

На правах рукописи



Борщевская Вера Николаевна

**Совершенствование диагностики венозных тромбоэмболических осложнений
механической травмы в экспертной практике**

3.3.5. Судебная медицина

**Автореферат
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук,
доцент

Копылов Анатолий Васильевич

Официальные оппоненты:

Халиков Айрат Анварович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра судебной медицины, заведующий кафедрой

Морозов Юрий Евсеевич – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы», отделение повышения квалификации и профессиональной адаптации, заведующий отделением

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «11» апреля 2024 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.32 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «_____» «_____» 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент



Конева Елизавета Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время судебно-медицинская экспертиза механической травмы – наиболее распространенный вид судебных экспертиз. Вопросам определения механизма травмы, давности её причинения посвящены многочисленные исследования. Исход механической травмы обусловлен многими факторами, как внешнего, так и внутреннего происхождения. Одним из осложнений механической травмы являются венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) [Ли Ю.Б. и соавт., 2022; Борщевская В.Н. и соавт., 2023].

ВТЭО представляют глобальную медико-социальную проблему. Частота случаев венозных тромбозов достигает 180 случаев на 100 тыс. населения и увеличивается у возрастных пациентов до 200 случаев на 100 тыс. населения [Борщевская В.Н. и соавт., 2023; Трофимов Н.А. и соавт., 2018]. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) характеризуется тяжелым исходом: инвалидизацией пациента, либо наступлением его смерти [Ремизонова А.В., 2019; Борщевская В.Н. и соавт., 2022; Хруслов М.В. и соавт., 2019].

В основе развития ВТЭО (тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) и ТЭЛА) лежит многофакторный патологический процесс – повышенное тромбообразование в венах мягких тканей из области механического воздействия [Борщевская В.Н. и соавт., 2023; Борщевская В.Н. и соавт., 2022]. Склонность к повышенному тромбообразованию (тромбофилия) может быть обусловлена как наследственными, так и приобретенными факторами. К приобретенным факторам относят саму механическую травму, длительное вынужденное положение пострадавшего, хирургические вмешательства и многие иные факторы. К наследственным факторам - мутации и полиморфизмы в генах ответственных за регуляцию системы гемостаза, тонуса стенки сосуда [Волыхина Д.С. и соавт. 2018; Зотова И.В., 2020; Борщевская В.Н. и соавт., 2023; Berkman S.A. et al., 2016; Dautaj A. et al., 2019].

Степень ее разработанности

Интервенционные методы лечения потерпевших с тяжелой сопутствующей патологией повышают риск развития ТГВНК и ТЭЛА. Как следствие, возникший при лечении больного неблагоприятный исход, не исключает судебного разбирательства. Получить ответы на возникшие в рамках судебного разбирательства вопросы без проведения судебно-медицинской экспертизы невозможно [Борщевская В.Н. и соавт., 2023]. Однако на сегодняшний день отсутствует единый подход к экспертной оценке ВТЭО, имеются лишь единичные публикации [Пиголкин Ю.И. и соавт., 2019; Пиголкин Ю.И. и соавт., 2020; Голубев Г.Ш. и соавт., 2018]. Тем не менее, наличие единого методологического подхода позволит обеспечить полноту, всесторонность и объективность экспертных выводов при оценке возникших ВТЭО,

минимизировать или вообще исключить экспертную ошибку [Ковалев А.В., Налетова Д.М., 2018].

Цели и задачи

Целью исследования является совершенствование судебно-медицинской диагностики механической травмы в случаях венозных тромбоэмболических осложнений в посттравматическом периоде.

Задачи исследования:

1) Дать эпидемиологическую характеристику судебно-медицинских случаев механической травмы нижних конечностей, сопровождавшихся венозными тромбоэмболическими осложнениями и выявить факторы риска по экспертным документам.

2) Изучить морфофункциональные изменения сосудисто-капиллярного русла мягких тканей нижних конечностей в области механического повреждения в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов в генах кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию.

3) Разработать судебно-медицинские критерии диагностики венозных тромбоэмболических осложнений механической травмы нижних конечностей.

4) На основании выявленных судебно-медицинских критериев диагностики венозных тромбоэмболических осложнений разработать поисково-диагностический алгоритм морфогенетического исследования сосудисто-капиллярного русла в области механической травмы.

Научная новизна

Впервые на достаточном по объему материале дана морфофункциональная характеристика сосудисто-капиллярному руслу в зоне механического травмирования в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов в генах-кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию.

В ходе проведенного исследования получены новые сведения о роли наследственных и приобретенных факторов тромбофилии в возникновении ВТЭО при переломах костей нижних конечностей.

Доказана связь генетических детерминант тромбофилии и изменений сосудистого русла в зоне перелома и хирургического вмешательства, создающая условия для тромбообразования.

Предложены новые дополнительные критерии в шкалу стратификации риска ВТЭО у потерпевших с механической травмой скелета.

Впервые представлен алгоритм диагностического поиска в случаях механической травмы, осложненной развитием венозных тромбоэмболических осложнений в рамках проведения судебно-медицинской экспертизы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые на клинико-экспертном материале выявлены общие закономерности реакции сосудов микроциркуляторного русла на механическое воздействие и хирургическое вмешательство.

Определены отличия морфофункциональных изменений сосудов в зависимости от носительства «дикого» или мутантного аллелей однонуклеотидного полиморфизма в генах-кандидатах наследственной предрасположенности к тромбообразованию.

Впервые сформирован протокол оценки риска развития тромботических осложнений по результатам морфометрического исследования сосудисто-капиллярного русла.

На основе полученных данных разработана методика, позволяющая объективно оценить индивидуальный риск развития посттравматических и послеоперационных тромботических осложнений при травме опорно-двигательного аппарата.

Полученные результаты исследования способствуют совершенствованию судебно-медицинской диагностики тромбоэмболических осложнений механической травмы.

Методология и методы исследования

Методологией исследования является системный подход с использованием широкого комплекса общенаучных и специальных методов исследования, направленных на изучение морфофункциональных изменений сосудисто-капиллярного русла и генетических предпосылок возникновения ВТЭО в области механической травмы конечностей.

Настоящее исследование было одобрено на заседании регионального этического комитета ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (г. Ставрополь): выписка из протокола № 116 от 16.03.2023 г.

