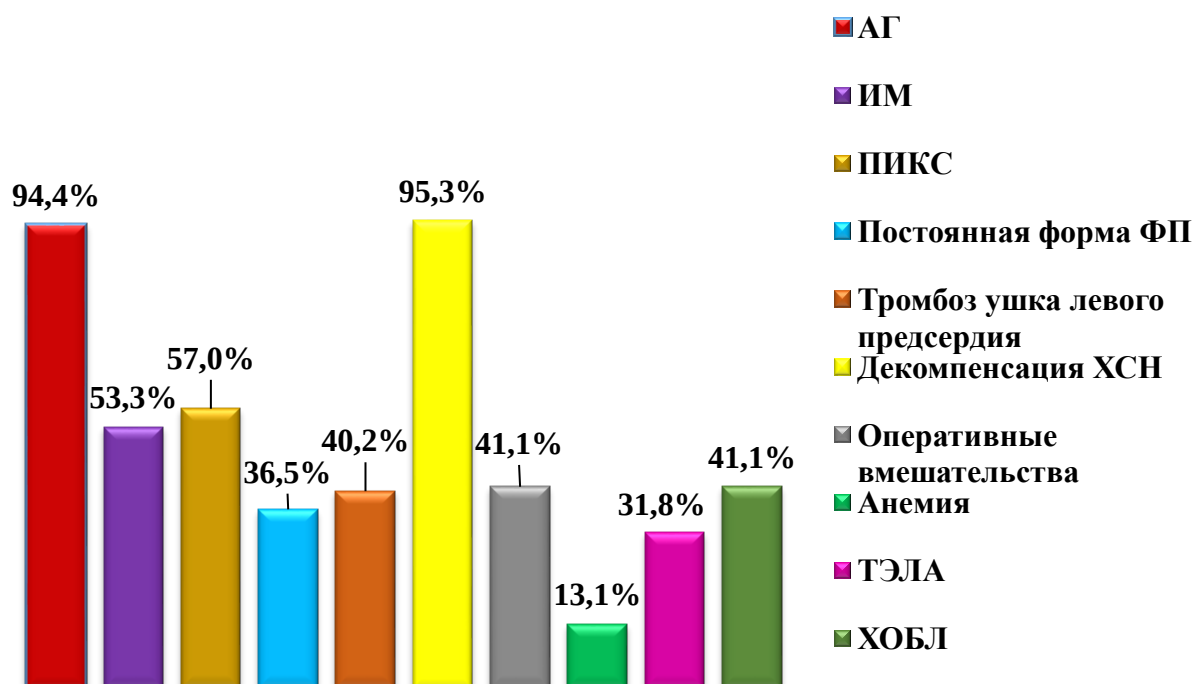


Рисунок 10. Основные нозологии и патологические состояния у лиц с нецеребральной тромбоэмболией

Большинство пациентов с церебральной и с нецеребральной эмболией страдали АГ (96,5% и 94,4%, соответственно) и ИБС (89,5% и 89,7%), в различных клинических формах.

Острый инфаркт миокарда различной локализации и объема, более чем в 2 раза чаще встречался у лиц с нецеребральной эмболией большого круга кровообращения, по сравнению с церебральной эмболией (53,3% против 24,6%, $p < 0,001$). Также чаще пациенты с нецеребральной эмболией имели ПИКС и постинфарктные аневризмы различной локализации и объема (57,0% против 40,8%, $p = 0,007$; 29,9% против 12,3%, $p < 0,001$, соответственно). При этом, острый инфаркт миокарда и постинфарктные рубцовые изменения повышали шансы на развитие нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения в 2 раза (ОШ 2,1; 95% ДИ: [1,62-2,89] и ОШ 2,2; 95% ДИ: [1,26-3,94], соответственно), а наличие постинфарктной аневризмы повышало шансы на развитие нецеребральной эмболии в 2,5 раза (ОШ 2,5; 95% ДИ: [1,66-3,97]).

ФП в целом, независимо от формы, диагностировали у 53% исследуемых пациентов. Постоянную форму ФП чаще регистрировали в случаях церебральной эмболии по сравнению с нецеребральной эмболией (53,5% против 36,5%, $p=0,002$) причем она ассоциировалась с 2-кратным увеличением шансов развития эмболического ишемического инсульта (ОШ 2,0; 95% ДИ:[1,25-3,21]). До госпитализации антикоагулянтная терапия применялась у 42,2% пациентов с церебральной эмболией и у 52,3% пациентов с ФП при нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения. Однако, средний уровень МНО у лиц с ФП на момент поступления был $1,4 \pm 0,6$, из них достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) имели 3,9% пациентов с тромбозами артерий большого круга кровообращения.

Тромбоз ушка левого предсердия преобладал у пациентов с нецеребральной эмболией (40,2% против 23,9%, $p=0,01$) и был связан с повышением шансов в 2 раза (ОШ 2,1; 95% ДИ:[1,16-3,93]).

ХСН верифицировали у 78,5% пациентов, причем у 94,3% из них зарегистрировали признаки декомпенсации. Установлена взаимосвязь между признаками декомпенсации ХСН и развитием тромбозов артерий большого круга кровообращения. Так, ХСН 2А стадии значимо чаще диагностировали у лиц с церебральной эмболией (75,7% против 40,3%, $p=0,01$), ее наличие повышало шансы на развитие церебральной тромбоза в 1,8 раза (ОШ 1,8; 95% ДИ:[1,31-3,01]). Наличие ХСН 2Б и 3 стадии чаще выявляли у лиц с нецеребральной эмболией (37,1% против 13%, $p<0,001$; 18,4% против 5,1%, $p=0,001$, соответственно). При этом, ХСН 2Б стадии повышала шансы на развитие нецеребральной тромбоза в 3,9 раза (ОШ 3,9; 95% ДИ:[2,13-7,36], соответственно). Таким образом, ХСН 2 стадии вносит вклад в развитие как церебральной, так и нецеребральной эмболии.

В отношении ожирения, которое было выявлено в целом у 25,7% лиц с эмболиями различных локализаций, не обнаружено статистически значимых различий между пациентами с церебральной и нецеребральной эмболией. Однако представляет интерес, что в случаях с церебральной эмболией пациенты с нормальной массой тела были старше пациентов с ожирением (соответственно

69,8±13,4 и 65,4±13,3 лет, $p=0,04$). В целом возраст пациентов с ожирением 1 степени и церебральной эмболией составил 67,3±15,6, с ожирением 2 степени – 62,7±13,5 и с ожирением 3 степени – 60,7±9,8 лет.

Оперативные вмешательства в период госпитализации проводились 28,9% пациентов. У лиц, подвергшихся хирургическому вмешательству развивалась более часто нецеребральная тромбоэмболия артерий большого круга кровообращения, чем церебральная (41,1% против 23,2%, $p=0,001$, соответственно). Среди оперативных вмешательств, сопровождавшихся нецеребральной эмболией, были лапаротомия (38,2%), торакотомия (35,3%), тромбэктомия по поводу тромбоза магистральных артерий (14,7%) и ампутация нижних конечностей (8,8%) и др. (3,0%). Оперативные вмешательства в настоящую госпитализацию также были связаны с увеличением шансов на развитие артериальных нецеребральных эмболических осложнений (ОШ 2,3; 95% ДИ:[1,40-3,77]). Среди этих пациентов ФП имели 38,2%, синусовый ритм сердца – 61,8%. В целом сердце было источником нецеребральной эмболии у 85,3% пациентов, подвергнутых хирургическому вмешательству.

Анимию в целом диагностировали у 20,0% пациентов с эмболиями артерий большого круга кровообращения ($n=67$), причем у 52,0% она развивалась в результате кровопотери из различных отделов ЖКТ на фоне острых эрозий и язв желудка. Применение антикоагулянтной терапии среди этих лиц зафиксировали в 19,4% наблюдений. Анемия чаще присутствовала у пациентов с церебральной эмболией по сравнению с пациентами нецеребральной эмболией (23,3% против 13,1%, $p=0,04$). Интересно отметить что, анемия повышала шансы на развитие эмболического ишемического инсульта в 2 раза (ОШ 2,0; 95% ДИ:[1,06-3,81]).

ТЭЛА в 2 раза чаще выявляли у лиц с нецеребральной эмболией артерий большого круга кровообращения, в сравнении с церебральной эмболией (31,8% против 15,8%, $p=0,001$, соответственно).

ХОБЛ также превалировала среди пациентов нецеребральной эмболией артерий большого круга кровообращения, по сравнению с пациентами с церебральной эмболией (44,1% против 14,5%, $p<0,001$) и повышала шансы на

развитие нецеребральных эмболических осложнений в 2,8 раза (ОШ 2,8; 95% ДИ:[1,92-4,19]).

1.1.2. Сравнительный анализ случаев эмболии артерий большого круга кровообращения у лиц с фибрилляцией предсердий и синусовым ритмом сердца

Был проведен сравнительный анализ лиц с церебральной эмболией, имеющих ФП (n=135) и синусовый ритм (n=93). Подавляющее большинство пациентов с ФП (90,4%) страдали постоянной формой.

Статистически значимых отличий в отношении гендерной принадлежности между пациентами с ФП и с синусовым ритмом не было получено. Согласно полученным данным пациенты с ФП были старше, чем пациенты с синусовым ритмом ($73,5 \pm 13,9$ лет против $62,1 \pm 13,9$ лет, $p < 0,001$, соответственно).

Ожирение зарегистрировано у 24,4% пациентов с ФП и у – 18,3% с синусовым ритмом. При этом, у лиц с ожирением и ФП абсолютные значения массы сердца были больше, чем у лиц с ожирением и синусовым ритмом ($499,3 \pm 152,3$ гр. против $422,8 \pm 156,5$ гр., $p = 0,003$).

СД 2 типа встречался у 32,6% пациентов с ФП и у – 23,7% с синусовым ритмом.

Коронарный атеросклероз чаще наблюдался у лиц с ФП, по сравнению с пациентами с синусовым ритмом (97,8% против 77,4%, $p < 0,001$).

АГ чаще диагностировали у пациентов с ФП, чем с синусовым ритмом (99,3% против 92,5%, $p = 0,009$). В том числе АГ 1 степени (35,6% против 26,9%, $p < 0,001$), АГ 2 степени (14,8% против 9,7%, $p < 0,001$), АГ 3 степени (20,0% против 3,2%, $p < 0,001$), соответственно.

Дилатация левого желудочка чаще была выявлена у лиц ФП, по сравнению с пациентами с синусовым ритмом (25,8% против 14,1%, $p = 0,03$). Дилатация левого предсердия обнаружена в 11,8% случаев у лиц с синусовым ритмом, сочетание дилатации левого предсердия и левого желудочка наблюдалось в 10,8% случаев. У

пациентов с ФП Сочетание дилатации левого предсердия и левого желудочка наблюдали в 7,4% случаев.

ХСН страдали 77,6% исследуемых пациентов, у большинства из них (93,8%) зарегистрирована декомпенсация ХСН. Согласно полученным данным ХСН чаще встречалась у пациентов с ФП, по сравнению с лицами с синусовым ритмом (91,1% против 58,1%, $p < 0,001$). ХСН 1 стадии встречалась с одинаковой частотой (5,0%). ХСН 2 стадии чаще страдали пациенты с ФП (84,4% против 46,2%, $p < 0,001$). ХСН 3 стадии наблюдалась у 6,5% пациентов с синусовым ритмом и у 2,2% с ФП.

Массивные острые воспалительные заболевания мягких тканей чаще выявляли у лиц с синусовым ритмом, чем при ФП (50,5% против 29,6%, $p = 0,002$). В том числе инфекционный эндокардит чаще наблюдали у пациентов с синусовым ритмом (21,5% против 8,1%, $p = 0,005$).

Злокачественные новообразования также значимо чаще регистрировались у пациентов с синусовым ритмом, чем с ФП (12,9% против 4,4%, $p = 0,02$).

В группе эмболии артерий органов брюшной полости и забрюшинного пространства ($n=107$) выявлено 44 случая с ФП и 63 – с синусовым ритмом. Средний возраст пациентов с ФП составил $70,7 \pm 13,9$ лет, пациентов с синусовым ритмом – $64,3 \pm 13,76$ лет.

Ожирение выявили у 34,1% пациентов с ФП и у 33,3% с синусовым ритмом. Среди пациентов с ФП, при сопоставлении лиц с ожирением и нормальной массой тела, выяснилось, что у лиц с ожирением толщина стенки левого желудочка оказалась больше, чем у лиц с нормальной массой тела ($17,6 \pm 2,7$ мм. против $16,8 \pm 2,5$ мм., $p = 0,04$) соответственно).

СД 2 типа имели 30,2% пациентов с ФП и – 27,3% пациентов с синусовым ритмом.

Большинство лиц с эмболиями органов брюшной полости и забрюшинного пространства страдали АГ (94,4%). При этом в отношении АГ 1 степени не выявлено существенных различий между пациентами с синусовым ритмом (30,2%) и с ФП (25,0%). Однако, значимо чаще наблюдались АГ 2 и 3 степени у пациентов

с синусовым ритмом, по сравнению с пациентами с ФП (38,1% против 2,3%, $p<0,001$, и 34,9% против 6,8%, $p<0,001$, соответственно).

ХСН имели 86,6% пациентов с ФП и 74,6% – с синусовым ритмом. При этом, ХСН 1 стадии у лиц с ФП составила 6,8%, с синусовым ритмом – 1,6%. ХСН 2А стадии у лиц с синусовым ритмом сердца наблюдали в 39,7% случаев, у пациентов с ФП – в 22,7%. ХСН 2Б стадии чаще выявлялась у лиц с ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом (45,5% против 19,0%, $p=0,005$, соответственно). ХСН 3 стадии обнаружили у лиц с синусовым ритмом в 15,9%, у лиц с ФП – в 13,6% случаев.

Инфекционный эндокардит чаще регистрировался у пациентов с синусовым ритмом (23,8% против 6,8%, $p=0,03$).

1.2. Сравнительный анализ случаев эмболического и неэмболического ишемического инсульта

С целью выявления факторов, оказывающих влияние на развитие церебральной эмболии проведен сравнительный анализ случаев эмболического ишемического инсульта ($n=228$) и неэмболического ишемического инсульта ($n=99$).

Пациенты с эмболическим ишемическим инсультом были моложе, чем с неэмболическим ишемическим инсультом ($68,9\pm13,9$ лет против $73,3\pm10,3$ лет, $p=0,005$).

Все пациенты (100,0%) с неэмболическим ишемическим инсультом страдали АГ, в случаях эмболического ишемического инсульта АГ наблюдали у 96,5% пациентов.

Коронарный атеросклероз выявили у 89,5% пациентов с эмболическим ишемическим инсультом, в том числе острый инфаркт миокарда – у 24,6% пациентов. У пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом коронарный атеросклероз наблюдался в 98,9% случаев, при этом острый инфаркт миокарда имел место у 23,2% пациентов.

Хроническая ФП чаще встречалась у лиц с эмболическим ишемическим инсультом по сравнению с лицами с неэмболическим ишемическим инсультом

(53,5% против 31,3%, $p=0,0002$). При оценке риска эмболических осложнений среди лиц с ФП у пациентов с эмболическим и неэмболическим инсультом, абсолютные значения согласно шкале, CHA2DS2-VASc для лиц с церебральной эмболией оказались больше, чем для лиц с ФП неэмболического ишемического инсульта ($6,7 \pm 1,4$ против $4,8 \pm 1,2$, $p < 0,001$). Антикоагулянтную терапию до момента госпитализации применялась у 35,1% пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом и ФП, и у 42,2% пациентов с эмболическим ишемическим инсультом и ФП.

Отличия между пациентами выявлены в отношении ХСН. Так, ХСН чаще диагностировали у пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом (96,9% против 77,6%, $p < 0,001$). Абсолютное значение массы сердца у лиц с эмболическим ишемическим инсультом оказалось статистически значимо больше, чем у лиц с неэмболическим ишемическим инсультом ($446,1 \pm 152,3$ гр против $404,9 \pm 106,6$ гр, $p < 0,001$).

Постинфарктная аневризма левого желудочка также преобладала в случаях эмболического ишемического инсульта, по сравнению с неэмболическим ишемическим инсультом (12,3% против 4,1%, $p = 0,02$). И была связана с повышением шансов развития церебральной эмболии в 3 раза (ОШ 3,3; 95% ДИ: [1,13-9,75]).

Оперативным вмешательствам в настоящую госпитализацию чаще подвергались пациенты с эмболическим ишемическим инсультом (23,2% против 11,1%, $p = 0,01$). Шанс развития эмболического ишемического инсульта оказался выше в 2 раза у пациентов, подвергнутых хирургическим вмешательствам (ОШ 2,4; 95% ДИ: [1,02-4,87]).

Наличие тромботических масс в камерах сердца (44,0%) и на стенках магистральных артерий (56,0%) фиксировали только у лиц с эмболическим ишемическим инсультом.

Анализ распределения степени ожирения показал, что ожирение 1 степени встречалось практически в равной степени у пациентов с эмболическим и неэмболическим ишемическим инсультом (62,0% и 59,3%, соответственно).

Ожирение 2 степени наблюдалось у 37,0% пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом, и у 22,0% пациентов с эмболическим ишемическим инсультом. Ожирению 3 степени соответствовали 16,0% лиц с эмболическим ишемическим инсультом, и 3,7% лиц с неэмболическим ишемическим инсультом. Интересно отметить, что у лиц с ожирением в случаях эмболического ишемического инсульта при сравнении с пациентами с неэмболическим ишемическим инсультом тромбоз вен нижних конечностей встречали в 3 раза чаще (20,0% против 6,2%, $p=0,02$). Кроме того, ТЭЛА чаще была обнаружена у лиц с эмболическим ишемическим инсультом, по сравнению с пациентами неэмболического ишемического инсульта (15,8% против 7,1%, $p=0,03$).

Нарушение толерантности к углеводам чаще диагностировали у пациентов с эмболическим ишемическим инсультом (7,5% против 2,0%, $p=0,04$). Среди лиц с эмболическим ишемическим инсультом СД 2 типа страдали 28,9%, с неэмболическим ишемическим инсультом – 26,3% пациентов. Пациенты, страдающие СД с потребностью в инсулинотерапии, преобладали в случаях эмболического ишемического инсульта, по сравнению с неэмболическим ишемическим инсультом (27,3% против 7,7%, $p<0,001$). При эмболическом ишемическом инсульте у лиц с СД постоянную форму ФП обнаружили у 66,6% пациентов, при неэмболическом ишемическом инсульте – у 30,8% лиц ($p=0,005$). У пациентов с постоянной формой ФП и с СД 2 типа шанс развития эмболического ишемического инсульта оказался в 3 раза выше, по сравнению с пациентами с неэмболическим ишемическим инсультом (ОШ 3,9; 95% ДИ: [1,48-10,41]). В группе эмболического ишемического инсульта с синусовым ритмом СД страдали 23,7% пациентов, в группе неэмболического ишемического инсульта с синусовым ритмом – 25,8% пациентов.

Атеросклеротическое поражение интракраниальных артерий чаще выявляли в случаях неэмболического ишемического инсульта (100,0% против 90,8%, $p=0,007$). При оценке степени стеноза пораженных сосудистых бассейнов выяснилось, что стенозы от 30% до 50% артерий преобладали в случаях эмболического ишемического инсульта, по сравнению с неэмболическим

ишемическим инсультом (25,8% против 1,0%, $p<0,001$. Стенозы от 50% до 75% в случаях эмболического ишемического инсульта составили 48,5%, в случаях неэмболического ишемического инсульта – 47,5%. Но, стенозирующие поражение просвета более 75% чаще выявляли в случаях неэмболического ишемического инсульта (51,5% против 0,5%, $p<0,01$).

Анализ морфологической структуры типов атеросклеротических бляшек в интракраниальных артериях, показал, что IV тип атеросклеротических бляшек в случаях эмболического ишемического инсульта составил 49,8%, неэмболического ишемического инсульта – 55,6%. Атеросклеротические бляшки V типа в случаях эмболического ишемического инсульта составили 34,7%, при неэмболическом ишемическом – 34,3%. Атеросклеротические бляшки VI типа в случаях эмболического ишемического инсульта выявили в 10,8% случаев, при неэмболическом ишемическом инсульте – в 4,0%.

Атеросклеротическое поражение аорты при неэмболическом ишемическом инсульте наблюдали в 92,9% случаев. Причем, атеросклеротические бляшки в аорте соответствующие I-III типу составили 13,2%, IV тип – 42,1%, V тип – 31,5%, VI – 13,2%.

У лиц с эмболическим ишемическим инсультом атеросклероз аорты выявлен в 96,9% случаев. Анализ распределения типов атеросклеротических бляшек, в соответствии с морфологической структурой, при эмболическом ишемическом инсульте показал, что I-III типы составили 13,3%, IV – 50,6%, V – 30,2%, VI – 5,9%.

Инфекционный эндокардит с поражением клапанов сердца обнаружили только при эмболическом ишемическом инсульте (13,6%).

ХОБЛ диагностировали чаще у пациентов с эмболическим ишемическим инсультом, чем у лиц с неэмболическим ишемическим инсультом (14,5% против 6,1%, $p=0,04$). При этом, ХОБЛ повышала шансы развития эмболического ишемического инсульта в 2 раза (ОШ 2,6; 95% ДИ:[1,06-6,47])

4.3.1. Сравнительный анализ пациентов с эмболическим ишемическим инсультом и наличием/отсутствием тромбоэмболии легочной артерии

В случаях церебральной эмболии (n=228) обнаружены пациенты с сочетанным эмболическим поражением артерий головного мозга и ТЭЛА (n=38). С целью выявления факторов, способствующих сочетанному развитию эмболии проведен анализ сочетанного эмболического поражения (n=38) церебральной эмболией без ТЭЛА (n=192).

В случаях сочетанного эмболического поражения женщин было 61,0%, мужчин – 39,0%. Средний возраст пациентов в группе с сочетанной эмболией составил $69,4 \pm 14,1$ лет, в группе церебральной эмболии без ТЭЛА – $68,7 \pm 13,4$ лет. Продолжительность госпитализации пациентов с церебральной эмболией без ТЭЛА оказалась короче, чем с сочетанным эмболическим поражением ($6,9 \pm 10,3$ против $11,3 \pm 12,8$ койко-дня, $p=0,02$). У пациентов с сочетанием эмболического ишемического инсульта и ТЭЛА, преобладало эмболическое поражение мелких и средних перфорантных артерий головного мозга, и, развитие ТЭЛА в остром периоде ишемического инсульта сыграло решающую роль в танатогенезе.

Ожирение наблюдалось у 43,3% пациентов с сочетанным эмболическим поражением, в случаях церебральной эмболии без ТЭЛА – у 31,9%.

СД страдали 25,0% лиц с сочетанным эмболическим поражением, в случаях с церебральной эмболией – 29,7% пациентов. При анализе степени ожирения у лиц с СД 2 типа в отношении ожирения 1 степени не выявлено статистической значимости. Однако, ожирение 2 и 3 степени существенно чаще встречались у лиц с СД, по сравнению с пациентами без СД (31,3% против 2,2% $p=0,004$; 25% против 0% $p=0,003$, соответственно).

У лиц с ожирением и СД 2 типа при сочетанном эмболическом поражении шансы на развитие ТЭЛА были в 2 раза выше, по сравнению с пациентами с СД, но без ожирения (ОШ 2,3; 95% ДИ:[1,35-4,18]).

У пациентов с СД при сочетанном эмболическом поражении чаще выявлялись тромботические массы в ушке левого предсердия, чем у лиц без СД

(47,4% против 21,6%, $p=0,04$). Тромботические массы в венах нижних конечностей в случаях церебральной и легочной эмболии у лиц с СД составили 57,9%, у лиц без СД – 35,3% случаев.

Множественное атеросклеротическое поражение магистральных артерий регистрировалось практически в равной степени, как при сочетанном эмболическом поражении, так и при церебральной эмболии (97,2% и 96,9%, соответственно).

Постоянная форма ФП была в анамнезе у 55,6% пациентов с сочетанием церебральной и легочной эмболии и у 53,1% – с церебральной эмболии.

Острый инфаркт миокарда выявлялся в 2 раза чаще у лиц с сочетанным эмболическим поражением, по сравнению с лицами церебральной эмболии (41,7% против 21,4%, $p=0,01$), в том числе инфаркт миокарда правого желудочка (8,3% против 1,0%, $p=0,02$).

ХСН 2 стадии встречалась чаще у пациентов сочетанным эмболическим поражением, чем при церебральной эмболии (83,3% против 66,1%, $p=0,04$).

Аневризма левого желудочка чаще выявлялась в случаях сочетанного эмболического поражения (30,6% против 9,4%, $p=0,002$), а также пристеночный тромбоз левого желудочка, послуживший источником церебральной эмболии, чаще обнаруживался у лиц с сочетанным эмболическим поражением (27,8% против 13,0%, $p=0,04$).

Закономерно чаще при сочетании церебральной и легочной эмболии выявляли тромботические массы в ушке правого предсердия, являющиеся в 50% случаев источником ТЭЛА (16,7% против 3,6%, $p=0,008$). Флеботромбоз вен нижних конечностей чаще встречался в случаях сочетанного эмболического поражения, по сравнению с лицами с церебральной эмболией (50,0% против 1,0%, $p<0,001$) и в 50,0% случаев стал источником ТЭЛА.

Злокачественные новообразования также чаще были связаны с сочетанным эмболическим поражением, чем с изолированной церебральной эмболией (19,4% против 5,7%, $p=0,01$).

