

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СТАВРОПОЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Борщевская Вера Николаевна

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

3.3.5. Судебная медицина

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Копылов Анатолий Васильевич

Ставрополь – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, МОРФОГЕНЕЗЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Эпидемиология, этиопатогенез венозных тромбоэмболических осложнений механической травмы и хирургических вмешательств.....	11
1.2. Лабораторная диагностика. Шкалы риска прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии.....	17
1.3. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии опорно-двигательного аппарата.....	19
1.4. Точечные мутации и однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих плазменные белки системы гемостаза.....	21
1.5. Некоторые точечные мутации и однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих белки сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.....	23
1.6. Судебно-медицинская оценка тромбоэмболических осложнений после причиненной травмы и выполненного хирургического вмешательства.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	33
2.1. Материал исследования.....	33
2.2. Методы исследования.....	34
2.2.1. Секционное исследование.....	34
2.2.2. Гистологическое и морфометрическое исследования.....	35
2.2.3. Молекулярно-генетическое исследование.....	37
2.2.4. Статистический метод.....	38
ГЛАВА 3. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ.....	40

3.1. Эпидемиология летальных случаев тромбоза легочной артерии по данным танатологического отдела Бюро СМЭ СК за 2017 – 2021 годы.....	40
3.2. Клинико-лабораторная характеристика анализируемых случаев.....	43
3.3. Морфометрическая характеристика сосудисто-капиллярного русла в зоне механического травмирования мягких тканей нижней конечности.....	45
3.4. Результаты генетического типирования.....	52
3.5. Характеристика сосудисто-капиллярного русла мягких тканей при механической травме конечностей в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов в гене <i>MTHFR 677 (CT)</i> , <i>1298 (AT)</i> и в гене <i>NOS3 894 GG</i>	53
3.6. Экспертное наблюдение.....	59
3.7. Критерии и поисково-диагностический алгоритм судебно-медицинской оценки венозных тромботических осложнений механической травмы.....	63
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	90

ВВЕДЕНИЕ

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) [4, 25, 30, 45].

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 [45, 58]. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) характеризуется тяжелым исходом: инвалидизацией пациента, либо наступлением его смерти [54, 62, 72].

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 [45, 62]. 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 [11, 19, 45, 96, 132, 135].

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 [45]. Однако на сегодняшний день отсутствует единый подход к экспертной оценке ВТЭО, имеются лишь единичные публикации [8, 13, 37, 41, 61, 74]. 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 [23].

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 морфо-генетического 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 приобретённых 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 тромбоемболических 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 тромбоемболические 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 тромбоемболических 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 тромбоемболических 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.

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).

Благодарности

Выражаю глубочайшую благодарность моему научному руководителю, доценту, кандидату медицинских наук, заведующему кафедрой судебной медицины и права с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России Копылову Анатолию Васильевичу, члену-корреспонденту РАН, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой судебной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Пиголкину Юрию Ивановичу за оказанную помощь в подготовке данного диссертационного исследования.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, МОРФОГЕНЕЗЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология, этиопатогенез венозных тромбоэмболических осложнений механической травмы и хирургических вмешательств

Частота возникновения ТГВНК, по данным литературы, составляет 60-80 %, ТЭЛА отмечена в 2-10 % случаев [48, 54, 58, 132]. Точная распространенность ВТЭО неизвестна из-за отсутствия целенаправленных статистических данных эпидемиологического надзора. В Соединенных Штатах заболеваемость ВТЭО составляет от 300000 до 600000 в год, что примерно соответствует уровню заболеваемости в некоторых странах Европы. Расчетные годовые показатели заболеваемости ВТЭО среди людей европейского происхождения колеблются от 104 до 183 на 100 000 человеко-лет [83, 102, 103, 171]. При этом данные значения сопоставимы с частотой встречаемости инсультов [97, 197].

Опасность ТГВНК для пострадавших обусловлена тем, что в значительном количестве случаев (до 50%) протекает бессимптомно, а при клинически подтвержденной ТЭЛА в 80% выявляется ТГВНК [17, 26]. Довольно часто единственное клиническое проявление данной патологии связано с отрывом тромба, формированием эмбола с последующей обтурацией сосудов малого круга кровообращения, т.е. тромбоэмболией легочной артерии. Установленная особенность от клиницистов требует как активного выявления, так и профилактики осложнений. При этом предлагается активно использовать ультразвуковую диагностику для своевременного выявления послеоперационных тромбозов [57]. ТЭЛА традиционно является одной из самых сложных проблем для клиницистов, благодаря коварному началу, широкому распространению и тому, что часто остается незамеченной само начало ее развития, широкой распространенности и часто нераспознанной при жизни [164].

Отмечается, что ТЭЛА может протекать под видом других заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, что усложняет своевременную диагностику и лечение [1, 175]. Исследователями установлена слабая корреляционная связь между клиническими проявлениями ТЭЛА и вероятностью наступления летального исхода [1, 163].

Поскольку потерпевшие с ТЭЛА часто подвержены различным сопутствующим заболеваниям, решение о лечении часто бывает сложным [130, 164]. В настоящее время профилактика тромбоэмболии практически повсеместно применяется у пациентов стационарного профиля (как терапевтического, так и хирургического). Еще в 1968 году пришли к выводу, что «легочные эмболии следует считать универсальным явлением в «больничной популяции»» [165]. Хотя профилактика с применением антикоагулянтов стала обычным делом, снижение числа секционных исследований, возможно, привело к тому, что больше случаев фатальной ТЭЛА остается не диагностированным ни прижизненно, ни посмертно [107]. Однако исследования показали, что даже при подозрении на легочную тромбоэмболию, клиницисты не всегда готовы использовать антикоагулянты для лечения ВТЭО лишь на основании подозрений [175].

Клиническая диагностика ТЭЛА может быть сложной задачей, поскольку симптомы неспецифичны. Классическими симптомами ТЭЛА считаются боль в груди (39%), одышка в покое (50%), кровохарканье (20%) при инфаркте легкого [69].

ТЭЛА является причиной смерти примерно от 5% до 10% госпитализированных пациентов. После первого эпизода ТЭЛА, несмотря на лечение, летальность через 3 месяца колеблется в пределах от 15% до 30%. Такая высокая смертность, однако, часто объясняется сопутствующими заболеваниями пациентов, т.е. наличием коморбидных состояний. Как правило, это злокачественные новообразования, сердечная недостаточность, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) и пожилой возраст [129, 184]. Независимые предикторы рецидива включают увеличение возраста пациента

[133, 182, 189], увеличение ИМТ [125], активный рак [185] и неврологические заболевания, сопровождающиеся парезом (параличом) нижних конечностей [182].

Такие термины, как массивная или немассивная ТЭЛА, в настоящее время не употребляются, их использование в научной литературе больше не поощряется. ТЭЛА можно классифицировать на основе локализации свертка (ветвь легочной артерии, доля легкого, сегмент легкого и т.п.) или гемодинамических нарушений, т.е. функциональным расстройствам [115].

ВТЭО - это преимущественно заболевание пожилого возраста и редко встречается до позднего подросткового возраста [134, 143, 207].

ВТЭО рецидивирует часто, и около у 30% пациентов ВТЭО возникает повторно в течение ближайших 10 лет [154, 157].

Заболеваемость ВТЭО также зависит от пола и расы. Исследование канадских ученых показало, что ВТЭО и его рецидивы наиболее распространены среди мужчин [111, 190]. Однако показатели заболеваемости несколько выше у женщин в детородном возрасте [79, 208]. Среди мужчин негроидной расы отмечается наиболее высокий уровень частоты встречаемости ВТЭО по сравнению с европеоидной расой. Наиболее низкая встречаемость ВТЭО среди лиц монголоидной расы [99].

Особо стоит отметить, что частота ВТЭО остается высокой непосредственно после выписки из лечебного учреждения [8, 186].

ВТЭО при протезировании тазобедренного и коленного суставов встречаются в диапазоне от 40 до 84% [6].

Вероятность наступления смерти возрастает в последовательности от ТГВНК к ТЭЛА; выживаемость после ВТЭО значительно ниже по сравнению с равной популяцией по возрасту, полу и этнической принадлежности [166, 168, 183].

Этиология и патогенез развития ВТЭО достаточно сложен. По этой причине среди ученых по праву закрепилось представление об этом состоянии, как о многофакторном патологическом процессе. Основа такого представления была заложена еще Р. Вирховым в XIX веке [169].

В любом случае, развитие ВТЭО обусловлено дисбалансом между свертывающей и противосвертывающей системами человека. Для потерпевших с патологией опорно-двигательного аппарата на динамическое равновесие между этими звеньями системы гемостаза влияет также и объемом выполненного хирургического пособия [18, 73]. По мнению Г.Г. Гарифуллова и соавт. имплантация искусственного сустава приводит к активации тромбина, в том числе и в сосудах малого круга кровообращения. По его мнению, пусковым моментом являются костные клетки, попадающие в кровоток. При этом тромбообразование наблюдается не только в области операционного поля, но и на удалении в сосудах легких [18]. Тем не менее, данное утверждение является дискуссионным, так как морфологически далеко не во всех случаях у пациентов, умерших от тромбоэмболии легочной артерии после проведенного эндопротезирования тазобедренного сустава были выявлены клетки костной ткани в легких. В дополнение к высказанному аргументу - это крайне редкие находки первичного тромбоза сосудов малого круга кровообращения [67]. В то же время, можно согласиться с тем, что любое механическое воздействие на тело человека, будь то травма, либо хирургическое вмешательство, либо и то и другое в совокупности стимулирует гемостатическую функцию эндотелия [42].

Примечательны сроки формирования тромбоза сосудов нижних конечностей после выполненного хирургического вмешательства. Временной диапазон возникновения послеоперационного тромбоза варьирует от нескольких десятков часов до нескольких недель [126, 152]. По мнению Г.Г. Гарифуллова и соавт. послеоперационный тромбоз возникает в первые сутки после выполненного вмешательства [18]. Е.Е. Акpinar et all при анализе 1306 случаев с пациентами, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу эндопротезирования крупных суставов нижней конечности, а также при переломах бедренной кости установили наиболее частое развитие ВТЭО в первые 72 часа после произведенного хирургического вмешательства [109]. При этом наибольший риск развития ВТЭО был отмечен у пациентов с переломами бедренной кости в возрасте старше 65 лет [55]. Тем не менее, есть большое

количество работ, свидетельствующих о формировании ВТЭО в срок порядка двух недель после выполненного хирургического вмешательства [144]. По данным исследователей, в этот промежуток времени отмечается почти трехкратное (в 2,9 раза) увеличение показателей гемокоагуляционной активности, а возвращение лабораторных показателей к норме происходит примерно на 8 – 12 неделях послеоперационного периода [57].

Безусловно, для создания представления о масштабах тромботических осложнений при травме ОДА необходимо опираться на сведения многоцентровых исследований. При этом интересно отметить, что одни и те же переломы, характеризовавшиеся одной и той же клинической картиной, при возникновении тромботических осложнений в разных странах отличаются по половозрастным характеристикам, длительности пребывания в лечебном учреждении и сроках выполнения хирургического вмешательства. Надо полагать, что эти отличия связаны не только с уровнем экономического развития той или иной страны, но могут быть обусловлены и медико-биологическими причинами (в том числе сложившейся традиционной тактикой ведения пациента). К примеру, по данным многоцентрового исследования тромботических осложнений при переломах вертлужной впадины среди клиник США и Китая, установлены значимые различия в возрасте пациентов (44 и 40 лет соответственно), во временном промежутке от срока причинения травмы до хирургического вмешательства (3 и 9 суток соответственно), в сроках длительности пребывания в лечебном учреждении (11 и 26 суток соответственно) [204].