Положения, выносимые на защиту

1. Венозные тромбоэмболические осложнения являются постоянным компонентом в структуре смертности населения; к основным факторам риска повышенного тромбообразования относят механическую травму конечностей, обильную кровопотерю, длительное вынужденное положение потерпевшего, хирургическое вмешательство и наследственную предрасположенность.

2. Морфофункциональные изменения сосудисто-капиллярного русла в области повреждения при венозных тромбоэмболических осложнениях включают ремоделирование диаметра и толщины стенки артериол, венул, капилляров и определяются носительством однонуклеотидных полиморфизмов в генах *MTHFR*, *NOS3*, *PAI-1*.

3. В основу судебно-медицинской диагностики венозных тромбоэмболических осложнений механической травмы конечностей положены данные о наличии факторов риска

(наследственных и приобретенных), а также результаты морфофункциональных изменений сосудисто-капиллярного русла.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Цель, задачи и результаты диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.3.5. Судебная медицина, пунктам 3 – «изучение различных причин смерти, механизмов ее наступления, процесса умирания, посмертных процессов при различных видах насильственной и ненасильственной смерти, разработка методов установления давности наступления смерти», 7 – «изучение причин и морфогенеза внезапной смерти, совершенствование методов ее диагностики», 14 – «совершенствование судебно-медицинской экспертизы трупов и живых лиц, экспертизы по материалам следственных и судебных дел с целью решения вопросов правоохранительных органов, в том числе и в случаях неблагоприятных исходов при оказании медицинской помощи».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов выполненной работы подтверждается: достаточным объемом судебно-медицинских наблюдений (анализом судебно-медицинских архивных документов за период времени с 2017 по 2021 годы, 54 случаями собственных наблюдений), полученными качественными и количественными результатами. Количественные результаты работы были обработаны стандартными методами вариационной статистики, применяемыми в медицине с получением статистически значимых величин. Научная работа была спланирована и выполнена с соблюдением принципов и критериев доказательной медицины.

Результаты исследований внедрены в учебный процесс на кафедрах: судебной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); судебной медицины и права с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (г. Ставрополь); в практическую работу ГБУЗ СК «Краевое БСМЭ» Минздрава России (г. Ставрополь); ГБУЗ СК «Ставропольский Краевой клинический многопрофильный центр» Минздрава России; ГБУ РО «БСМЭ» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону).

Результаты диссертационного исследования были доложены на ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2022» и 62-й сессии ФГБУ «НМИЦ Кардиология» Минздрава России (г. Москва, 7-9 июня 2022 года); научно-практической конференции, посвященной 205-летию со дня рождения Дмитрия Егоровича Мина «Актуальные проблемы судебной медицины» (г. Москва, 28 апреля 2023 года).

Апробация диссертационной работы была проведена на заседании кафедры судебной медицины и права с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (г. Ставрополь) 10 мая 2023 года (протокол № 10 от 10.05.2023 года).

Личный вклад

Автором сформулирована концепция исследования; подобрана и проанализирована научная литература по теме диссертационной работы. На основе проведенного анализа научной литературы сформулированы цель и задачи исследования. Отобран архивный материал ГБУЗ СК «Краевое БСМЭ» Минздрава России (г. Ставрополь) по летальным случаям, связанным с тромбоэмболией легочной артерии после причиненной механической травмы, сформирована группа для исследования. Автор принимал участие при проведении гистологических и молекулярно-генетических исследований. Полученные эмпирические данные проанализированы лично автором, сформулированы положения, выносимые на защиты и выводы; предложены практические рекомендации по производству судебно-медицинской экспертизы в случаях смерти, обусловленных развитием тромбоэмболии легочной артерии после причиненной механической травмы и выполненного хирургического вмешательства.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, из них 7 публикаций в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 2 иные.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений и списка иллюстративного материала. Материалы диссертации изложены на 115 страницах текста компьютерного набора шрифт Times New Roman № 14 (Microsoft Word), иллюстрированы 13 таблицами и 13 рисунками. Список литературы включает 214 источников (в том числе 75 публикаций на русском языке и 139 зарубежных публикаций).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность работы, сформированы цель и задачи исследования, научная новизна, научно-практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту, апробация материалов исследования, внедрение результатов в практику судебно-медицинских экспертных учреждений и учебный процесс высших учебных учреждений, личный вклад автора, публикации, структура и объем диссертации.

В первой главе проанализированы и обобщены данные отечественных и зарубежных литературных источников. Анализ научной литературы позволил утверждать, что проблема ТЭЛА пока не решена и еще многое предстоит узнать. Результаты современных судебно-медицинских исследований трупов могут быть полезны в решении насущных задач именно клинической медицины. Сама же практика судебной медицины нуждается в четком стандартизированном подходе и комплексном исследовании тел умерших от ТЭЛА, особенно в

случаях наличия механической травмы ОДА и последовавшего хирургического лечения причиненных повреждений. Требуется уточнение экспертного значения биологических маркеров в оценке причинной связи между механическими повреждениями и последовавшей смертью от ТЭЛА.

Не исключено, что комплексное использование современных технологий с оценкой морфологии и индивидуальными особенностями носительства генов, ответственных за работу системы гемостаза, позволит сформировать полные, всесторонние и научно обоснованные выводы о причине, течении патологического тромботического процесса в установлении причинной связи между механической травмой, выполненным хирургическим вмешательством и исходом заболевания.

Во второй главе представлены материал и методы исследования, предусматривающие последовательное выполнение всех этапов работы.

По архивным данным Бюро СМЭ СК за 2017–2021 годы из 50512 судебно-медицинских экспертных документов (актов судебно-медицинского исследования трупа и заключений эксперта) было отобрано для первичного исследования 9447 документов с насильственной смертью, среди которых случаи с механической травмой и последовавшей ТЭЛА как причины смерти составило 103 случая. Критериями для группового отбора случаев смерти от ТЭЛА были - наличие механической травмы нижней конечности (переломы длинных трубчатых костей) и/или выполненного хирургического вмешательства, без первоначальной конкретизации о наличии или отсутствии причинно-следственных связей между анализируемыми событиями [Борщевская В.Н и соавт., 2023]. Согласно критериям отбора было изучено 54 случая.

Средний возраст умерших мужчин составил $53,85 \pm 2,31$ года (Min 26 лет, Me 54,5 года, Max 81 год, Q1 40,5 лет, Q3 68,25 лет); для женщин – $64,75 \pm 1,41$ года (Min 48 лет, Me 64 года, Max 84 года, Q1 56,5 лет, Q3 71,5 лет) [Борщевская В.Н. и соавт., 2023].