4.3.2. Сравнительный анализ пациентов с нецеребральной эмболией артерий большого круга кровообращения и наличием/отсутствием тромбоэмболии легочной артерии

У пациентов с нецеребральной тромбоэмболией артерий большого круга кровообращения (n=107) ТЭЛА была обнаружена в 34 случаях. С целью выявления факторов, способствующих развитию сочетанного эмболического поражения, проведен сравнительный анализ между лицами нецеребральной тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения без ТЭЛА (n=73) и лицами с эмболическим поражением артерий большого и малого кругов кровообращения (n=34). При сочетанном эмболическом поражении правые отделы сердца были источниками ТЭЛА в 67,6% случаев.

Нецеребральная тромбоэмболия артерий большого круга кровообращения без ТЭЛА чаще развивалась у мужчин, чем у женщин (60,0% против 40,0%, $p=0,02$). В случаях эмболического поражения артерий большого и малого кругов кровообращения мужчин было 44,0%, женщин – 56,0%, но различия не достигали статистической значимости. Ожирение имели 32,4% пациентов нецеребральной эмболии в сочетании с ТЭЛА и 34,2% – при нецеребральной тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения. В отношении СД различия также не достигали статистической значимости, 29,4% пациентов с сочетанным эмболическим поражением страдали СД, при нецеребральной эмболии – 28,8%. При сочетанной эмболии и нецеребральной эмболии АГ имели 91,2% и 95,9% пациентов, соответственно. Острый инфаркт миокарда диагностировали у 52,9% пациентов с нецеребральной эмболией и ТЭЛА и у 53,4% лиц с изолированной нецеребральной эмболией. Постинфарктные рубцовые изменения обнаружили у 50% пациентов с сочетанной эмболией и у 60,3% у пациентов с нецеребральными эмболиями артерий большого круга кровообращения. Дилатацию полостей сердца выявили у 64,7% пациентов с сочетанной эмболией, и у 43,8% пациентов с нецеребральной эмболией.

Инфекционный эндокардит диагностировали у 26,5% пациентов с сочетанной эмболией и у 12,3% пациентов с нецеребральной тромбоэмболией без ТЭЛА.

4.4.1. Сравнительный анализ тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения у лиц с ожирением

Тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения обнаружили у 335 пациентов с летальным исходом. Ожирение, было выявлено в целом у 25,7% лиц с эмболиями различных локализаций. Интересно отметить, что у женщин ожирение встречалось чаще, чем у мужчин (32,5% против 18,7 %, $p=0,0004$) и увеличивало шансы на развитие тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения в 2 раза, по сравнению с мужчинами (ОШ 2,1; 95% ДИ:[1,26-3,48]). Среди пациентов с церебральной эмболией ожирение имели 21,9% ($n=50$) лиц. В случаях церебральной эмболии пациенты с ожирением были моложе пациентов с нормальной массой тела (соответственно $65,4\pm 13,28$ и $69,8\pm 13,37$ лет, $p=0,04$). В целом возраст пациентов с ожирением 1 степени составил $67,3\pm 15,6$, с ожирением 2 степени – $62,7\pm 13,5$ и с ожирением 3 степени – $60,7\pm 9,8$ лет. В случаях нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения ожирение имели 33,7% ($n=36$) лиц. Средний возраст пациентов с ожирением и нецеребральной эмболией составил – $66,6\pm 13,9$, возраст пациентов с нормальной массой тела – $69,2\pm 13,9$ лет. Возраст пациентов с 1 степенью ожирения составил $72,4\pm 13,8$ лет, со 2 степенью – $68,4\pm 13,9$, с 3 степенью – $61,6\pm 13,8$ лет.

Результаты исследования показали, что абсолютное значение толщины подкожно-жирового слоя в области передней брюшной стенки у пациентов с ожирением и нецеребральной эмболией артерий большого круга кровообращения оказалось больше чем у лиц с ожирением и церебральной эмболии ($93\pm 4,0$ мм. против $44\pm 4,2$ мм., $p=0,006$, соответственно).

Интересно отметить, особенности, выявленные между церебральной и нецеребральной эмболии при сопоставлении пациентов с ожирением и нормальной массой тела. В случаях церебральной эмболии при сравнении пациентов с

ожирением и с нормальной массой тела, выяснилось, что у лиц с ожирением абсолютные значения массы сердца оказались существенно больше по сравнению с лицами нормальной массы тела этой группы ($474,3 \pm 151,5$ гр. против $438,0 \pm 152,5$ гр., $p < 0,001$, соответственно). Показатель толщины стенки левого желудочка у пациентов с ожирением и церебральной эмболией составили $17,3 \pm 2,7$ мм, у лиц нормальной массы тела – $16,8 \pm 2,7$ мм. В то же время, у пациентов с ожирением и нецеребральной эмболией артерий большого круга кровообращения толщина миокарда левого желудочка оказалась больше, чем у лиц с нормальной массой тела и нецеребральной эмболией ($17,2 \pm 2,7$ мм. против $15,6 \pm 2,6$ мм., $p = 0,03$, соответственно). У пациентов с ожирением и нецеребральной эмболией артерий большого круга кровообращения масса сердца составила $575,8 \pm 152,9$ гр., у пациентов с нормальной массой тела – $520,9 \pm 154,5$ гр., однако данные показатели не продемонстрировали статистически значимых различий.

Согласно результатам проведенного исследования, у лиц с артериальными эмболиями большого круга кровообращения ($n=335$) обнаружены множественные тромбозы в различных сосудистых регионах. Важно отметить, что сочетание тромбоза в магистральных артериях и в венах у пациентов с ожирением выявляли чаще, по сравнению с пациентами нормальной массы тела ($76,0\%$ против $47,9\%$, $p = 0,001$). Кроме того, ожирение было связано с 3-кратным повышением шансов сочетанного тромбоза артерий и вен, по сравнению с лицами нормальной массы тела (ОШ 3,3; 95% ДИ: [1,72-6,50]). В то же время у пациентов с ожирением после развития эмболического ишемического инсульта чаще развивался тромбоз в венах нижних конечностей, чем у лиц с нормальной массой тела ($20,0\%$ против $6,3\%$, $p = 0,02$, соответственно). Развитие ТЭЛА у пациентов с ожирением в остром периоде ишемического инсульта наблюдалось в $26,0\%$ случаев, у пациентов с нормальной массой тела – в $17,7\%$.

В нашем исследовании ПИКС встречался чаще у лиц с ожирением и артериальными эмболиями большого круга кровообращения, чем у лиц с эмболиями и нормальной массой тела ($64,3\%$ против $45,2\%$, $p = 0,02$). В случаях сочетания ожирения и ПИКС полости сердца были источниками

тромбоэмболических масс для артерий большого круга кровообращения в 75,0% случаев, при сочетании нормальной массы тела и ПИКС – в 71,0% случаев.

Была проанализирована связь атеросклеротического процесса в случаях церебральной эмболии у лиц с ожирением и с нормальной массой тела. 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%, $p<0,01$). «Нестабильные» атеросклеротические бляшки IV типа наблюдали 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% с ожирением и у 4,8% с нормальной массой тела. Выяснилось, что артерио-артериальные эмболии из интракраниальных артерий, подверженных атеросклеротическому поражению, с церебральной локализацией у лиц с ожирением выявлялись чаще, по сравнению с пациентами нормальной массы тела (42,3% против 27,4%, $p=0,04$). При этом, у лиц с ожирением чаще эмболия развивалась при стенозе церебральных сосудов от 30% до 50% просвета, по сравнению с пациентами нормальной массы тела (50,0% против 9,1%, $p=0,005$). А у лиц с нормальной массой тела развитие артерио-артериальной эмболии из интракраниальных артерий происходило при стенозе от 50% до 75% просвета (86,4% против 50,0%, $p=0,01$). 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 (34,0% против 16,7%, $p=0,02$). У пациентов с нормальной массой тела сердце было источником эмболии в 58,8% случаев, а у лиц с ожирением – в 49,5%.

4.4.2. Сравнительный анализ тромбозмболии артерий большого круга кровообращения у лиц с сахарным диабетом 2 типа

Нарушения углеводного обмена диагностировали у 36,7% (n=123) пациентов с артериальной эмболией большого круга кровообращения СД 2 типа страдали 28,9% (n=97) пациентов. Среди лиц с СД преобладали женщины – 68,0%, мужчин было 32,0%. Анализ возраста показал, что пациенты с СД были старше лиц без СД ($70,8 \pm 14,5$ и $64,3 \pm 14,8$ лет, $p=0,005$).

Для определения вклада нарушений углеводного обмена в развитие эмболии артерий большого круга кровообращения был проведен сравнительный анализ пациентов с СД и без СД. Поскольку среди них присутствовали пациенты с ожирением (n=36 и n=50, соответственно) из анализа данные лица были исключены.

Таким образом, в анализ были включены 38 случаев артериальной эмболии большого круга кровообращения с нормальной массой тела и СД 2 типа и 118 случаев артериальной эмболии большого круга кровообращения с нормальной массой тела без СД 2 типа. Анализ возраста показал, что пациенты с СД были старше лиц без СД ($73,9 \pm 13,9$ против $66,4 \pm 13,9$ лет, $p=0,04$). Средняя продолжительность госпитализации у лиц с СД составила $4,4 \pm 10,1$ койко-дней, у лиц без СД – $8,2 \pm 10,1$ койко-дней.

В отношении случаев церебральной (63,2% и 61,0%) и нецеребральной эмболии (34,2% и 38,9%) не получены значимые отличия в группах с СД и без него. У пациентов с СД и без СД практически в равной степени диагностированы АГ (94,7% и 92,4%) и ИБС (92,1% и 88,9%) в различных клинических формах. ФП зарегистрирована у пациентов с СД в 57,9% наблюдений, у лиц без СД – в 49,2% наблюдений.

Инфекционный эндокардит в 31,4% сопровождался кардиогенной эмболией и чаще встречался среди пациентов без СД, по сравнению с лицами с СД (22,9% против 2,6%, $p=0,003$). В целом, сердце было источником эмболических осложнений у пациентов без СД в 72,9%, с СД – в 63,2% случаев. Артерио-

артериальная эмболия из аорты, сонных и интракраниальных артерий, связанная с множественным атеротромбозом их стенок, у пациентов с СД составила 31,6%, у пациентов без СД – 27,1%.

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. Однако, очаговые или диффузные дистрофические изменения с развитием атрофии нейронов чаще выявлялись в группе с СД, по сравнению с пациентами без СД (87,5% против 37,5%, $p<0,001$). Нейрофагия нейронов коры и подкорковых структур также чаще определялась у лиц с СД (23,7% против 4,6%, $p<0,001$). У пациентов с СД и церебральной эмболией распространенные диапедезные кровоизлияния в зоне некроза нервной ткани определялись в 2 раза чаще, чем у лиц без СД (50,0% против 25,0%, $p=0,03$). Лейкоцитарная инфильтрация в зоне некроза также преобладала у пациентов с СД, по сравнению с пациентами без СД (41,7% против 16,7%, $p=0,02$). Склероз стенок артериол с их искривлением и спирализацией также чаще наблюдали при СД, чем без СД (95,8% против 59,7%, $p<0,001$). В клинической картине эмболического ишемического инсульта у пациентов с СД, преобладали общемозговые симптомы при формировании обширных инфарктов головного мозга, 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 у лиц с СД 45,0% случаев, у лиц без СД – в 12,0% случаев, однако различия не достигали статистической значимости. 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 обнаружен в 47,4% случаев, 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 наблюдался у пациентов с СД в 48,4% случаев и в 32,9% у пациентов без СД.

Сердце было источником эмболии у 96,8% пациентов с СД и нецеребральной эмболией, и у 89,5% лиц без СД. Эмболии из аорты обнаружили у 3,2% пациентов с СД и у 10,5% без СД.

4.4.3. Сравнительный анализ атеросклеротического поражения интракраниальных артерий у лиц с ожирением и с сахарным диабетом 2 типа

В случаях церебральной эмболии ($n=228$) из анализа были исключены 20 пациентов, у которых не было обнаружено признаков стенозирующего поражения интракраниальных артерий. У этих пациентов в 12 случаях церебральная эмболия была обусловлена инфекционным эндокардитом, а в 8 случаях источниками эмболии были тромботические массы в камерах сердца.

Таким образом, в анализ было включено 208 пациентов с эмболическим ишемическим инсультом, среди них 54,0% – женщины, 46,0% – мужчины. Средний возраст пациентов составил $68,9 \pm 13,5$ лет. Группу сравнения составили пациенты с неэмболическим ишемическим инсультом ($n=99$).

Стеноз крупных интракраниальных артерий с поражением до 30% просвета сосуда выявлен только в 3 случаях эмболического ишемического инсульта. Стеноз интракраниальных артерий от 30% до 50% также чаще наблюдался у лиц с эмболическим ишемическим инсультом, по сравнению с неэмболическим ишемическим инсультом (28,9% против 1,0%, $p<0,001$). Стенозирующее поражение просвета артерии от 50% до 75% чаще выявляли при эмболическом ишемическом инсульте (69,2% против 47,5%, $p<0,001$). Стеноз более 75% преобладал в случаях неэмболического ишемического инсульта (51,5% против 0,5%, $p<0,001$).

Учитывая тесную ассоциацию атеросклеротического поражения с нарушениями жирового и углеводного обмена, были выделены пациенты с ожирением и СД 2 типа.

В случаях эмболического ишемического инсульта ожирение диагностировали у 21,6% (n=45) пациентов, среди них 66,0% – женщины. Среди лиц с ожирением, превалировала 1 степень – 64,5%, 2 степень составила – 20,0%, 3 степень – 15,5% случаев. Ожирением страдали 27,3% (n=27) пациентов с неэмболическим ишемическим инсультом, женщин было 55,0%. Среди лиц с ожирением, превалировала 1 степень – 59,3%, 2 степень имели 37,0%, 3 степень – 3,7% пациентов.

При сравнительном анализе лиц с ожирением выяснилось, что стенозы от 30% до 50% чаще выявляли у пациентов с ожирением и эмболическим ишемическим инсультом, по сравнению с пациентами с ожирением и неэмболическим ишемическим инсультом (44,4% против 3,7%, $p<0,001$). Стенозы крупных интракраниальных артерий от 50% до 75% просвета наблюдались у 53,3% пациентов с ожирением и эмболическим ишемическим инсультом, и у 48,2% пациентов с ожирением и неэмболическим ишемическим инсультом. Стенозы более 75% выявлены только у лиц с ожирением и неэмболическим ишемическим инсультом – 48,1%.

СД 2 типа страдали 30,8% (n=64) лиц с эмболическим ишемическим инсультом. Среди пациентов с СД не достигли целевых значений гликемии 84,4%. Потребность в инсулинотерапии имели 25,0% лиц, страдающих СД 2 типа.

В случаях неэмболического ишемического инсульта СД 2 типа страдали 26,3% (n=26) пациентов. У всех пациентов с СД и неэмболическим ишемическим инсультом не были достигнуты целевые значения гликемии, потребность в инсулинотерапии имели 7,7% пациентов.

Анализ степени стеноза крупных интракраниальных артерий между пациентами с СД показал, что стенозы до 30% присутствовали только у 4,7% пациентов с СД и эмболическим ишемическим инсультом. Стенозы от 30% до 50% чаще наблюдались у лиц с СД и эмболическим ишемическим инсультом, чем у лиц с СД и неэмболическим ишемическим инсультом (93,7% против 3,8%, $p<0,001$). Однако, стенозы крупных интракраниальных артерий от 50% до 75% чаще встречались у лиц с СД и неэмболическим ишемическим инсультом (88,5% против

1,6%, $p<0,001$). Стенозы крупных интракраниальных артерий более 75% просвета обнаружены только у лиц с СД и неэмболическим ишемическим инсультом, и он составил 7,7%.

В случаях эмболического ишемического инсульта выявлены особенности артерио-артериального эмболического поражения из интракраниальных артерий между пациентами с ожирением без СД и без ожирения с СД. Так, при сопоставлении пациентов с ожирением без СД с пациентами с СД без ожирения, выяснилось, что артерио-артериальная тромбоэмболия из интракраниальных артерий при стенозе от 30% до 50% чаще развивалась у лиц с СД, чем с ожирением (92,3% против 33,3%, $p<0,001$). В тоже время, 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%, $p<0,001$).

4.5. Сравнительный анализ пациентов с ожирением и с сахарным диабетом 2 типа в случаях тромбоэмболии легочной артерии и летальным исходом

Проведен сравнительный анализ случаев ТЭЛА у лиц с ожирением и нормальной массой тела, и у пациентов с СД и без СД. Ожирение наблюдали у 141(44,1%) пациента с ТЭЛА ($30,0<\text{ИМТ}>40,0$ кг/м²). Средний возраст пациентов с ожирением составил $68,5\pm14,3$ лет, женщин было 63%. Группу сравнения составили 76 (23,8%) пациентов с нормальной массой тела ($\text{ИМТ}<25,0$ кг/м²). Средний возраст лиц с нормальной массой тела был $70,8\pm14,4$ лет, 64% – женщины.

Анализ пациентов с ТЭЛА и летальным исходом ($n=320$) показал, что пациенты с ожирением встречались в ней чаще, чем с нормальной массой тела (44,1% против 23,8%, $p<0,001$). При этом ожирение было ассоциировано с 2-кратным повышением шансов развития ТЭЛА (ОШ 2,5; 95% ДИ:[1,80- 3,55]). Ожирение 1 степени ($30,0<\text{ИМТ}>34,9$ кг/м²) имели 55,3% лиц, 2 степени ($35,0<\text{ИМТ}>39,9$ кг/м²) – 31,2%. Ожирение 3 степени ($\text{ИМТ}>40$ кг/м²) наблюдали у 13,5% пациентов с летальным исходом.

АГ встречалась чаще у лиц с ожирением, чем у лиц с нормальной массой тела (93,6% против 81,6%, $p=0,009$). При этом, АГ ассоциировалась с 3-кратным повышением шансов на развитие ТЭЛА у лиц с ожирением (ОШ 3,3; 95% ДИ:[1,36-8,06]).

Множественное атеросклеротическое поражение аорты с атеросклеротическими бляшками на разных этапах развития выявлено у всех пациентов с ожирением и ТЭЛА (100,0%), и у 96,1% пациентов с нормальной массой тела ($p=0,04$). При анализе морфологической структуры атеросклеротических бляшек аорты выяснилось, что I-III типы бляшек чаще наблюдались у лиц с нормальной массой тела (28,7% против 18,0%, $p=0,04$). Поражение аорты, с атеросклеротическими бляшками IV-VI типов, выявляли чаще у пациентов с ожирением (82,0% против 71,2%, $p=0,04$). Интересно отметить, что у лиц с ожирением наличие атеросклеротических бляшек IV-VI типов были связаны с многократным повышением шансов развития ТЭЛА, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, у которых были обнаружены IV-VI типы бляшек (ОШ 6,2; 95% ДИ:[3,86-9,99]).

По данным проведенного исследования среди лиц с ожирением и ТЭЛА неалкогольная жировая болезнь печени выявлялась чаще, чем у пациентов с нормальной массой тела (25,5% против 9,2%, $p=0,004$). Она оказалась ассоциирована с повышением шансов развития ТЭЛА у лиц с ожирением (ОШ 3,4; 95% ДИ:[1,12-8,02]). СД 2 типа диагностировался закономерно чаще у пациентов с ожирением, чем у пациентов с нормальной массой тела (36,2% против 14,5%, $p<0,001$) и его наличие было связано с повышением шансов развития ТЭЛА в 3 раза (ОШ 3,3; 95% ДИ: [1,62-6,91]).

Тромбоэмболическое поражение ствола и крупных ветвей легочной артерии у лиц с нормальной массой тела наблюдали в 69,7% случаев, у лиц с ожирением – в 60,9% случаев. Тромбоэмболическое поражение ветвей среднего калибра обнаружили в 9,2% наблюдений у пациентов с нормальной массой тела и – в 7,8% с ожирением. Поражение мелких ветвей выявлено у 31,2% лиц с ожирением, и у 21,1% пациентов с нормальной массой тела. Рецидивирующее течение легочной

эмболии зафиксировано у 14,5% лиц с нормальной массой тела и у 12,8% пациентов с ожирением. Однако во всех перечисленных случаях различия не достигали статистически значимых величин.

СД 2 типа страдали 25,9% (n=83) пациентов с ТЭЛА. Группу сравнения для СД составили 74,1% (n=237) пациента с ТЭЛА без СД. Результаты продемонстрировали, что лица с СД были старше, чем пациенты без СД ($71,7 \pm 14,4$ лет и $67,9 \pm 14,3$ лет, $p=0,01$), соответственно. Среди лиц без СД женщин оказалось 54,1%, мужчин – 45,9%. Среди пациентов с СД женщин было больше, чем мужчин (69,0% против 31,0%, $p<0,001$). Кроме того, у женщин, страдающих СД, шанс развития ТЭЛА оказался в 4 раза выше, по сравнению с мужчинами, страдающими СД (ОШ 4,8; 95% ДИ:[2,49-9,26]). Среди пациентов без СД женщин было 54,0%, однако не выявлено связи гендерной принадлежности с повышенным риском развития ТЭЛА.

У лиц с СД 2 типа ожирение встречалось чаще по сравнению с лицами без СД (61,4% против 40,5%, $p=0,001$). В том числе ожирению 1 степени соответствовали 56,7% пациентов с СД и 52,9% без СД, ожирению 2 степени – 32,2% и 29,4%, ожирению 3 степени – 17,7% и 11,1% пациентов, соответственно. Неалкогольную жировую болезнь печени обнаружили только у пациентов, страдающих СД (65,1%).

Атеросклеротическое поражение аорты с множественными бляшками на разных этапах развития выявили во всех случаях с СД, и в 98,7% в случаях отсутствия СД. Атеросклеротические бляшки в аорте I-III типов чаще обнаруживались у лиц без СД (28,5% против 10,1%, $p=0,001$), IV-VI типы бляшек, преобладали у лиц с СД (89,9% против 71,5%, $p<0,001$). Поражение аорты с наличием IV-VI типов бляшек, у пациентов с СД, оказалось связано с повышением шансов развития ТЭЛА в 3 раза, по сравнению с пациентами без СД (ОШ 3,5; 95% ДИ:[1,85-6,78]). Коронарный атеросклероз выявлен как у лиц с СД, так и без СД, однако закономерно чаще встречался у пациентов с СД (91,6% против 78,8%, $p=0,01$). Шансы развития ТЭЛА у лиц с СД и коронарным атеросклерозом оказались выше практически в 3 раза, по сравнению с лицами без СД с коронарным

атеросклерозом (ОШ 2,9; 95% ДИ:[1,26-6,74]). ХСН также чаще наблюдали у лиц с СД (97,6% против 90,1%, $p=0,03$). При этом как среди лиц с СД, и среди пациентов без СД преобладали признаки декомпенсации ХСН (93,8% и 81,9%, соответственно). Однако, именно для пациентов с СД декомпенсация ХСН была связана с 2-кратным повышением шансов на развитие ТЭЛА, по сравнению с пациентами без СД (ОШ 2,3; 95% ДИ:[1,02-5,56]).

Острые воспалительные процессы преобладали у пациентов без СД (36,9% против 24,1%, $p=0,04$). Наиболее часто это были тяжелые вирусные и бактериальные пневмонии, инфекционный эндокардит, пиелонефрит, флегмона и гангрена нижней конечности. Острые воспалительные процессы ассоциировались с повышением шансов развития ТЭЛА у пациентов без СД (ОШ 1,8; 95% ДИ:[1,04-3,26]).

Анализ объема поражения легочных артерий показал, что тромбоэмболическое поражение ствола и крупных ветвей легочной артерии выявили у лиц без СД в 64,4% случаев и у пациентов с СД – в 62,7% случаев. Тромбоэмболия ветвей среднего калибра составила 8,6% у лиц без СД и с СД – у 6,0%. Поражение мелких ветвей наблюдалось у 31,3% пациентов с СД, и у 27,0% пациентов без СД. Рецидивирующее течение зафиксировали у 16,9% с СД и у 12,6% пациентов без СД. Во всех перечисленных случаях различия не достигали статистически значимых величин.

4.6. Сравнительный анализ условий развития тромбоэмболии артерий большого и малого кругов кровообращения и летальным исходом

Проведен сравнительный анализ условий развития тромбоэмболии артерий большого и малого кругов кровообращения ($n=335$) и ТЭЛА ($n=320$).

Полученные результаты показали, что АГ превалировала в группе эмболии артерий большого круга кровообращения (95,8% против 91,6%, $p=0,003$) и была связана с повышением шансов развития эмболии артерий большого круга кровообращения в 2 раза (ОШ 2,1; 95% ДИ:[1,08-4,10]). ИБС также чаще диагностировали у лиц группы эмболии артерий большого круга кровообращения,

по сравнению с группой ТЭЛА (89,6% против 82,2%, $p=0,007$). Постинфарктные рубцовые изменения чаще выявлялись у лиц группы тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения по сравнению с группой ТЭЛА (45,9% против 29,4%, $p<0,001$).

Наличие тромбов в магистральных артериях и в левых отделах сердца чаще выявляли в группе эмболии артерий большого круга кровообращения, по сравнению с группой ТЭЛА (15,5% против 5,9%, $p<0,001$ и (44,2% против 13,4%, $p<0,001$), соответственно). Постоянная форма ФП преобладала в группе эмболии артерий большого круга кровообращения, по сравнению с пациентами группы ТЭЛА (48,1% против 23,8%, $p<0,001$). Кроме того, ФП увеличивала шансы развития эмболии артерий большого круга кровообращения почти в 3 раза (ОШ 2,9; 95% ДИ:[2,12-4,15]).