Сама тактика лечения повреждений ОДА – либо консервативное лечение, либо хирургическое предполагает набор определенного количества факторов риска предрасположенности к повышенному тромбообразованию [8]. При консервативном ведении пациента к лидирующему фактору риска развития тромботических осложнений стоит отнести длительное вынужденное положение. Так консервативный способ лечения переломов нижней конечности с фиксацией на уровне тазобедренного сустава влечет за собой развитие ТГВНК и ТЭЛА в среднем в 2,3% случаев. Считается, что иммобилизация является «большим»

фактором риска развития ТГВНК и ТЭЛА [209]. Тем не менее, стоит ли значение в 2,3% относить к разряду показателя с высокой степенью риска остается дискуссионным.

Острый период травматической болезни характеризуется активизацией прокоагулянтных свойств системы гемостаза, хирургическое вмешательство также приводит к активизации плазменных факторов свертывания крови с максимальным пиком в период первой недели после выполненного хирургического вмешательства. По данным Л.О. Межебицкой с соавт. частота развития ТГВНК в зависимости от способа лечения составила: при использовании хирургического способа лечения переломов - 37,0%, а при наложении гипсовой повязки - 42,9% [57].

К факторам риска развития тромботических осложнений при выполнении хирургического вмешательства относят не только саму операцию, но и продолжительность ее выполнения, и способ обезболивания хирургического пособия. Все перечисленные факторы влияют на систему гемостаза со смещением в сторону гиперкоагуляции [52].

Одной из причин бессимптомного течения данного патологического процесса является вынужденное положение пациента (до 85%), которое снижает нагрузку на венозную систему и как следствие маскирует наличие такого клинического признака стаза, как отек мягких тканей [16]. Безусловно, хирургические вмешательства по эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей в раннем послеоперационном периоде сопровождаются снижением физической нагрузки.

Возраст так же является одним из независимых факторов риска развития тромботических осложнений [8]. Этот риск в среднем увеличивается для индивидуума на 1% в 1 год [143]. При этом более 2/3 пациентов с ТГВНК составляют лица в возрасте старше 60 лет [191].

Интересно отметить сочетание факторов – возраста и нахождение в вынужденном положении. В исследованиях «случай – контроль», установлено, что даже незначительный перелом («малая травма») являются факторами риска

развития тромботических осложнений, требующих профилактики, как на госпитальном, так и на постгоспитальном этапах лечения. Длительное вынужденное положение пожилого пациента в возрасте старше 60 лет в первые три месяца после гипсовой иммобилизации является высоким риском развития ТГВНК. При этом самый высокий риск развития данного осложнения на госпитальном этапе. Хотя, после выписки пациента на амбулаторное лечение, высокий риск развития тромбоза сохраняется в течение еще двух недель (15-кратное увеличение риска развития по сравнению с контрольной группой) [201].

С другой стороны примечательно сообщение исследователей E.F. Kuperman et al., которые на основе проведенного метаанализа пришли к выводу, что существенных различий в частоте возникновения ВТЭО при эндопротезировании коленного сустава в группах сравнения между молодыми и пожилыми пациентами не наблюдается при условии применения адекватной антитромботической профилактики [203].

Анализ научной литературы показывает существование философской проблемы в медицине в соотношении риска развития ВТЭО. На одной чаше весов - риск ВТЭО, обусловленный перечисленными факторами, а с другой стороны, риск ВТЭО, обусловленный самим хирургическим вмешательством. Не исключается, что технические трудности при выполнении травматолого-ортопедических операций могут превышать индивидуальный риск развития ВТЭО, при этом отмечается обратнопропорциональная зависимость между риском, связанным с техникой хирургического вмешательства и индивидуальными рисками [16].

1.2. Лабораторная диагностика. Шкалы риска прогнозирования развития тромбоемболии легочной артерии

Лабораторная диагностика ТЭЛА предполагает определение D-димера, сердечного тропонина, BNP [46].

D-димер представляет собой продукт разложения фибрина, маркер фибринолиза, его концентрация повышается при ТГВНК и ТЭЛА. Определение концентрации D-димера осуществляется с использованием метода ELISA, нормальный его уровень составляет менее 500 нг/мл. Однако D-димер может быть повышен при беременности, в послеоперационном периоде, при наличии злокачественных новообразований, что снижает специфичность данного теста в отношении диагностики ВТЭО [115].

Уровень сердечного тропонина повышается при поражении миокарда. При ТЭЛА его уровень ожидаемо повышается ввиду развития гипоксии миокарда. Рекомендуется лабораторная оценка уровня сердечного тропонина в сочетании с BNP, как маркера дисфункции правого желудочка. Некоторые исследования показали ассоциацию повышенного уровня сердечного тропонина с риском внезапной смерти на 1% до 10% [94].

Использование кардиомаркеров в сочетании с другими методами визуализации и клиническими исследованиями могут быть полезны при стратификации риска развития ТЭЛА. Однако надо помнить, что изолированное использование этих тестов может привести к ошибке ввиду того, что и иная патология может быть причиной их высокой концентрации [210].

В клинической практике были разработаны шкалы риска для прогноза вероятности развития ТЭЛА и риска наступления летального исхода. Наиболее популярными шкалами прогнозирования ТЭЛА считаются шкалы Wells, Женева, PERC. Каждая из этих шкал предполагает несколько уровней развития ТЭЛА от низкого до высокого [115]. Однако сведения об использовании данных шкал при решении экспертных вопросов в отношении наличия или отсутствия причинных взаимоотношений между механической травмой и наступившим неблагоприятным исходом в виде ВТЭО в научной литературе отсутствуют.

1.3. Факторы риска венозных тромбозмболических осложнений в хирургии опорно-двигательного аппарата

Уже при анализе литературы, посвященной рискам развития ВТЭО, к примеру, при эндопротезировании тазобедренного сустава, авторы публикаций выделяют достаточно большое количество факторов предрасположенности к повышенному тромбообразованию, что позволяет говорить о многофакторности рассматриваемого патологического процесса.

К приобретенным факторам риска развития ВТЭО относят наличие коморбидных состояний и длительное вынужденное положение пациента.

Среди коморбидных состояний наиболее часто присутствовали сердечная и хроническая венозная недостаточности, а также патология желудочно-кишечного тракта. К такому утверждению пришел Е.В. Рейно и соавт. при обследовании 216 пациентов с коксартрозом III стадии [53]. По его данным случаи ВТЭО фиксировались намного чаще у пациентов, имевших данную сопутствующую патологию.

Длительное вынужденное положение пострадавшего обусловлено, как причиненной механической травмой, так и в последующем, выполненным хирургическим вмешательством. При этом одним из ведущих звеньев в патогенезе тромботических осложнений при вынужденном положении считается местная гипоксия тканей в зоне травмирования, либо выполненное хирургическое вмешательство. К примеру, при оценке состояния 109 пациентов с политравмой, после стабилизации витальных функций и перевода пациентов в профильное отделение авторами отмечен в 16,6% случаях летальный исход, связанный с вынужденным положением пациента [49]. Переломы таких длинных трубчатых костей как бедренная, большеберцовая, крупные ортопедические операции на данных сегментах влекут за собой длительное вынужденное положение пациента [52]. Тем не менее, конкретной зависимости от длительности нахождения пациента в вынужденном положении и частоты развития тромботических осложнений в научной литературе не указывается.

Наряду с уже традиционно сложившимися представлениями о классических факторах риска, уже на протяжении нескольких десятков лет активно обсуждается и роль наследственных факторов и их значимости для клинической медицины и судебно-медицинской практики. В данный обзор были включены лишь наиболее часто встречаемые точечные мутации и полиморфизмы генов, считающиеся генами-кандидатами наследственных факторов предрасположенности к повышенному тромбообразованию [8, 59].

Замкнутая циркуляция крови по сосудам в организме человека требует наличие системы предотвращения потери объема циркулирующей крови при повреждении сосудов различного калибра, что получило название системы гемостаза. При этом контроль над объемом циркулирующей крови обусловлен работой многих систем — реакций со стороны стенки сосуда, активацией белков свертывающей системы с последующим лизисом избытка сформированного тромба [127, 128]. Логично утверждать, что о каждом белке системы гемостаза имеется информация в ядерной ДНК, а наличие мутаций или полиморфных аллелей, кодирующих эти белки, влияет на их свойство и стабильность системы гемостаза в целом. Связано ли это нарушение в стабильности работы системы гемостаза только с одной точечной мутацией гена, кодирующего только один белок, или эта совокупный результат точечных мутаций в нескольких генах еще предстоит выяснить [104]. В качестве примера: по данным статистических исследований в США ежегодно фиксируется более 900000 ВТЭО, при этом более 60% из всех случаев связано с наследственными факторами предрасположенности [124]. Впервые такое утверждение было выдвинуто в 1965 году после открытия дефицита антитромбина III, а дальнейшие исследования позволили утверждать о наследственной природе тромбофилии при дефиците протеина C и S [9]. В перспективе изучение десятков точечных мутаций и полиморфизмов генов, кодирующих белки системы гемостаза для «индивидуальной» коррекции нарушений свертывания крови [108].

С учетом того, что риск развития фатальных тромбоэмболических осложнений может быть связан либо с белками свертывающей системы крови,

либо с белками, лизирующими уже сформированный тромб, либо с белками, регулирующими тонус сосудистой стенки, данный раздел обзора литературы рассматривает полиморфизмы и точечные мутации в генах, кодирующие все эти три выделенные группы белков [59].

1.4. Точечные мутации и однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих плазменные белки системы гемостаза

Точечная мутация в гене *FGB (-455GA)* представляет собой замену аденина на гуанин в промотерной зоне гена плазменного фактора свертывания крови F1 (фибриногена), ассоциируется с повышенной концентрацией фибриногена в плазме крови [60]. Частота встречаемости лиц с аллелем А в Европейской популяции составляет 5 – 10% [43]. Однако стоит отметить, что в этническом плане, частота встречаемости может быть различной и стоит учитывать не только наличие мутантного аллеля, значения концентрации фибриногена в плазме крови, но и функциональные возможности плазменного белка свертывания крови при оценке возможности возникновения тромботических осложнений [8, 122, 123].

Точечная мутация в гене *FII (G20210A)* в нетранслируемой зоне, кодирующем белок протромбин ассоциируется с повышенной концентрацией белка FII (протромбина) в плазме крови [8, 91, 179]. Распространенность носителей в Европейской популяции составляет порядка 0,7 - 8%, при этом риск развития тромботических осложнений возрастает в 2 - 3 раза [192]. Эта мутация часто сочетается с точечной мутацией в FV плазменном факторе свертывания крови [156]. Гомозиготных носителей (*A20210A*) при обследовании пациентов с тромботическими осложнениями не установлено [8, 82].

Точечная мутация в гене *FV (G1691A)* предполагает замену аминокислоты гуанина на аденин в позиции 1691, приводит к повышенной устойчивости белка проакцелерина (FV) к активированному протеину С [8, 91]. Распространенность в Европейской популяции данной мутации составляет 3-5%. Гетерозиготные

носители в 5 раз более склонны к повышенному тромбообразованию, чем гомозиготные носители с аллелем (*G1691G*) [20].

Лейденовская мутация (*FV Leiden*) и мутация в гене *FII* (*G20210A*) относятся к умеренным формам тромбофилии [187].

Точечная мутация в гене *FVII* (*G10976A*) приводит к замене гуанина на аденин в позиции 10976. Белок свертывающей системы крови проконвертин (*FVII*) выполняет важную функцию в системе гемостаза, в конечном итоге способствует активации *FI* (фибриногена). Для гомозиготных носителей мутантного аллеля (*A10976A*) установлено снижение концентрации проконвертина в плазме крови и как следствие снижение риска повышенного тромбообразования [10, 212]. С другой стороны, в публикации тех же авторов, различий в частоте встречаемости носителей «дикого» и «мутантного» генотипов среди пациентов с ВТЭО и контрольной групп установлено не было [56]. Роль данного полиморфизма в повышенном тромбообразовании остается спорной.