Выполнено исследование медицинской и экспертной документации; сопоставлены прижизненные и посмертные диагнозы; проведен анализ клинико-лабораторных показателей. Выявлены и изучены модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития ТЭЛА [Глоба И.В., 2022].

По отделу сложных, повторных и комиссионных судебно-медицинских экспертиз были отобраны экспертные заключения по так называемым «врачебным делам» с летальным исходом по причине развития ТЭЛА.

Эпидемиологическое исследование включало: распределение количества случаев по временам года за анализируемый период, учтена половозрастная характеристика умерших. В

виду пребывания потерпевших в лечебных учреждениях учитывали клинико-лабораторные данные на момент госпитализации потерпевшего. В каждом экспертном случае учитывали:

- наличие повреждений или патологических состояний,
- время выполнения хирургического вмешательства,
- уровень (класс) медицинского учреждения, в котором была оказана медицинская помощь,
- исход механической травмы и/или патологического состояния (наступление смерти),
- клинико-диагностический этап, на котором был допущен предполагаемый дефект оказания медицинской помощи (предоперационный период),
- интраоперационный период,
- постоперационный период.

В предоперационном периоде учитывали данные о сборе анамнеза, проведенном физикальном обследовании, объем выполненного лабораторного и инструментального исследования. В интраоперационном периоде учитывали адекватность анестезиологического пособия, вид и длительность хирургического вмешательства. В постоперационном периоде учитывали меры профилактики и лечения осложнений, профилактику и лечение коморбидной патологии.

Методы исследования включали в себя комплексный подход: анализ объективных данных медицинской (клинико-лабораторные и инструментальные сведения) и судебно-медицинской (заключение эксперта и акт судебно-медицинского исследования трупа) документации; секционное исследование; гистологическое и морфометрическое исследования. Морфометрическим методом определяли толщину стенки артериол, венул и капилляров в выделенных зонах и их диаметр. Генетический анализ биологических образцов (образцов крови в виде сухого пятна на марле) с определением носительства ондонуклеотидных полиморфизмов в 13 генах-кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию ответственных за синтез белков свертывающей, противосвертывающей систем крови, за работу сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, за регуляцию тонуса сосудистой стенки и фолатного цикла. Характеристика исследуемых генов и их аллельных вариантов представлена в таблице (таблица 1).

Полученные результаты морфологического исследования сопоставляли с особенностями носительства ОНП умерших граждан.

Полученные результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с помощью табличного процессора Microsoft Excel 2016 в разделе описательной статистики: определяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD) или дисперсию (D),

ошибку среднего (m). Достоверность различия между параметрическими показателями в сравниваемых группах оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия в 5% ($p < 0,05$) при условии нормального распределения.

Таблица 1 – Характеристика исследованных генов и их аллельных вариантов

Ген, локализация	Название белкового продукта гена	Полиморфизм	
<i>MTHFR</i> 1p36.3	метилентетрагидрофолатредуктаза	<i>A1298C</i>	rs1801131
<i>MTHFR</i> 1p36.3	метилентетрагидрофолатредуктаза	<i>C677T</i>	rs1801133
<i>MTR</i> 1q43	Метионинсинтетаза	<i>A2756G</i>	rs1805087
<i>MTRR</i> 5p15.31	метионинсинтетазредуктаза	<i>A66G</i>	rs1801394
<i>NOS</i> 37q36.1	эндотелиальнаяNO-синтаза	<i>G894T</i>	rs1799983
<i>FGB</i> 4q31.3	фибриноген	<i>-455G/A</i>	rs1800790
<i>FII</i> 11p11.2	протромбин, сериновая протеаза	<i>G20210A</i>	rs1799963
<i>FV</i> 1q24.2	бета-глобулин	<i>G1691A</i>	rs6025
<i>FVII</i> 13q34	гамма-глобулин	<i>G10976A</i>	rs6046
<i>FXIII</i> 6p25.1	трансглутаминаза, фибринстабилизирующий фактор	<i>G103T</i>	rs5985
<i>PAI-1</i> 7q22.1	белок, эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена	<i>-6755G/4G</i>	rs1799768
<i>ITGA</i> 25q11.2	белок интегрин альфа 2, мембранный гликопротеин	<i>C807T</i>	rs1126643
<i>ITGB</i> 317q21.33	белок интегрин альфа 3	<i>T1565C</i>	rc5918

Для непараметрического распределения данных рассчитывали медиану (Me) и квартили ($Q1$ – 1-й квартиль, $Q3$ – 3-й квартиль).

В третьей главе дана эпидемиологическая и клиничко-лабораторная характеристики летальным случаям тромбоэмболии легочной артерии по данным танатологического отдела Бюро СМЭ СК за 2017 – 2021 годы; приведены результаты морфометрического исследования сосудисто-капиллярного русла в зоне механического травмирования мягких тканей нижней конечности, а также, результаты генетического типирования на предмет носительства генов-

кандидатов наследственной тромбофилии, особенности морфометрических результатов в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов.

Четвертая глава представлена анализом полученных данных.

Полученные результаты позволили утверждать, что венозные тромбоэмболические осложнения представляют собой глобальную медико-социальную проблему, с которой сталкиваются врачи практически всех специальностей. Судебно-медицинские эксперты встречаются с ВТЭО в случаях внезапной смерти и в случаях осложнения механической травмы. Возможен третий вариант – развитие ВТЭО после выполненного хирургического вмешательства, когда возникает вопрос о правильности и своевременности оказанной медицинской помощи. В судебно-медицинской практике ВТЭО, обусловленные наследственными и приобретенными факторами риска, встречаются относительно редко. По результатам собственных исследований частота ВТЭО за 2017 – 2021 годы составила в среднем 0,2% от общего количества исследованных тел умерших с насильственной и ненасильственной категориями смерти. Малое количество случаев ВТЭО в экспертной практике не уменьшает значимость обозначенной проблемы.

Результатами эпидемиологического исследования различий в количестве случаев смерти от ВТЭО среди мужчин и женщин, а также каких-либо сезонных закономерностей не установлено (рисунок 1, 2).

Доля смертельных случаев от механической травмы осложненных ВТЭО за период с 2017 по 2021 гг. составила от 0,38% до 1,95% по отношению к общему числу смертей с насильственной категорией (таблица 2).