ХСН чаще диагностировали у пациентов с ТЭЛА (92,2% против 78,5%, $p<0,001$). И она оказалась связана с повышением шансов развития ТЭЛА в 3 раза (ОШ 3,2; 95% ДИ:[1,99-5,24]).

В группе тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения СД 2 типа имели 28,9% пациентов, в группе ТЭЛА – 25,9% пациентов.

Ожирение статистически значимо чаще наблюдали у пациентов группы ТЭЛА, чем у пациентов с эмболией артерий большого круга кровообращения (44,1% против 25,7%, $p<0,001$). Ожирение увеличивало шанс развития ТЭЛА в 2 раза (ОШ 2,2; 95% ДИ:[1,64-3,17]).

Множественное атеросклеротическое поражение аорты с атеросклеротическими бляшками на разных этапах развития обнаружили и в группе тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения, и в группе ТЭЛА (97,0% и 99,1%, соответственно).

Острые массивные воспалительные процессы чаще наблюдали в группе артериальной эмболии большого круга кровообращения, чем в группе ТЭЛА (41,8% против 34,1%, $p=0,03$).

ХОБЛ превалировала в группе ТЭЛА, по сравнению с группой эмболии артерий большого круга кровообращения (32,5% против 22,9%, $p=0,006$).

ХБП 1-5 стадии также верифицировали в обеих группах. У пациентов с эмболиями артерий большого круга кровообращения ХБП составила 33,7%, в группе ТЭЛА – 26,9%.

Закономерно наличие тромботических масс в системе нижней полой вены чаще выявляли в группе ТЭЛА, по сравнению с группой тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения (71,6% против 9,6%, $p<0,001$).

4.7. Сравнительный анализ пациентов с ожирением и с сахарным диабетом 2 типа в случаях тромбоэмболии легочной артерии и летальным/нелетальным исходом

Проведен сравнительный анализ случаев ТЭЛА в группе пациентов с нелетальным исходом ($n=105$) и в группе с летальным исходом ($n=320$).

В группе пациентов с нелетальным исходом ожирением страдали 37,2% ($n=39$) пациентов, в группе с летальным исходом – у 44,1% ($n=141$) пациентов.

Пациенты с ожирением и ТЭЛА и нелетальным исходом оказались моложе, по сравнению с пациентами с ожирением и ТЭЛА с летальным исходом ($59,4\pm15,2$ и $68,5\pm14,3$ лет, $p<0,001$).

Развитие ТЭЛА в остром периоде инфаркта миокарда наблюдалось чаще у пациентов с ожирением и летальным исходом, чем у пациентов с ожирением и нелетальным исходом (31,2% против 2,6%, $p<0,001$), кроме того у пациентов с ожирением сочетание острого инфаркта миокарда и ТЭЛА оказалось связанным с многократным повышением шансов неблагоприятного исхода (ОШ 17,2; 95% ДИ:[2,29-129,59]).

Постинфарктный кардиосклероз также преобладал у пациентов с ожирением и летальным исходом, по сравнению с пациентами с ожирением и нелетальным исходом (31,2% против 15,4%, $p<0,001$). Кроме того, декомпенсация ХСН также чаще выявлялась у пациентов с ожирением и летальным исходом, чем у пациентов с ожирением и нелетальным исходом (85,8% против 46,2%, $p<0,001$). ХСН выступила триггером неблагоприятного исхода у лиц с ожирением и ТЭЛА (ОШ 7,1; 95% ДИ:[3,21-15,51], соответственно).

Тромбы в правых отделах сердца, ставшие источниками ТЭЛА, чаще выявлялись у пациентов с ожирением и летальным исходом, чем у пациентов с ожирением и нелетальным исходом (24,8% против 2,6%, $p=0,001$). Тромбы в левых отделах сердца обнаружены только у пациентов с летальным исходом (12,8%).

Тромбоз вен нижних конечностей наблюдали у 79,5% пациентов с ожирением и нелетальным исходом и у 68,8% пациентов с ожирением и летальным исходом.

ХОБЛ чаще выявлялась у пациентов с ожирением и ТЭЛА и летальным исходом, по сравнению с пациентами с нелетальным исходом (35,5% против 15,4%, $p=0,01$). Сочетание ожирения и ХОБЛ также оказалось ассоциировано с неблагоприятным исходом у лиц с ТЭЛА (ОШ 3,0; 95% ДИ:[1,18-7,07]).

Тромбоэмболическое поражение ствола и крупных ветвей легочной артерии преобладало среди пациентов с ожирением и ТЭЛА и летальным исходом, по сравнению с пациентами с нелетальным исходом (60,9% против 7,7%, $p<0,001$). Поражение ветвей среднего калибра и мелких артерий напротив наблюдали чаще у пациентов с ожирением и нелетальным исходом, чем у лиц с летальным исходом (38,5% против 7,8%, $p<0,001$) и (56,4% против 31,2%, $p=0,004$), соответственно.

СД 2 типа у пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом выявлен в 17,1% ($n=18$) случаев, причем у 22,2% из них целевые значения гликемии не были достигнуты. Потребность в инсулинотерапии имели 27,8% пациентов. СД 2 типа диагностирован у 25,9% ($n=83$) пациентов с ТЭЛА и летальным исходом, из них у 78,3% не были достигнуты целевые показатели гликемии. Потребность в инсулинотерапии имели 21,7% лиц, страдающих СД.

Средний возраст пациентов с СД и ТЭЛА в случаях с нелетальным исходом составил $69,7\pm 15,3$ лет, у пациентов СД и ТЭЛА в случаях с летальным исходом – $71,7\pm 14,3$ лет.

Пациенты, у которых не удалось достигнуть целевых значений гликемии чаще наблюдались в случаях 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]).

Ожирение чаще выявлялось у пациентов с СД и ТЭЛА при летальном исходе, чем у пациентов с СД 2 типа и ТЭЛА в случаях нелетального исхода (100% против 55,6%, $p<0,001$).

ХСН в стадии декомпенсации чаще наблюдалась у пациентов с СД и ТЭЛА в случаях летального исхода, по сравнению с пациентами с СД и ТЭЛА и нелетального исхода (90,2% против 72,2%, $p<0,001$). Сочетание декомпенсации ХСН и СД повышало шансы на летальный исход в 3 раза (ОШ 3,5; 95% ДИ:[0,88-14,12]).

Постоянную форму ФП чаще фиксировали в анамнезе пациентов с СД и ТЭЛА с нелетальным исходом, по сравнению с пациентами с СД и ТЭЛА с летальным исходом (55,6% против 19,6%, $p=0,006$).

Тромбы в правых отделах сердца выявили только у пациентов с СД и ТЭЛА с летальным исходом (17,6%). Тромбы в венах нижних конечностей обнаружили практически в равной степени у пациентов с СД и ТЭЛА с нелетальным исходом и у лиц с СД и ТЭЛА с летальным исходом (72,2% и 74,5%, соответственно).

Тромбоэмболическое поражение ствола и крупных ветвей легочной артерии наблюдали только у лиц с СД и ТЭЛА с летальным исходом (62,7%). Поражение ветвей среднего калибра чаще выявляли у пациентов с СД и ТЭЛА с нелетальным исходом, по сравнению с пациентами с летальным исходом (38,9% против 7,8%, $p=0,004$). Тромбоэмболическое поражение мелких ветвей было обнаружено в 55,6% случаях у пациентов с нелетальным исходом и – у 29,4% пациентов с СД и ТЭЛА с летальным исходом.

4.8. Прогностическая модель развития церебральной и нецеребральной тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения у пациентов с коморбидной патологией

Для оценки вероятности развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения церебральной и нецеребральной локализации с помощью

логистической регрессии была разработана математическая прогностическая модель. При создании формулы учитывались общие данные о пациенте (пол, возраст, масса тела, рост), условия госпитализации (продолжительность постельного режима и госпитализации в целом). Кроме того, использовались клинические данные о нозологических формах заболеваний, по поводу которых пациенты поступили в стационары; данные о наличии и выраженности ХСН; зарегистрированных у пациента ИБС и НРС; данные о хирургическом лечении; метаболических нарушениях, наличие ожирения и СД, уровень гликемии и дислипидемии, уровень АД и частота сердечных сокращений. Также использовались данные о наличии структурных изменений сердца и локализации тромбов в сердце и магистральных артериях по данным аутопсии. На основании перечисленных данных с помощью логистического регрессионного анализа путем пошагового включения предикторов была построена формула для оценки вероятности определения локализации тромбоэмболического поражения.

При анализе таблиц сопряженности факторы, оказывающие влияние на конечную точку (тромбоэмболические осложнения), могут служить предикторами развития этого состояния. Однако в ходе построения уравнений регрессии методом множественной логистической регрессии, часть этих показателей могут не войти в конечную разделяющую функцию ввиду влияния на них других факторов. При построении уравнений регрессии используется множество показателей, которые могут как увеличивать, так и снижать влияние других факторов на конечный результат. При анализе таблиц сопряженности этот эффект нивелируется, так как оценка каждого фактора рассматривается по отдельности. Несмотря на то, что при создании формулы учитывались метаболические нарушения, наличие ожирения и СД, данные показатели не вошли в прогностическую модель, вероятно, это обусловлено тем, что данные патологические процессы имели значение и для развития тромбоэмболического ишемического инсульта, и для тромбоэмболии артерий органов брюшной полости и забрюшинного пространства. В формулу математической прогностической модели вошли следующие показатели: возраст, атеросклеротический стеноз интракраниальных артерий <75% просвета, инфаркт

миокарда, оперативные вмешательства в процессе госпитализации, тромбоз в ушке левого предсердия и в левом желудочке, постоянная форма ФП. Полученные коэффициенты представлены в таблице 9.

Таблица 9 – коэффициенты прогностической математической модели

Предикторы	Коэффициент	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p<0,01	95% ДИ	
					Нижний	Верхний
Возраст	0,032	0,009	11,022	0,001	1,013	1,051
Атеросклеротический стеноз интракраниальных артерий < 75% просвета	- 0,667	0,263	6,432	0,011	0,307	0,859
Инфаркт миокарда	1,600	0,433	13,680	0,0001	2,122	11,568
Оперативные вмешательства в процессе госпитализации	1,109	0,300	13,662	0,0001	1,683	5,454
Тромбоз в ушке ЛП	2,996	0,407	54,080	0,0001	9,004	44,464
Тромбоз в ЛЖ	2,378	0,352	45,753	0,0001	5,413	21,470
Постоянная ФП	0,526	0,260	4,103	0,043	1,017	2,813
Constant	- 16,240	1,820	79,604	0,0001		
Примечание: ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий; ДИ – доверительный интервал.						

Формула для оценки вероятности развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения церебральной и нецеребральной локализации представлена следующим образом:

$$Z = \alpha + \chi^1 \cdot \beta_1 + \chi^2 \cdot \beta_2 + \chi^3 \cdot \beta_3 + \chi^4 \cdot \beta_4 + \chi^5 \cdot \beta_5 + \chi^6 \cdot \beta_6 + \chi^7 \cdot \beta_7$$

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

χ^1 – возраст пациента

χ^2 – атеросклеротический стеноз интракраниальных артерий <75% просвета:

1 – есть; 2 – нет;

χ^3 – инфаркт миокарда: 1 – есть; 2 – нет;

χ^4 – оперативные вмешательства в процессе госпитализации: 1 – есть; 2 – нет;

χ^5 – тромбоз в ушке левого предсердия: 1 – есть; 2 – нет;

χ^6 – тромбоз в левом желудочке: 1 – есть; 2 – нет;

χ^2 – постоянная форма фибрилляции предсердий: 1 – есть; 2 – нет;

Оценка достоверности математической модели проводилась с использованием ROC-анализа (рисунок 11). 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 $P=0,709$.

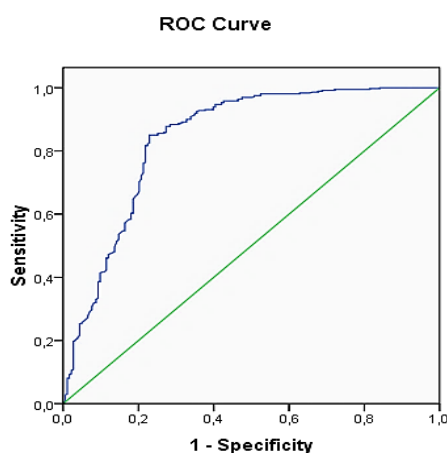


Рисунок 11. Оценка достоверности математической модели

Оценку вероятности развития тромбоза артерий большого круга кровообращения церебральной и нецеребральной определяют следующим образом:

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

где

P – вероятность определения церебральной и нецеребральной 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 церебральной тромбоэмболии у пациента. Значения $P < 0,709$ свидетельствовали о высокой вероятности развития нецеребральной тромбоэмболии у пациента.

Для практического применения полученной формулы приведем клинические примеры.

Пример 1. Больной С. 69 лет. Поступил в экстренном порядке через 14 часов после начала затяжного ангинозного приступа. При поступлении болевой синдром купирован, жалобы на общую слабость, боль в локтевых суставах. При поступлении: состояние средней тяжести, сознание ясное, кожа и слизистые физиологической окраски. АД 110/80, ЧСС 100 в мин, пульс 100 в мин, ЧД 16 в мин, дыхание жёсткое.

Основное заболевание:

1. ИБС. Стенокардия напряжения ФК II. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (стенозы передней нисходящей артерии 30-75%, огибающей артерии 30-75%, 1 ветви тупого края 75%, правой коронарной артерии 50-75%). НК I ФК II (NYHA).

2. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

Операция: Маммарокоронарное (a. mammaria sinistra) шунтирование передней нисходящей артерии. Аортокоронарное шунтирование (v. safena magna sinistra) задней межжелудочковой артерии, диагональной артерии. Миозектомия межжелудочковой перегородки в условиях искусственного кровообращения и антеградной кардиоopleгии раствором «Кустодиол».

Фоновое: Гипертоническая болезнь III стадии, достигнуты целевые значения АД. Дислипидемия. Атеросклероз аорты, сонных артерий (с обеих сторон в ОСА, устье ВСА до 40-45%), бедренных артерий (справа в ОБА 70%, слева в ОБА до 40-45%). Хроническая ишемия головного мозга 2ст. ОНМК в бассейне СМА слева по ишемическому типу, лёгкие когнитивные нарушения, синдром вестибулопатии. Риск 4.

Сопутствующие: Язвенная болезнь ДПК ремиссия. Хронический дуоденит, ремиссия. Хронический колит, ремиссия. Искривление носовой перегородки. Хроническая нейросенсорная тугоухость.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание:

1. Постинфарктный кардиосклероз в задней стенке левого желудочка. Атеросклероз коронарных артерий 5 тип (стенозы передней нисходящей артерии 30-75%, огибающей артерии 30-75%, 1 ветви тупого края 75%, правой коронарной артерии 50-75%). НК I ФК II (NYHA).

2. Гипертрофическая кардиомиопатия ассиметричная форма, динамическая обструкция в выводном тракте левого желудочка.

Операция: Маммарокоронарное (a. mammaria sinistra) шунтирование передней нисходящей артерии. Аортокоронарное шунтирование (v. safena magna sinistra) задней межжелудочковой артерии, диагональной артерии. Миоэктомия межжелудочковой перегородки в условиях искусственного кровообращения и антеградной кардиopleгии раствором «Кустодиол».

Фоновое: Гипертоническая болезнь 3ст., III стадия, риск 4.

Осложнения послеоперационного периода: Эмболические инфаркты головного мозга. Отёк головного мозга с вклинением мозжечка в большое затылочной отверстие. Острая почечная недостаточность. Внутрибольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония. Дыхательная недостаточность. Отёк лёгких.

Сопутствующие: Атеросклероз аорты 5-6 тип, распространённость 75%. Атеросклероз сонных артерий (распространённость 40%) с пристеночным тромбозом. Киста в белом веществе левого полушария головного мозга в исходе инфаркта.

Для данного клинического примера проведен расчет вероятности развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения церебральной и нецеребральной локализации. Показатели, учитываемые при расчёте, вероятности развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения церебральной и нецеребральной локализации представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели больного С., учитываемые при расчёте

Показатель	Значение
Возраст	69
Атеросклеротический стеноз интракраниальных артерий <75% просвета	есть (1)
Инфаркт миокарда	нет (2)
Оперативные вмешательства в госпитализацию	есть (1)
Тромбоз в ушке ЛП	нет (2)
Тромбоз в ЛЖ	нет (2)
Постоянная ФП	нет (2)
Примечание: ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий.	

Для больного С. проведём расчёты с использованием созданной модели. Определяем значение функции Z:

$$Z = a + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5 + \beta_6 * X_6 + \beta_7 * X_7$$

Затем, подставляя значения в формулу, получаем:

$$Z = (-16,240) + 69 * 0,032 + 1 * (-0,667) + 2 * 1,600 + 1 * 1,109 + 2 * 2,996 + 2 * 2,378 + 2 * 0,526 = 1,376$$

Теперь подставляем значение функции Z = 1,376 в формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{(-z)}} = \frac{1}{1 + e^{(-1,376)}} = \frac{1}{1 + 2,7183^{(-1,376)}} = 0,798;$$

По результатам модели значение P = 0,798 и > 0,709, следовательно, у больного С. была высокая вероятность развития тромбоэмболического ишемического инфаркта мозга.

Пример 2. Больная М., 85 года, госпитализирована в порядке СМП с диагнозом: стенокардия напряжения ФК II. СССУ I типа. Эквиваленты МЭС. ХСН IIБ. NYHA III. Жалобы: головокружения, слабость, редкий пульс. Объективно: состояние средней тяжести. Дыхание везикулярное, хрипы влажные мелкопузырчатые. АД 130/80, ЧСС 40 в мин., пульс 40 уд в мин.

На основании обследования диагностировано основное заболевание:

Основное заболевание:

ИБС: Острый коронарный синдром. Синдром слабости синусового узла 2 типа (медикаментозно обусловленный). Эквиваленты синдрома Морганьи-Эдамса-Стокса. Персистирующая форма фибрилляции предсердий. Персистирующая форма внутрисердечной тахикардии, тахисистолический вариант.

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадия. Достигнутые целевые значения АД. Недостаточность митрального клапана 2ст. Недостаточность трикуспидального клапана 3ст. Риск 4.

Осложнения: ХСН IIБ, ФК III.

Сопутствующие: Атеросклероз аорты. Амавроз слева.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз коронарных артерий 5 тип: стеноз ПКА 64%, ДА 50%. Синдром слабости синусового узла 2 типа (медикаментозно обусловленный). Эквиваленты синдрома Морганьи-Эдамса-Стокса. Персистирующая форма фибрилляции предсердий. Персистирующая форма внутрисердечной тахикардии, тахисистолический вариант (по клиническим данным).

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадия.

Осложнения основного заболевания: НК 2А: застойное венозное полнокровие лёгких. Тромбоз ушка левого предсердия. Эмболический инфаркт селезёнки. Фибрилляция желудочков: пустые полости желудочков, острое общее венозное полнокровие.

Сопутствующие: Дегенеративно-дистрофический кальциноз аортального и митрального клапанов. Недостаточность аортального клапана 1ст. (по данным ЭхоКГ). Узловой зоб. Атеросклероз аорты. ЖКБ: хронический калькулёзный холецистит. Хронический бронхит, вне обострения. Эмфизема лёгких. Пневмофиброз. Хронический пиелонефрит, вне обострения. Кисты почек.

Для данного клинического примера проведен расчет вероятности развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения церебральной и

нецеребральной локализации. Показатели, учитываемые при расчёте, представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Показатели больной М., учитываемые при расчёте:

Показатель	Значение
Возраст	85
Атеросклеротический стеноз интракраниальных артерий <75% просвета	есть (1)
Инфаркт миокарда	нет (2)
Оперативные вмешательства в госпитализацию	нет (2)
Тромбоз в ушке ЛП	есть (1)
Тромбоз в ЛЖ	нет (2)
Постоянная ФП	есть (1)
Примечание: ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий.	

Проведём расчёты для больной М. с использованием созданной модели. Определяем значение функции Z:

$$Z = a + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5 + \beta_6 * X_6 + \beta_7 * X_7.$$

Затем, подставляя значения в формулу, получаем:

$$Z = (-16,240) + 85 * 0,032 + 1 * (-0,667) + 2 * 1,600 + 2 * 1,109 + 1 * 2,996 + 2 * 2,378 + 1 * 0,526 = - 0,5326$$

Теперь подставляем значение функции Z = - 0,5326 в формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{(-z)}} = \frac{1}{1 + e^{-(-0,5326)}} = \frac{1}{1 + 2,7183^{-(-0,5326)}} = 0,369$$

По результатам модели значение $P = 0,369$, $< 0,709$. Следовательно, больная М. имела высокую вероятность развития нецеребральной тромбоэмболии.

Формула предлагается к использованию в клинической практике для оценки вероятности развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения церебральной и нецеребральной локализации у госпитализированных пациентов.

Она может помочь в диагностике при стертой клинической картине, для определения объёма профилактических мероприятий. Преимуществом ее, по сравнению с известной шкалой CHA₂DS₂-VASc, является возможность использования не только у лиц с ФП, но и у пациентов с синусовым ритмом. Следует подчеркнуть, что все вошедшие в формулу показатели можно определить в общетерапевтических, общехирургических стационарах. Для практического врача в этом случае важны несколько позиций: 1) возможность определить приоритетность диагностических мероприятий в случаях неясного диагноза, когда возникшие клинические симптомы можно расценить как проявления нескольких различных по патогенезу заболеваний, т.е. сократить время до установления диагноза и начала лечения; 2) целенаправленно применять дорогостоящие методы исследования (КТ, в том числе с контрастированием сосудов; МРТ, в том числе с контрастированием сосудов), сократив расходы на их использование; 3) снизить лучевую нагрузку и нагрузку контрастом на пациента. Наличие высокого риска развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения, согласно проведённым расчётам с применением выведенной формулы, даёт основания для назначения пациенту известных профилактических мероприятий.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Тромбоэмболии артерий большого и малого кругов кровообращения относятся к острым и жизнеугрожающим состояниям. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении сердечно-сосудистой патологии, тромбоэмболия остается вызовом врачей-клиницистам, внося вклад в заболеваемость и смертность пациентов с коморбидной патологией.

В настоящее время крайне сложно дифференцировать острое тромботическое и эмболическое событие в артериях большого круга кровообращения. В связи с этим, создание алгоритмов диагностики способно существенно оптимизировать тактику врача в отношении профилактики

тромбоэмболических событий и методов лечения. Согласно данным, полученным в результате проведенного исследования, оба процесса характерны для людей с коморбидными состояниями. Эмболия и множественные тромбозы в различных сосудистых регионах могут сосуществовать у одного пациента. Было обнаружено, что в 62,0% случаев тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения сопровождались множественными тромбозами различных локализаций. В связи с этим есть основания полагать, что своевременный скрининг тромбоза камер сердца и магистральный артерий может оказаться важным составляющим благоприятного прогноза для пациента. В целом, результаты проведенного исследования показывают, что эмболия артерий большого круга кровообращения является мультифакториальным заболеванием, которое чаще всего включает в себя два или более факторов риска. У пациентов подверженных тромбоэмболии преобладание хронических заболеваний, коморбидных состояний, в генезе которых преобладают заболевания, отличающиеся системностью поражения – сердечно-сосудистая патология, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет, все это обуславливает сложность профилактики, диагностики, лечения тромбоэмболии. В настоящее время значительно варьируются эпидемиологические данные о распространенности коморбидности, увеличиваясь с возрастом. Развитие тромбоэмболии в условиях коморбидности представляет серьезную проблему для клиницистов, поскольку у пациента с коморбидным состоянием необходимо конкретизировать степень функциональных нарушений всех выявленных нозологических форм, что в ряде случаев крайне затруднительно, так как влияние коморбидной патологии на клинические проявления и диагностику многогранны и индивидуальны. Очевидно, что диагностика и лечебная тактика, учитывающая особенности тромбоэмболии в условиях коморбидности позволит более эффективно лечить пациентов.

В настоящее время накоплено достаточно фактических данных, свидетельствующих о том, что кардиогенная тромбоэмболия большого круга кровообращения наиболее типична для людей с ФП [62, 78, 90, 140, 171, 174, 226]. Применение антикоагулянтной терапии до госпитализации было зафиксировано у 44,7% пациентов с ФП, при этом из них Варфарин принимали 77,5%, Ривароксабан

– 10,0%, Дабигатран – 12,5% лиц. Для 14,5% пациентов не удалось получить сведений о применении антикоагулянтной терапии, в связи с длительностью госпитализации менее 1 суток и скорым летальным исходом. В 40,8% случаев в медицинской документации данные о приеме антикоагулянтной терапии и/или о длительности течения ФП отсутствовали. Возможно, это связано со сложностями сбора анамнеза у пациентов с тяжелым состоянием. Важно отметить, что средний уровень МНО у лиц с ФП на момент поступления был $1,3 \pm 0,6$, из них достижение целевого уровня МНО (2,0-3,0) имели только 3,9% пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющейся проблеме контроля антикоагулянтной терапии у лиц с ФП. В настоящее время существует ряд причин неадекватного применения антикоагулянтной терапии, в первую очередь это риск возникновения кровотечений, необходимость постоянного лабораторного контроля, регулирование дозы препарата, низкая приверженность пациентов к постоянному приему лекарственных препаратов. В тоже время оптимальное лекарственное воздействие на систему гемостаза представляет собой реальный путь снижения тромбоэмболических осложнений в клинической практике.