Точечная мутация (полиморфизм) в гене *FXIII* (*G185T*) ассоциируется с макулярной дегенерацией сетчатой оболочки глаза и снижением остроты зрения, где *GG* – «дикий» тип генотипа, *TT* – мутантный тип [112]. Точечная мутация *G*→*T* во втором экзоне приводит к замене валина на лейцин в субъединице А *FXIII* фактора свертывания крови (фибрин-стабилизирующий фактор, фактор Лаки-Лоранда). В Европейской популяции генотип *GT* наблюдается у 38% обследованных. В тоже время, есть сообщения о том, что мутантный генотип *TT* уменьшает риск развития как венозных, так и артериальных тромбозов [181, 205]. Другая точечная мутация в гене *FXIII* фактора свертывания крови связана с заменой *G* на *T* в позиции 103. Исследователи отмечают, что носители мутантного аллеля *TT* менее подвержены развитию тромботических осложнений [149].

1.5. Некоторые точечные мутации и однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих белки сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза

В начале главы уже было отмечено, что наличие коморбидных состояний способствует развитию ВТЭО. В руководстве, посвященном профилактике тромбоэмболических осложнений Американского общества пульмонологов, помимо уже перечисленных факторов риска, указывается и на такой фактор, как наличие сопутствующей инфекции у пациента [150]. По данным научных исследований у пациентов с острой инфекционной патологией риск развития венозных тромбоэмболических осложнений возрастает в 2-3 раза, независимо от того госпитальная или внегоспитальная инфекция [8, 89, 100, 131, 189]. Несмотря на то, что патогенез тромбоэмболических осложнений при наличии острой инфекционной патологии остается до конца не изученным [198], считается, что он во многом обусловлен активностью белков интегринов — $\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 3$, располагающих на мембране клеток, и в первую очередь на мембране тромбоцитов [88]. Наличие этих белков, их количество, пространственная ориентация активных центров влияет на адгезивные свойства клеток при контакте с коллагеновыми волокнами или фибриногеном плазмы крови [93]. Интегрины представляют собой гетеродимеры, состоящие из нековалентно связанных α и β субъединиц трансмембранных гликопротеидов [8, 106]. Более подробно, $\beta 1$ субъединица экспрессируется в основном на поверхности лимфоцитов, $\beta 2$ субъединица распределяется на поверхности нейтрофилов и моноцитов, $\beta 3$ -субъединица наблюдается на поверхности тромбоцитов. Перечисленные интегрины считаются потенциальными биомаркерами венозных тромбоэмболических осложнений [145].

В 2006 году L. Smeeth et all. сообщили, что риск развития тромбоза глубоких вен увеличивается в 1,91 раза в период времени от двух недель до шести месяцев при наличии острой инфекции дыхательных путей [189]. В частности, имеются сведения о том, что грам-положительные бактерии, включая S.

стафилококк обладают исключительно высокой триггерной активностью в развитии тромботических осложнений [118, 146, 159].

Ген *ITGA2* – кодирует в мембранном гликопротеиде белок интегрин α -2, располагающийся на мембранах различных клеток, в том числе и тромбоцитах (мембранный гликопротеин GPIa (platelet glycoprotein Ia), является составной частью рецептора к коллагену. Плотность рецептора на поверхности мембран клеток даже у здоровых людей отличается в десятки раз [153]. Полиморфизм *ITGA2 C→T* в позиции 807 ассоциируется с повышенным уровнем экспрессии рецепторов GPIa/IIa. При этом у лиц с генотипом *CC* наоборот отмечено снижение уровня экспрессии. Рецептор коллагена GPIa/IIa на мембране тромбоцитов играет решающую роль в адгезии тромбоцитов к фибриллярным волокнам коллагена, играет важную роль в патогенезе тромбообразования. Логично считать, что чем больше плотность данных рецепторов на поверхности мембраны тромбоцита, тем больше вероятность самого факта адгезии и скорость адгезии тромбоцита [80, 153, 193, 194]. Высказано мнение о наличии взаимосвязи между объемом тромбоцита, количества мембранного гликопротеида на поверхности мембраны тромбоцита в зависимости от полиморфизма гена *ITGA2* и частоты развития тромбоэмболических осложнений [193]. Данный полиморфизм считается маркером рецидива острого коронарного синдрома. Исследователями установлена зависимость между размерами тромбоцита и количеством рецепторов на поверхности мембраны тромбоцита на единицу площади [177]. Из данной закономерности логично следует, что при анализе пациентов носителей данного полиморфного аллеля необходимо учитывать не только количество тромбоцитов в периферической крови пациента, но и его морфологические особенности. На основе проведенного мета-анализа исследователи пришли к выводу о том, что полиморфизм в гене *ITGA2* может быть связан с увеличением риска развития тромботических осложнений у аспирирезистентных пациентов [155, 200]. Имеются сообщения об отсутствии связи данного генотипа с клиническими случаями геморрагического инсульта [77]. Наряду с физиологическими функциями, такими как остановка кровотечения из

поврежденного сосуда, повышенная адгезия и, следовательно, увеличенное образование тромба может играть и патофизиологическую роль, такую как развитие ишемии тканей в зоне кровоснабжения тромбированного сосуда [113].

Ген *ITGB3* - интегрин бета-3 - бета-субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов, мембранный гликопротеид (platelet glycoprotein GPIIb). Точечная мутация *T1565C* также ассоциируется с повышенной скоростью агрегации тромбоцитов [95, 119, 120, 176].

Ген *NOS3* синтезирует белок - эндотелиальную синтазу. Ряд полиморфизмов гена, кодирующего этот белок - *786T→C*, *894 G→T* ассоциируются с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Развитие патологии связано с изменением концентрации оксида азота (NO) в плазме крови и соответственно реактивностью сосуда в ответ на изменение концентрации этого газа, обладающего миорелаксирующими свойствами [39, 92, 117, 213]. Высказывается мнение о потребности в дополнительных исследованиях для подтверждения или опровержения тезиса роли данных полиморфизмов в повышенном тромбообразовании [114]. При этом биохимический механизм эндотелиальной дисфункции в случаях сосудистой патологии связывают с повышенным образованием супероксида при наличии NO [39, 98].

NO-синтаза синтезируется в клетках организма человека из L-аргинина и имеет как минимум три изоформы – нейрональная, индуцибельная и эндотелиальная. NO вызывает расслабление сосудистой стенки, подавляет адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к стенке сосуда, уменьшает пролиферацию и миграцию клеток гладкомышечной мускулатуры, является антиоксидантом, т.е. обладает вазопротекторными свойствами [39]. В случае полиморфизма *T786C* показано снижение активности синтеза NO в два раза, что ассоциируется с повышенной частотой встречаемости сосудистой патологии [92, 122]. Таким же патофизиологическим эффектом обладают носители с точечной мутацией *NOS3 894 GT* [117].

Ген *MTHFR* кодирует ключевой фермент фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазу, участвующий в метаболизме незаменимой

серосодержащей аминокислоты гомоцистеина. Считается, что точечная мутация в позиции 677 $C \rightarrow T$ является основной причиной повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови, т.е. приводит к гипергомоцистеинемии, считающейся независимым фактором повышенного тромбообразования и маркером эндотелиальной дисфункции [45, 122, 137]. Группа ученых во главе Р. Frosst в 1995 году открыла данную точечную мутацию [84, 85, 162]. Мнения о связи данного точечного полиморфизма с венозным тромбозом и развитием тромбозомболии легочной артерии противоречивы [122].

Второй часто встречающийся полиморфизм гена *MTHFR A1298C* также связан с активностью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, но по мнению ряда авторов имеет меньший эффект в его активности. «Дикий» генотип представлен аллелями *AA*, наименьшая активность фермента при наличии аллелей *CC*. Молекулярный механизм снижения активности фермента при наличии аллелей *CC* не установлен [87].

Ген *MTR* кодирует цитоплазматический фермент фолатного цикла – метионинсинтазу, который катализирует повторное метилирование гомоцистеина с образованием метионина. Выявлена точечная мутация в позиции 2756 $A \rightarrow G$. Генотип *AA* – представляет дикий генотип, обуславливающий физиологическую активность фермента. *MTR 2756A → G* полиморфизм ассоциируется с низким уровнем гомоцистеина в плазме крови. В эксперименте с накаутированными мышами установлено, что полное отсутствие активности фермента *MTR* приводит к ранней эмбриональной смерти [86].

Ген *MTRR* кодирует цитоплазматический фермент метионин синтазу редуктазу. Метионин синтаза редуктаза способствует превращению гомоцистеина в метионин. Генотип *AA* – представляет «дикий» генотип. Генотип *MTRR 66GG* связан с четырехкратным снижением активности фермента [24, 45, 172]. Гетерозиготный полиморфизм гена *MTRR 66AG* с достоверной частотой зафиксирован у пациентов с нефротическим и нефритическим синдромами [34].

Ген *PAI-1 (SERPINE1)* кодирует белок - ингибитор активации плазминогена, является ключевым ферментом фибринолитической системы [45,

101, 122]. Одним из значимых полиморфизмов данного гена является полиморфизм в промоутерной зоне гена *PAI-1* -675 4G/5G, ответственен за транскрипцию гена. Полиморфный аллель *PAI-1* -675 4G/4G ассоциируется с повышенной транскрипцией гена, и как следствие происходит увеличение концентрации фермента PAI-1 [79, 160, 177]. Имеются публикации о связи генотипа *PAI-1* -675 4G/5G с развитием инфаркта миокарда [90]. Публикаций, свидетельствующих о связи генотипа *PAI-1* -675 4G/5G с венозным тромбозом не так уж много [76], но имеются свидетельства о связи с ТГВНК в сочетании с дефицитом протеина S [45, 199, 214].

Несмотря на то, что имеется значительное количество публикаций, описывающих особенности молекулярных механизмов при том или ином однонуклеотидном полиморфизме ассоциирующимся с развитием тромбофилических состояний, тем не менее, оценка в совокупности наличия у пациента нескольких однонуклеотидных полиморфизмов еще не нашла своего повсеместного применения. В тоже время есть публикации, свидетельствующие о внедрении новых методов молекулярно-генетической оценки наличия однонуклеотидных полиморфизмов в совокупности (GWAS - genome-wide association studies) [110]. Можно констатировать, что за последние годы благодаря внедрению новых способов секвенирования ядерной ДНК было исследовано более 20 тыс однонуклеотидных полиморфизмов в 11 тыс. генов у 3 тыс. пациентов с тромботическими осложнениями [104].

1.6. Судебно-медицинская оценка тромбоэмболических осложнений после причиненной травмы и выполненного хирургического вмешательства

Обнаружение тромбоза в просвете легочного ствола или крупных его ветвей для судебно-медицинского эксперта означает лишь начало экспертного анализа. Следующим шагом в поисково-диагностическом алгоритме является установление источника ТЭЛА, конкретного сосуда в котором образовался тромб с учетом состояния его оболочек, и в первую очередь эндотелия, а также

состояния всего макроорганизма [1]. Эти сведения позволяют обосновать процесс умирания при ТЭЛА, обычно сводящийся к обтурации легочного ствола и прекращения кровотока по сосудам малого круга кровообращения, с перегрузкой правого желудочка сердца, присоединения легочно-сердечной недостаточности, т.е. развития «кардиопульмонального шока» [74].

Существует вполне обоснованное мнение, что в определенной степени неблагоприятный исход хирургического вмешательства по поводу травмы опорно-двигательного аппарата может быть обусловлен чрезмерным увлечением клиницистами технической стороной восстановления целостности скелета, решением частных вопросов, в отрыве от общих закономерностей развития реакции организма на механическое воздействие [66]. Любое медицинское вмешательство сопряжено с риском. Однако далеко не каждое медицинское вмешательство будет квалифицировано как вред, причиненный здоровью человека [7].