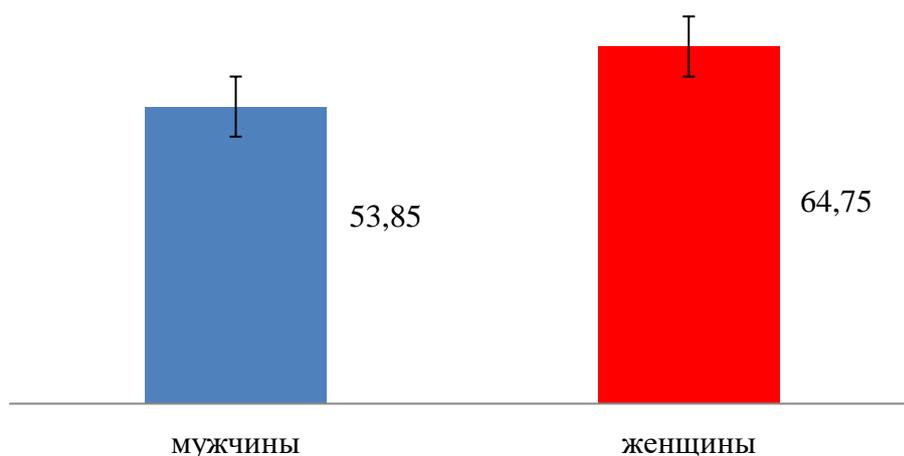


Рисунок 1 – Среднее значение возраста (лет) с относительной планкой погрешности умерших граждан от ТЭЛА в исследуемой выборке

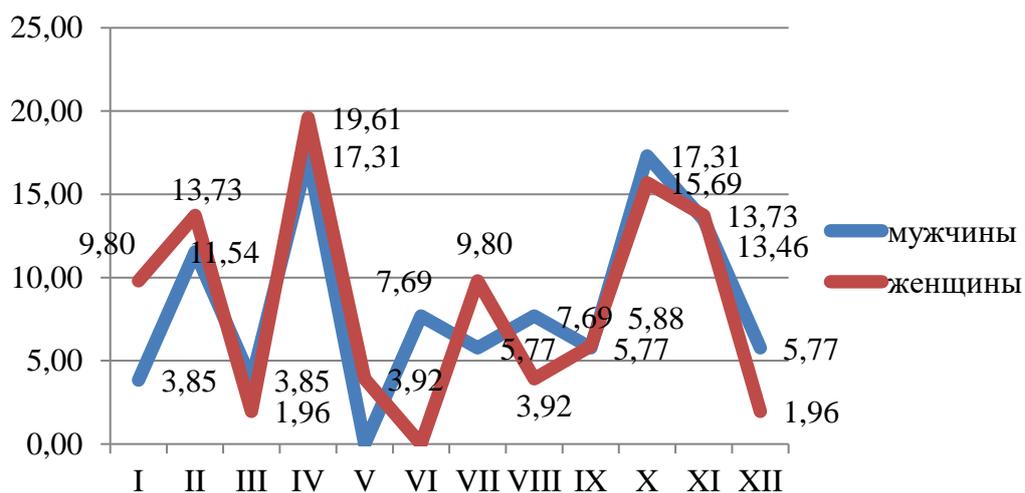


Рисунок 2 – Распределение случаев смерти граждан от ТЭЛА после причинения механической травмы в зависимости от сезона и месяца года (в%)

По механизму травмы во всех анализируемых случаях была травма тупыми предметами с ограниченной или преобладающей травмирующей поверхностью. Промежуток времени от момента получения травмы до госпитализации в лечебное учреждение составил интервал от 0 до 20 суток, в среднем был равен $0,94 \pm 0,48$ суткам. Длительность хирургического вмешательства составила $102,14 \pm 6,01$ мин. Индекс массы тела (ИМТ) потерпевших был равен $28,09 \pm 0,62$ кг/м², что считается предожирением. Преобладали потерпевшие со II (Аβ) группой крови ($38,89\% \pm 6,63$). Лабораторные показатели крови были в пределах референсных значений.

Таблица 2 – Распределение количества исследованных трупов за анализируемые годы с 2017 по 2021 гг.

Год	Количество исследованных трупов	Количество исследованных трупов с насильственной смертью	Количество исследованных трупов с непосредственной причиной смерти от ТЭЛА (N,% от общего количества насильственной смерти)
2017	7979	2002	39(1,95%)
2018	9794	2040	29(1,42%)
2019	9752	1858	7(0,38%)
2020	10555	1790	16(0,89%)
2021	12432	1757	12(0,68%)
ВСЕГО	50512	9447	103(1,09%)

Установлено, что венозные тромбоэмболические осложнения являются постоянным компонентом в структуре смертности населения; к основным факторам риска повышенного тромбообразования относят механическую травму конечностей, обильную кровопотерю, длительное вынужденное положение потерпевшего.

Источник ТЭЛА был локализован: в венах малого таза в 45,83% (22 случаях), в подключичной вене – 8,33% (4), в глубоких венах голени 12,5% (6), в полости правого предсердия, в том числе в полости ушка правого предсердия 20,83% (10), в глубоких венах бедра в 6,25% (3), непосредственно в полости нижней полой вены в 2,08% (1), в венах нижней конечности с неуточненной локализацией в 2,08% (1), источник ТЭЛА не был установлен в 2,08% (1) (рисунок 3).



Рисунок 3 – Относительные значения (в%) частоты встречаемости первичной локализации тромбоэмболов у потерпевших

Во всех экспертных случаях закономерно прослеживалась череда последовательно сменяющихся событий: травма опорно-двигательного аппарата → хирургическое вмешательство → развитие в раннем (отдаленном) операционном периоде ТГВНК как правило на стороне локализации патологического процесса → развитие ТЭЛА → закономерный летальный исход.

В гистологической картине к 5—7 суткам после причинения механической травмы отмечено: в мягких тканях в зоне перелома наличие фибробластов, гранул гемосидерина, резкое полнокровие вен и их парез, а также дефекты скелетных миоцитов, скопление сегментоядерных нейтрофилов в условиях асептического воспаления. В отдельных мышечных волокнах наличие

их гомогенизация с лизисом ядер. В малочисленных полях зрения – единичные полиморфноядерные лейкоциты в периваскулярных межмышечных пространствах со слабовыраженной зоной демаркации по периферии, малочисленные макрофаги среди лимфоцитов в периваскулярных пространствах венул. Вне зоны механического воздействия гистологическая картина мягких тканей, состояния их микроциркуляторного русла была без особенностей (рисунок 4, 5).