В нашем исследовании кардиогенная эмболия артерий большого круга кровообращения составила в целом 58,2% наблюдений. При этом важно отметить, что кардиогенная эмболия чаще развивалась на фоне синусового ритма, по сравнению с ФП (55,4% против 44,6%, $p=0,04$). 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% ($n=3$). И у 1 (0,5%) пациента злокачественное новообразование, в данном случае 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.

Представляет интерес, что среди всех случаев тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения развитие тромбоэмболии органов брюшной полости и забрюшинного пространства из камер сердца регистрировали чаще, чем церебральной (90,7% против 44,0%, $p < 0,001$). При этом у лиц с нецеребральной эмболией чаще выявлялись острый инфаркт миокарда различной локализации и объема, по сравнению с церебральной эмболией (53,3% против 24,6%, $p < 0,001$), ПИКС и постинфарктные аневризмы различной локализации и объема (57,0% против 40,8%, $p = 0,007$; 29,9% против 12,3%, $p < 0,001$, соответственно), тромбоз ушка левого предсердия (40,2% против 23,9%, $p = 0,01$) и оперативные вмешательства в период госпитализации (41,1% против 23,2%, $p = 0,001$, соответственно). Известно, что данные органические кардиальные патологии способствуют нарушению линейного движения крови с его замедлением или турбулентным течением. Кроме того, вероятно, кардиогенная локализация тромбоза определяется калибром артерии и углом ее отхождения. Преимущественно тромбоэмболия происходит в тех артериях, которые имеют значительный калибр, и ось которых образует с расположенными выше отрезками тупой угол, являясь как бы непосредственным его продолжением. При этом, направление движения тромбоза, его локализация и последствия тромбоэмболии связаны с общим кровенаполнением органа-мишени, а также размер, вес и структура тромбоза или его фрагментов.

Артерио-артериальная тромбоэмболия большого круга кровообращения в целом составила 41,8% наблюдений. При этом у 65,7% пациентов артерио-артериальная тромбоэмболия развивалась на фоне ФП, и только в 34,3% на фоне

синусового ритма ($p < 0,001$). Предположительно, ФП активизирует сложные тромбоэмболические механизмы, включающие в себя взаимодействие факторов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, нестабильностью атеросклеротической бляшки и застоем крови не только в камерах сердца, но и в магистральных артериях. Известно, что для ФП характерен турбулентный ток крови в полостях сердца. Вероятно, значительные колебания гемодинамических волн, возникающие ввиду разного кровенаполнения в течение сердечных циклов у пациентов, страдающих ФП, вносят дополнительный вклад в нарушения ауторегуляции тонуса магистральных артерий с дестабилизацией и изъязвлением поверхности атеросклеротических бляшек в этих артериях [100, 155, 250, 329]. В настоящее время у пациентов, имеющих ФП в стратегии терапии главенствующую роль отводят антикоагулянтам. Убедительно доказано, что адекватная антикоагулянтная терапия существенно снижает риск развития тромбоэмболических осложнений [237, 276, 281]. Однако, важно подчеркнуть необходимость активного профилактического контроля атеросклеротического процесса и коррекции нарушений липидного обмена, у пациентов с ФП, с достижением рекомендованных целевых значений липопротеидов низкой плотности. Интенсификация мер, направленных на стабилизацию атеросклеротических бляшек, вероятно, поможет предотвратить или уменьшить частоту артерио-артериальных эмболий [199, 244, 249]. В настоящее время для формирования унифицированных рекомендаций по применению гиполипидемической терапии у пациентов с ФП, в профилактике тромбоэмболических осложнений необходимо углубить представления, доказывающие их эффективность. Так, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца по профилактике инсульта, а также рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий Европейского общества кардиологов гиполипидемическую терапию пациентам с ФП следует назначать в соответствии с оценкой общего сердечно-сосудистого риска [38, 82, 140].

Несмотря на то, что одним из наиболее важных предикторов развития артериальной эмболии большого круга кровообращения является ФП, в нашем исследовании в 46,6% случаев эмболические осложнения артерий большого круга

кровообращения развивались у лиц с синусовым ритмом, в том числе и множественные эмболии с поражением различных сосудистых регионов. Результаты показали, что пациенты с синусовым ритмом были существенно моложе пациентов с ФП ($62,6 \pm 16,2$ лет и $70,1 \pm 12,4$, $p=0,002$). И, у лиц с синусовым ритмом и эмболическим ишемическим инсультом инфекционный эндокардит и злокачественные новообразования встречались чаще ($21,5\%$, $p=0,005$, и $12,9\%$, $p=0,02$, соответственно). У пациентов с синусовым ритмом и нецеребральной эмболией инфекционный эндокардит встречался чаще, чем у лиц с ФП ($23,8\%$ против $6,8\%$, $p=0,03$).

С позиции регионарного поражения эмболическим процессом артерий большого круга кровообращения необходимо отметить, что на долю церебральной эмболии пришлось $68,1\%$ всех случаев эмболии артерий большого круга кровообращения, что неоспоримо свидетельствует о ее ведущей позиции в качестве органа мишени эмболических событий.

Важно подчеркнуть, что у $56,0\%$ лиц с летальным исходом в группе эмболического ишемического инсульта была обнаружена артерио-артериальная тромбоэмболия. В диагностике и лечении цереброваскулярных заболеваний тромбоэмболия из интракраниальных артерий является одним из наиболее сложных вопросов. Согласно полученным данным, артерио-артериальная церебральная тромбоэмболия характеризовалась большей частотой у лиц с ожирением, по сравнению с пациентами нормальной массы тела. С сердечно-сосудистой точки зрения, ожирение связано с многочисленными гемодинамическими изменениями, что вероятно связано с некоторыми традиционными факторами риска, включая артериальную гипертензию, СД и дислипидемию, которые устанавливают патологическую связь ожирения и атеросклеротическим поражением сосудистой стенки. Интересно отметить, что у лиц с атеросклерозом интракраниальных артерий степень стеноза от 30% до 50% , как источник эмболии, ассоциировалась со случаями эмболического ишемического инсульта, а более 75% со случаями неэмболического ишемического инсульта. По данным различных исследований атеросклероз интракраниальных артерий связан

с различными механизмами развития инфаркта мозга, в том числе артерио-артериальная эмболия составляет около 50%, окклюзия в месте стеноза – 25%, гипоперфузия – 10% и смешанный механизм около 16% случаев [307]. В основе патогенетического механизма артериальной атеротромбоэмболии лежит разрыв атеросклеротической бляшки. В физиологических условиях тромбоциты циркулируют в сосудах без значимого взаимодействия с сосудистой стенкой. Эндотелий препятствует активации и адгезии тромбоцитов путем высвобождения вазоактивных веществ, таких как оксид азота и простациклин. Нарушение целостности эндотелия, приводит к тромбогенной активации субэндотелия, который в основном состоит из коллагена и протеогликанов, а также не коллагеновых белков адгезии таких как фибронектин и ламинин. Производимый эндотелием фактор Виллебранда связывается с открытым субэндотелиальным коллагеном и обеспечивает усиление тромбогенного потенциала тромбоцитов. Кроме того, в атеросклеротической бляшке накапливается множество активных молекул, которые взаимодействуют с тромбоцитами, такие как фибрин, фибронектин, окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), лизофосфатные кислоты и тканевый фактор [112, 177, 242]. В отличие от атеросклероза экстракраниальных артерий, таких как коронарные артерии и аорта, существует относительная нехватка знаний гистопатологии интракраниального атеросклероза, тем не менее не вызывает сомнений влияние эндотелиальное напряжение сдвига, АД, пульсового давления и скорости распространения пульсовой волны на повышение жесткости стенки артерий и атерогенез [11, 109]. Согласно современным представлениям, атеросклеротические бляшки преимущественно формируются в зоне бифуркации или изгиба артерии, где больше выражены напряжение сдвига, сопротивление, возникающее между током крови и эндотелием сосудистой стенки [69]. Предположительно, высокое напряжение сдвига способствует формированию прочной фиброзной капсулы бляшки. Однако, при низком напряжении сдвига, что характерно для сосуда, пораженного атеросклерозом, за счет активации металлопротеиназ фиброзная покрывка истончается, что приводит к формированию тромба на ее поверхности

[6, 299]. Низкие значения напряжения сдвига и вибрация, возникающая в артериальной стенке, могут вызвать повреждение стенки сосуда [48]. Кроме того, в месте стеноза ламинарный поток крови становится турбулентным, при этом, увеличивается скорость кровотока, создавая условия для дестабилизации атеросклеротической бляшки с отрывом эмболов с ее поверхности [45, 101, 293]. Для интракраниального атеросклероза, это могло определить вероятность будущей эмболии, даже при степени стеноза <50% просвета артерии. В настоящее время нет точных данных о связи артерио-артериальной эмболии со степенью стеноза. Так, в исследовании E. López-Cancio и соавт. (2014 г.) среди всех случаев ишемического инсульта, связанных со стенозом интракраниальных артерий менее 70%, на долю артерио-артериальной эмболии пришлось 47,3%; при стенозе более 70% просвета – 54,8% эмболии [209]. В исследовании Kim J.S. и соавт. (2012 г.), было обнаружено, что, интракраниальный атеросклероз чаще ассоциировался с артерио-артериальной эмболией, источниками которой выступили дистальная часть внутренней сонной артерии (70%), средняя мозговая артерия (51%), дистальная позвоночная артерия (53%), передняя мозговая артерия (39%), задняя мозговая артерия (37%) и базилярная артерия (17%) [183]. В проведенном нами исследовании среди лиц с артерио-артериальной церебральной эмболией в качестве источников преобладали средние мозговые артерии – 47,4%. Эмболию из базилярного бассейна обнаружили в 27,3%, из внутренних сонных артерий – в 10,2%, из аорты – в 11,5%, из задних мозговых артерий – в 2,9%, позвоночных артерий – 0,7% случаев. Локализация очага поражения зависит от диаметра пораженного тромбоэмболией сосуда, чем больше диаметр сосуда, тем больше его вклад в кровоснабжение и степень ишемии, созданной полной или неполной обтурации. Согласно нашим данным, ведущими источниками крупных эмболов были базилярный бассейн и средние мозговые артерии, и, соответственно очаг поражения был массивным с вовлечением в патологический процесс кортикальной поверхности и подлежащего белого и серого вещества головного мозга. В нашем исследовании клиника церебральной эмболии, согласно анализу данных историй

болезни, соответствовала очаговой неврологической симптоматике, специфичной для поражения отдельных зон головного мозга.

За исследуемый период времени нецеребральная тромбоэмболия составила 31,9% всех зарегистрированных случаев тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения. В исследовании зарегистрированы тромбоэмболии артерий почек (38,2%), селезенки (32,4%) и тонкой кишки (29,4%). Представляет интерес выявленные особенности распределения источников эмболии артерий органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Оказалось, что в 90,7% случаев источниками тромбоэмболических масс для эмболии артерий органов брюшной полости и забрюшинного пространства были левые отделы сердца. Важно отметить, что в настоящее время нет унифицированных прижизненных диагностических критериев тромбоэмболии артерий этих локализаций. Клиническая картина зарегистрированных в исследовании случаев нецеребральной тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения в большинстве случаев носила «стёртый», неспецифический характер. Клинические проявления удалось зарегистрировать только для эмболии артерий почек и тонкой кишки. Эмболический инфаркт селезёнки во всех случаях удалось верифицировать только при проведении патологоанатомического исследования. Важно отметить, что в большинстве случаев (65,4%) нецеребральная эмболия большого круга кровообращения развивалась в остром периоде ишемического инсульта, и распознавание данных осложнений представляло серьезные трудности. При этом, за весь исследуемый период времени (2008-2016 гг.) не было отмечено положительной динамики в диагностическом процессе в отношении нецеребральной тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения, что могло бы повлиять на подходы к лечению. В проведенном исследовании не удалось зафиксировать тромбоэмболии в артерии верхних и нижних конечностях. Вероятно, это обусловлено острым началом заболевания, быстрым развитием клинической картины, что позволяет врачу безотлагательно применить комплекс диагностических и лечебных мер и предотвратить неблагоприятный исход.

Существуют различные мнения в отношении таких факторов риска развития тромбоэмболии, как возрастная категория и гендерная принадлежность [4, 56, 73, 151, 230, 247]. Возможно, это обусловлено различным вкладом отдельных факторов в развитие эмболии в разных возрастных группах у мужчин и женщин. Гендерная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями является результатом сложного взаимодействия генетических, гормональных и экологических факторов, которые обеспечивают профиль индивидуального риска и фенотипическую картину заболевания [125, 130]. По данным демографической статистики, население Томской области Российской Федерации характеризуется диспропорцией по полу и возрасту, в соответствии с различиями в уровнях рождаемости и смертности мужчин и женщин [21, 23, 26]. Следует отметить, что, согласно данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации для женщин характерна большая продолжительность жизни и некоторый рост этой группы населения в динамике [14]. В проведенном нами исследовании в отношении эмболии артерий большого круга кровообращения в целом гендерные различия не были получены. Однако, были выявлены гендерные различия в источниках церебральной тромбоэмболии. Так, артерио-артериальную эмболию чаще наблюдали у женщин (59,2% против 40,8%, соответственно, $p=0,03$), а кардиоцеребральную эмболию чаще выявляли у мужчин (55,1% против 44,9%, $p=0,03$), соответственно. Предположительно, эти отличия обусловлены выявленными патологическими состояниями у мужчин и женщин. Согласно полученным результатам у женщин чаще выявляли ожирение, СД 2 типа, постоянную форму ФП и ХСН. У мужчин чаще наблюдали ПИКС и аневризму левого желудочка. Кроме того, у женщин ожирение повышало шансы развития эмболического ишемического инсульта в 3 раза, по сравнению с мужчинами (ОШ 3,2; 95% ДИ:[1,39-7,15]). Наши результаты согласуются с исследованиями других авторов, в частности Yu С., и соавтр. (2015 г.) обнаружили связь между ожирением и ишемическим инсультом у женщин, по сравнению с мужчинами [325]. В исследовании Zahn К. и др. (2018 г.) ожирение было независимым фактором риска ишемического инсульта у женщин, по сравнению с мужчинами [328]. В настоящее

время широко изучаются патофизиологические процессы в сердечно-сосудистой патологии у мужчин и женщин. В исследовании J. Lew, M. Sanghavi, и др. (2017 г.) были множественные различия кардиометаболических биомаркеров, в частности у женщин были выявлены повышенные уровни D-димера, С-реактивного белка, натрийуретического пептида, лептина по сравнению с мужчинами [201]. В исследовании Avgil M. Tsadok, и др., включающем в себя 83 513 человек было установлено, что среди пожилых пациентов с ФП риск инсульта был выше у женщин, по сравнению с мужчинами [304]. Однако, в крупном исследовании, включающем в себя 188 стран мира, не выявлено гендерных различий в отношении развития ишемического инсульта. Тем не менее, авторы подчеркивают, что женщины чаще страдают АГ и ФП [73]. Важно подчеркнуть, что перечисленные исследования включали в себя пациентов с ишемическим инсультом и нелетальным исходом, и в результатах нет указания на эмболический генез поражения головного мозга. Имеющиеся противоречия, указывают на необходимость дальнейшего изучения этих вопросов, для формирования дифференцированного подхода к первичной и вторичной профилактике эмболического ишемического инсульта у женщин и мужчин.

В различных популяционных исследованиях проводились попытки определить гендерную принадлежность как самостоятельный фактор риска ТЭЛА, однако результаты этих исследований также достаточно противоречивы [110, 114, 261]. Тем не менее, эксперты признают важную прогностическую роль шкалы PESI, которая включает в себя мужской пол [142]. Результаты нашего исследования с ТЭЛА и летальным исходом показали, что у женщин ТЭЛА развивалась чаще, чем у мужчин (58,0% против 42,0%, $p < 0,001$). При этом, выяснилось, что женщины, при сопоставимом объеме поражения легочных артерий, чаще страдали коморбидной патологией, в том числе АГ, ИБС, ФП, ХСН, ожирением, СД 2 типа, анемией, ХБП, злокачественными новообразованиями. Также, было обнаружено, что у женщин при сопоставимом объеме поражения легочных артерий тромбоэмболами чаще наблюдался синдром гипотонии, по сравнению с мужчинами (56,0% против 44,0%, $p = 0,007$). Важно отметить, что сравнительный

анализ клинических данных мужчин и женщин с синдромом гипотонии показал статистически значимое отличие между ними, только в отношении возраста, так женщины оказались старше, чем мужчины ($75,3 \pm 14,3$ лет и $65,9 \pm 14,3$ лет, $p < 0,001$). Кроме того, существенное значение имеет тот факт, что в группе ТЭЛА у женщин, страдающих СД, шанс развития ТЭЛА был выше в 4 раза, по сравнению с мужчинами, имеющими СД (ОШ 4,8; 95% ДИ: [2,49-9,26]). По данным различных авторов, у женщин, по сравнению с мужчинами, это обусловлено преобладанием ряда параметров, таких как более высокие показатели массы тела, гиперкоагуляция и повышенная вязкость крови, эндотелиальная дисфункция, период постменопаузы [61, 149, 178, 207, 258, 261]. С другой стороны, имеются данные, что для женщин, страдающих СД, характерны более высокие уровни конечных продуктов гликирования, которые имеют пагубное влияние на эндотелий, что связано с повышенной экспрессией или активацией рецепторов эстрогена [126, 201, 230].

В настоящее время специфические механизмы развития и факторы риска эмболического ишемического инсульта недостаточно дифференцированы. В проведенном исследовании производилась оценка в соответствии с известными факторами, представленными в клинических рекомендациях по ишемическому инсульту [89, 127, 140, 219, 255]. В целом, большинство пациентов с эмболическим ишемическим инсультом имели одновременно несколько потенциальных факторов риска эмболических осложнений. Так, у пациентов с ФП статистически значимо чаще наблюдались коронарный атеросклероз (97,8% против 77,4%, $p < 0,001$), АГ (99,3% против 92,5%, $p = 0,009$), дилатация левого желудочка (25,8% против 14,1%, $p = 0,03$), ХСН (91,1% против 58,1%, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами с синусовым ритмом сердца. В многочисленных исследованиях убедительно доказана связь между АГ, ФП, постинфарктными рубцовыми изменениями миокарда, ХСН и ишемическим инсультом [52, 55, 64, 232]. Так, ФП увеличивает риск развития кардиоэмболического инсульта в 5 раз [64]. Риск развития кардиоэмболического инсульта у пациентов с ХСН, как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса в 2 раза выше, чем в общей популяции [52, 78]. АГ связывают с 4-кратным риском кардиоэмболического инсульта [7, 64]. В крупном

популяционном исследовании Sundboll J., Horvath-Puho E., и др. продемонстрировали, что постинфарктные рубцовые изменения миокарда в 3 раза повышают риск развития ишемического инсульта, в том числе кардиоэмболического [289]. Известно, что до 90% случаев артериальные тромбозы и эмболии большого круга кровообращения связывают с заболеваниями сердца, сопровождающиеся нарушением сократительной функции (острый инфаркт миокарда, постинфарктная аневризма, кардиопатии) [64]. В проведенном нами исследовании острый инфаркт миокарда и постинфарктные рубцовые изменения повышали шансы на развитие нецеребральной эмболии артерий большого круга кровообращения в 2 раза (ОШ 2,1; 95% ДИ:[1,62-2,89] и ОШ 2,2; 95% ДИ:[1,26-3,94], соответственно), а наличие постинфарктной аневризмы увеличивало шанс развития нецеребральной эмболии в 2,5 раза (ОШ 2,5; 95% ДИ:[1,66-3,97]). ХСН верифицировали у 78,5% пациентов, причем у 94,0% из них имело место стадия декомпенсации. Установлена взаимосвязь между признаками декомпенсации ХСН и развитием тромбоэмболических осложнений. Так, ХСН 2А стадии значимо чаще диагностировали у лиц с церебральной эмболией (75,7% против 40,3%, $p=0,01$), ее наличие повышало шансы на развитие церебральной тромбоэмболии в 1,8 раза (ОШ 1,8; 95% ДИ:[1, 31-3,01]). Наличие ХСН 2Б и 3 стадии чаще выявляли у лиц с нецеребральной эмболией (37,1% против 13,0%, $p<0,001$; 18,4% против 5,1%, $p=0,001$, соответственно). При этом, ХСН 2Б стадии повышала шансы на развитие нецеребральной тромбоэмболии в 3,9 раза (ОШ 3,9; 95% ДИ:[2,13-7,36], соответственно). Таким образом, ХСН 2 стадии вносит вклад в развитие как церебральной, так и нецеребральной эмболии. Вероятно, существует несколько патофизиологических механизмов, обуславливающих связь ХСН и эмболического инсульта. С одной стороны, АГ и ФП способны составлять основу причинно-следственной связи ХСН и церебральной тромбоэмболии. С другой стороны, снижение фракции выброса левого желудочка, которое способно провоцировать увеличение вязкости крови, развитие эндотелиальной дисфункции, гипоксии, активации симпатической нервной системы и застой крови в малом круге кровообращения. Кроме того, обезвоживание, связанное с диуретической терапией

может способствовать гемоконцентрации и гиперкоагуляции [52, 122, 140]. В представленном исследовании артериальная гипертензия выявлена у 96,0% пациентов с церебральной тромбоэмболией. Есть основания полагать, что адекватный контроль АГ с достижением целевых значений артериального давления, может существенным образом уменьшить частоту эмболического ишемического инсульта. Патофизиологическая связь ишемического инсульта и артериальной гипертензии основана на различных механизмах, среди которых нарушения нервной регуляции сосудистого тонуса, изменения морфологии сосудов с нарушениями формы и конфигурации сосудов, изменения гемореологических показателей крови, с увеличением ее вязкости и снижением скорости кровотока [49, 195].

Представляет интерес связь анемии с эмболическим ишемическим инсультом. По полученным данным анемия была связана с 2-кратным увеличением шансов его развития (ОШ 2,0; 95% ДИ:[1,06-3,81]). При этом, у 52,0% пациентов имела место острая постгеморрагическая анемия в результате кровопотери из различных отделов ЖКТ на фоне острых эрозий и язв желудка, и у 48,0% – хроническая форма. В настоящее время нет однозначного мнения, в отношении роли анемии как фактора риска развития инсульта. Однако, анемию рассматривают как предиктор неблагоприятного исхода, развившегося ишемического инсульта, в связи с усилением гипоксии и увеличением повреждения тканей мозга в зонах сниженной перфузии на фоне низких уровней гемоглобина [74, 98, 173, 191, 202, 280, 304, 316]. Кроме того, по данным различных авторов не только хроническая анемия, но и острая может быть связана с развитием ишемического инсульта [53, 128, 189, 303].

Анализ пациентов с нецеребральной эмболией показал, что также, как и для пациентов с эмболическим ишемическим инсультом, сердечно-сосудистая патология имела важное значение в развитии эмболии артерий органов брюшной полости и забрюшинного пространства, в том острый инфаркт миокарда, постинфарктные рубцовые изменения и ХСН. Кроме того, была выявлена связь нецеребральной тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения и ХОБЛ.

Интересно отметить, что согласно результатам нашего исследования, шанс развития нецеребральной эмболии большого круга кровообращения был в 3 раза выше при сопутствующей ХОБЛ, чем церебральной эмболии. Возможно, это объясняется тем, что ХОБЛ связан с хронической гипоксией, эритроцитозом и протромботическим состоянием [92, 110, 113, 145, 200, 282, 308].

По мнению многих авторов, ожирение оказывает негативное влияние на ряд жизненных процессов организме, вызывая искажения и повреждения разных структур, снижая качество жизни и сокращая ее продолжительность [108, 188]. В различных исследованиях показано, что жировая ткань является важным источником цитокинов, которые, создают и поддерживают окислительный стресс и неспецифическое воспаление, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистой жесткости, и атеросклеротическому процессу [54, 161]. Результаты проведенного исследования показали, что пациенты с ожирением и эмболическим ишемическим инсультом были моложе пациентов с нормальной массой тела (соответственно $65,4 \pm 13,3$ и $69,8 \pm 13,4$ лет, $p=0,04$), что вероятно, является косвенным доказательством негативного влияния ожирения на прогноз у этих пациентов.

Кроме того, нами было установлено, что у лиц с ожирением артерио-артериальная церебральная тромбоэмболия, связанная с атеросклеротическим повреждением этих сосудов, развивалась чаще, чем у пациентов с нормальной массой тела (42,3% против 27,4%, $p=0,04$). При этом, у лиц с ожирением эмболия развивалась чаще при стенозе церебральных сосудов от 30% до 50% просвета, а у лиц с нормальной массой тела – от 50% до 75% просвета (50,0% против 9,1%, $p=0,005$; 86,4% против 50,0%, $p=0,01$, соответственно). Однако, несмотря на то, что «нестабильные» атеросклеротические бляшки преобладали у лиц с ожирением, нам не удалось получить статистически значимых различий по морфологическим типам бляшек у лиц с ожирением и нормальной массой тела. Тем не менее, предположительно ожирение ассоциируется с нарушением секреции адипокинов, таких как адипонектин, ангиотензиноген, альдостерон, дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4), лептин, резистин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкины-1

и -6 и др., а также с дисфункцией эндотелия и повышением жесткости артериальной стенки [198, 265]. Наши результаты свидетельствуют о том, что есть необходимость учитывать влияние ожирения на аккумуляцию риска дестабилизации атеросклеротической бляшки даже при степени стенозирования артерии менее 50%. Использование современных методов визуализации, могут помочь в улучшении стратификации типов атеросклеротических бляшек и риска эмболического ишемического инсульта из интракраниальных артерий у пациентов с ожирением. На протяжении последних десятилетий для выявления стенозирующего поражения артерий используют инструментальные методы визуализации. В многочисленных исследованиях были выявлены ассоциации между ожирением и атеросклеротическим процессом, и в основном эти исследования проводились с использованием эхокардиографии и ультразвукового исследования сосудов, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также ангиографии у пациентов с нелетальными исходами [107, 147, 206, 268, 272]. Исследований системного атеросклеротического поражения артерий с использованием материалов аутопсии крайне мало, и они достаточно противоречивы. Так, A. Nishizawa, Claudia K. Suemoto и др. (2017 г.), попытались провести анализ связи ожирения и атеросклеротического повреждения магистральных артерий по материалам аутопсии. В результате они не выявили связи висцерального ожирения с большим количеством атеросклеротических бляшек и степенью стеноза в сонных и интракраниальных артериях, но обнаружили связь с атеросклерозом коронарных артерий [241].