Первым шагом после обнаружения тромбоза является вопрос о наличии источника. Как правило, источником ТЭЛА являются сосуды, принадлежащие к системе нижней полой вены. В литературе достаточно сведений о частоте встречаемости тромбов в различных сегментах сосудов из системы нижней полой вены [64].

Второй шаг предполагает определение давности формирования тромба. Решение данного вопроса является обязательным для оценки этиологии и патогенеза его образования с целью решения самого ключевого вопроса – установления (исключения) причинной связи между механической травмой и последовавшим смертельным исходом, либо выполненным хирургическим вмешательством [8]. Не исключен и такой вариант, что ТГВНК уже существовал до причинения механической травмы и хирургического вмешательства.

Формирование тромба в просвете венозного сосуда – процесс относительно продолжительный, связанный с особенностями строения стенки венозного сосуда (в частности наличия клапанов), скорости течения крови.

Нормативный документ, которым руководствуются судебно-медицинские эксперты при определении давности образования тромба (приказ 346Н МЗи СР РФ), предполагает использование окраски по Зербино (селективная окраска фибрина) [51] с временной градацией на «молодой фибрин» (0—6 часов), «зрелый фибрин» (6—24 часа), «старый фибрин» (более 24 часов) [28]. Однако данный метод позволяет оценить лишь качественно временные промежутки, опираясь на собственное цветоощущение. Вполне обоснованно дать экспертную оценку давности формирования тромбоза на основе анализа реакции тканей в месте травмирования и общих реакций организма, вкладывающихся в концепцию травматической болезни.

Любое механическое воздействие характеризуется определенными морфологическими проявлениями, связанными с первичными патофизиологическими проявлениями, запускающих цепь последовательных патологических процессов (концепция «вторичного повреждения») [22]. На базе теоретических представлений о патогенезе механической травмы была сформулирована концепция травматической болезни (ТБ). ТБ представляет собой совокупность синдромов компенсаторно-приспособительных и патологических реакций со стороны органов и систем в ответ на травму различной этиологии. В ТБ выделяют стадии течения, определяющие исход патологического состояния [22]. Первые проявления ТБ сопряжены с кровотечением из поврежденных сосудов, альтерацией тканей с развитием тканевой гипоксии, дистрофии и некроза. В основе анализа времени образования тромба поврежденного венозного сосуда, лежит хронологическая вариация ряда биологических маркеров [188].

В 1963 году Irniger предложил выделить шесть стадий развития тромба [196]:

1 стадия (1 - 3 дня, среднее 2 дня): эндотелий и тромб четко определены; лейкоциты, полосы фибрина и тромбоциты сосуществуют; эритроциты плотно упакованы в центре тромба и относительно свободно распределены по периферии.

2 стадия (3 - 8 дней, среднее 5 дней): эндотелиальные клетки начинают прорастать в тромб, отмечается появление фибробластов в тромботических массах. Эндотелиальные клетки покрывают свободную поверхность тромба; тромб начинает подвергаться гиалиновой дегенерации, в основном в центральной части; лейкоциты в тромбе сморщены. Ядра моноцитов увеличены и слабо окрашены; тромб сухой и сжатый, периферическая часть тромба растрескивается, образуя просвет, в котором рассеянные эритроцитарные агрегаты.

3 стадия (4 - 20 дней, в среднем 10 дней): в тромбе впервые появляются новые капилляры; сосуществуют фибробласты и ферритин-положительные гистиоциты; появляется гиалиновая денатурация тромба. Тромб разделяется на несколько частей; фрагменты ядер лейкоцитов рассеяны; размер моноцитов заметно увеличивается.

4 стадия (8 дней - 2 месяца, в среднем 3 - 4 недели): началась пролиферация ретикулярных и коллагеновых волокон; был очевиден неогенез капилляров; в прозрачном дегенерированном тромбе наблюдается фрагментация ядер лейкоцитов. Через 8 - 17 дней происходит исчезновение увеличенных моноцитов.

5 стадия (2 - 8 месяцев, в среднем 6 месяцев): в дополнение к клеточным компонентам внутри полностью гиалинового дегенеративного тромба можно увидеть капилляры, ретикулярные волокна, коллагеновые и эластичные волокна. В тромбе видны отдельные трещины с пикнотическими кристаллами холестерина; иногда видна неоваскуляризация, растущая из стенки вены; в центре тромба образуется просвет. Единичные «свежие» эритроциты в центре тромба.

6 стадия (6 - 12 месяцев): остаточный тромб преобразуется в плотную соединительную ткань, богатую фиброзными компонентами, внутри которой видны полностью rekanализированные крупные сосуды.

Fineschi V и соавт (2009) выделяют три стадии развития венозного тромба [136]:

1 стадия (1 - 7 дней): видны поврежденная эндотелиальная поверхность сосуда, пластинчатые структуры фибринового тромба (линии Шарма). При окраске по фон Косса видно отложение солей кальция. Тромб представлен

эритроцитами, лейкоцитами, тромбоцитами и нитями фибрина; не фиксирован к эндотелию сосудистой стенки; его можно легко удалить.

2 стадия (2 - 8 недель): эндотелиальные клетки пролиферируют, а фибробласты пролиферируют и мигрируют в тромб; в макрофагах можно увидеть большое количество железосодержащих гематоксилиновых гранул. Полосы фибрина постепенно замещаются большим количеством лейкоцитов; свободная поверхность тромба покрыта эндотелиальными клетками; фрагменты ядер лейкоцитов видны разрозненно.

3 стадия (более 2 месяцев): тромб полностью прозрачный и денатурированный, с внутренней ревакуляризацией и видимыми текучими эритроцитами; остаток тромба механизирован в плотную волокнистую богатую соединительную ткань. Остаточный тромб механизруется в плотную соединительную ткань, богатую волокнистыми компонентами, внутри которой можно увидеть несколько лейкоцитов.

Nosaka M и соавт предлагает оценку возраста образованного тромба на основе иммуногистохимических реакций с количественным определением соотношения 1) количества нейтрофилов к количеству моноцитов, 2) доли площади отложения коллагеновых волокон (в %), 3) Железосодержащие гематоксин-положительные клетки/шт (качественная оценка) 4-5) уровень экспрессии CD31 положительных клеток, миофибробластов (α -SMA+), 6) соотношение количества MMP-9 к количеству MMP-2 положительных клеток, 7) соотношение количества uPA к количеству PAI-1 положительных клеток, 8) Соотношение количества PA и PAI-1 положительных клеток, 9-12) количество позитивных IFN- γ , TNF- α , TNF-Rp55, IL-6 макрофагов, 13) количество фибробластов (на поле зрения 400x)/шт, 14) Количество эндотелиальных прогениторных клеток (на поле зрения 400x)/шт. [105, 138 - 142, 209].

Таким образом, знание закономерности развития патологического тромботического процесса позволяет обосновать существование или отсутствие причинной связи между механической травмой и ВТЭО [8, 71].

Анализ научной литературы позволяет 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.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Материал исследования

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 [45]. 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, Q_1 40,5 лет, Q_3 68,25 лет); для женщин – $64,75 \pm 1,41$ года (Min 48 лет, Me 64 года, Max 84 года, Q_1 56,5 лет, Q_3 71,5 лет) [45].

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 [15].

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 случаях пребывания потерпевших в лечебных учреждениях учитывали клинико-лабораторные данные на момент

госпитализации потерпевшего в лечебное учреждение. 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 обследования. 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.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Секционное исследование

Судебно-медицинское исследование трупа проводили в соответствии с положениями Приказа Минздравсоцразвития РФ от 12.05.2010 №346-н «Об утверждении порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации». Исследование включало в себя вскрытие полости черепа, грудной и брюшной полостей с извлечением и исследованием всех внутренних органов с

детальным изучением сосудов системы нижней полой вены и установлением источника тромбоэмбола [15].

Внутреннее исследование трупа включало обязательное изучение трех полостей – полости черепа, грудной и брюшной полостей; полости крупных суставов нижней конечности, позвоночного столба и спинного мозга.

По вскрытию полости черепа исследовали головной мозг, производили вскрытие среднего уха, пазухи основной кости. Органы груди и живота извлекали методом полной эвисцерации с последующим исследованием методом Вирхова.

Исследовали крупные артериальные и венозные сосуды малого и большого кругов кровообращения. При наличии тромбоэмбола в просвете легочного ствола или его крупных ветвей в обязательном порядке осуществлялся поиск источника тромбоэмбола. В таких случаях тщательному исследованию были подвергнуты сосуды из системы нижней полой вены.

При исследовании внутренних органов производили фиксацию следующих признаков: правильности анатомического расположения органа в полости, его размеры, цвет органа с поверхности и на разрезах, степень выраженности кровенаполнения паренхимы органа. Из количественных характеристик учитывали размеры и массу органа.

При исследовании полых органов определяли объем содержимого (количество), вид внутренней поверхности. При наличии патологических изменений орган исследовался наиболее тщательно с описанием очагов воспаления, повреждений, аномалий.

Во всех случаях были оценены макроскопические изменения внутренних органов, их морфологические и морфометрические характеристики [15].

2.2.2. Гистологическое и морфометрическое исследования

Гистологическое исследование было выполнено в 54 отобранных случаях (18 мужчин, 36 женщин). Гистологическому исследованию были подвергнуты мягкие ткани непосредственно из зоны перелома (механического воздействия), и,

на отдалении. Критерием забора непосредственно из зоны механического воздействия было наличие кровоизлияния, и, соответственно, на отдалении – отсутствие кровоизлияний.

Забор материала для гистологического исследования проводился в стандартном порядке, предусмотренном Приказом № 346-н. Материал фиксировался в 10%-м забуференном нейтральном формалине в течение 24 часов. Последующая обработка материала включала в себя промывку в проточной воде в течение двух часов, обезвоживание в спиртах (спирте 96°, абсолютный спирт пять раз по 30 минут, с последующим погружением на сутки). В дальнейшем материал погружали в смесь абсолютного спирта и ксилола в соотношении 1:1 на 30 минут, делали проводку в трех сменах ксилола в термостате при 37° С по 30 минут в каждой. Использовали смесь ксилол/парафин (1:1) при 56° С по 20 минут в двух порциях, а затем в двух порциях парафина при 56° С в течение одного часа в обеих порциях. После этого производили заливку. Парафиновые блоки выдерживали в течение суток в термостате при температуре 37° С, а затем приготавливали срезы. Гистологическое исследование секционного материала проводили с использованием стандартных методов окраски гематоксилином и эозином. Срезы и вся дальнейшая обработка материала (депарафинирование и обезвоживание) производились на автоматизированной аппаратуре [15].

Морфометрические исследования проводили в соответствии с принципами общей морфометрии и утвержденными методическими рекомендациями [2]. Проведен подсчет выявляемых структур на площади 1 мкм² [70]. При морфометрии полученных срезов оценивали показатели (в мкм, минимальные (min) и максимальные (max) значения): диаметры поперечнополосатого скелетного миоцита и его ядра, капилляра, вены малого калибра (венулы) (ДВ) и артерии (артериолы) (ДА); толщину стенки капилляра, вены (ТСВ) и артериолы (ТСА), толщину эндотелиальной выстилки капилляра, вены, артериолы с помощью программы Megamorph 12 (ООО ГистоЛаб, Москва) [40].

2.2.3. Молекулярно-генетическое исследование

Для генетического исследования производили забор биологического материала (кровь в виде сухого пятна на марле, парафиновые блоки или гистопрепараты в зависимости от исследуемой группы) [40].