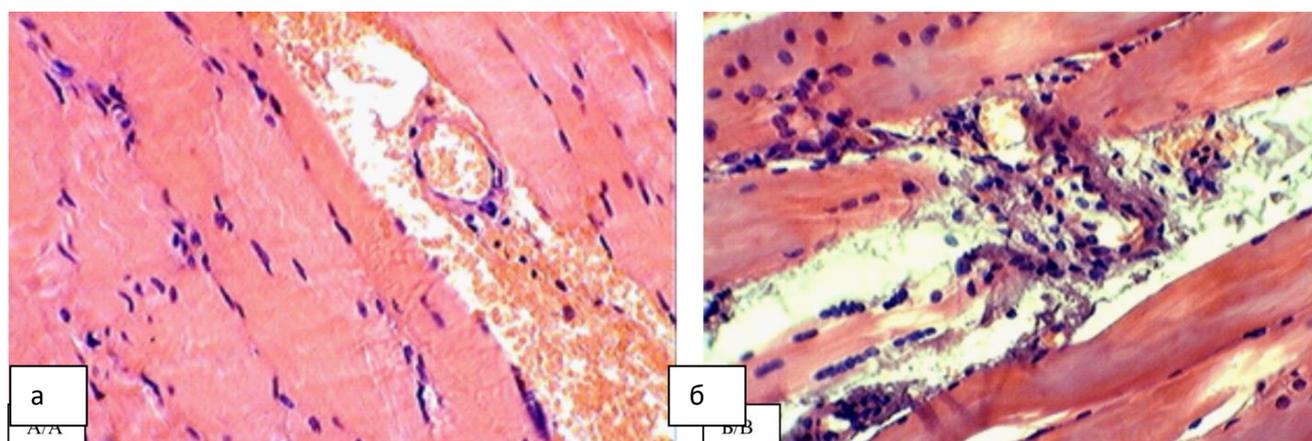


Рисунок 4 – Очаговое кровоизлияние непосредственно после причиненной механической травмы **а**. Очаговое кровоизлияние в скелетной мышце, первые часы после получения травмы. Ув. х 100; **б**. Краевое расположение лейкоцитов в зоне травмы, малочисленные лейкоциты в периваскулярных пространствах, набухание стенок сосудов, малокровие венул, набухание саркоплазмы миоцитов, начальная мелкоглыбчатая дегенерация, отёк прилежащих тканей через 8 часов после травмы. Ув. х 100;

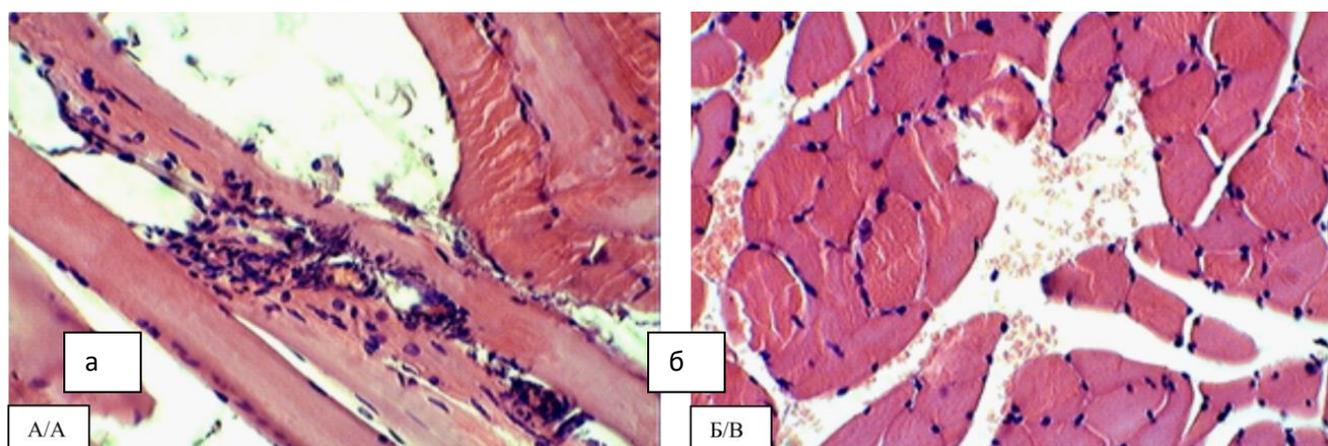


Рисунок 5 – Очаговое кровоизлияние на 1 – 5 сутки после причиненной механической травмы **а**. Умеренное число полиморфноядерных лейкоцитов среди скелетных миоцитов через 24 часа после травмы. Ув. х 200; **б**. Отсутствие значимой экссудативной воспалительной инфильтрации на 5 сутки после травмы, т.н. «лейкоцитарный провал» (повторная травматизация, хирургическое вмешательство). Ув, х 100

Состояния микроциркуляторного русла являются критическими детерминантами для оптимального протекания фаз воспалительного процесса, локальной васкуляризации и ремоделирования, требующих своевременной смены популяций иммунокомпетентных клеток, доставки кислорода, регуляторных молекул и питательных веществ, во многом определяющих успешный, отсроченный или неудачный исход механической травмы.

Из первоначально проанализированных результатов морфометрического исследования сосудов мягких тканей в зоне травмирования (II) в сопоставлении с интактной зоной (I), было выделено 4 показателя, подверженные существенным изменениям: толщина стенки вены и артериолы, а также их диаметр (таблица 3).

Таблица 3 – Морфометрические показатели сосудов микроциркуляторного русла из зон механической травмы и на отдалении (мкм)

Зоны сравнения Наименование показателя	I зон (интактная)	II зона (непосредственно в месте перелома)	Динамика показателя% по отношению к интактной зоне (↑-увеличение показателя, ↓-уменьшение показателя)
	M±m	M±m	
Диаметр вены	199,17±20,37	275,06±36,01	38,10↑
Толщина стенки вены	33,87±4,74	52,87*±7,68	56,10↑
Диаметр артериолы	139,39±12,56	270,48*±56,34	94,04↑
Толщина стенки артериолы	42,02±4,37	81,02*±13,15	92,81↑
<i>Примечание:</i> - p<0,05			

Как интегративный показатель был произведен подсчет соотношения диаметра артериолы к диаметру вены в интактной зоне (I) и зоне травмирования (II), толщины артериолы к толщине вены в тех же зонах. В среднем значения соотношения диаметра артериолы к диаметру вены равны 0,84±0,06 (I зона) и 1,01±0,13 (II зона), соотношение толщины стенки артериолы к толщине стенки вены — 1,93±0,25 (I зона) и 2,03±0,28 (II зона). Динамика изменения диаметра сосуда и толщины его стенки в зоне механического повреждения имела тенденцию к увеличению в сравнении с интактной зоной соответственно на: 38,10%; 56,10%; 94,04% и 92,81%. В случае, когда соотношение диаметров сосудов в ранний и поздний период остается постоянным, течение репаративного процесса можно оценить как благоприятное. Напротив, значительное сужение просвета вен в отдаленный от механической травмы период свидетельствует о возможности развития ВТЭО.