В настоящее время не сформировано представление о типе ожирения в развитии артериальной эмболии большого круга кровообращения. Предполагается, что именно увеличение висцеральной жировой ткани способствует развитию гемокоагуляционных, гормональных и структурных нарушений в различных сосудистых регионах [231, 271, 300]. Тем не менее, жировая клетчатка скапливается не только интраабдоминально, но и подкожно, также потенцируя сердечно-сосудистый риск. Так, в исследовании Rachel P. Wildman и соавт. (2011 г.), включившим в себя 3302 женщин, было обнаружено,

что увеличение подкожной жировой ткани у женщин европеоидной расы связано с неблагоприятным кардиометаболическим профилем [317]. В исследовании The Netherlands Epidemiology of Obesity Study (2018 г.) включающем в себя 2253 пациента, проводилась попытка определения роли подкожной и висцеральной жировой ткани для кардиометаболического риска у женщин и мужчин, исследователи выявили ассоциации между увеличением толщины подкожного слоя и инсулинорезистентностью у мужчин, однако у женщин наибольшее патофизиологическое значение имело висцеральное скопление жировой ткани [104]. Однако, в исследовании Ian J. Neeland и соавт. (2013 г.), включившем в себя 2971 пациента, висцеральное скопление жировой массы было связано с неблагоприятным метаболическим и атерогенным профилем, а подкожное скопление жировой ткани продемонстрировало скромные ассоциации с воспалительными биомаркерами и не имело независимой ассоциации с метаболическим и атерогенным профилем [238].

Данные проведенного нами исследования продемонстрировали, что вне зависимости от гендерной принадлежности у пациентов с ожирением и нецеребральной эмболией артерий большого круга кровообращения абсолютное значение толщины подкожно-жирового слоя в области передней брюшной стенки оказалось больше чем у лиц с ожирением в группе церебральной эмболии ($93 \pm 4,0$ мм. против $44 \pm 4,2$ мм., $p=0,006$, соответственно). Учитывая, что подкожно-жировая клетчатка участвует в формировании объема талии, который является общепризнанным показателем для верификации абдоминального типа ожирения, позиции толщины подкожно-жирового слоя в области как маркера риска развития тромбоза артерий большого круга кровообращения еще предстоит изучить. Различные исследования показывают, что длительное наличие ожирения связано с широким спектром патофизиологических изменений в сердце, в том числе гипертрофических и фиброзных изменений, нарушений систолической и диастолической функции, которые могут провоцировать тромбообразование в камерах сердца [51, 96, 105, 162, 245]. В нашем исследовании при сопоставлении пациентов с ожирением и нормальной массой тела в случаях тромбоза артерий

артерий большого круга кровообращения, выяснилось, что у лиц с ожирением существенно чаще абсолютные значения массы сердца и толщины стенки левого желудочка были больше ($474,3 \pm 151,5$ гр. против $438,0 \pm 152,5$ гр., $p < 0,001$ и $17,2 \pm 2,7$ мм. против $15,6 \pm 2,6$ мм., $p = 0,03$, соответственно). Эти результаты свидетельствуют, что ожирение и метаболические изменения сердца могут быть посредниками патологических изменений, предрасполагающих к развитию тромбозов.

Убедительно доказано, что СД тесно связан с сердечно-сосудистой патологией, в том числе за счет развития микро- и макрососудистых осложнений, одним из таких осложнений является инсульт. В нашем исследовании выявлена связь эмболического ишемического инсульта с СД.

У подавляющего большинства пациентов с СД не удалось достигнуть целевых значений гликемии в раннем постинсультном периоде, что вероятно сыграло важную роль в танатогенезе мозга. В условиях ургентных состояний гипергликемия рассматривается патогенетическим компонентом гиперметаболизма и предвестником полиорганной недостаточности, утяжеляющим состояние пациента.

Интересно отметить, что установлено влияние СД на расстройства мозгового кровообращения на уровне микроциркуляторного русла в случаях эмболического ишемического инсульта. Очаговые или диффузные дистрофические изменения с развитием атрофии нейронов чаще выявляли у лиц с СД, по сравнению с пациентами без СД ($87,5\%$ против $37,5\%$, $p < 0,001$), также, как и нейрофагию нейронов коры и подкорковых структур ($23,7\%$ против $4,6\%$, $p < 0,001$). У пациентов с эмболическим ишемическим инсультом с СД в 2 раза чаще определяли распространенные диапетезные кровоизлияния в зоне некроза нервной ткани, чем в группе без СД ($50,0\%$ против $25,0\%$, $p = 0,03$). Лейкоцитарная инфильтрация в зоне некроза и склероз стенок артериол с их искривлением и спирализацией также преобладали в группе с СД ($41,7\%$ против $16,7\%$, $p = 0,02$ и $95,8\%$ против $59,7\%$, $p < 0,001$, соответственно). Вероятно, эти патологические изменения были связаны с длительным течением СД 2 типа, недостаточным гликемическим контролем и

влиянием коморбидной патологии. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, у которых подтвердили наличие дополнительных патологических структурных изменений головного мозга у лиц, страдающих СД 2 типа [94, 278, 283, 306, 312]. Так, в исследовании Climie R.E. и соавт. (2015 г.) изучалось связь ожирения и СД 2 типа с атрофией серого вещества головного мозга. В исследование было включено 560 пациентов. Результаты исследования показали, что у лиц с СД 2 типа абдоминальное ожирение является связующим фактором развития атрофии головного мозга. Однако, в данном исследовании определение атрофии головного мозга проводилось только с помощью магнитно-резонансной томографии, без определения морфологии клеток [94]. В ретроспективном исследовании В.И. Демидова и соавт. проводился сравнительный анализ клинико-морфологических проявлений и исходов ишемического инсульта у больных с СД. Были проанализированы данные 12 587 пациентов с ишемическим инсультом, кроме того исследование включало углубленный патоморфологический анализ 189 летальных случаев. В результате было обнаружено, что в зоне инфаркта наблюдалась лейкоцитарная инфильтрация, макроглиальная реакция, развитие локального синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, неравномерное расширение капилляров с формированием микроаневризм [17].

Известно, что при развитии ишемического инсульта важную роль для благоприятного прогноза играет быстрое и адекватное восстановление кровоснабжения головного мозга [123, 216, 278]. Вероятно, разработка эффективных и срочных лечебных мероприятий, для пациентов, страдающих СД, могут значительно увеличить шансы благоприятного прогноза для пациентов с эмболическим ишемическим инсультом.

Интересно отметить, результаты анализа атеросклеротического стенозирующего поражения интракраниальных артерий в случаях развития артерио-артериальной церебральной эмболии из краниальных артерий у пациентов с метаболическими нарушениями. Так, при сопоставлении данных пациентов с ожирением без СД с пациентами с 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%, $p < 0,001$). Данные результаты дают основание полагать, что в условиях ожирения и СД механизмы формирования «нестабильной» атеросклеротической бляшки имеют некоторые отличия. Вероятно, в условиях СД этот процесс происходит быстрее и агрессивнее, чем при ожирении, способствуя развитию эмболии. Наши результаты согласуются с данными других авторов, так Wang С., и соавт. показали, что СД 2 типа является предиктором стеноза церебральных артерий, но не выявили связи с атеросклеротическими стенозами в сонных артериях [312].

Было обнаружено, что в группе с эмболическим ишемическим инсультом сочетание СД 2 типа и постоянной формы ФП имели 66,6% пациентов, в группе с неэмболическим ишемическим инсультом – 30,8% ($p = 0,005$). У пациентов с постоянной формой ФП и СД риск развития эмболического ишемического инсульта оказался в 3 раза выше, по сравнению с пациентами в группе неэмболического ишемического инсульта (ОШ 3,9; 95% ДИ: [1,48-10,41]). По мнению экспертов, патофизиологические связи между СД и ФП включают в себя неспецифическое воспаление, накопление эпикардальных жировых отложений, дилатацию камер сердца и интерстициальный фиброз [96, 162, 163, 216, 217, 253]. Кроме того, поскольку пациенты с СД и ФП, как правило, имеют ожирение, АГ и дислипидемию, это, вероятно, провоцирует эскалацию патологических процессов, приводящих к эмболическому ишемическому инсульту. Тем не менее, пока нет целостного понимания молекулярных механизмов связи гипергликемии, резистентности к инсулину с аритмогенным субстратом и развитием эмболии [138, 205, 277, 290].

Полученные результаты, в ходе анализа пациентов с ТЭЛА и летальным исходом, показали, что ожирение и ассоциированные с ним состояния, такие как АГ, СД 2 типа, атеросклеротическое поражение, неалкогольная жировая болезнь

печени были связаны с повышением шансов развития ТЭЛА. Жировая ткань является не только местом хранения триацилглицеридов, но и производит большое количество гормонов и цитокинов, с другой стороны ожирение может быть связано с повышением внутрибрюшного давления, снижением скорости венозного кровотока, что провоцирует тромбообразование [56, 88, 115, 150]. Так, у пациентов с ТЭЛА и летальным исходом, ожирение было ассоциировано с 2-кратным повышением шансов на развитие ТЭЛА с летальным исходом, эти данные согласуются с последней версии Рекомендаций по диагностике и лечению острой ТЭЛА, а также с исследованиями других авторов [142, 187, 204, 274]. Результаты проведенного исследования показали, что ожирение не только может выступать самостоятельным фактором риска, но и посредством взаимодействия с другими факторами и потенцировать шанс возникновения венозного тромбоза с последующей ТЭЛА. Так, неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с ожирением и ТЭЛА оказалась ассоциирована с повышением шансов развития ТЭЛА (ОШ 3,4, 95% ДИ:[1,12-8,02]), СД 2 типа у пациентов с ожирением был связан с повышением шансов на развитие ТЭЛА в 3 раза (ОШ 3,3; 95% ДИ:[1,62-6,91]). В тоже время, множественное атеросклеротическое поражение аорты с атеросклеротическими бляшками на разных этапах развития выявили у всех пациентов с ожирением с ТЭЛА и летальным исходом (100,0%) и у 96,1% пациентов с нормальной массой тела ($p=0,04$). А наличие у пациентов с ожирением атеросклеротических бляшек IV-VI типов были связаны с многократным повышением шансов ТЭЛА (ОШ 6,2; 95% ДИ:[3,86-9,99]). В настоящее время данные о связи атеросклероза, неалкогольной жировой болезни печени и риском развития ТЭЛА малочисленны. В различных исследованиях предпринимались попытки выявить причинно-следственную связь между этими состояниями, однако результаты пока носят противоречивый характер [111, 203, 225, 229, 249, 269, 306]. В крупном мета-анализе, включающем в себя более 185 тыс. человек (2016 г.) исследователи отметили значительную ассоциацию между основными факторами риска атеротромботических заболеваний, связанных с ВТЭО, по их мнению, атеросклероз является независимым фактором риска ВТЭО. Среди

основных факторов авторы исследования оценивали ожирение, сахарный диабет, артериальную гипертензию и дислипидемию [224]. Много противоречий окружает ассоциацию атеросклеротического порождения с ТЭЛА. С одной стороны, атеросклероз может способствовать развитию тромботических нарушений в венозной системе. Атеросклероз связан с активацией тромбоцитов и факторов свертывания крови, а также с повышенным повешением уровня фибрина, что может привести к тромботическим осложнениям. В нескольких исследованиях у пациентов с заболеваниями периферических артерий наблюдалось повышение уровня фибриногена и D-димера [256]. Роль артериального протромботического состояния в пользу венозных тромботических событий правдоподобна, поскольку эти два клинических состояния могут иметь общие механизмы или факторы риска. В природе существует много примеров состояний, учитывающих как артериальные, так и венозные тромбоэмболические нарушения, такие как гипергомоцистеинемия, мутация генов фактора V Лейдена или протромбина, антифосфолипидные антитела, и тд. [210]. Кроме того, ожирение характеризуется хроническим неспецифическим воспалением и нарушением фибринолиза, что может привести к эндотелиальной дисфункции, разрыв атеросклеротических бляшек, гиперактивации тромбоцитов, гиперкоагуляции и снижению фибринолиза. Можно предположить, что развитие артериальных и венозных тромбоэмболических нарушений может объясняться многими острыми или хроническими патологическими процессами, которые до сих пор неизвестны. Понимание основных механизмов и регуляторных факторов, ответственных за сочетанный тромбоз артерий и вен, связанный с ожирением, позволят разработать новые молекулярные цели для антитромботической терапии [83, 208, 310].

По различным источникам распространенность неалкогольной жировой болезни печени у людей с ожирением превышает 70%, а у лиц без ожирения составляет от 3,3% до 25,6% [268, 302, 322]. У людей без признаков ожирения — это относительно большой разброс данных о распространенности неалкогольной жировой болезни печени может быть объяснен различиями в массе тела, таких как, ИМТ < 24 кг/м² и ИМТ от 25 кг/м² до 29,9 кг/м², а также этническими различиями.

Тем не менее, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что неалкогольная жировая болезнь печени провоцирует усиление инсулинорезистентности, вызывает атерогенную дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию и повышает различные провоспалительные и прокоагулянтные медиаторы, которые могут играть важную роль в патофизиологии тромботических и тромбоэмболических осложнений [112, 115, 156, 172]. Так, в исследовании Madan S.A. и соавт., включающий в себя 1428 пациента, было обнаружено, что средний объем тромбоцитов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени был значительно выше, чем у пациентов без нее [214]. Тем не менее, точные механизмы, связывающие неалкогольную жировую болезнь печени с повышенным риском ТЭЛА, все еще не полностью поняты и, вероятно, отражают множество сосуществующих путей. Таким образом, выявление потенциальных взаимодействий между ожирением и другими факторами риска ТЭЛА в клинической практике может уменьшить заболеваемость и смертность среди пациентов, которые страдают ожирением.

Учитывая возможную роль ожирения и СД 2 типа в развитии неблагоприятного исхода у пациентов с ТЭЛА, был проведен сравнительный анализ пациентов с летальным и нелетальным исходом, страдающих ожирением и СД 2 типа. Удалось выяснить, что у лиц с ожирением наиболее значимыми триггерами оказались острый инфаркт миокарда, ПИКС, ХСН, ХОБЛ. У пациентов с СД 2 типа наибольший вклад в неблагоприятный исход внесли ожирение, ХСН и гипергликемия. Так, пациенты, у которых не удалось достигнуть целевых значений гликемии чаще наблюдались в случаях с летальным исходом (78,3% против 22,2%, $p < 0,001$), по сравнению с пациентами с нелетальным исходом. При этом, стойкое превышение допустимых уровней гликемии было ассоциировано с многократным повышением шансов смерти у пациентов с ТЭЛА (ОШ 3,7; 95% ДИ: [2,57-5,32]). Полученные результаты согласуются с данными других исследований [8, 58, 106]. Так, в исследование N. Scherz и соавт. (2012 г.) было включено 13 621 пациента с ТЭЛА, результаты исследования показали, что гипергликемия была независимо связана с 30-дневной летальностью пациентов [275]. В исследовании Akirov A. и

соавт. (2017 г.) было включено 567 пациентов, проводилась оценка связи между гипергликемией и смертностью у пациентов с СД или без него, госпитализированных с ТЭЛА. Было обнаружено, что и у лиц с СД и без СД наблюдалась значительная связь между гипергликемией и летальностью пациентов с ТЭЛА [58]. СД все чаще фигурирует в качестве прокоагулянтного состояния. У пациентов с СД 2 типа наблюдается высокая концентрация аномальных белков плазмы, участвующих в коагуляции и снижение фибринолиза. Гипергликемия часто сопровождается гиперинсулинемией, которая может дополнительно ингибировать фибринолиз и повышать протромботический эффект гипергликемии. Гипергликемия не только является причинным фактором для неблагоприятных клинических исходов, но и маркером повышенного стресса и тяжести болезни. При острых состояниях, таких как ТЭЛА, гормоны стресса, например, катехоламины, кортизол и цитокины способствуют увеличению производства глюкозы печенью и инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность характеризуется каскадом патологических реакций, тесно ассоциированных с дисфункцией эндотелия, ингибированием фибринолиза путем повышения уровня ингибитора активатора плазминогена - 1. Гипергликемия и гиперинсулинемия повышает экспрессию тканевого фактора на моноцитах, VII и VIII факторы свертывания и одновременно снижает функцию защитного гликокаликса эндотелия [119, 120, 192]. Наши результаты демонстрируют важность строгого измерения и коррекции гликемии у лиц с ТЭЛА.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с артериальными тромбоэмболиями большого круга кровообращения ТЭЛА была обнаружена в 21,5% случаев. У пациентов с сочетанным эмболическим поражением наиболее часто выявляли острый инфаркт миокарда, ХСН, аневризму левого желудочка, тромбоз ушка правого предсердия и вен нижних конечностей. Важно отметить, что данные о применении комплекса профилактических мер тромбоза глубоких вен у лиц с ишемическим инсультом зафиксированы в историях болезней 14,3% лиц. В том числе в 64,3% применялись эластичные компрессионные чулки; максимально ранняя пассивная гимнастика – 7,1%,

назначение профилактического лечения прямыми антикоагулянтами – 28,6%. Кроме того, проблемы профилактики включали в себя отсутствие динамического ультразвукового исследования вен и чрезнащиводного исследования сердца с целью выявления потенциальных источников ТЭЛА. В случаях тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения сочетание тромбоза магистральных артерий и венах, которые были потенциальными источниками тромбоэмболии как большого, так и малого кругов кровообращения, у пациентов с ожирением выявляли чаще, по сравнению с пациентами 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). 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]). Кроме того, выяснилось, что у лиц с эмболическим ишемическим инсультом при наличии ожирения и СД 2 типа шанс развития ТЭЛА оказался 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. Предположительно, ожирение оказывает комплексное патологическое воздействие, как на развитие тромбоза в артериях, так и в венах. Вероятно, ожирение способствует не только изменениям реологических свойств крови, но и изменению кровотока в венах нижних конечностей, их растяжению, дисфункции венозных клапанов, венозному застою и, как следствие, тромбообразованию [107, 137, 172, 178, 179, 231, 256]. А в условиях СД 2 типа на фоне ангиопатии патологическое влияние ожирения усугубляется, значительный вклад в это вносят длительный постельный режим, наличие коморбидных состояний, проблемы адекватной профилактики венозного тромбоза. С другой стороны, своевременная диагностика ТЭЛА у пациентов с ишемическим инсультом осложняется тяжестью состояния пациента, угнетением сознания, частым отсутствием возможности оценки прогрессирования тромбозов. Полученные данные дают основание полагать, что адекватный профилактический контроль тромбообразования вен у лиц с ишемическим инсультом, ожирением и

СД, может существенным образом уменьшить частоту развития ТЭЛА. Связь между ТЭЛА и артериальными сердечно-сосудистыми событиями вызывает множество дискуссий [73, 88, 93, 145, 260, 313]. В настоящий момент нет данных о связи ТЭЛА и нецеребральной тромбоэмболии. Согласно результатам исследования, связь между ТЭЛА и нецеребральной эмболией может быть обусловлена перекрестным влиянием общих факторов риска. У пациентов с нецеребральной тромбоэмболией артерий большого круга кровообращения и ТЭЛА, наблюдались коморбидные состояния, в том числе острый инфаркт миокарда (50,8%), хроническая патология бронхолегочной системы (34,7%), острые инфекционно-воспалительные состояния (44,7%), нарушения углеводного обмена (36,1%), ожирение (33,3%), злокачественные новообразования (16,7%). Тромбозы и эмболии в артериальной и венозной системах до настоящего времени считались отдельными патофизиологическими состояниями, однако есть основания считать, что это единый процесс [75, 186, 192, 221, 279, 287]. Исследования показывают, что этиопатогенетические механизмы обоих состояний схожи посредством глобального неизбирательного влияния на процессы коагуляции, активации тромбоцитов, провоспалительные реакции, эндотелиальную дисфункцию как в венозном, так и в артериальном русле [92, 197, 247, 288, 315]. В последнее время появились работы, убедительно показывающие связь между тромбозом в венозной системе и будущими артериальными тромботическими событиями [76, 110, 116, 119, 120, 247]. В исследовании Lind С., и соавт. (2014 г.), выявлена связь между венозными тромбоэмболиями и будущими артериальными тромботическими событиями у женщин и мужчин в возрасте <65 лет. Однако, не удалось выявить такой связи у мужчин в возрасте > 65 лет. Так, для женщин <65 лет с перенесенной ТЭЛА риск развития тромбоза в артериях был выше в 3,3 раза, по сравнению с женщинами того же возраста без ТЭЛА. Соответствующий коэффициент риска у мужчин в возрасте <65 лет составлял 2,06. В данном исследовании лишь 1% венозных тромбоэмболических осложнений произошел на фоне артериальных тромботических событий, а артериальные тромботические события на фоне ТЭЛА составили 64% [203].

В настоящем исследовании была разработана математическая прогностическая модель для оценки вероятности развития церебральной и нецеребральной локализации тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения. При создании формулы учитывались данные о пациенте (пол, возраст, масса тела, рост), условия госпитализации (продолжительность постельного режима и госпитализации в целом); клинические данные о нозологических формах заболеваний, по поводу которых пациенты поступили в стационары; данные о наличии и выраженности сердечно-сосудистой патологии; данные о хирургическом лечении; метаболических нарушениях, наличие ожирения и его степени, СД и его стаж, уровень гликемии, гликированного гемоглобина, инсулинотерапия, дислипидемии, уровень АД и частота сердечных сокращений и др. Также использовались данные о наличии структурных изменений сердца и локализации тромбов в сердце и магистральных артериях по данным аутопсии. Важно отметить, что при создании формулы учитывались метаболические нарушения, наличие ожирения и СД, данные показатели не вошли в прогностическую модель, вероятно, это обусловлено тем, что данные патологические процессы имели значение и для развития тромбоэмболического ишемического инсульта, и для тромбоэмболии артерий органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Разработанная прогностическая математическая модель позволяет в клинической практике определить группу больных, которые нуждаются в максимально широком объёме комплексных профилактических мероприятий в отношении тромбоэмболических осложнений большого круга кровообращения с целью предотвращения неблагоприятного исхода при их развитии.

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что тромбоэмболии в системе большого и малого кругов кровообращения являются гетерогенными состояниями и к разработке единого подхода профилактических и терапевтических стратегий может позволить существенным образом снизить риск неблагоприятных исходов для пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что фактическую заболеваемость и распространенность тромбоэмболии трудно оценить из-за ее неспецифического характера и тесной связи с коморбидными состояниями. В том числе ожирение, атеросклероз и СД 2 типа, которые представляют собой глобальную проблему здравоохранения и связаны с широким спектром патологических состояний. Ассоциация между ожирением, атеросклерозом, СД 2 типа и тромбоэмболическими осложнениями может возникать за счет перекрестного взаимодействия с другими факторами риска, кроме того, данные патологические состояния могут выступать в качестве независимых предикторов, значительно увеличивая риск тромбоэмболии. Таким образом, выявление точек потенциального воздействия метаболических нарушений может уменьшить заболеваемость и смертность среди этих пациентов. Источниками тромбоэмболов могут быть сердце и крупные артерии. Важно отметить, что эмболы с поверхности атеросклеротических бляшек могут быть как крупными, так и мелкими, поражающими мелкие и средние перфорантные артерии. Тромбоэмболия артерий большого круга кровообращения влечет за собой нарушения функции органа, требующего немедленной верификации и лечения. Учитывая, что из всех случаев тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения, в 31,9% случаев было обнаружено поражение органов брюшной полости и забрюшинного пространства, разработка диагностических подходов является особенно актуальной. Для оценки вероятности развития тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения церебральной и нецеребральной локализации в исследовании с помощью логистической регрессии была разработана математическая прогностическая модель. При создании формулы учитывались общие данные о пациенте, о нозологических формах заболеваний, данные о хирургическом лечении и метаболических нарушениях. В формулу вошли следующие показатели: возраст, атеросклеротический стеноз интракраниальных артерий $<75\%$ просвета, инфаркт миокарда, оперативные

вмешательства в процессе госпитализации, тромбоз в ушке левого предсердия и в левом желудочке, постоянная форма ФП. Формула предлагается к использованию в клинической практике и может помочь в диагностике при стертой клинической картине, для определения объёма профилактических мероприятий. Преимуществом ее, по сравнению с известной шкалой CHA₂DS₂-VASc, является возможность использования не только у лиц с ФП, но и у пациентов с синусовым ритмом.