Генетический анализ биологических образцов включал:

- 1) выделение ДНК методом органической экстракции по стандартной методике;
- 2) качественную оценку выделенной ДНК при помощи электрофореза в 0,8% агарозном геле;
- 3) количественную оценку выделенной ДНК с определением ее концентрации с помощью спектрофотометра «Nanodrop ND-1000» (производства Nanodrop Technologies Inc.) при оптической плотности 260 и 280 нм;
- 4) амплификацию ДНК методом ПЦР в термоциклера GeneAmp PCR System 9700 «PE Applied Biosystems»;
- 5) генетическое типирование выделенной ДНК на предмет наличия полиморфных локусов в генах-кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию методом рестрикции продуктов ПЦР с помощью коммерческих наборов «АмплиКит» (Ампликит, Россия, Санкт-Петербург) [45].

В ходе молекулярно-генетического исследования определена частота встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов в 13 генах-кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию: в генах, ответственных за синтез плазменных белков свертывания крови, функции тромбоцитов и сосудистой стенки, синтеза белков фолатного цикла, белков интегринов.

Характеристика исследуемых генов и их аллельных вариантов представлена в таблице (Таблица 1) [45].

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>NOS3</i> 7q36.1	эндотелиальная NO-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, фибрин стабилизирующий фактор	<i>G103T</i>	rs5985
<i>PAI-1</i> 7q22.1	белок, эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена	<i>-675 5G/4G</i>	rs1799768
<i>ITGA2</i> 5q11.2	белок интегрин альфа 2, мембранный гликопротеин	<i>C807T</i>	rs1126643
<i>ITGB3</i> 17q21.33	белок интегрин альфа 3	<i>T1565C</i>	rc5918

2.2.4. Статистический метод

Объем исследуемой выборки определен по методике К.А. Отдельновой с уровнем точности, обозначенным как «ориентировочное знакомство» и уровнем значимости $p < 0,05$, что соответствует объему выборки не менее 44 случаев [15, 47].

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.

Для непараметрического распределения данных рассчитывали медиану (Me) и квартили (Q_1 — 1-й квартиль, Q_3 — 3-й квартиль).

ГЛАВА 3. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

3.1. Эпидемиология летальных случаев тромбоза легочной артерии по данным танатологического отдела Бюро СМЭ СК за 2017 – 2021 годы

Всего в танатологическом отделе Бюро СМЭ СК в 2017 - 2021 годах было выполнено 50512 умерших граждан с насильственной и ненасильственной категориями смерти. Отмечен постепенный рост количества исследованных трупов умерших граждан судебно-медицинскими экспертами с 7979 случаев в 2017 году до 12432 случаев в 2021 году. Относительный прирост количества исследованных случаев за каждый год составил с 2017 по 2018 год 22,75%, с 2018 по 2019 – (минус) 0,43%, с 2019 по 2020 год – 8,23%, с 2020 по 2021 – 17,78%. По сравнению с базовым 2017 годом, количество исследованных трупов в 2021 году возросло на 55,81%.

Динамика количества случаев исследованных трупов с насильственной категорией смерти составила в 2017 году 2002 случая, в 2018 – 2040, в 2019 – 1858, 2020 – 1790, в 2021 – 1757., т.е. количество насильственных смертей за пятилетний период оставалось примерно на одном и том же уровне.

Из архива танатологического отдела Государственного Бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевое Бюро судебно-медицинской экспертизы» были отобраны все случаи с ТЭЛА как непосредственной причиной смерти согласно критериям отбора (N=103). По отношению к общему количеству случаев с насильственной смертью от ТЭЛА составила в 2017 году — 1,95%, в 2018 — 1,42%, 2019 — 0,38%, 2020 — 0,89%, 2021 — 0,68%. Количество случаев с тромбозом легочной артерии от общей суммы исследованных трупов составило 0,2%.

Распределение количества всего исследованных трупов по годам, с насильственной категорией смерти и с ТЭЛА как непосредственной причиной

смерти после причиненных механических повреждений представлено в таблице (Таблица 2).

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%)

Среди отобранных наблюдений, умершие женщины составили 51 случай, мужчины — 52. Различия в возрасте между мужчинами и женщинами носили статистически значимый характер (Рисунок 1).

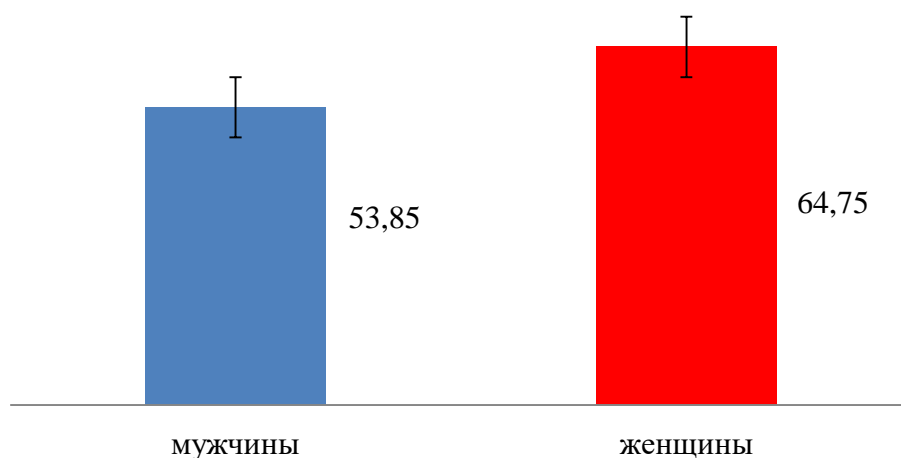


Рисунок 1 – Среднее значение возраста (лет) с относительной планкой погрешности умерших граждан от ТЭЛА в исследуемой выборке

Обстоятельства, при которых была причинена механическая травма нижних конечностей, были представлены следующим образом: травма вследствие столкновения автомобиля с пешеходом – 9 (17,31%) случаев у мужчин, 15 (29,41%) случаев у женщин, травма внутри салона автомобиля – 18 (34,52%) случаев у мужчин, 11 (21,57%) случаев у женщин, падение с большой высоты – 14 (26,92%) случаев у мужчин, 9 (17,65%) случаев у женщин, падение из положения стоя – 3 (5,77%) у мужчин, 15 (29,41%) случаев у женщин, нанесение многократных ударных воздействий – 8 (15,38%) случаев у мужчин, 1 (1,96%) случай у женщин.

По месяцам года анализируемые случаи распределились следующим образом: для мужчин — в январе 2 случая (3,85%), в феврале 6 (11,54%) случаев, в марте 2 (3,85%) случая, в апреле 9 (17,31%) случаев, в мае случаев смерти от ТЭЛА зафиксировано не было, в июне — 4 (7,69%) случая, в июле – 3 (5,77%) случая, в августе 4 (7,69%) случая, в сентябре 3 (5,77%) случая, в октябре 9 (13,46%) случаев, в ноябре — 7 (13,46%) случаев и в декабре 3 (5,77%) случая; для женщин соответственно по месяцам года: в январе — 5 (9,8%), в феврале — 7 (13,73%), в марте — 1 (1,96%), в апреле — 10 (19,61%), в мае 2 — (3,92%), в июне — 0 (0%), в июле — 5 (9,8%), в августе — 2 (3,92%), в сентябре — 3 (5,88%), в октябре — 8 (15,69%), в ноябре — 7 (13,73%), в декабре — 1 (1,96%) (Рисунок 2).

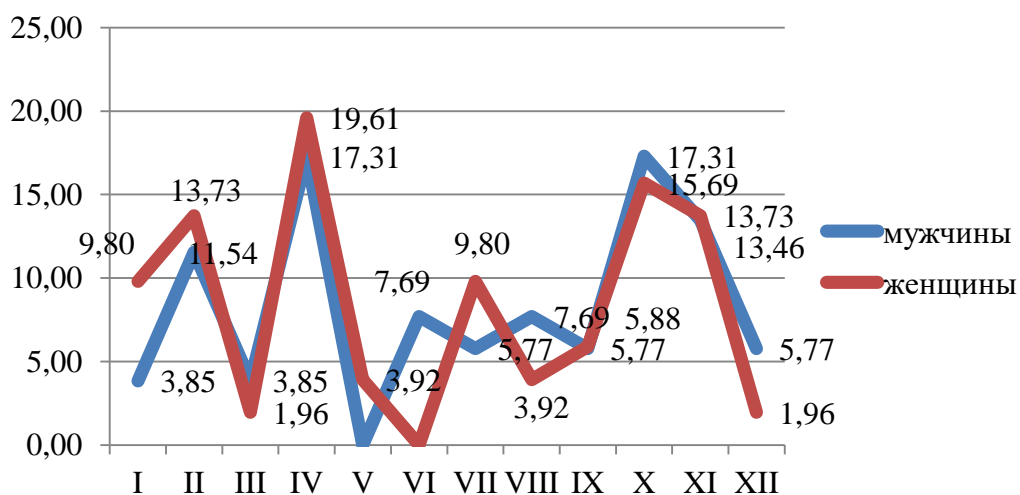


Рисунок 2 – Распределение случаев смерти граждан от ТЭЛА после причинения механической травмы в зависимости от сезона и месяца года (в %)

3.2. Клинико-лабораторная характеристика анализируемых случаев

Основной клинический диагноз был представлен либо закрытыми (открытыми) переломами бедренной кости - 22 потерпевший, переломами большеберцовой кости - 32. Что касается сопутствующей патологии, ее наличия или отсутствия, то у 18 пострадавших сопутствующей патологии установлено не было, гипертоническая болезнь была выявлена у 9 пациентов, гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца (в том числе и стенокардия) в 22 случаях, ишемическая болезнь сердца с гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом – 1, гепатит С – 4. Хирургическое вмешательство предполагало открытую репозицию и металлоостеосинтез (35 пациентов), чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез (ЧКДО) (2), блокируемый интрамедуллярный остеосинтез (БИОС) (3), однополюсное эндопротезирование (14). Хирургическое вмешательство было выполнено под спинномозговой анестезией. Длительность хирургического вмешательства составила $102,14 \pm 6,01$ мин (минимальное время 30 мин, максимальное 150 мин, Me 107,5 мин, Q1 78,75 мин, Q3 120 мин).

Подсчет риска развития осложнения производился по шкалам ISS, RTS, Caprini. По шкале ISS значения составили $5,08 \pm 0,38$ (Min — 0, Max — 9, Me — 4, Q₁ — 4, Q₃ — 9). По шкале RTS коэффициент для всех пациентов соответствовал 12. По этой причине остальные значения не были определены. По шкале Caprini среднее значение коэффициента составило $6,71 \pm 0,26$ (Min — 2, Max — 8, Me — 8, Q₁ — 6, Q₃ — 8).

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. Количественные показатели сроков пребывания пациентов на стационарном лечении представлены в таблице (Таблица 3).

Индекс массы тела (ИМТ) потерпевших составил $28,09 \pm 0,62$ кг/м² (Me — 27,25 кг/м², Q₁ — 25,15 кг/м², Q₃ — 30,49 кг/м²), что соответствует избыточной массе тела (предожирению) [170].

Таблица 3 – Сроки пребывания (в сутках) пациентов травматолого-ортопедического профиля в лечебном учреждении

Показатель	Проведено койко-дней	Промежуток (в сутках) от момента поступления до выполнения хирургического вмешательства	Промежуток (в сутках) от момента выполненного хирургического вмешательства до наступления смерти
M±m	19,25±1,02	5,79±0,96	13,45±0,45
Max	65	50	21
Min	11	0	0
Me	18	4	14
Q ₁	16	3	12
Q ₃	21	6	15
Примечание- Данные представлены в стандарте «Max, Min, Me [Q ₁ ; Q ₃]», где Max – максимальное значение, Min – минимальное значение, Me – медиана данных; Q ₁ – 1-й квартиль; Q ₃ – 3-й квартиль.			