Генетическое типирование биологического материала на предмет носительства ОНП в генах кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию выявило высокую частоту «мутантного» аллеля в генах *FGB -455 G/A* (35,71±12,81%), *PAI-1 - 675 5G/4G* (48,78±7,81%) и *MTRR 66AG* (27,08±6,41), *NOS3 894GT* (15,22± 5,30) и *MTHFRA1298AC* (14,58±5,09) из 13 первоначально исследованных полиморфизмов (таблица 4).

Таблица 4 – Долевое распределение количества носителей в зависимости от аллельного варианта среди лиц умерших в лечебном учреждении от ТЭЛА

Ген	«Дикий тип» генотипа (-/-) (в%)	Гетерозиготный вариант (+/-) (в%)	Гомозиготный вариант по полиморфному аллелю (+/+) (в%)
<i>FGB-455G/A</i>	57,14 ± 13,23	7,14 ± 6,88	35,71 ± 12,81
<i>FIIIG20210A</i>	97,92 ± 2,06	2,08 ± 2,06	0,00 ± 0,00
<i>FVGI691A</i>	97,67 ± 2,30	0,00 ± 0,00	2,33 ± 2,30
<i>FVIIIG10976A</i>	67,39 ± 6,91	28,26 ± 6,64	4,35 ± 4,08
<i>FXIIIG103T</i>	53,19 ± 7,28	38,30 ± 7,09	8,51 ± 4,07
<i>NOS3894GT</i>	58,70 ± 7,26	26,09 ± 6,47	15,22 ± 5,30
<i>PAI-1-6755G/4G</i>	12,20 ± 5,11	39,02 ± 7,62	48,78 ± 7,81
<i>ITGA2C807CT</i>	45,95 ± 8,19	35,14 ± 7,85	18,92 ± 6,44
<i>ITGB31565TC</i>	79,55 ± 6,08	20,45 ± 6,08	6,82 ± 3,80
<i>MTR2756AG</i>	62,50 ± 7,65	30,00 ± 7,25	7,50 ± 4,16
<i>MTHFR677CT</i>	46,15 ± 7,98	48,72 ± 8,00	5,13 ± 3,53
<i>MTHFRA1298AC</i>	52,08 ± 7,21	33,33 ± 6,80	14,58 ± 5,09
<i>MTRR66AG</i>	25,00 ± 6,25	47,92 ± 7,21	27,08 ± 6,41

С учетом носительства «мутантного» аллеля гена *MTHFR* в позиции 677 была выявлена направленность изменений в значениях диаметра и толщины сосудов микроциркуляторного русла. Тем не менее, эти показатели у носителей «мутантного» аллеля были менее выражены по сравнению с носителями генотипа *CC* в позиции 677 (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты морфометрического исследования у лиц с носительством ОНП в гене *MTHFR677CT* в зависимости от полиморфного аллеля

Наименование показателя	ОНП	I интактная зона	II зона травмирования	Динамика показателя (в%) в сравнении с интактной зоной (I)	t-критерий
ДВ max	CC	194,08±21,00	267,67±64,46	37,91↑	-1,09
	CT+TT	208,44±35,59	278,46±42,14	33,59↑	-1,27
ТСВ max	CC	30,29±4,42	45,75±9,70	51,03↑	-1,45
	CT+TT	38,26±8,39	56,27±11,67	47,07↑	-1,25
ДА max	CC	147,33±18,50	289,75±107,16	96,66↑	-1,31
	CT+TT	137,28±18,36	246,72*±54,75	79,72↑	-1,90
ТСА max	CC	36,88±3,70	76,75*±20,60	108,14↑	-1,91
	CT+TT	47,52±8,06	78,60±18,08	65,40↑	-1,57

Наличие мутантного аллеля в гене *NOS3 894* соответствовало меньшему диаметру исследованных сосудов примерно на одну треть по отношению к диаметру сосудов у носителей «дикого» аллельного варианта ($p < 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 – Значение диаметра артериол, венул и капилляров в зависимости от носительства ОНП гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3 894 GG*)

Генотип		<i>GG</i>	<i>GT+TT</i>
Исследуемая зона мягких тканей		$M \pm m$	$M \pm m$
Зона механического повреждения (II)	а	322,28±89,85	205,17±57,74
	в	316,62±57,52	224,83±37,52
	к	33,83±2,59	29,84±2,31
Интактная зона (I)	а	137,68±17,80	141,48±17,93
	в	201,24±22,60	196,67±36,33
	к	31,28±2,70	26,72±1,97

Примечание: Уловные обозначения: а – артериола, в – венула, к – капилляр

Таким образом, среди лиц, умерших от ВТЭО были выявлены изменения в сосудах микроциркуляторного русла в зоне травмирования с различными морфометрическими показателями в зависимости от носительства в генах, регулирующих тонус сосудов и работу

фолатного цикла. Морфофункциональные изменения сосудисто-капиллярного русла в области повреждения при ВТЭО включают ремоделирование диаметра и толщины стенки артериол, венул, капилляров и связаны с носительством однонуклеотидных полиморфизмов в генах MTHFR, NOS3.

На основании выявленных закономерностей морфофункциональных изменений сосудисто-капиллярного русла при ВТЭО в виде ремоделирования диаметра и толщины стенки артериол и венул, а также генетических предпосылок (носительство однонуклеотидных полиморфизмов в генах MTHFR, NOS3, PAI-1) разработаны судебно-медицинские критерии и поисково-диагностический алгоритм, направленные на совершенствование судебно-медицинской методики оценки тромбоэмболических осложнений механической травмы нижних конечностей.