Полученные в исследовании данные помогут сформировать документы, на основании которых сформируются подходы к профилактике, диагностике и выбору лечебной тактики при различных вариантах тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения, в том числе у лиц с ожирением и с СД 2 типа. Кроме того, полученные результаты могут лечь в основу медицинской помощи, при сохранении индивидуального подхода, что должно обеспечивать наилучшие результаты лечения и снизить риски неблагоприятного исхода тромбоэмболии для пациента.

ВЫВОДЫ

1. Согласно данным госпитального Регистра тромбоэмболий 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 тромбоэмболий большого круга кровообращения с летальным исходом (частота встречаемости ожирения составила 25,7%, СД 2 типа – 28,9%) и 425 новых случаев тромбоэмболии 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%), значимо 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 тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения; 2) для оценки вероятности ТЭЛА из ушка правого предсердия.

Практические рекомендации

1. Данные настоящего исследования, полученные на основании госпитального Регистра тромбоэмболии 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 тромбоэмболических 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 тромбоэмболических 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 тромбоэмболии 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 тромбоэмболии большого круга кровообращения у коморбидных пациентов и для оценки вероятности ТЭЛА из ушка правого предсердия.

Список используемых сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса
ГБ – гипертоническая болезнь
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
ИБС – ишемическая болезни сердца
ИМ – инфаркт мозга
ИМТ – индекс массы тела
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
МНО – международное нормализованное соотношение
НК – нарушения кровообращения
НТГ – нарушение толерантности к углеводам
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПТИ – протромбиновый индекс
СД – сахарный диабет
СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФНО- α – фактор некроза опухоли
ФП – фибрилляция предсердий
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭХО-КГ – эхокардиография

Список литературы

1. Новые аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения артериальных и венозных тромбозов [Текст]: монография / [К. М. Апарцин и др.] ; под ред. Г. И. Лифшиц, К. Ю. Николаева. – Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2016. – 203 с.
2. Беляева, О.Д. Распространенность и варианты метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением — жителей Санкт-Петербурга / О. Д. Беляева, А. В. Березина, Е. А. Баженова, Е. А. Чубенко // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 18(3). – С. 235-243.
3. Белякин, С.А. Этиопатогенетические варианты абдоминальной ишемии по материалам аутопсии / С.А. Белякин, Н.Н. Рыжман, Е.П. Кохан, Д.А. Мироненко // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2012. – №1(37). – С. 188-192.
4. Бернс, С. А. Тромбоэмболия легочной артерии: женщины в зоне риска / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, О.А. Нагирняк, П.А. Талызин // Терапия Кардиология Ревматология. – 2015. – №8(109). – С. 14-21.
5. Богачев, В.Ю. Вторичная профилактика острого венозного тромбоза. Современные тенденции / В.Ю. Богачев, Б.В. Болдин, О.В. Дженина, В.Н. Лобанов // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. – 2016. – № 3(4). – С. 56-62.
6. Бойцов С.А. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / С.А. Бойцов, В.В. Кухарчук, Ю.А. Карпов, и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11(3). – С. 82-83
7. Быкова, О.Н. Факторы риска и профилактика ишемического инсульта / О.Н. Быкова, О.В. Гузева // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – №4(44). – С. 46-48.
8. Васильцева, О.Я. Метаболические нарушения и тромбоэмболия легочной артерии / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, А.Г. Лавров, и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – № 14(5). – С.10–14.

9. Васильцева, О.Я. Регистр пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: свидетельство о регистрации электронного ресурса № 17631 / О.Я. Васильцева, А.В. Крестинин, Е.Ф. Щипунов, Р.В. Мещеряков, И.Н. Ворожцова; заявл. 28.11.2009; опубл. 01.12.2011. Навигатор в мире науки и образования № 11 (30) ноябрь 2011, 28 с.

10. Воевода, М.И. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет / М.И. Воевода, Н.А. Ковалькова, Ю.И. Рагино, Н.Ю. Травникова, Д.В. Денисова // Терапевтический архив. – 2016. – №88(10). – С. 51-56. Doi: 10.17116/terarkh2016881051-56

11. Генкель В.В. Показатели эндотелиальной скорости сдвига у больных с атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна / В.В. Генкель, А.О. Салашенко, О.А. Алексеева, и др. // Атеросклероз и дислипидемии. – №2. – 2016. – С. 59-64.

12. Глушков, Н. И. Эмболии периферических артерий у больных сахарным диабетом: хирургическое лечение, осложнения, исходы / Н. И. Глушков, М. В. Мельников, А. В. Сотников // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т.8, № 4. – С. 38-44.

13. Горлова А.А. Метаболические нарушения у пациентов с артериальными тромбоэмболиями большого круга кровообращения / А.А. Горлова // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – №32. – С. 60-63.

14. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». (<http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyydoklad-2016.pdf>)

15. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2017. – 112 с. doi: 10.14341/DM20171S8

16. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р.

Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – №19(2). – С. 104-112. Doi: 10.14341/DM2004116-17

17. Демидов, В.И. Клинико-морфологические сопоставления при ишемическом инсульте у больных сахарным диабетом / В.И. Демидов, Е.А. Конкина, М.Ю. Точенов // Вестник новых медицинских технологий – 2013 – Т. XX. – № 1. – С. 76-79

18. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) 2017. (http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko_close/)

19. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. 2012. (http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf)

20. Дягилева, В.Б. Распространенность и факторы риска метаболического синдрома у рабочих северного города / В.Б. Дягилева, Т.В. Болотнова // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – №3. – С. 10-13.

21. Женщины и мужчины России. 2016: Стат.сб./ Ж56 Росстат. – М., 2016. – 208 с.

22. Журавлев, Ю.И. Эволюция представлений о критериях диагностики и эпидемиологии метаболического синдрома (обзор литературы) / Ю.И. Журавлев, В.Н. Тхорикова // Профилактическая медицина. – 2014. – №4. – С.52-56

23. Здравоохранение в России. 2015: Стат.сб./Росстат. – М., 3-46 2015. – 174 с.

24. Калинин, Р.Е. Эмболия магистральных артерий при фибрилляции предсердий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, О.Н. Богуто // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – №2. – С. 236-243.

25. Кандыба, Д.В. Инсульт / Д.В. Кандыба // Российский семейный врач. – 2016. – № 20(3). – С. 5-15. Doi: 10.17816/RFD201635-15

26. Кладов, С.Ю. Факторы демографической нестабильности населения Томской области / С.Ю. Кладов, И.Н. Конобеевская, Р.С. Карпов //Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2009. – 216 с.

27. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – №16(6). – С. 5–56.
28. Литвицкий П.Ф. Расстройства липидного обмена / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – №11(6). – С. 48–62
29. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов, и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №13(6). – С. 4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
30. Неврология: национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1040 с. (Серия "Национальные руководства").
31. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев. – М.: Прима Принт, 2016. – 35 с., ил.
32. Ожирение: как помочь больному / Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, А.Е. Клочков [и др.]. – М.: Прима Принт, 2017. – 68 с.: цв. Ил.
33. Патологическая анатомия: национальное руководство / гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Зайратьянц, – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013, –1264с.
34. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 873н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при тромбоэмболии легочных артерий" (Зарегистрировано в Минюсте России 13.02.2013 N 27059). – М., 2013 г. 11 с.
35. Путилина, М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения / М.В. Путилина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – №9. С. 124-128.
36. Разина, А.О. Ожирение: современный взгляд на проблему / А.О. Разина, Е.Е. Ачкасов, С.Д. Руненко // Ожирение и метаболизм. – 2016. – №13(1). – С. 3-8. doi: 10.14341/omet201613-8

37. Рагино, Ю.И. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика / Ю.И. Рагино, А.М. Волков, А.М. Чернявский // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 5 (103). – С. 88–95.

38. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. – 2017. – №5(145). – С. 7–77 doi: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77

39. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома второй пересмотр. Практическая медицина. – 2017. – №5(44). – С. 81-101.

40. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / Ассоциация флебологов России. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Всероссийское общество хирургов, и др. // Флебология. – 2015. – №2. – С. 4-46.

41. Ротарь, О.П. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь, Р.А. Либис, Е.Н. Исаева, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №2(94). – С. 55–62.

42. Рыбалко, Н.В. Аорта как источник эмболии в церебральные артерии / Н.В. Рыбалко, А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов, Г.Г. Борщев // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т.11, № 2. – С. 108-112.

43. Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга: ГОСТ 1740н – 2012. – Введ. 2013-03-05. – М., 2013 г. – 19с.

44. Стаховская, Л.В. Характеристика основных типов инсульта в России (по данным территориально-популяционного регистра 2009–2013 гг.) / Л.В. Стаховская, О.А. Клочихина // Consilium Medicum. – 2015. – № 17(9). – С. 8-11.

45. Тазюков Ф.Х. Течение крови в симметричной кровеносной артерии со стенозом / Ф.Х. Тазюков, Джафар М. Хассан, Х.А. Халаф, и др. // Российский журнал биомеханики. – 2012. – Т. 16. – № 1 (55): 46–56.

46. Хамитова, Л.Р. Ожирение и метаболический синдром – преграда для увеличения продолжительности жизни / Л.Р. Хамитова // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – №16(81). – С. 166-168.
47. Хубулава, Г.Г. Анатомо-физиологические особенности кровоснабжения центральной нервной системы и общие принципы ее защиты в хирургии грудной аорты / Г.Г. Хубулава, Н.Н. Шихвердиев, А.С. Пелешок и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 2(54). – С. 195-201.
48. Шадрина Н.Х. О количественной оценке реакции резистивного сосуда на изменения напряжения сдвига / Н.Х. Шадрина // Российский журнал биомеханики. – 2014. – Т. 18. – № 3. – С. 284–293
49. Шаманаев, А.Ю. Синдром повышенной вязкости крови у больных артериальной гипертензией и гемореологические эффекты антигипертензивных средств / А.Ю. Шаманаев, О.И. Алиев, А.М. Анищенко, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № (4). – С. 97102. doi:10.15829/156040712016497102
50. Шор, Г.В. О смерти человека (введение в танатологию). Ленинград: КУБУЧ; 1925. – 117 с.
51. Abbasi S.A. Visceral adiposity and left ventricular remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / S.A Abbasi, W.G. Hundley, D.A. Bluemke, et al. // Petersen Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. – 2015. – Vol. 25(7). – P. 667-76. Doi: 10.1016/j.numecd.2015.03.016.
52. Abdul-Rahim A.H. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials / A.H. Abdul-Rahim, A.C. Perez, R.L. MacIsaac, at all. // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 38(10). – P. 742-750. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw509
53. Abe A. Decline in Hemoglobin during Hospitalization May Be Associated with Poor Outcome in Acute Stroke Patients / Abe A., Sakamoto Y., Nishiyama Y., at all.

// Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2018. – P. S1052-3057(18)30042-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.026

54. Abraham T.M. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors / T.M. Abraham, A. Pedley, J.M. Massaro, at all. // Circulation. – 2015. – Vol. 132(17). – P. 1639-doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000

55. Adelborg K. Risk of Stroke in Patients With Heart Failure: A Population-Based 30-Year Cohort Study / K. Adelborg, S. Szepligeti, J. Sundboll, at all // Stroke. – 2017. – Vol. 48(5). – P.1161-1168. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016022

56. Ageno W. Association between the metabolic syndrome, its individual components and unprovoked venous thromboembolism: results of a patient-level meta-analysis / W. Ageno, M. Di Minno, C. Ay, at all. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2014. – Vol. 34(11). – P. 2478–2485. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304085

57. Aguilar M. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012 / M. Aguilar, T. Bhuket, S. Torres, at all. // JAMA. – 2015. – Vol. 313(19) – P. 1973-4. doi: 10.1001/jama.2015.4260

58. Akirova A. Blood glucose on admission and mortality in patients with venous thromboembolism / A. Akirova, A. Grossmanb, T. Shochatd at all. // Journal of Diabetes and its Complications. – 2017. Vol. 31. – P. 358–363. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.06.019

59. Alley H. Ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery in clinical research / H. Alley, C.D. Owens, W.J. Gasper, at all. // Journal of Visualized Experiments. – 2014. – Vol. (92). – P. e52070. doi: 10.3791/52070

60. Alpert M.A. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults / M.A. Alpert. J. Omran, A. Mehra // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2014. – Vol. 56(4). – P. 391-400. doi: 10.1016/j.pcad.2013.09.003

61. Anagnostis P. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: is it indeed higher than men? / P. Anagnostis, A. Majeed, D.G. Johnston,

at all. // European Journal of Endocrinology // – 2014. – Vol. 171(6)/ - P. R245-55. doi: 10.1530/EJE-14-0401

62. Andersen L.V. Upper limb arterial thromboembolism: a systematic review on incidence, risk factors, and prognosis, including a meta-analysis of risk-modifying drugs / L.V. Andersen, G.Y. Lip, J.S. Lindholt // Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – Vol. 11(5). – P. 836-44. doi: 10.1111/jth.12181

63. Annicchero-Sanchez F.J. Factors Associated with Pulmonary Embolism Recurrence and the Benefits of Long-term Anticoagulant Therapy / F.J. Annicchero-Sanchez, J.L. Alonso-Martinez, M.A. Urbieto-Echezarreta // Cardiovascular & hematological disorders drug targets. – 2017. – Vol. 17(3). – P. 205-211. doi: 10.2174/1871529X17666170918143459

64. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke / A. Arboix // World Journal of Clinical Cases. – 2015. – Vol. 3(5). – P. 418–429. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.418

65. Arshad N. Time trends in incidence rates of venous thromboembolism in a large cohort recruited from the general population / N. Arshad, T. Isaksen, John-Bjarne Hansen, at all. // European Journal of Epidemiology. – 2017. – Vol. 32. – P 299–305.

66. Assarzagdegan F. Relation of Stroke Risk Factors with Specific Stroke Subtypes and Territories / F. Assarzagdegan, H. Tabesh, A. Shoghli, at all. // Iranian Journal of Public Health. – 2015. – Vol. 44(10): 1387–1394.

67. Ay C. Venous thromboembolism-a manifestation of the metabolic syndrome / C. Ay, T. Tengler, R. Vormittag, at all. // Haematologica. – 2007. – Vol. 92(3). – P. 374-80.

68. Babkair L.A. Cardioembolic Stroke: A Case Study / L.A. Babkair Critical Care Nursing. – 2017. – Vol. 37(1). – P. 27-39. doi: 10.4037/ccn2017127

69. Badimon L. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture / L. Badimon, G. Vilahur // Journal of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 276(6). – P. 618-32. doi: 10.1111/joim.12296

70. Bai J. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / J. Bai, X. Ding, X. Du, at all.

// Thrombosis Research. – 2015. – Vol. 135(1). – P. 90-5. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.003

71. Bakirhan K. Pharmacologic prevention of venous thromboembolism in obese patients / K. Bakirhan, M. Strakhan // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. - 2013. – Vol. 36(3). – P. 247-57. doi: 10.1007/s11239-012-0844-1

72. Belaj K. Changes in lipid metabolism and extension of venous thromboembolism / K. Belaj, G. Hackl, P. Rief, at all. // Annals of Nutrition and Metabolism. – 2014. – Vol. 64(2). – P. 122-6. doi: 10.1159/000360484

73. Barker-Collo S. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. / Barker-Collo S., Bennett D.A., Krishnamurthi R.V., at all. // Neuroepidemiology. – 2015. – Vol. 45(3). – P. 203-14. doi: 10.1159/000441103

74. Barlas Raphae S. Impact of Hemoglobin Levels and Anemia on Mortality in Acute Stroke: Analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis / Barlas Raphae S., Honney K., Loke Yoon K., at all. // Journal of the American Heart Association. – 2016. – № 5(8). – P. e003019. doi: 10.1161/JAHA.115.003019

75. Barra S.N. Atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: prognostic considerations / S.N. Barra, L.V. Paiva, R. Providencia, at all. // Emergency Medicine Journal. – 2014. – Vol. 31(4). – P. 308-12. doi: 10.1136/emmermed-2012-202089

76. Barsoum Michel K. Are Myocardial Infarction and Venous Thromboembolism Associated? Population-Based Case-Control and Cohort Studies / Michel K. Barsoum, Kevin P. Cohoon, Véronique L. Roger, at all. // Thrombosis Research Journal. – 2014. – Vol. 134(3). – P. 593–598. doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.033

77. Bastien M. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease / M. Bastien, P. Poirierab, I. Lemieuxacd, Jean-Pierre Desprésacd // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2014. – Vol. 56(4). – P. 369-381. doi:10.1016/j.pcad.2013.10.016

78. Battipaglia I. Empirical anticoagulation for patients in sinus rhythm at high risk of ischaemic stroke: A review of current literature / I. Battipaglia, J. O'Neill, Andrew J. Hogarth, at all. // *World Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 9(5). – P. 422–428. doi: 10.4330/wjc.v9.i5.422
79. Bell E.J. Glycemia (hemoglobin A1c) and incident venous thromboembolism in the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study / E.J. Bell, E. Selvin, P.L. Lutsey // *Vascular Medicine*. – 2013. – Vol. 18(5). – P. 245–250. doi: 10.1177/1358863X13506764
80. Benjamin E.J. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, M.J. Blaha, S.E. Chiuve, at all. // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135(10). – P. e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
81. Berger J.S. Modifiable risk factor burden and the prevalence of peripheral artery disease in different vascular territories / J.S. Berger, J. Hochman, I. Lobach // *Journal of vascular surgery*. – 2013. – Vol. 58(3). – P. 673-81.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2013.01.053
82. Bergheanu S.C. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis / S.C. Bergheanu, M.C. Bodde, J.W. Jukema // *Netherlands Heart Journal*. – 2017. – Vol. 25(4). – P. 231–242. doi: 10.1007/s12471-017-0959-2
83. Blokhin Ilya O. Mechanisms of thrombosis in obesity / Ilya O. Blokhin, Steven R. Lentz // *Current Opinion in Hematology*. – 2013. – Vol. 20(5). – P. 437–444. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283634443
84. Bolsoni-Lopes A. Lipolysis and lipases in white adipose tissue - An update / A. Bolsoni-Lopes, M. Alonso-Vale // *Archives of Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol. 59(4). – P. 335-42. doi: 10.1590/2359-3997000000067
85. Braekkan S.K. Role of obesity in the etiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: current epidemiological insights / S.K. Braekkan, B. Siegerink, W.M. Lijfering, at all. // *Thrombosis and haemostasis*. – 2013. – Vol. 39(5). – P. 533-40. doi: 10.1055/s-0033-1343355

86. Brown D.L. Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in the Cockcroft-Gault equation / D.L. Brown, A.J. Masselink, C.D. Lalla // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 47(7-8). – P. 1039-44. doi: 10.1345/aph.1S176.
87. Bruno R.M. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels / R.M. Bruno, K.D. Reesink, L. Ghiadoni // *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 27(2). – P. 121-128. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.004
88. Buyukterzi Z. Subclinical Atherosclerosis in Patients with Prior Pulmonary Thromboembolism / Z. Buyukterzi, M. Buyukterzi, E. Kurtipek, at all. // *Medical Principles and Practice*. – 2017. – Vol. 26(4). – P. 321–324. doi: 10.1159/000475466
89. Bushnell C. Guidelines for the prevention of stroke in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association / C. Bushnell, L.D. McCullough, I.A. Awad et al. // *Stroke* – 2014. – Vol. 45. – P. 1545–88. doi: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48
90. Cagr Aykan A. Assessment of arterial stiffness in patients with venous thromboembolism: Separate or continuous circuits? / A. Cagr Aykan, E. Hatem, E. Kalaycioglu, at all. // *Phlebology*. – 2017. – Vol. 32(5). – P. 316–321. doi: 10.1177/0268355516652033
91. Campia U. The vascular endothelin system in obesity and type 2 diabetes: pathophysiology and therapeutic implications / U. Campia, M. Tesauero, N. Di Daniele, at all. // *Life Sciences*. – 2014. – Vol. 118(2). – P.149-55. doi: 10.1016/j.lfs.2014.02.028
92. Carlos H. Martinez. Defining COPD-Related Comorbidities, 2004-2014 / Carlos H. Martinez, David M. Mannino, Miguel J. Divo // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. – 2014. – Vol. 1(1). – P. 51–63. doi: 10.15326/jcopdf.1.1.2014.0119
93. Carvalho Bricola S.A. Arruda Martins M. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a large autopsy-based matched case-control study / S.A. Carvalho Bricola, E.F. Paiva, A. Lichtenstein, at all. // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2013. – Vol. 68(5). – P. 679-85. doi: 10.6061/clinics/2013(05)16

94. Climie Rachel E.D. Abdominal Obesity and Brain Atrophy in Type 2 Diabetes Mellitus / Rachel E. D. Climie, C. Moran, M. Callisaya, et al. // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(11). – P. e0142589. doi: 10.1371/journal.pone.0142589
95. Ferreira C. Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review / C. Ferreira, R. Providencia, Maria J. Ferreira // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2015. – Vol. 105(5). – P. 519–526. doi: 10.5935/abc.20150142
96. Cavalera M. Obesity, metabolic dysfunction and cardiac fibrosis: pathophysiologic pathways, molecular mechanisms and therapeutic opportunities / M. Cavalera, J. Wang, Nikolaos G. Frangogiannis // Translational Research. – 2014. – Vol. 164(4). – P. 323–335. doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.001
97. Cecilia C. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes – Mechanisms, Management, and Clinical Consideration / C. Cecilia, L. Wang, Connie N. Hess, et al. // Circulation. – 2016. – Vol. 133(24). – P. 2459–2502. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
98. Chang Yen L. Association between Ischemic Stroke and Iron-Deficiency Anemia: A Population-Based Study / Yen L. Chang, Shih H. Hung, W. Ling, et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(12). – P. e82952. doi: 10.1371/journal.pone.0082952
99. Chen R. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes / R. Chen, B. Ovbiagele, W. Feng // American Journal of the Medical Sciences. – 2016. – Vol. 351(4). – P. 380-6. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.011
100. Choi H.W. Stroke propensity is increased under atrial fibrillation hemodynamics: a simulation study / H.W. Choi, J.A. Navia, G.S. Kassab // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(9). – P. e73485. doi: 10.1371/journal.pone.0073485
101. Cogswell P.M. Impact of vessel wall lesions and vascular stenosis on cerebrovascular reactivity in patients with intracranial stenotic disease / P.M. Cogswell, T.L. Davis, M.K. Strother, et al. // Journal of magnetic resonance imaging. – 2017. – Vol. 46(4). – P. 1167-1176. doi: 10.1002/jmri.25602
102. Cooper J.N. Associations between arterial stiffness and platelet activation in normotensive overweight and obese young adults / J.N. Cooper, R.W. Evans, M. M.

Brooks // Clinical and experimental hypertension. – 2014. – Vol. 36(3):115-22. doi: 10.3109/10641963.2013.789045

103. Cudnik M.T. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis / M.T. Cudnik, S. Darbha, J. Jones // Academic Emergency Medicine. – 2013. – Vol. 20(11). – P. 1087-100. doi: 10.1111/acem.12254

104. De Mutsert R. Associations of Abdominal Subcutaneous and Visceral Fat with Insulin Resistance and Secretion Differ Between Men and Women: The Netherlands Epidemiology of Obesity Study / De Mutsert R., Gast K., R. Widya at all. // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2018. – Vol. 16(1). – P. 54-63. doi: 10.1089/met.2017.0128

105. De Sensi F. Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives / F. De Sensi, T. De Potter, A. Cresti, at all. // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. – 2015. – Vol. 5(5). – P. 364–373. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.03

106. De Miguel-Díez J. Type 2 diabetes is associated with a higher incidence of hospitalization for pulmonary embolism in Spain: Analysis of hospital discharge data during 2004–2013 / J. De Miguel-Díez, N. Munoz-Rivas, R. Jimenez-García, at all. // Respiriology. – 2016. – Vol. 21(7). – P. 1277-84. doi: 10.1111/resp.12847

107. Dhana K. Body shape index in comparison with other anthropometric measures in prediction of total and cause-specific mortality / K. Dhana, M. Kavousi, M.A. Kram, at all. // Journal of Epidemiology and Community Health. – 2016. – Vol. 70(1). – P. 90-6. doi: 10.1136/jech-2014-205257

108. Dehlendorff C. Body mass index and death by stroke: no obesity paradox / C. Dehlendorff, K.K. Andersen, T.S. Olsen // JAMA Neurology. – 2014. – Vol. 71(8). – P. 978-84. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1017

109. Denswil N.P. Atherosclerosis in the circle of Willis: Spatial differences in composition and in distribution of plaques / N.P. Denswil, A.C. van der Wal, K. Ritz, at all. // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 251. – P. 78-84. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.047

110. Dentali F. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy / F. Dentali, W. Ageno, F. Pomero // *Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 115(2). – P. 399-405. doi: 10.1160/TH15-02-0172
111. Dentali F. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature / F. Dentali, V. Gessi, R. Marcucci, at all. // *Seminars In Thrombosis And Hemostasis.* – 2017. – Vol. 43(6). – P. 614-620. doi: 10.1055/s-0036-1598002
112. Diamond S.L. Systems Analysis of Thrombus Formation / S.L. Diamond // *Circulation Research.* – 2016. – Vol. 118(9). – P. 1348-62. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306824
113. Durheim M.T. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial / M.T. Durheim, D.D. Cyr, R.D. Lopes, at all. // *International Journal of Cardiology.* – 2016. – Vol. 202. – P. 589-94. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.062
114. Eichinger S. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk / S. Eichinger, J.L.H. Evers, A. Glasier, at all. // *Human Reproduction.* – 2013. – Vol. 19 (5). – P. 471-482. doi: 10.1093/humupd/dmt028
115. El-Menyar A. Obesity Paradox in Patients With Deep Venous Thrombosis / A. El-Menyar, M. Asim, H. Al-Thani // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2017. – Vol. 1. – P. 1076029617727858. doi: 10.1177/1076029617727858
116. Enga K.F. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study / K.F. Enga, I. Rye-Holmboe, E.M. Hald, at all. // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2015. – Vol. 13(1). – P. 10-6. doi: 10.1111/jth.12762
117. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome / A. Engin // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 2017. – Vol. 960. – P. 1-17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
118. Ertunc Meric E. Hotamisligil. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment / Meric E.