При этом для мужчин ИМТ был равен $26,45 \pm 1,02$ кг/м² (Me — 25,76 кг/м², Q₁ — 23,88 кг/м², Q₃ — 28,41 кг/м²), а для женщин — $28,86 \pm 0,75$ кг/м² (Me — 28,16 кг/м², Q₁ — 25,5 кг/м², Q₃ — 31,49 кг/м²). Статистически значимых различий по данному показателю между мужчинами и женщинами не выявлено.

Показатели коагулограммы и электролитного состава плазмы крови у обследованных пациентов представлены в таблице (Таблица 4).

Среди потерпевших, носителей группы O(I) крови составило 14 потерпевших (25,93%±5,96), II — 21 (38,89%±6,63), III — 16 (29,62%±6,21) и IV — 3 (5,56%±3,12).

Биохимические показатели крови у обследованных потерпевших травматолого-ортопедического профиля представлены в таблице (Таблица 5).

Таблица 4 – Показатели коагулограммы обследованных потерпевших травматолого-ортопедического профиля

Показатель	M±m	Me	Q ₁	Q ₃
Ca (ммоль/л)	2,17±0,04	2,13	2,02	2,22
ТВ (с)	17,92±0,24	17,75	16,8	18,75
АЧТВ (с)	28,42±0,46	28,1	26,48	30,18
Фибриноген (г/л)	3,98±0,17	3,81	3,20	4,858
МНО (усл. ед.)	1,07±0,01	1,08	1,03	1,11
Тромбоциты (тыс ед/мкл)	268,73±11,66	256	208	324

Таблица 5 – Биохимические показатели крови потерпевших травматолого-ортопедического профиля

Показатель	M±m	Me	Q ₁	Q ₃
Креатинин (мкмоль/л)	65,11±2,08	60,9	54,6	72,1
Общий билирубин (мкмоль/л)	14,95±1,31	12,5	9,1	17,4
Прямой билирубин (мкмоль/л)	5,54±0,4	4,95	3,38	7,03
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	9,54±0,97	8,05	5,08	12,63
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,66±0,16	5,46	5,04	6,24
Мочевина (ммоль/л)	5,69±0,32	5,2	4,3	6,2

3.3. Морфометрическая характеристика сосудисто-капиллярного русла в зоне механического травмирования мягких тканей нижней конечности

По данным судебно-медицинских исследований трупа, источник ТЭЛА был локализован: в венах малого таза в 42,59% (23 случаях), в подключичной вене –

9,26% (5), в глубоких венах голени 11,11% (6), в полости правого предсердия, в том числе в полости ушка правого предсердия 20,37% (11), в глубоких венах бедра в 5,56% (3), непосредственно в полости нижней полой вены в 3,7% (2), в венах нижней конечности с неуточненной локализацией в 3,7% (2), источник ТЭЛА не был установлен в 3,7% (2) [11]. С первичной локализацией в полости подключичной вены было выявлено 5 случаев (женщин 5, мужчин 0). Распределение случаев по частоте первичной локализации тромбоемболов представлен на рисунке (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Относительные значения (в %) частоты встречаемости первичной локализации тромбоемболов у потерпевших

Ведущим морфологическим признаком механической травмы мягких тканей нижней конечности являются кровоизлияния, образующиеся сразу же после причинения травмы в результате разрыва мелких сосудов [70].

Во временном промежутке непосредственно после причинения механической травмы общая площадь кровоизлияний составляла от 8 до 15% площади поперечного среза. Изредка можно было обнаружить места разрывов сосудистых стенок, когда среди массы излившихся эритроцитов определяются ядра гладкомышечных или эндотелиальных клеток с измененной

пространственной ориентацией. В капиллярах мягких тканей отмечается нарушение кровообращения в виде полнокровия, стаза крови [70].

К 1 часу после причиненной травмы площадь кровоизлияний существенно не изменяется. Однако происходит некоторое увеличение отдельных очагов, их площадь составляет 12 - 18%. Реакция сосудистого русла выражается в полнокровие венул, спазме артерий и артериол. Их просвет изменяется по длиннику сосуда, на поперечных срезах отмечается резкая извитость внутренней эластической мембраны, ядра гладкомышечных клеток имеют извилистый вид. В более мелких сосудах отмечается гомогенизация цитоплазмы гладкомышечных клеток, эндотелиоциты местами отсутствуют, а ядра сохранившихся клеток становятся гиперхромными, располагаясь в виде «частокола» (Рисунок 4) [70].

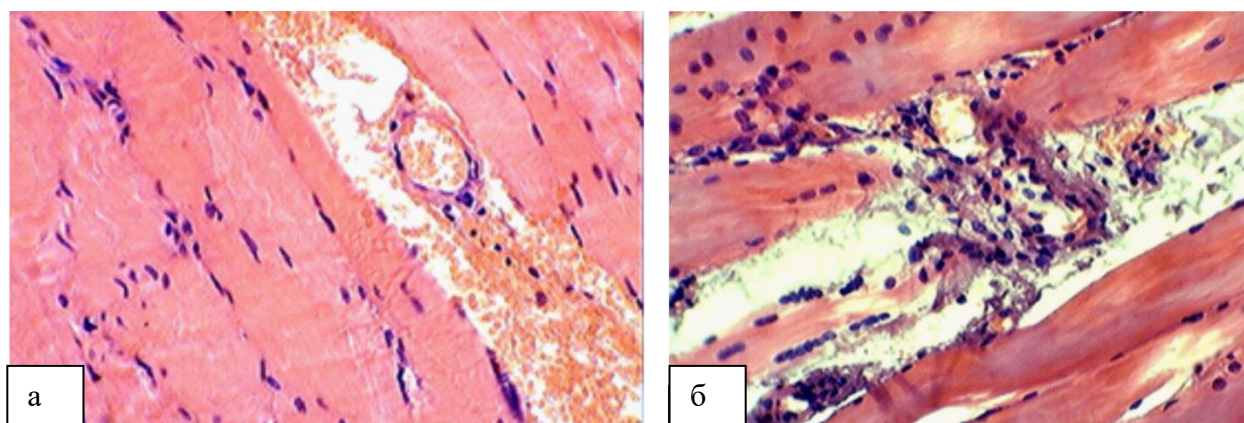


Рисунок 4 – Очаговое кровоизлияние непосредственно после причиненной механической травмы **а**. Очаговое кровоизлияние в скелетной мышце, первые часы после получения травмы. Ув. x 100; **б**. Краевое расположение лейкоцитов в зоне травмы, малочисленные лейкоциты в периваскулярных пространствах, набухание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

К первым суткам после травмы возникают отчетливые очаги некроза в мягких тканях на фоне продолжающихся сосудистых нарушений в виде спазма артерий, фибриноидного некроза, инфильтрации стенок плазмой и круглоклеточными элементами. Зона некроза представлена участками геморрагического пропитывания в виде гомогенной эозинофильной массы, среди

которой можно различить свежие и гемолизированные эритроциты, макрофаги, нагруженные гемосидерином, нейтрофилы и эозинофилы (Рисунок 5 а) [70].

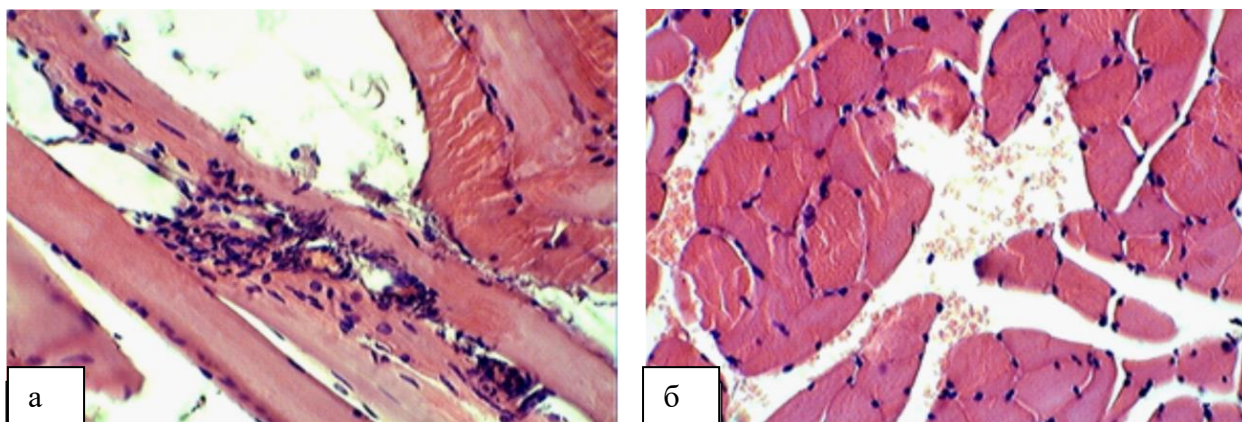


Рисунок 5 – Очаговое кровоизлияние на 1 – 5 сутки после причиненной механической травмы **а**. Умеренное число полиморфноядерных лейкоцитов среди скелетных миоцитов через 24 часа после травмы. Ув. х 200; **б**. Отсутствие значимой экссудативной воспалительной инфильтрации на 5 сутки после травмы, т.н.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

К 5 – 7 суткам в мягких тканях в зоне перелома выявлено появление фибробластов, гранул гемосидерина, резкое полнокровие вен и их парез, а также дефекты скелетных миоцитов, скопление сегментоядерных нейтрофилов в условиях асептического воспаления (Рисунок 5 б). В отдельных мышечных волокнах определялась их гомогенизация с лизисом ядер. В малочисленных полях зрения располагались 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. Полученные морфометрические результаты из двух зон для сравнения представлены в таблице (Таблица 6) [70].

Таблица 6 – Морфометрические показатели сосудов микроциркуляторного русла из зон механической травмы и на отдалении (мкм)

Зоны сравнения Наименование показателя	I зона (интактная)	II зона (непосредственно в месте перелома)	Динамика показателя в % 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↑
Примечание: - p<0,05			

Дополнительно был произведен подсчет соотношения диаметра артериолы к диаметру вены в интактной зоне (I) и зоне травмирования (II), а также соотношение толщины артериолы к толщине вены в тех же зонах. В среднем значения соотношения диаметра артериолы к диаметру вены были равны $0,84 \pm 0,06$ (I зона) и $1,01 \pm 0,13$ (II зона), соотношение толщины стенки артериолы к толщине стенки вены были равны — $1,93 \pm 0,25$ (I зона) и $2,03 \pm 0,28$ (II зона) [70].

Естественной реакцией организма на повреждение является частичное или полное восстановление утраченной структурной единицы. Основой их служит универсальный процесс, в который входит нарушение кровообращения, собственно воспаление, репарация поврежденной ткани с дистрофическими изменениями ряда клеток и/или исход (полное восстановление или замещение соединительной тканью) [70].

После причинения механической травмы в мягких тканях нижней конечности отмечается разрыв микрососудов. Это приводит к кровоизлиянию со скоплением эритроцитов и каскадной активации тромбоцитов, ферментных систем свертывания крови [3] и инфильтрацией мягких тканей тромбоцитами, нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами, что и было ожидаемо выявлено в

настоящем исследовании. Данный субстрат в условиях нарушения микроциркуляции является одним из главных источников провоспалительных цитокинов и хемокинов в месте повреждения [202]. При этом выраженность и длительность воспалительной реакции важна для процессов ангиогенеза [148]. Развитие перифокального отёка свидетельствует о резкой констрикции артерий, венозной гиперемии, вследствие чего, набухают стенки сосудов, тканевые гистиоциты и фибробласты могут увеличиваться в размерах в ранний посттравматический период. Артериальное малокровие приводит чаще к ишемии ткани (ишемический некроз, коагуляционные изменения ее структурных единиц). Напротив, венозная гиперемия с нарушением оттока обуславливает геморрагический некроз с колликвационным повреждением. Чаще всего коагуляционные изменения осложнены колликвационными, особенно при присоединении инфекционного фактора на фоне ослабленного иммунного ответа организма [70].