Предлагаемый поисково-диагностический алгоритм включает в себя последовательность экспертных действий: анализ сведений из предоставленных медицинских документов медицинского учреждения → уточнение и конкретизация заключительного клинического диагноза → проведение танатологического анализа → сопоставление заключительного клинического и посмертного судебно-медицинского диагнозов → определение источника тромбоэмболии → проведение гистологического исследования мягких тканей в зоне травмирования и на отдалении в зоне без видимых макроскопических признаков повреждения (реакции воспаления) → определение толщины стенки и диаметра артериолы и венулы в зоне механического воздействия и на отдалении → проведение генетического типирования на предмет носительства в генах кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию → формирование экспертных выводов о наличии или отсутствии причинной связи между механической травмой и наступившим неблагоприятным (летальным) исходом (рисунок б).

Полученные результаты исследования способствуют совершенствованию судебно-медицинской диагностики тромбоэмболических осложнений механической травмы. Проведение судебно-медицинской экспертизы установления причинно-следственных взаимоотношений между причиненной механической травмой и последовавшей тромбоэмболией легочной артерии в случаях наличия наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию требует проведения гистологического исследования состояния сосудистого русла непосредственно в зоне повреждения и на отдалении с последующим проведением морфометрического исследования.

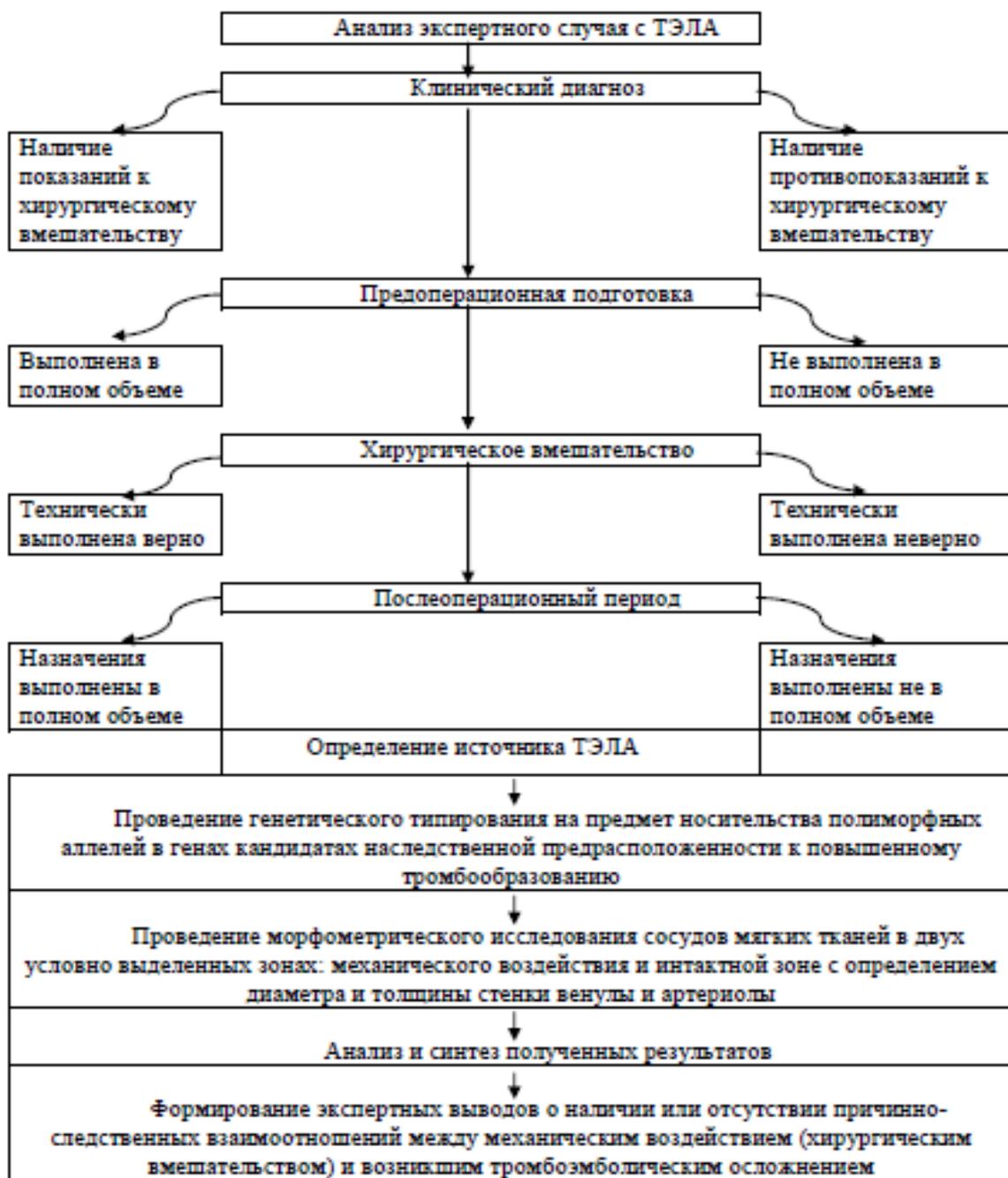


Рисунок 6 – Поисково-диагностический алгоритм судебно-медицинской экспертной диагностики при наличии ВТЭО

ВЫВОДЫ

1. Доля смертельных случаев от механической травмы, осложненных ВТЭО, за период с 2017 по 2021 гг. составляет от 0,38% до 1,95%; средний возраст умерших — $53,85 \pm 2,31$ года для мужчин и $64,75 \pm 1,41$ года для женщин; каких-либо возрастных и сезонных закономерностей не установлено. К значимым факторам риска развития ВТЭО можно отнести кровопотерю (75% случаев), длительное вынужденное положение (80%), операционное вмешательство (47 %).

2. В зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов в генах *MTHFR*, *NOS3*, *PAI-1* определены общие закономерности морфофункциональных изменений сосудистого русла в виде ремоделирования диаметра и толщины стенки артериол и венул при механической травме. Наиболее выраженные отличия в диаметре и толщине стенки артериол и венул установлены у носителей с «мутантными» аллелями в генах *MTHFR* и *NOS3*.