Ertunc, Gökhan S. Hotamisligil // Journal of Lipid Research. – 2016. – Vol. 57(12). – P. 2099–2114. doi: 10.1194/jlr.R066514

119. Fahrni J. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism – a practical approach / J. Fahrni, M. Husmann, Silvia B. Gretener, at all. // Vascular Health and Risk Management. – 2015. – Vol. 11. – P. 451–459. doi: 10.2147/VHRM.S83718

120. Faller N. Predictors and Causes of Long-Term Mortality in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study / N. Faller, A. Limacher, M. Mean, at all. // The American Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 130(2). – P. 198–206. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.008

121. Flegal K.M. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014 / K.M. Flegal, D. Kruszon-Moran, M.D. Carroll // JAMA. – 2016. – Vol. 315(21). – P. 2284–91. doi: 10.1001/jama.2016.6458

122. Floras J.S. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction / J.S. Floras, P. Ponikowski // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36(30). – P. 197482b. doi: 10.1093/eurheartj/ehv087

123. Fonville S. Prediabetes in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack: Prevalence, Risk and Clinical Management / Fonville S. Zandbergen, P.J. Koudstaal // Cerebrovascular Diseases. – 2014. – Vol. 37(6). – P. 393–400. doi: 10.1159/000360810

124. Fox C.S. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association / C.S. Fox, S.H. Golden, C. Anderson, at all. // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38(9). – P. 1777–803. doi: 10.2337/dci15-0012

125. Franch-Nadal J. Differences in the Cardiometabolic Control in Type 2 Diabetes according to Gender and the Presence of Cardiovascular Disease: Results from the eControl Study / J. Franch-Nadal, M. Mata-Cases, I. Vinagre, at all. // International Journal of Endocrinology. – 2014. – Vol. 2014. – P. 131709. doi: 10.1155/2014/131709

126. Franzini L. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology / L. Franzini, D. Ardigo, F. Cavalot, at all. // Nutrition,

Metabolism, and Cardiovascular Diseases. – 2013. – Vol. 23(3). – P. 235-41. doi: 10.1016/j.numecd.2011.12.003

127. Furie K.L. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke / K.L. Furie, M.V. Jayaraman // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49(3). – P. 509-510. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020176

128. Furlan J.C. Acute ischemic stroke and abnormal blood hemoglobin concentration / J.C. Furlan, J. Fang, F.L. Silver // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 134(2). – P. 123-30. doi: 10.1111/ane.12521

129. Gaeta M. European cardiovascular mortality over the last three decades: evaluation of time trends, forecasts for 2016 / M. Gaeta, F. Campanella, L. Gentile, at all. // *Ann Ig*. – 2017. – Vol. 29(3). – P. 206-217. doi: 10.7416/ai.2017.2148

130. Garcia M. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives / M. Garcia, Sharon L. Mulvagh, C. Noel B. Merz, at all. // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118(8). – P. 1273–1293. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307547

131. Garvey W.T. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity / W.T. Garvey, J.I. Mechanick, E.M. Brett, at all. // *Endocrine Practice*. – 2016. – Vol. 22 (3). – P. 1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL

132. Gillow S.J. PFO Closure for Cryptogenic Stroke / S.J. Gillow, V.H. Lee // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2015. – Vol. 17(8). – P. 45. doi: 10.1007/s11883-015-0525-6

133. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1,8 million participants / Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration, Y. Lu, K. Hajifathalian // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383(9921). – P. 970-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X

134. Go A.S. Subcommittee Heart Disease and Stroke Statistics–2013 Update: A Report From the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger, at all. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. e6–e245. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad
135. Gofir A. Hyperglycemia as a prognosis predictor of length of stay and functional outcomes in patients with acute ischemic stroke / A. Gofir, B. Mulyono, S. Sutarni // *International Journal of Neuroscience*. – 2017. – Vol. 127(10). – P. 923-929. doi: 10.1080/00207454.2017
136. Gooley J.J. Diurnal regulation of lipid metabolism and applications of circadian lipidomics / J.J. Gooley, E.C. Chua // *Journal of Genetics and Genomics*. – 2014. – Vol. 41(5). – P. 231-50. doi: 10.1016/j.jgg.2014.04.001
137. Goudis C.A. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links / Goudis C.A., P. Korantzopoulos, I.V. Ntalas, at all. // *Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 66(5). – P. 361-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.04.002
138. Granata A. Atheroembolism renal disease: diagnosis and etiologic factors / Granata A., Insalaco M., Di Pietro F., at all. // *Clinica Terapeutica*. – 2012. – Vol. 163(4). – P. 313-22.
139. Grundy S.M. Upper body fat predicts metabolic syndrome similarly in men and women / Grundy S.M., C. Williams, G.L. Vega // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 23. – P. e12941. doi: 10.1111/eci.12941
140. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke / AHA/ASA // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45 (12). – P. 3754–3832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046
141. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / ESC, EASD // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2014. – Vol. 11(3):133-73. doi: 10.1177/1479164114525548
142. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / ESC // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35(43). – P. 3033-69, doi: 10.1093/eurheartj/ehu283
143. Guo F. Development of a Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) System for the Prediction of Future Diabetes / F. Guo, W.T. Garvey // *The*

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – Vol. 100(10). – P. 3871–3877

144. Guo Y. Inflammatory Biomarkers and Atrial Fibrillation: Potential Role of Inflammatory Pathways in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation-induced Thromboembolism / Y. Guo, G.Y. Lip, S. Apostolakis // Current Vascular Pharmacology. – 2015. – Vol. 13(2). – P. 192-201. doi: 10.2174/15701611113116660165

145. Guzik T.J. "Radical" link between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease? / T.J. Guzik, T. Grodzicki // Hypertension. – 2014. – Vol. 63(3). – P. 444-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113

146. Hald E.M. Atrial Fibrillation and Cause-Specific Risks of Pulmonary Embolism and Ischemic Stroke / E.M. Hald, L.B. Rinde, M.L. Lochen, at all. // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7(3). – P. e006502. doi: 10.1161/JAHA.117.006502

147. Han C. Prediction of a new body shape index and body adiposity estimator for development of type 2 diabetes mellitus: The Rural Chinese Cohort Study / C. Han, Y. Liu, X. Sun at all. // The British Journal of Nutrition. – 2017. – Vol. 118(10). – P. 771-776. doi: 10.1017/S0007114517002859

148. Han T.S. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease / T.S. Han, M.E. Lean // JRSM cardiovascular disease. – 2016. – Vol. 5. – P. 2048004016633371. doi: 10.1177/2048004016633371

149. Hansen A.T. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization / A.T. Hansen, U.S. Kesmodel, S. Juul // Human reproduction. – 2014. – Vol. 29 (3). – P. 611-617. doi:10.1093/humrep/det458

150. Heit J.A. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism / J.A. Heit, A. Ashrani, D.J. Crusan // Thrombosis and Haemostasis. – 2017. – Vol. 117(2). – P. 390-400. doi: 10.1160/TH16-07-0509

151. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism / J.A. Heit, F.A. Spencer, R.H. White // Thrombosis and Thrombolysis. – 2016. – Vol. 41. – P. 3–14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6

152. Hanefeld M. The metabolic vascular syndrome - guide to an individualized treatment / M. Hanefeld, F. Pistrosch, Stefan R. Bornstein, at all. // *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. – 2016. – Vol. 17(5). – P.17. doi: 10.1007/s11154-016-9345-4
153. Hess K. The vulnerable blood. Coagulation and clot structure in diabetes mellitus / K. Hess // *Hamostaseologie*. – 2015. – Vol. 35(1). – P. 25-33. doi: 10.5482/HAMO-14-09-0039
154. Hiki M. Significance of Serum Polyunsaturated Fatty Acid Level Imbalance in Patients with Acute Venous Thromboembolism / Hiki M., Miyazaki T., Shimada K., at all. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2017. – Vol. 24. – P. 1-7. doi: 10.5551/jat.37424
155. Herrington W. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease / Herrington W., Lacey B., Sherliker P., at all. // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118(4). – P. 535-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611
156. Hojland Ipsen D. Normal weight dyslipidemia: Is it all about the liver? / Ipsen D. Hojland, P. Tveden-Nyborg, J. Lykkesfeldt // *Obesity (Silver Spring)*. – 2016. – Vol. 24(3). – P. 556-67. doi: 10.1002/oby.21443
157. Horvei L.D. Weight Change and Risk of Venous Thromboembolism: The Tromsø Study / L.D. Horvei, S.K. Brækkan, J.B. Hansen // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11(12). – P. e0168878. doi: 10.1371/journal.pone.0168878
158. Horvei L.D. C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis / L.D. Horvei, G. Grimnes, K. Hindberg, at all. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – Vol. 14(8). – P. 1561-71. doi: 10.1111/jth.13369
159. Hou X. Impact of Waist Circumference and Body Mass Index on Risk of Cardiometabolic Disorder and Cardiovascular Disease in Chinese Adults: A National Diabetes and Metabolic Disorders Survey / Hou X., Lu J., Weng J., at all. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(3). – P. e57319. doi: 10.1371/journal.pone.0057319
160. Hruby A. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture / A. Hruby, F.B. Hu // *Pharmacoeconomics*. – 2015. – Vol. 33(7). – P. 673-89. doi: 10.1007/s40273-014-0243-

161. Hübers M. Association between individual fat depots and cardio-metabolic traits in normal- and overweight children, adolescents and adults / M. Hübers, C. Geisler, S. Plachta-Danielzik, M.J. Müller // *Nutrition & Diabetes*. – 2017. – Vol. 7(5). – P. e267. doi: 10.1038/nutd.2017.20
162. Hu T. Which measures of adiposity predict subsequent left ventricular geometry? Evidence from the Bogalusa Heart Study / T. Hu, L. Yao, J. Gustat, at all. // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 25(3). – P. 319-26. doi: 10.1016/j.numecd.2014.11.001
163. Huang D. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes / D. Huang, M. Refaat, K. Mohammedi, at all. // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. – 2017. – P. 7839101. doi: 10.1155/2017/7839101
164. Huxley R.R. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation / R.R. Huxley, K.B. Filion, S. Konety, at all. // *American Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 108(1). – P. 56-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004
165. Icks A. Incidence and relative risk of stroke in the diabetic and the non-diabetic population between 1998 and 2014: A community-based stroke register / A. Icks, H. Claessen, T. Kvitkina, at all. // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12(11). – P. e0188306. doi: 10.1371/journal.pone.0188306
166. Imano H. Nonfasting Glucose and Incident Stroke and Its Types - The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) / H. Imano, H. Iso, A. Kitamura, at all. // *Circulation Journal*. – 2018. – Vol 42. – P. 2531-2537 doi: 10.1253/circj.CJ-17-0950
167. Ipsen D.H. Dyslipidemia: Obese or Not Obese-That Is Not the Question / D.H. Ipsen, P. Tveden-Nyborg, J. Lykkesfeldt // *Current Obesity Reports*. – 2016. – Vol. 5(4). – P.405-412. doi: 10.1007/s13679-016-0232-9
168. Isidori A.M. Mechanisms in endocrinology: The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect / A.M. Isidori, M. Minnetti, E. Sbardella, at all. // *European Journal of Endocrinology*. – 2015. – Vol. 173(3). – P. R101-13. doi: 10.1530/EJE-15-0308

169. Ismail I. Aortic Atherosclerosis: A Common Source of Cerebral Emboli, Often Overlooked! / I. Ismail, A. Agarwal, S. Aggarwal, at all. // *American Journal of Therapeutics*. – 2016. – Vol. 23(1). – P. e268-72. doi: 10.1097/MJT.000000000000017
170. Johansson C. Incidence, type of atrial fibrillation and risk factors for stroke: a population-based cohort study / C. Johansson, E. Dahlqvist, J. Andersson, at all. // *Clinical Epidemiology*. – 2017. – Vol. 9. – P. 53–62. doi: 10.2147/CLEP.S122916
171. Joundi R.A. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis / R.A. Joundi, L.E. Cipriano, L.A. Sposato, at all. // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47(5). – P. 1364-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012609
172. Jung U.J. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Jung U.J., Myung-S. Choi // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2014. – Vol. 15(4). – P. 6184–6223. doi: 10.3390/ijms15046184
173. Kaiafa G. Anemia and stroke: Where do we stand? / Kaiafa G., Savopoulos C., Kanellos I., at all. // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 135(6). – P. 596-602. doi: 10.1111/ane.12657
174. Kansal S. Renal Artery Embolism / S. Kansal, M. Feldman, S. Cooksey, at all. // *Journal of General Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 23(5). – P. 644–647. doi: 10.1007/s11606-007-0489-5
175. Karam Basil S. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes / Basil S. Karam, A. Chavez-Moreno, W. Koh, at all. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2017. – Vol. 16. – P. 120. doi: 10.1186/s12933-017-0604-9
176. Katsanos A.H. Complex atheromatous plaques in the descending aorta and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis / Katsanos A.H., Giannopoulos S., Kosmidou M., at all. // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45(6). – P. 1764-1770. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005190

177. Katsiki N. Adiponectin, lipids and atherosclerosis / N. Katsiki, C. Mantzoros, D.P. Mikhailidis // *Current Opinion In Lipidology*. – 2017. – Vol. 28(4). – P. 347-354. doi: 10.1097/MOL.0000000000000431
178. Kautzky-Willer A. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus / A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, G. Pacini // *Endocrine Reviews*. – 2016. – Vol. 37(3). – P. 278–316. doi: 10.1210/er.2015-1137
179. Kearney K. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk / K. Kearney, D. Tomlinson, K. Smith, at all. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2017. – Vol. 16(1). – P. 34. doi: 10.1186/s12933-017-0515-9
180. Khor Victor K. Lipid Droplet Metabolism / Victor K. Khor, Wen-Jun Shen, Fredric B. Kraemer // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2013. – Vol. 16(6). – P. 632–637. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283651106
181. Khoury J.C. Diabetes: a Risk Factor for Ischemic Stroke in a Large Bi-Racial Population / J.C. Khoury, D. Kleindorfer, K. Alwell, at all. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44(6). – P. 1500–1504. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001318
182. Kim D.W. The association between aortic regurgitation and undetermined embolic infarction with aortic complex plaque / D.W. Kim, J.S. Cho, J.Y. Cho, at all. // *International Journal of Stroke*. – 2017. – Vol. (1). – P. 1747493017729549. doi: 10.1177/1747493017729549
183. Kim J.S. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease Stroke / J.S. Kim, H.W. Nah, S.M. Park, at all. // – 2012. – Vol. 43(12). – P. 3313-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.658500
184. King R.J. Vascular risk in obesity: Facts, misconceptions and the unknown / R.J. King, R.A. Ajjan // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2017. – Vol. 14(1). – P. 2-13. doi: 10.1177/1479164116675488
185. Kivimaki M. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16

cohort studies from the USA and Europe // Kivimaki M., Kuosma E., Ferrie J.E. at all. // Lancet Public Health. – 2017. – Vol. 2(6). – P. e277-e285. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30074-9

186. Klok F.A. Risk of arterial cardiovascular events in patients after pulmonary embolism / F.A. Klok, I.C. Mos, L. Broek, at all. // Blood. – 2009. – Vol. 114(8). – P. 1484-8. doi: 10.1182/blood-2009-05-220491

187. Klovaite J. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study / J. Klovaite, M. Benn, B.G. Nordestgaard // Journal of Internal Medicine. – 2015. – Vol. 277(5). – P. 573-84. doi: 10.1111/joim.12299

188. Krzysztoszek J. Obesity. An analysis of epidemiological and prognostic research / J. Krzysztoszek, E. Wierzejska, A. Zielinska // Archives of Medical Science. – 2015. – Vol. 11(1). – P. 24-33. doi: 10.5114/aoms.2013.37343

189. Kubo S. Ischemic Stroke Mortality Is More Strongly Associated with Anemia on Admission Than with Underweight Status / Kubo S., Hosomi N., Hara N., at all. // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2017. – Vol. 26(6). – P. 1369-1374. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.016

190. Kubisz P. Endothelial and platelet markers in diabetes mellitus type 2 / P. Kubisz, L. Stančíaková, J. Staško at all. // World Journal of Diabetes. – 2015. – Vol. 6(3). – P. 423–431. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.423

191. Kuhn V. Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia / V. Kuhn, L. Diederich, S. Keller, at all. // Antioxidants & redox signaling. – 2017. – Vol. 26(13). – P. 718–742. doi: 10.1089/ars.2016.6954

192. Kyrle P.A. Clinical scores to predict recurrence risk of venous thromboembolism / P.A. Kyrle, S. Eichinger // Thrombosis and Haemostasis. – 2012. – Vol. 108(6). – P. 1061-4. doi: 10.1160/TH12-05-0353

193. Larsson Susanna C. Type 2 diabetes, glucose, insulin, BMI, and ischemic stroke subtypes. Mendelian randomization study / Susanna C. Larsson, Robert A. Scott, M. Traylor, at all. // Neurology. – 2017. – Vol. 89(5). – P. 454–460. doi: 10.1212/WNL.00000000000004173

194. Lau D.H. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation / Lau D.H., S. Nattel, J.M. Kalman, at all. // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136(6). – P. 583-596. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163
195. Lawler P.R. Cardiac target organ damage in hypertension: insights from epidemiology / P.R. Lawler, P. Hiremath, S. Cheng // *Current Hypertension Reports*. – 2014. – Vol. 16(7). – P. 446. doi: 10.1007/s1190601404468
196. Le P. A decision model to estimate a risk threshold for venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients / P. Le, K.A. Martinez, M.A. Pappas, at all. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2017. – Vol. 15(6). – P. 1132-1141. doi: 10.1111/jth.13687
197. Lee D.H. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion / D.H. Lee, Dane M.J., B.M. van den Berg, at all. // *Public Library of Science*. – 2014. – Vol. 9(5). – P. e96477. doi: 10.1371/journal.pone.0096477
198. Lee J.J. Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: The Framingham Heart Study / J.J. Lee, A. Pedley, U. Hoffmann at all. // *The American Journal of Medicine*. – 2018. – pii: S0002-9343(18)30143-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.002
199. Leung T.W. Evolution of intracranial atherosclerotic disease under modern medical therapy / T.W. Leung, L. Wang, Y.O. Soo, at all. // *Annals of Neurology*. – 2015. – Vol. 77(3). – P. 478-86. doi: 10.1002/ana.24340
200. Levi M. Sepsis and thrombosis / M. Levi, M. Schultz, T. Van der Poll // *Seminars In Thrombosis And Hemostasis*. – 2013. – Vol. 39(5). – P. 559-66. doi: 10.1055/s-0033-1343894
201. Lew J. Sex-Based Differences in Cardiometabolic Biomarkers / Lew J., M. Sanghavi, Colby R. Ayers, at all. // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135(6). – P. 544–555. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023005
202. Li Z. Anemia increases the mortality risk in patients with stroke: A meta-analysis of cohort studies / Li Z., Zhou T., Li Y., at all. // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 26636. doi: 10.1038/srep26636

203. Lind C. Impact of Incident Venous Thromboembolism on Risk of Arterial Thrombotic Diseases / C. Lind, Linda E. Flinterman, Kristin F. Enga, at all. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 855-863. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004168
204. Lindstrom S. Assessing the causal relationship between obesity and venous thromboembolism through a Mendelian Randomization study / Lindstrom S., Germain M., Crous-Bou M., at all. // *Human Genetics*. – 2017. – Vol. 136(7). – P. 897–902. doi: 10.1007/s00439-017-1811-x
205. Lipton J.A. Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit / J.A. Lipton, R.J. Barendse, R.T. Van Domburg, at all. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. – 2013. – Vol. 2(4). – P. 306-13. doi: 10.1177/2048872613489304
206. Liu P.J. Comparison of the ability to identify cardiometabolic risk factors between two new body indices and waist-to-height ratio among Chinese adults with normal BMI and waist circumference / P.J. Liu, F. Ma, H.P. Lou, at all. // *Public Health Nutrition*. – 2017. – Vol. 20(6). – P. 984-991. doi: 10.1017/S1368980016003281
207. Loffredo L. Sex related differences in patients with acute venous thromboembolism treated with new oral anticoagulants. A meta-analysis of the interventional trials / L. Loffredo, F. Violi, L. Perri // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 212. – P. 255-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.086
208. Loid P. Prothrombotic state in young females with severe early-onset obesity / P. Loid, S. Langstrom, H. Viljakainen, at all. // *Pediatric Research*. – 2018. – Vol. 83(1-1). – P. 2-4. doi: 10.1038/pr.2017.248
209. Lopez-Cancio E. Infarct patterns, collaterals and likely causative mechanisms of stroke in symptomatic intracranial atherosclerosis / E. Lopez-Cancio, G. Matheus, Jose G. Romano, at all. // *Cerebrovascular diseases*. – 2014. – Vol. 37(6). – P. 417–422. doi: 10.1159/000362922
210. Lowe G.D. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis / G.D. Lowe // *British Journal of Haematology*. – 2008. – Vol. 140(5). – P. 488-95. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06973

211. Luitse M.J. Chronic hyperglycemia is related to poor functional outcome after acute ischemic stroke. DUST Study Group / M.J. Luitse, B.K. Velthuis, L.J. Kappelle, at all. // International Journal of Stroke. – 2017. – Vol. 12(2). – P. 180-186. doi: 10.1177/1747493016676619
212. Lyaker M.R. Arterial embolism / M.R. Lyaker, D.B. Tulman, G.T. Dimitrova, at all. // International Journal of Critical Illness and Injury Science. – 2013. – Vol. 3(1). – P. 77–87. doi: 10.4103/2229-5151.109429
213. Maczynska J. Mechanisms of cardioembolic stroke revisited. Atrial cardiopathy / J. Maczynska, I. Kurkowska-Jastrzebska, R. Dąbrowski // Kardiologia Polska. – 2018. – Vol. 76(2). – P. 314-319. doi: 10.5603/KP.a2017.0212
214. Madan S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mean Platelet Volume: A Systemic Review and Meta-analysis / S.A. Madan, F. John, C.S. Pitchumoni // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2016. – Vol. 50(1). – P. 69-74. doi: 10.1097/MCG.0000000000000340
215. Mandviwala T. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? / T. Mandviwala, U. Khalid, A. Deswal // Current Atherosclerosis Reports. - 2016. – Vol. 18(5). – P. 21. doi: 10.1007/s11883-016-0575-4
216. Marchione P. Atorvastatin treatment and carotid plaque morphology in first-ever atherosclerotic transient ischemic attack/stroke: a case-control study / P. Marchione, C. Vento, M. Morreale, at all. // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2015. – Vol. 24(1). – P. 138-43. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.006
217. Marfella R. Cryptogenic stroke and diabetes: a probable link between silent atrial fibrillation episodes and cerebrovascular disease / R. Marfella, M.R. Rizzo, M.C. Capoluongo, at all. // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2014. – Vol. 12(3). – P. 323-9. doi: 10.1586/14779072.2014.882230
218. Martin S. Caveolae, lipid droplets, and adipose tissue biology: pathophysiological aspects / S. Martin // Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. – 2013. – Vol. 15(1). – P. 11-8. doi: 10.1515/hmbci-2013-0035
219. Masrur S. Association of Acute and Chronic Hyperglycemia with Acute Ischemic Stroke Outcomes Post-Thrombolysis: Findings from Get with the Guidelines-

Stroke / S. Masrur, M. Cox, D.L. Bhatt, at all. // Journal of the American Heart Association. – 2015. – Vol. 4(10). – P. e002193. doi: 10.1161/JAHA.115.002193

220. Masters R.K. The Impact of Obesity on US Mortality Levels: The Importance of Age and Cohort Factors in Population Estimates / R. K. Masters, Eric N. Reither, Daniel A. Powers, at all. // American Journal of Public Health. – 2013. – Vol. 103(10). – P. 1895–1901. doi: 10.2105/AJPH.2013.301379

221. Mebazaa A. Predicting the Risk of Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized With Heart Failure / A. Mebazaa, T.E. Spiro, H.R. Büller, at all. // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 410-418. doi: 10.1161/circulationaha.113.003126

222. Meyer G. Effective diagnosis and treatment of pulmonary embolism: Improving patient outcomes / G. Meyer // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2014. – Vol. 107(6-7). – P. 406-14. doi: 10.1016/j.acvd.2014.05.006

223. Merkler Alexander E. Temporal relationship between infective endocarditis and stroke / Alexander E. Merkler, Stacy Y. Chu, Michael P. Lerario, at all. // Neurology. – 2015. – Vol. 85(6). – P. 512–516. doi: 10.1212/WNL.0000000000001835

224. Mi Y. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. Y. Mi, S. Yan, Y. Lu, at all. // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95(32). – P. e4495. doi: 10.1097/MD.00000000000004495

225. Milan M. Further evidence in support of the association between venous thrombosis and atherosclerosis: a case-control study / M. Milan, V. Vedovetto, F. Bilora //Thrombosis Research. – 2014. – Vol. 134. – P. 1028–1031. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.007

226. Mitchell L.B. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores / L.B. Mitchell, D.A. Southern, D. Galbraith, at all. // Heart. – 2014. – Vol. 100(19). – P. 1524-30. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305303