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 [21, 70].

Морфометрический метод исследования дает возможность объективно (количественно) оценить реакцию микроциркуляторного русла на повреждение. Уже в раннем сроке после механической травмы 4 из 22 морфометрических показателей сосудов мягких тканей имели статистически значимые различия в двух условно выделенных зонах — интактной (I) и зоны механической травмы (II) [70].

Изменения морфометрических показателей в отношении артериол вполне объяснимы предшествовавшим механическим воздействием, последующей реакцией сосудистого русла, воспалительным процессом с гиперемией в зоне травмирования. Увеличение притока крови в зону механического повреждения

закономерно обусловило венозное полнокроеие. Венозным полнокроеием объясняется увеличение диаметра вены во II зоне по сравнению с I зоной на 38,1%. В то же время было отмечено статистически значимое увеличение толщины стенки вены на 56,1% во II зоне по отношению к I зоне. Надо полагать, что увеличение толщины стенки вены является закономерным ответом на механическое воздействие в остром периоде травматической болезни. Увеличение толщины и диаметра вены предполагает увеличение ее объема, приводит к снижению скорости кровотока, либо стазу, как одного из факторов тромбообразования в венозном русле, и показателя интенсивности воспалительной реакции в самом сосуде. Нарушение же регуляции тонуса сосудов вносит существенный вклад в развитие различных патологических состояний, в том числе и процессы тромбообразования. Значительное уменьшение кровотока в области повреждения ведёт к затяжному рассасыванию тромбов в области повреждения, прогрессированию воспаления, некрозу сосудистого русла с дальнейшими тромбоэмболическими осложнениями [70].

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 отдалённый от механической травмы период свидетельствует о возможности развития ВТЭО [70].

Однако полученные морфометрические результаты не учитывали особенности носительства ОНП в генах-кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию. Поэтому следующие две подглавы будут посвящены особенностям морфометрических показателей сосудов в зоне механического травмирования в зависимости от носительства ОНП в гене *MTHFR A1298C* и *C677T*, *NOS3 G894T*, как генов, имеющих отношение к функции эндотелия сосудов и тонуусу сосудистой стенки [40].

3.4. Результаты генетического типирования

Распределение количества анализируемых случаев с особенностями носительства ОНП в генах, ответственных за систему гемостаза представлено в таблице (Таблица 7) [45].

Таблица 7 – 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 -455 G/A</i>	57,14 ± 13,23	7,14 ± 6,88	35,71 ± 12,81
<i>FII G20210A</i>	97,92 ± 2,06	2,08 ± 2,06	0,00 ± 0,00
<i>FV G1691A</i>	97,67 ± 2,30	0,00 ± 0,00	2,33 ± 2,30
<i>FVII G10976A</i>	67,39 ± 6,91	28,26 ± 6,64	4,35 ± 4,08
<i>FXIII G103T</i>	53,19 ± 7,28	38,30 ± 7,09	8,51 ± 4,07
<i>NOS3 894GT</i>	58,70 ± 7,26	26,09 ± 6,47	15,22 ± 5,30
<i>PAI-1 -675 5G/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>ITGB3 1565TC</i>	79,55 ± 6,08	20,45 ± 6,08	6,82 ± 3,80
<i>MTR 2756AG</i>	62,50 ± 7,65	30,00 ± 7,25	7,50 ± 4,16
<i>MTHFR 677 CT</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>MTRR 66AG</i>	25,00 ± 6,25	47,92 ± 7,21	27,08 ± 6,41

3.5. Характеристика сосудисто-капиллярного русла мягких тканей при механической травме конечностей в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов в гене *MTHFR* 677 (CT), 1298 (AT) и в гене *NOS3* 894 GG

Проанализировано 22 морфометрических показателя, характеризующих геометрию сосудов микроциркуляторного русла и клеток скелетной мускулатуры в зоне механической травмы и на отдалении. Статистически значимые различия были получены для показателей: диаметра вены, толщины стенки вены, диаметра артериолы, толщины стенки артериолы [40].

В зоне I (интактная) данные показатели составили $199,17 \pm 20,37$ мкм; $33,87 \pm 4,74$ мкм; $139,39 \pm 12,56$ мкм; $42,02 \pm 4,37$ мкм соответственно. В зоне II (механическое повреждение): $275,06 \pm 36,01$ мкм; $52,87 \pm 7,68$ мкм; $270,48 \pm 56,34$ мкм; $81,02 \pm 13,15$ мкм. Таким образом, 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% соответственно [40].

В дальнейшем анализе полученных числовых результатов были учтены только значения диаметра и толщины артериолы и вены в зависимости от носительства ОНП в гене *MTHFR* соответственно в позициях 677 (CT) и 1298 (AT) [40].

Носителей генотипа CC в позиции 677 гена *MTHFR* было 24 потерпевших, мутантного аллеля в гетерозиготном состоянии CT – 27, в гомозиготном состоянии TT – 3. Носителей генотипа AA в позиции 1298 гена *MTHFR* было 26, мутантного аллеля в гетерозиготном состоянии AC – 21, в гомозиготном состоянии CC – 7 [40].

Ввиду малого количества наблюдений потерпевших с «мутантным» аллелем в гомозиготном состоянии, для дальнейшего исследования наблюдения с «мутантным» аллелем в гомо- и гетерозиготных состояниях были объединены [40].

Результаты морфометрического исследования у лиц с носительством ОНП в гене *MTHFR 677 CT* в зависимости от полиморфного аллеля представлены в таблицах (Таблица 8 и Таблица 9) [40].

Таблица 8 – Результаты морфометрического исследования у лиц с носительством ОНП в гене *MTHFR 677 CT* 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

Результаты морфометрического исследования у лиц с носительством ОНП в гене *MTHFR 1298 AC* в зависимости от полиморфного аллеля представлены в таблице (Таблица 10) [40].

При объединении данных, с учетом носителей только генотипов CC и AA в гене *MTHFR* (нормальный генотип, НГ) с ОНП в позиции 677 и 1298 в сравнении с носителями ОНП в тех же позициях мутантного аллеля (мутантный генотип, МГ) как в гомо- так и гетерозиготном состоянии получены следующие результаты (Таблица 11) [40].

Результаты проведенного исследования показали, что при механическом воздействии в мягких тканях в зоне травмирования происходит статистически значимое увеличение диаметра артериолы и венулы на 94,4% и 38,1%

соответственно, толщины стенки артериолы и вены на 92,81% и 56,1% ($p < 0,05$) [40].

Таблица 9 – Толщины эндотелия (max, в мкм) сосудов микроциркуляторного русла в зависимости от носительства ОНП и зоны отбора материала

Толщина эндотелия (max)			
MTHFR 677		Генотип СС	Генотип СТ+ТТ
Зона механического повреждения (II)	а	4,38±0,39	4,14±0,32
	в	4,52±0,25	3,89*±0,21
	к	2,8±0,14	2,97±0,18
Интактная зона (I)	а	3,84±0,21	3,81±0,24
	в	4,04±0,178	3,57*±0,25
	к	3,28±0,20	3,03±0,20

Примечание - Условные обозначения: а — артериола, в — вена, к — капилляр

Таблица 10 – Результаты морфометрического исследования у лиц с носительством ОНП в гене MTHFR677 и CT1298 AC в зависимости от полиморфного аллеля

Наименование показателя	ОНП	I интактная зона	II зона механического повреждения	Динамика показателя (в %) в сравнении с интактной зоной (I)	t-критерий
ДВ max	AA	206,56±22,93	325,72±66,87	57,69↑	-1,69
	AC	213,95±42,25	211,10±35,32	-1,34↓	0,05
ТСВ max	AA	35,44±5,88	61,72±13,64	74,15↑	-1,77
	AC	38,00±9,54	46,48±10,22	22,31↑	-0,61
ДА max	AA	153,48±20,11	343,16±108,17	123,59↑	-1,72
	AC	138,81±19,98	207,33±51,78	49,37↑	-1,23
ТСА max	AA	44,30±6,83	97,44*±21,35	119,93↑	-2,37
	AC	41,86±7,23	70,86±20,02	69,28↑	-1,36

Таблица 11 – Результаты морфометрического исследования у лиц с носительством ОНП в гене *MTHFR* 1298 АС в зависимости от полиморфного аллеля

Наименование показателя	ОНП	I интактная зона	II зона механического повреждения	Динамика показателя (в %) в сравнении с интактной зоной (I)	t-критерий
ДВ max	НГ	238,50±54,70	383,50±267,35	60,80↑	-0,53
	МГ	216,50±90,52	231,20±67,64	6,79↑	-0,13
ТСВ max	НГ	43,83±11,03	51,50±30,29	17,49↑	-0,24
	МГ	44,50±20,00	172,44*±82,60	287,52↑	-1,51
ДА max	НГ	162,83±38,35	503,33±459,55	209,11↑	-0,74
	МГ	102,00±18,88	66,89±35,73	-34,42↓	0,87
ТСА max	НГ	34,67±4,95	111,17±73,37	220,67↑	-1,04
	МГ	44,70±14,75	66,89±35,73	49,64↑	-0,57

С учетом носительства «мутантного» аллеля в позиции 677 была выявлена та же 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 СС в позиции 677. Так различие в диаметре артериолы между носителями генотипа СС в позиции 677 гена *MTHFR* с носителями генотипа ТТ и СТ составило 16,94%, в толщине стенки артериолы 32,74%. Для диаметра вены 4,32%, толщины вены 3,96% [40].

При анализе показателей с учетом носительства ОНП в позиции 1298 выявлена та же закономерность за исключением диаметра вены у носителей «мутантного» аллеля в гетеро- и гомозиготном состоянии. Значения диаметра вены, как в зоне механического воздействия, так и на отдалении были сопоставимы между собой [40].

Распределение количества случаев в зависимости от носительства ОНП в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3 894 GG*) представлено на рисунке (Рисунок 6).

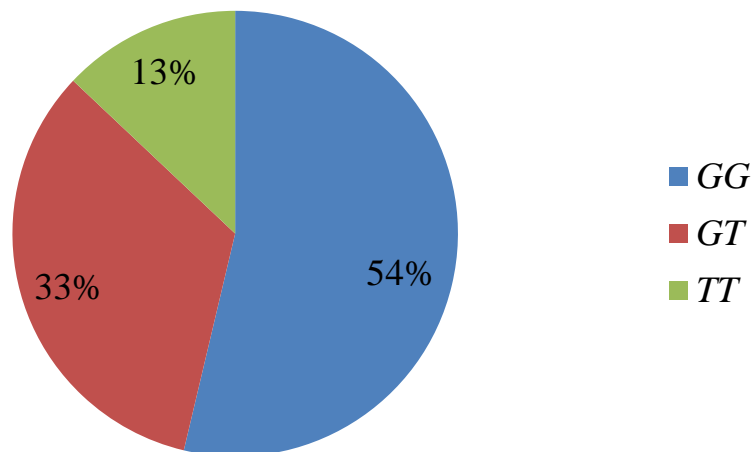


Рисунок 6 – распределение (в %) количества случаев в зависимости от носительства эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3 894 GG*) в анализируемых случаях.

Значения диаметра сосудов (артериол, венул и капилляров) в зависимости от носительства эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3 894 GG*) в анализируемых случаях, представлено в таблице (Таблица 12).

Таблица 12 – 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		М ± m	М ± 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			

Результаты проведенного исследования показали, что при механическом воздействии в мягких тканях в зоне травмирования происходит статистически значимое изменение диаметра сосудов микроциркуляторного русла в зоне механического воздействия.