3. Предложены дополнительные судебно-медицинские критерии диагностики венозных тромбоэмболических осложнений механической травмы: относительные показатели соотношения диаметра артериол к венуле со значением $1,01 \pm 0,13$, толщины стенки артерии к толщине стенки вены $2,03 \pm 0,28$ является закономерной реакцией сосудов микроциркуляторного русла на механическое воздействие в сроке 1—1,5 недели после сформировавшегося перелома длинных трубчатых костей нижней конечности; значительное сужение просвета венул в отдалённом от причинения механической травмы периоде свидетельствует о развитии венозных тромбоэмболических осложнений.

4. Реализация предложенных критериев судебно-медицинской диагностики венозных тромбоэмболических осложнений механической травмы возможна при соблюдении поисково-диагностического алгоритма с учетом морфометрических показателей сосудистого русла в зоне механического воздействия по сравнению с интактной зоной и носительства полиморфных аллелей в генах-кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию. Судебно-медицинские критерии и поисково-диагностический алгоритм, направлены на совершенствование судебно-медицинской методики оценки осложнений механической травмы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Судебно-медицинская экспертная оценка ТЭЛА при наличии механических повреждений и произведенного хирургического вмешательства предполагает проведение следующих действий:

1. Анализ сведений из предоставленных медицинских документов медицинского учреждения: характера травмы, полноты и всесторонности обследования потерпевшего перед выполнением хирургического вмешательства, объем хирургического вмешательства, адекватность проведенной анестезии, течение послеоперационного периода.

2. Уточнение и конкретизация заключительного клинического диагноза по объему выполненных клинических, инструментальных и лабораторных исследований.

3. Проведение танатологического анализа с выяснением локализация тромбоза, давности его образования. Гистологическое исследование мягких тканей в зоне механической травмы с определением морфометрических показателей в виде толщины стенки, диаметра сосудов

микроциркуляторного русла. Сопоставление полученных данных с дополнительно исследованными мягкими тканями вне зоны механического воздействия.

4. Сопоставление заключительного клинического диагноза с посмертным (судебно-медицинским) диагнозом с целью констатации наличия или отсутствия дефекта оказания медицинской помощи.

5. Проведение дополнительного генетического исследования на предмет носительства мутантных аллелей в генах кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию.

6. Формирование экспертных выводов (суждения) о наличии или отсутствии причинно-следственных связей между механической травмой, выполненным хирургическим вмешательством и последовавшим смертельным исходом, обусловленным развитием венозных тромбоэмболических осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Борщевская В.Н.**, Морфофункциональная характеристика сердца при внезапной смерти детей до 1 года в судебно-медицинском аспекте / Д.П. Березовский, М.В. Федулова, Д.В. Горностаев, Х.А. Аванесян, **В.Н. Борщевская**, Ю.И. Пиголкин // **Судебно-медицинская экспертиза.** – 2022. – Т. 65, № 2. – С. 5-8. [Scopus]

2. **Борщевская В.Н.**, Сравнительная морфометрическая характеристика сердца у внезапно умерших граждан после стентирования коронарных артерий / И.А. Колomoец, **В.Н. Борщевская**, В.Н. Егоров, С.С. Бачурин, Д.П. Березовский // **Кардиологический вестник.** – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 99.

3. **Борщевская В.Н.**, Судебно-медицинская (морфометрическая) характеристика сосудов микроциркуляторного русла при переломах сегментов нижней конечности / **В.Н. Борщевская**, И.А. Колomoец, Д.Ю. Чистяков, С.С. Сасько, Д.П. Березовский // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 295-298. [Scopus]

4. **Борщевская В.Н.**, Судебно-медицинская характеристика распространенности внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в субъектах Российской Федерации / Т.В. Максимова, **В.Н. Борщевская**, В.И. Солодовников, И.А. Кузнецов, И.Ю. Макаров, Ю.И. Пиголкин // **Судебно-медицинская экспертиза.** – 2022. – Т. 65, № 3. – С. 5-10. [Scopus]

5. **Борщевская В.Н.**, Характеристика микроциркуляторного русла при переломах длинных трубчатых костей нижней конечности / **В.Н. Борщевская**, И.А. Колomoец, А.В. Копылов, И.Ю. Макаров, Д.П. Березовский, Ю.И. Пиголкин // **Судебно-медицинская экспертиза.** – 2022. – Т. 65, № 4. – С. 14-17. [Scopus]

6. **Борщевская В.Н.** Морфологическая характеристика сосудисто-капиллярного русла мягких тканей в области перелома длинных трубчатых костей в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов в гене метилтетрагидрофолатредуктазе (*MTHFR*) / **В.Н. Борщевская**, А.В. Копылов, И.А. Коломоец, С.С. Сасько, С.С. Бачурин, Д.П. Березовский // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2023. – Т. 18, № 3. - С. 299-303. [Scopus]

7. **Борщевская В.Н.,** Генетический профиль потерпевших с травмой опорно-двигательного аппарата и последовавшей тромбоэмболией легочной артерии / **В.Н. Борщевская**, И.А. Коломоец, С.С. Бачурин, Д.П. Березовский // **Актуальные проблемы судебной медицины: сборник тезисов научно-практической конференции.** – Москва, 2023. – С. 20-22.

8. **Борщевская В.Н.,** Непрямые молекулярно-генетические факторы предрасположенности к повышенному тромбообразованию у потерпевших с механической травмой нижних конечностей / Д.П. Березовский, С.С. Бачурин, И.А. Коломоец, А.В. Скитович, **В.Н. Борщевская** // **Судебно-медицинская экспертиза.** – 2023. – Т. 66, № 4. – С. 25-29. [Scopus]

9. **Борщевская В.Н.,** Судебно-медицинская оценка венозных тромбоэмболических осложнений механической травмы нижней конечности после оперативного вмешательства / **В.Н. Борщевская**, А.В. Денисова, С.С. Тодоров, Д.П. Березовский, С.В. Шигеев, Ю.И. Пиголкин // **Судебно-медицинская экспертиза.** – 2023. – Т. 66, № 1. – С. 35-38. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ОДА – опорно-двигательный аппарат

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ТГВНК – тромбоза глубоких вен нижних конечностей

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

FGB – фибриноген

FII – протромбин

FV – проакцелерин

FVII – проконвертин

FVIII – фибринстабилизирующий фактор

ITGA2 – интегрин альфа-2

ITGB3 – интегрин бета-3

MTHFR – метилтетрагидрофолатредуктаза

MTR – метионинсинтаза

MTRR – метионинсинтатаза-редуктаза

NOS3 – эндотелиальная NO-синтаза

PAI-1 – ингибитор активации плазминогена