227. Mojadidi M.K. Patent foramen ovale: Unanswered questions / M.K. Mojadidi, P. Christia, J. Salamon, at all. // European journal of internal medicine. – 2015. – Vol. 26(10). – P. 743-51. doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.017

228. Monteiroa T.S. Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact / Monteiroa T.S., Correiaab M.G., Golebiovskia W.F., at all. // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 21(3). – P. 240-247. doi:10.1016/j.bjid.2017.01.006
229. Montomoli J. Venous thromboembolism and subsequent risk of cancer in patients with liver disease: a population-based cohort study / J. Montomoli, R. Erichsen, K.K. Sogaard, at all. // *BMJ Open Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 2(1). – P. e000043. doi: 10.1136/bmjgast-2015-000043
230. Mook-Kanamori M.J. Ethnic and gender differences in advanced glycation end products measured by skin auto-fluorescence / M.J. Mook-Kanamori, M.M. Selim, A.H. Takiddin, at all. // *Dermato-Endocrinology*. – 2013. – Vol. 5. – P. 325–330. doi:10.4161/derm.26046
231. Morange P.E. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology / P.E. Morange, M.C. Alessi // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – Vol. 110(4). – P. 669-80. doi: 10.1160/TH13-01-0075
232. Morillo C.A. Atrial fibrillation: the current epidemic / C.A. Morillo, A. Banerjee, P. Perel, at all. // *Geriatric Cardiology*. – 2017. – Vol. 14(3). – P. 195–203. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011
233. Mozos I. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases / I. Mozos, C. Malainer, J. Horbańczuk, at all. // *Front Immunol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1058. doi: 10.3389/fimmu.2017.01058
234. Muriach M. Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy / M. Muriach, M. Flores-Bellver, F.J. Romero, at all. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 102158. doi: 10.1155/2014/102158
235. Muuronen A.T. Increased Visceral Adipose Tissue as a Potential Risk Factor in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) / A.T. Muuronen, M. Taina, M. Hedman, at all. // *Public Library of*. – 2015. – Vol. 10(3). – P. e0120598. doi: 10.1371/journal.pone.0120598

236. Narayanaswami V. Obesity: Current and Potential Pharmacotherapeutics and Targets / V. Narayanaswami, Linda P. Dwoskin // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2017. – Vol. 170. – P. 116–147. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.015
237. Naser N. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation / N. Naser, M. Dilic, A. Durak, at all. // *Mater Sociomed*. – 2017. – Vol. 29(4). – P. 231–236. doi: 10.5455/msm.2017.29.231-236
238. Neeland I.J. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults / I.J. Neeland, C.R. Ayers, A.K. Rohatgi, at all. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2013. – Vol. 21(9). – P. E439-47. doi: 10.1002/oby.20135
239. Ng M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson, at all. // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384(9945). – P. 766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
240. Niiranen Teemu J. Epidemiology of cardiovascular disease: recent novel outlooks on risk factors and clinical approaches / J. Niiranen Teemu, S. Vasan Ramachandran // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2016. – Vol. 14(7). – P. 855–869. doi: 10.1080/14779072.2016.1176528
241. Nishizawa A. Morphometric measurements of systemic atherosclerosis and visceral fat: Evidence from an autopsy study / A. Nishizawa, Claudia K. Suemoto, Daniela S. Farias-Itao, at all. // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12(10). – P. e0186630. doi: 10.1371/journal.pone.0186630
242. Nording H.M. Platelets in inflammation and atherogenesis / H.M. Nording, P. Seizer, H.F. Langer // *Frontiers in Immunology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 98. doi: 10.3389/fimmu.2015.00098
243. Noyes A.M. A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque regression / A.M. Noyes, P.D. Thompson // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 234(1). – P. 75-84. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.007

244. Ntaios G. CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation / G. Ntaios, G.Y. Lip, K. Makaritsis, at all. // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80(11). – P. 1009-17. doi: 10.1212/WNL.0b013e318287281b
245. Nyström P.K. Obesity, Metabolic Syndrome and Risk of Atrial Fibrillation: A Swedish, Prospective Cohort Study / P.K. Nyström, A.C. Carlsson, K. Leander, at all. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(5). – P. e0127111. doi: 10.1371/journal.pone.0127111
246. Ouimet M. Autophagy in obesity and atherosclerosis: Interrelationships between cholesterol homeostasis, lipoprotein metabolism and autophagy in macrophages and other systems / M. Ouimet // *Biochimica Et Biophysica Acta*. – 2013. – Vol. 1831(6). – P. 1124-33. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.03.007.
247. Panigada G. Thromboembolic burden, prognostic assessment and outcomes of females compared to males in acute pulmonary embolism / G. Panigada, L. Masotti, C. Rosi, at all. // *Acta Chirurgica Belgica*. – 2016. – Vol. 71(3). – P. 142-8. doi: 10.1080/17843286.2015.1133003
248. Paramo J.A. Is regression of atherosclerotic plaque possible? / J.A. Paramo, F. Civeira // *Clínica e Investigacion en Arteriosclerosis*. – 2017. – Vol. 29(1). – P. 46-50. doi: 10.1016/j.arteri.2016.05.003
249. Patil R. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk / R. Patil, Gagan K. Sood // *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. – 2017 – Vol. 8(2). – P. 51–58. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.51
250. Pires P.W. The effects of hypertension on the cerebral circulation / P.W. Pires, C.M.D. Ramos, N. Matin, at all. // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2013. – Vol. 304(12). – P. H1598–H1614. doi: 10.1152/ajpheart.00490.2012
251. Peters S.A. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events / S.A. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57(8). – P.1542-51. doi: 10.1007/s00125-014-3260-6

252. Plante S. Analysis of contributing factors influencing thromboembolic events after total knee arthroplasty / S. Plante, E.L. Belzile, D. Fréchette, at all. //The Canadian Journal of Plastic Surgery. – 2017. – Vol. 60(1). – P. 30–36. doi: 10.1503/cjs.008216

253. Podolecki T. Stroke and death prediction with CHA2DS2-vasc score after myocardial infarction in patients without atrial fibrillation / T. Podolecki, R. Lenarczyk, J. Kowalczyk, at all. // The Open Cardiovascular Medicine Journal (Hagerstown). – 2015. – Vol. 16(7). – P. 497-502. doi: 10.2459/JCM.0000000000000241

254. Pomero F. Is diabetes a hypercoagulable state? A critical appraisal / F. Pomero, M.N. Di Minno, L. Fenoglio, at all. // Acta Diabetologica. – 2015. – Vol. 52(6). – P. 1007-16. doi: 10.1007/s00592-015-0746-8

255. Powers W.J. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W.J. Powers, C.P. Derdeyn, J. Biller, at all. // Stroke. – 2015. – Vol. 46. – P. 3020–3035. doi: 10.1161/STR.0000000000000074

256. Prandoni P. Venous and Arterial Thrombosis: Is There a Link? / P. Prandoni //Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2017. – Vol. 906. – P. 273-283. doi: 10.1007/5584_2016_121

257. Prandoni P. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: new scenarios and opportunities / P. Prandoni, S. Barbar, M. Milan, at all. // European Journal Of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 25(1). – P. 25-30. doi: 10.1016/j.ejim.2013.09.005

258. Rader D.J. Human genetics of atherothrombotic disease and its risk factors / D.J. Rader // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2015. – Vol. 35(4). – P. 741-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305492

259. Reginelli A. Mesenteric ischemia: the importance of differential diagnosis for the surgeon / A. Reginelli, F. Iacobellis, D. Berritto, at all. // BMC Surgery. – 2013. – Vol. 13(2). – P. 51. doi:10.1186/1471-2482-13-S2-S51

260. Reitsma P.H. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism / P.H. Reitsma, H.H. Versteeg, S. Middeldorp // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – Vol. 32(3). – P. 563-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.242818
261. Ribeiro D.D. Risk of venous thrombosis in persons with increased body mass index and interactions with other genetic and acquired risk factors / D.D. Ribeiro, W.M. Lijfering, F.R. Rosendaal, et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – Vol. 14(8). – P. 1572-8. doi: 10.1111/jth.13371
262. Rosen Evan D. What We Talk About When We Talk About Fat / Evan D. Rosen, Bruce M. Spiegelman // *Cell*. – 2014. – Vol. 156(0). – P. 20–44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012
263. Ron C.G. Splenic artery embolization: a single center experience on the safety, efficacy, and clinical outcomes / C.G. Ron, J.R. Katz, A. Parvinian, et al. // *Interventional radiology*. – 2012. – Vol. 19. – P. 49–55. doi 10.4261/1305-3825.DIR.5895-12.1
264. Saliba W. The role of CHADS2 and CHA2 DS2 -VASc scores in the prediction of stroke in individuals without atrial fibrillation: a population-based study / W. Saliba, N. Gronich, O. Barnett-Griness, G. Rennert // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – Vol. 14(6). – P. 1155-62. doi: 10.1111/jth.13324
265. Sam S. Differential effect of subcutaneous abdominal and visceral adipose tissue on cardiometabolic risk / S. Sam // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 33(1). pii: /j/hmbci.2018.33.issue-1/hmbci-2018-0014/hmbci-2018-0014.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0014
266. Samson S.L. Metabolic syndrome / S.L. Samson, A.J. Garber // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2014. – Vol. 43(1). – P.1-23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009
267. Sardarinia M. Mortality prediction of a body shape index versus traditional anthropometric measures in an Iranian population: Tehran Lipid and Glucose Study / M. Sardarinia, R. Ansari, F. Azizi, et al. // *Nutrition*. – 2017. – Vol. 33. – P. 105-112. doi: 10.1016/j.nut.2016.05.004

268. Satapathy S.K. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S.K. Satapathy, A.J. Sanyal // *Seminars in Liver Disease*. – 2015. – Vol. 35(3). – P. 221-35. doi: 10.1055/s-0035-1562943
269. Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease / N. Sattar, E. Forrest, D. Preiss // *British Medical Journal*. – 2014. – Vol. 349. – P. g4596. doi: 10.1136/bmj.g4596
270. Scheres L.J. Sex-specific differences in the presenting location of a first venous thromboembolism / L.J. Scheres, Marjolein P. Brekelmans, Ludo F. Beenen, et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2017. – Vol. 15(7). – P. 1344-1350. doi: 10.1111/jth.13712
271. Shukla A. Association between Obesity and Selected Morbidities: A Study of BRICS Countries / A. Shukla, K. Kumar, A. Singh // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(4). – P. e94433. doi: 10.1371/journal.pone.0094433
272. Sequeira D.I. The correlation of epicardial adipose tissue on postmortem CT with coronary artery stenosis as determined by autopsy / Sequeira D.I., Ebert L.C., Flach P.M., et al. // *Forensic Science, Medicine, and Pathology*. – 2015. – Vol. 11(2). – P. 186-92. doi: 10.1007/s12024-015-9659-7
273. Senoo K. Body Mass Index and Adverse Outcomes in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: The AMADEUS Trial / K. Senoo, G.Y. Lip // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47(2). – P. 523-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011876
274. Severinsen M.T. Body height and sex-related differences in incidence of venous thromboembolism: a Danish follow-up study / M.T. Severinsen, S.P. Johnsen, A. Tjønneland, et al. // *European Journal of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 21(4). – P. 268-72. doi: 10.1016/j.ejim.2010.03.013
275. Scherz N. Elevated Admission Glucose and Mortality in Patients With Acute Pulmonary Embolism / N. Scherz, J. Labarere, D. Aujesky, M. Mean // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35(1). – P. 25–31. doi: 10.2337/dc11-1379
276. Shah Z. Managing Antiplatelet Therapy and Anticoagulants in Patients with Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation / Z. Shah, V. Jeevanantham, R. Masoomi, P. Tadros // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2015. – Vol. 8(4). – P. 1318. doi: 10.4022/jafib.1318

277. Shroff G.R. Temporal trends in ischemic stroke and anticoagulation therapy for non-valvular atrial fibrillation: effect of diabetes / G.R. Shroff, C.A. Solid, Z. Bloomgarden, at all. // *Journal of Diabetes*. – 2017. – Vol. 9(2). – P. 115-122. doi: 10.1111/1753-0407.12392
278. Shukla V. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective / V. Shukla, Akhalesh K. Shakya, Miguel A. Perez-Pinzon, at all. // *Journal of Neuroinflammation*. – 2017. – Vol. 14. – P. 21. doi: 10.1186/s12974-016-0774-5
279. Sigrid K.B. Competing Risk of Atherosclerotic Risk Factors for Arterial and Venous Thrombosis in a General Population: The Tromso Study / K.B. Sigrid, E.M. Hald, E.B. Mathiesen , at all. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – Vol. 32. - P. 487-491. doi: org/10.1161/ATVBAHA.111.237545
280. Sico J.J. Anemia is associated with poor outcomes in patients with less severe ischemic stroke / J.J. Sico, J. Concato, C.K. Wells, at all. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2013. – Vol. 22(3). – P. 271-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.09.003
281. Sloop G.D. Atherothrombosis is a Thrombotic, not Inflammatory Disease / G.D. Sloop, J.J. Weidman, J.A. St Cyr // *Cureus*. – 2017. – Vol. 9(12). – P. e1909. doi: 10.7759/cureus.1909
282. Smith M.C. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD / M.C. Smith, Jeremy P. Wrobel // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2014. –Vol. 9. – P. 871–888. doi: 10.2147/COPD.S49621
283. Snarska K.K. Hyperglycemia and diabetes have different impacts on outcome of ischemic and hemorrhagic stroke / K.K. Snarska, Bachorzewska- H. Gajewska, K. Kapica-Topczewska // *Archives of Medical Science*. – 2017. – Vol. 13(1). – P. 100–108. doi: 10.5114/aoms.2016.61009
284. Sodha N.R. Managing the atheromatous aorta: Solutions still in evolution / N.R. Sodha // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2018. – Vol. 155(2). – P. 517. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.057

285. Stary H.C. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association / H.C. Stary, A.B. Chandler, R.E. Dinsmore, at all. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92(5). — P. 1355-74.

286. Stone J.R. Acute mesenteric ischemia / J.R. Stone, L.R. Wilkins, J. Sundboll // *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. – 2015. – Vol. 18(1). – P. 24-30. doi: 10.1053/j.tvir.2014.12.004

287. Sundboll J. Risk of arterial and venous thromboembolism in patients with atrial fibrillation or flutter: A nationwide population-based cohort study / J. Sundboll, E. Hovath-Puho, K. Adelborg, at all. // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 241 (15). – P. 182-187. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.081

288. Sundboll J. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study / J. Sundboll, E. Hovath-Puho, K. Adelborg, at all. // *The Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 1773-1779. doi:org/10.1016/S0140-6736(07)61745-0

289. Sundboll J. Long-Term Risk of Stroke in Myocardial Infarction Survivors: Thirty-Year Population-Based Cohort Study. Long-Term Risk of Stroke in Myocardial Infarction Survivors: Thirty-Year Population-Based Cohort Study / J. Sundboll, E. Horvath-Puho, M. Schmidt, at all. // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47(7). – P. 1727-33. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013321

290. Suslova T.E. Platelet hemostasis in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: cGMP- and NO-dependent mechanisms in the insulin-mediated platelet aggregation / T.E. Suslova, A.V. Sitozhevskii, O.N. Ogurkova, at all. // *Frontiers in Physiology*. – 2015. – Vol. 5. – P. 501. doi: 10.3389/fphys.2014.00501

291. Suzuki M. Regulation of lipid metabolism via a connection between the endoplasmic reticulum and lipid droplets / M. Suzuki // *Anatomical Science International*. – 2017. – Vol. 92(1). – P. 50-54. doi: 10.1007/s12565-016-0378-2

292. Szablewski L. The structural and functional changes of blood cells and molecular components in diabetes mellitus / L. Szablewski, A. Sulima // *Biological Chemistry*. – 2017. – Vol. 398(4). – P. 411-423. doi: 10.1515/hsz-2016-0196

293. Tabe R. Laminar-to-turbulence and relaminarization zones detection by simulation of low Reynolds number turbulent blood flow in large stenosed arteries / R. Tabe, F. Ghalichi, S. Hossainpour, K. Ghasemzadeh // *Biomedical Materials and Engineering*. – 2016. – Vol. 27(2-3). – P. 119-29. doi: 10.3233/BME-161574
294. Tadic M. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice / M. Tadic, C. Cuspidi // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2015. – Vol. 108(4). – P. 269-76. doi: 10.1016/j.acvd.2015.01.009
295. Tafur A.J. Caprini Score in Hospitalized Medical Patients / A.J. Tafur, J.I. Arcelus // *American Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 129(10). – P. e265. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.014
296. Tagalakakis V. Men had a higher risk of recurrent venous thromboembolism than women: a large population study / V. Tagalakakis, D. Kondal, Y. Ji, at all. // *Gender Medicine*. – 2012. – Vol. 9(1). – P. 33-43. doi: 10.1016/j.genm.2011.12.002
297. Tang L. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / L. Tang, Y.Y. Wu, G.Y. Lip, at all. // *Lancet Haematol*. – 2016. – Vol. 3(1). – P. e30-44. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00228-8
298. Temgoua Mazou N. Global incidence and case fatality rate of pulmonary embolism following major surgery: a protocol for a systematic review and meta-analysis of cohort studies / Mazou N. Temgoua, Joel N. Tochie, J. Jacques Noubiap, at all. // *Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 6. – P. 240. doi: 10.1186/s13643-017-0647-8
299. Tesouro M. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification / M. Tesouro, A. Mauriello, V. Rovella, at all. // *Journal of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 281(5). – P. 471-482. doi: 10.1111/joim.12605
300. Thijs T. W. van Herpt. The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study / Thijs T. W. van Herpt, A. Dehghan, M. van Hoek, M. Arfan Ikram, at all. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2016. – Vol. 15. P. - 69. doi: 10.1186/s12933-016-0387-4
301. Tilsed J.V. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia / J.V. Tilsed, A. Casamassima, H. Kurihara, at all. // *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. – 2016. – Vol. 42(2). – P. 253-70. doi: 10.1007/s00068-016-0634-0

302. Torrealba-Acosta G. Epidemiology of Stroke in Costa Rica: A 7-Year Hospital-Based Acute Stroke Registry of 1319 Consecutive Patients / Torrealba-Acosta G., K. Carazo-Cespedes, S.H. Chiou, at all. // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2018. – Vol. 27(5). – P. 1143-1152. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.030
303. Townsend S.A. Non-alcoholic fatty liver disease in 2016 / S.A. Townsend, P.N. Newsome // British Medical Bulletin. – 2016. – Vol. 119(1). – P. 143-56. doi: 10.1093/bmb/ldw031
304. Tsadok A. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation / A. Tsadok, C.A. Jackevicius, E. Rahme, at all. // JAMA. – 2012. – Vol. 307(18). – P. 1952-8. doi: 10.1001/jama.2012.3490
305. Tsai C.F. Cerebral infarction in acute anemia / C.F. Tsai, P.K. Yip, C.C. Chen, at all. // Journal of Neurology. – 2010. – Vol. 257(12). – P. 2044-51. doi: 10.1007/s00415-010-5657-6
306. Van Bussel Frank C.G. Cerebral Pathology and Cognition in Diabetes: The Merits of Multiparametric Neuroimaging / Frank C.G. Van Bussel, H. Backes Walter, Paul A.M. Hofman, at all. // Frontiers in Neuroscience. – 2017. – Vol. 11. – P. 188. doi: 10.3389/fnins.2017.00188
307. Van den Wijngaard Ido R. Treatment and imaging of intracranial atherosclerotic stenosis: current perspectives and future directions / Ido R. van den Wijngaard, G. Holswilder, Marianne A. A. van Walderveen, at all. // Behavioural Brain Research. – 2016. – Vol. 6(11). – P. e00536. doi: 10.1002/brb3.536
308. Van Schouwenburg I. M. Lipid levels do not influence the risk of venous thromboembolism / I. M. Van Schouwenburg, B. K. Mahmoodi, R. T. Gansevoort // Thrombosis and Haemostasis. 2012. – Vol. 108. – P. 923-929. doi:10.1160/TH12-06-0426
309. Vijayan V.K. Chronic obstructive pulmonary disease / V.K. Vijayan // Indian Journal of Medical Research. – 2013. – Vol. 137(2). – P. 251–269.

310. Vilahur G. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis / G. Vilahur, S. Ben-Aicha, L. Badimon // Cardiovascular Research. – 2017. – Vol. 113(9). – P. 1046-1054. doi: 10.1093/cvr/cvx086

311. Virmani R. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Review / R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke, at all. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2000. – Vol. 20(5). – P. 1262-75.

312. Wang C. Brain structural changes and their correlation with vascular disease in type 2 diabetes mellitus patients: a voxel-based morphometric study / C. Wang, K. Fu, H. Liu, at all. // Neural Regeneration Research. – 2014. – Vol. 9(16). – P. 1548–1556. doi: 10.4103/1673-5374.139482

313. Wang J. Elevated fasting glucose as a potential predictor for asymptomatic cerebral artery stenosis: a cross-sectional study in Chinese adults / J. Wang, J. Wu, S. Zhang, at all. // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 237(2). – P. 661-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.083

314. Wattanakit K. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism / K. Wattanakit, Pamela L. Lutsey, Elizabeth J. Bell, at all. // Thrombosis and Haemostasis. – 2012. – Vol. 108(3). – P. 508–515. doi:10.1160/TH11-10-0726

315. Wehrum T. Aortic Atherosclerosis Determines Increased Retrograde Blood Flow as a Potential Mechanism of Retrograde Embolic Stroke / T. Wehrum, F. Guenther, W. Vach, at all. // Cerebrovascular Diseases. – 2017. – Vol. 43(3-4). – P. 132-138. doi: 10.1159/000455053

316. Weymann A. Predictive Role of Coagulation, Fibrinolytic, and Endothelial Markers in Patients with Atrial Fibrillation, Stroke, and Thromboembolism: A Meta-Analysis, Meta-Regression, and Systematic Review. / A. Weymann, A. Sabashnikov, S. Ali-Hasan-A-Saegh, at all. // Medical Science Monitor Basic Research. – 2017. – Vol. 23. – P. 97–140. doi: 10.12659/MSMBR.902558

317. Wildman R.P. Subcutaneous adipose tissue in relation to subclinical atherosclerosis and cardiometabolic risk factors in midlife women / R.P. Wildman, I.

Janssen, U.I. Khan, at all. // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2011. – Vol. 93(4). – P. 719-26. doi: 10.3945/ajcn.110.007153

318. Wood John C. Unwinding the path from anemia to stroke / John C. Wood // Blood. – 2018. – Vol. 131(9). – P. 950–952. doi: 10.1182/blood-2018-01-824185

319. World Health Organization [электронный ресурс]: Russian Federation, 2015. (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/diseaserevention/nutrition/country-work/russian-federation2/.2015.html>)

320. Wietlisbach V. The relation of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general populations of the WHO MONICA Project. / V. Wietlisbach, P. Marques-Vidal, K. Kuulasmaa, at all. // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2013. – Vol. 23(5). – P. 432-42. doi: 10.1016/j.numecd.2011.09.002

321. Wu N. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / N. Wu, X. Chen, T. Cai, at all. // Canadian Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 31(3). – P. 278-286. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.002

322. Xu R.S. Pathogenesis of diabetic cerebral vascular disease complication / R.S. Xu // World Journal of Diabetes. 2015. – Vol. 6(1):54-66. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.54

323. Yatsuya H. Associations of Obesity Measures with Subtypes of Ischemic Stroke in the ARIC Study / H. Yatsuya, K. Yamagishi, Kari E. North, at all. // Journal of Epidemiology. – 2010. – Vol. 20(5). – P. 347–354. doi: 10.2188/jea.JE20090186

324. Yeh M.M. Pathological features of fatty liver disease / M.M. Yeh, E.M. Brunt // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 147(4). – P. 754-64. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.056

325. Yu C. Sex Differences in Stroke Subtypes, Severity, Risk Factors, and Outcomes among Elderly Patients with Acute Ischemic Stroke / C. Yu, Z. An, W. Zhao, at all. // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2015. – Vol. 7. – P. 174. doi: 10.3389/fnagi.2015.00174

326. Yuan Z. Incidence of ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with multiple risk factors with or without atrial fibrillation: a retrospective cohort study / Z. Yuan, R. Makadia, P. Ryan, at all. // *Current Medical Research Opinion*. – 2015. – Vol. 31(7) – P. 1257-66. doi: 10.1185/03007995.2015.1041469
327. Yumuk V. European Guidelines for Obesity Management in Adults / V. Yumuk, C. Tsigos, Fried M. K. Schindler, at all. // *Obesity Facts*. – 2015. – Vol. 8(6). – P. 402-24. doi: 10.1159/000442721.
328. Zahn K. Body fat distribution and risk of incident ischemic stroke in men and women aged 50 to 74 years from the general population. The KORA Augsburg cohort study / Zahn K., Linseisen J., Heier M., at all. // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13(2). – P. e0191630. doi: 10.1371/journal.pone.0191630
329. Zhang C. Prediction Factors of Recurrent Ischemic Events in One Year after Minor Stroke / C. Zhang, X. Zhao, C. Wang, at all. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(3). – P. e0120105. doi: 10.1371/journal.pone.0120105
330. Zimmermann A. Histomorphological evaluation of atherosclerotic lesions in patients with peripheral artery occlusive disease / A. Zimmermann, S. Senner, H.H. Eckstein, J. Pelisek // *Advances in Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 60(2). – P. 236-9. doi: 10.1016/j.advms.2015.03.003