Значения толщины меди артерий и венул, толщины стенки капилляров в зависимости от носительства ОНП гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3 894 GG*) представлены в таблице (Таблица 13).

Таблица 13 – Значения толщины меди артериол и венул, стенки капилляров (мкм) в зависимости от носительства ОНП гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3 894 GG*)

<i>NOS3</i>		Генотип <i>GG</i>	Генотип <i>GT+TT</i>
		М ± m	М ± m
Зона механического повреждения (II)	а	82,43 ± 18,64	72,09 ± 19,36
	в	56,29 ± 10,73	41,83 ± 11,73
	к	1,96 ± 0,33	1,71 ± 0,32
Интактная зона (I)	а	31,25 ± 4,78	46,65 ± 7,42
	в	27,39 ± 5,09	33 ± 9,04
	к	1,86 ± 0,36	1,91 ± 0,49
Примечание - Условные обозначения: а — артериола, в – венула, к — капилляр			

Полученные результаты морфометрических показателей сосудов микроциркуляторного русла при механической травме в зависимости от носительства ОНП гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3 894 GG*) можно использовать для обоснования наличия или отсутствия прямой причинной связи между механической травмой и последовавшим тромбоэмболическим осложнением.

3.6. Экспертное наблюдение

Пострадавший, 45 лет, поступил в травматолого-ортопедическое отделение 15.05.20** г. с диагнозом: «Глубокая перипротезная инфекция левого тазобедренного сустава». Из анамнеза болезни известно, что за 12 лет до настоящей госпитализации пострадавшему выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава по поводу левостороннего посттравматического коксартроза. Через 7 лет после эндопротезирования тазобедренного сустава выполнено ревизионное эндопротезирование левого тазобедренного сустава по поводу нестабильности компонентов эндопротеза. После операции отмечалось медленное заживление раны с обильным серозным отделяемым. С 09.05.20** г. отмечает усиление болей в области левого тазобедренного сустава с повышением температуры тела до 38°C. 15.05.20** г. обратился в травматолого-ортопедическое отделение. В отделении проводилось обследование и подготовка к хирургическому лечению: удалению эндопротеза левого тазобедренного сустава с санацией и установкой артикулирующего спейсера. На ЭГДС от 17.05.20**г. выявлены острые эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, что потребовало назначения противоязвенной и эрадикационной терапии. Учитывая лейкоцитоз в анализе крови от 17.05.20** г. (17,2x10⁹/л) назначена антибиотикотерапия. На УЗДГ вен нижних конечностей от 16.05.20** г. (за 10 дней до предстоящего хирургического вмешательства): проходимость глубоких и поверхностных вен нижних конечностей не нарушена. На фоне проводимой антибиотикотерапии температура нормализовалась. 27.05.20**г. выполнена контрольная ЭГДС: эрозии зажили. Объективные данные. Кожа над левым тазобедренным суставом без признаков воспаления. Послеоперационный рубец в области левого тазобедренного сустава размерами 12,0x1,0 см. Визуально варикозно расширенных подкожных вен голени нет. Клинических признаков тромбоза и тромбофлебита нет. Отмечается гипотрофия ягодичных мышц и мышц бедра слева. По данным КТ жидкостных скоплений в

области левого тазобедренного сустава не обнаружено, однако имеется периартикулярный отёк мягких тканей [63].

Принято решение о выполнении хирургического лечения. 27.05.20**г. Выполнено удаление эндопротеза левого тазобедренного сустава с санацией и установкой артикулирующего спейсера. Длительность хирургического вмешательства 4 часа, объем кровопотери 2 л. Во время операции обнаружен массивный рубцово-спаечный процесс в области средней и малой ягодичной мышц, капсулы тазобедренного сустава, подтверждён гнойный процесс в области пораженного сустава, удалено порядка 1000 мл гноя. Произведена коррекция острой коагулопатии потребления на фоне острой кровопотери трансфузией СЗП. После операции больной переведён в отделение реанимации. 28.05.20** г. В 12.00 состояние с положительной динамикой, гемодинамически стабилен, без вазопрессорной и инотропной поддержки, после восстановления сознания, в 12.50 выполнена экстубация трахеи. В 13.55 внезапно, на фоне адекватного самостоятельного дыхания и стабильных гемодинамических показателях отмечено выраженное ухудшение состояния: остановка сердечной деятельности по типу асистолии, выраженный цианоз кожных покровов. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут без эффекта. В 14.25 констатирована биологическая смерть больного. Результаты патологоанатомического исследования: Лёгочные артерии: в просвете ствола и правой лёгочной артерии, не связанные с интимой сосудов, червеобразные массы суховатой консистенции, красно-серого цвета, с шероховатой поверхностью, обтурирующие просвет лёгочного ствола и распространяющиеся в просвет правой лёгочной артерии, интима гладкая, влажная, блестящая, цвета слоновой кости. Крупные вены: просвет левой бедренной вены обтурирован сухими, серо-красными массами, прикрепленными к стенке (Рисунок 7) [63].

Патологоанатомический диагноз: хронический абсцесс мягких тканей в области левого тазобедренного сустава Септический шок (*Klebsiella pneumoniae*, бактериологический анализ № *** от 29.05.20** г): Нейроэндокринная опухоль хвоста поджелудочной железы (G1). Морфология септического шока

подтверждена множественными кровоизлияниями и тромбами микроциркуляторного русла (ДВС-синдром), развитием некротического нефроза («шоковые» почки). В посеве крови *Klebsiella pneumoniae* (бактериологический анализ № *** от 29.05.20** г). Танатогенез связан с развитием ДВС-синдрома и смертельного осложнения — тромбоэмболии ствола лёгочной артерии, которая явилась непосредственной причиной смерти [63].

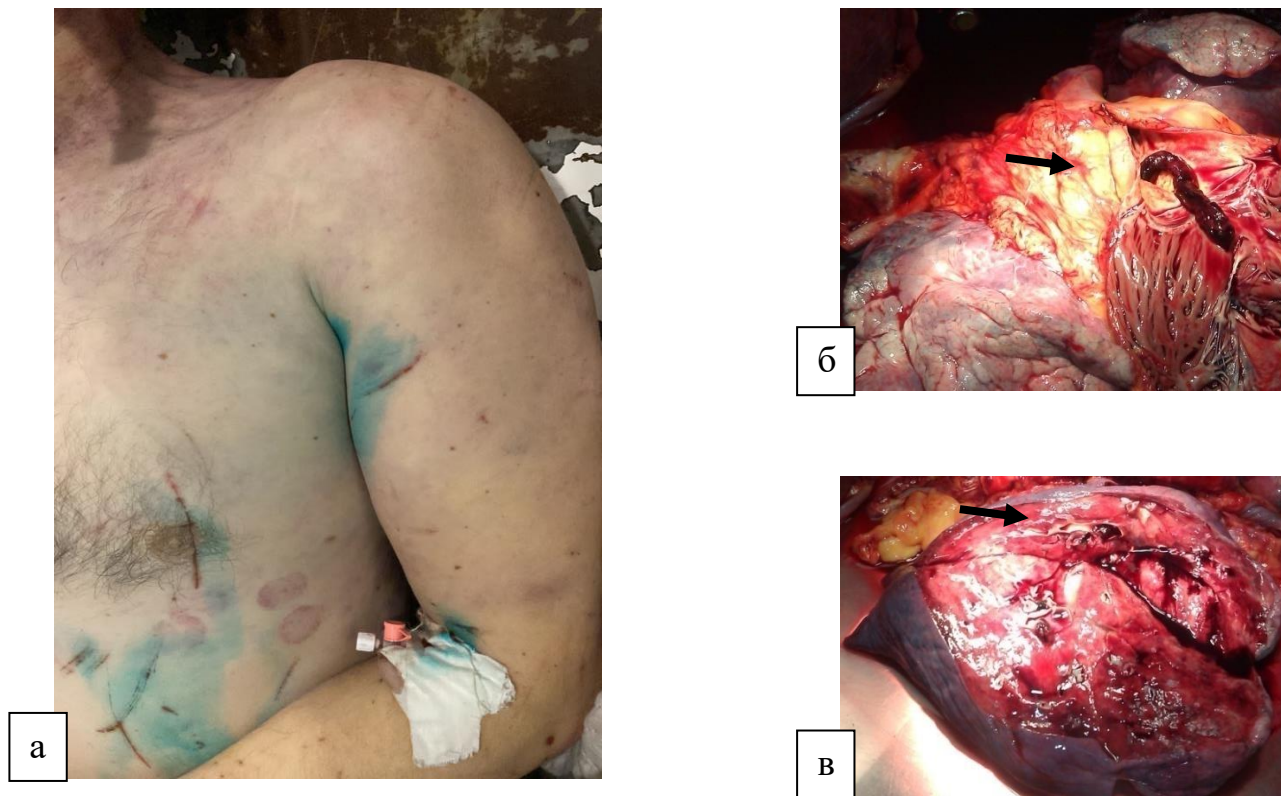


Рисунок 7 – Результаты секционного исследования трупа гр-на А45 лет (наблюдение 1). **а.** Наружное исследование. Следы медицинских манипуляций (специфическая профилактика ТЭЛА). **б - в.** Внутреннее исследование. Наличие тромбоэмбола в просвете легочного ствола (б) и легочных вен (в) (указано стрелкой)

В описанном экспертном наблюдении прослеживается череда последовательно сменяющихся событий: травма опорно-двигательного аппарата в условиях дорожно-транспортного происшествия (травма внутри салона автомобиля) → эндопротезирование тазобедренного сустава → развитие в отдаленном хирургическом периоде (через 12 лет) перипротезной инфекции → хирургическое вмешательство с заменой эндопротеза на спейсер – развитие

ТГВНК на стороне локализации патологии → развитие ТЭЛА → закономерный летальный исход [63].

Давние сроки причинения механической травмы с повреждением опорно-двигательного аппарата в приведенном случае позволяют исключить саму травму как причину наступления летального исхода [63].

Глубокая перипротезная инфекция потерпевших, является одним из самых тяжелых осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава, тяжело поддается лечению, характеризуется частотой летального исхода в 4,22% в первый год ее возникновения, в 21,12 % течение 5 последующих лет [167]. Протокол лечения перипротезной инфекции включает: проведение хирургического вмешательства, ревизия эндопротеза, мягких тканей его окружающих, удаление эндопротеза с заменой на спейсер. Хирургическое вмешательство из-за обильной кровопотери несет в себе высокие риски развития ТЭЛА за счет развития коагулопатии потребления. Морбидное ожирение, сахарный диабет, гиподинамия, множественные ортопедические операции в анамнезе и развившееся септическое состояние – все это дополнительные риски развития гиперкоагуляционного состояния [63].

В предоперационном периоде пациенту была выполнена стандартная тромбопрофилактика с использованием антикоагулянтов. Анализ протокола хирургического вмешательства и оказанного анестезиологического пособия свидетельствует о том, что уровень анестезии (обезболивания) был адекватным [63].

Объективная составляющая анализируемого случая: выявленные факторы риска развития ТГВНК и ТЭЛА свидетельствуют о том, что произведенное по показаниям хирургическое вмешательство без технических погрешностей является лишь одним из множества факторов риска повышенного тромбообразования. ТГВНК после выполненного хирургического вмешательства и последовавшая ТЭЛА (крупных ее ветвей) явились закономерным осложнением перипротезной инфекции. Следовательно, между оказанной медицинской помощью и наступившей смертью причинной связи не имеется [63].

В то же время, субъективная составляющая данного случая позволяет говорить о том, что у пациентов и их законных представителей существует завышенное представление о результатах оказанной медицинской помощи и заниженное представление о рисках развития возможных осложнений [63].

Таким образом, приведенный случай с развитием ТЭЛА после выполненного хирургического вмешательства ярко демонстрирует возможность появления «врачебного дела». Залогом правильной экспертной оценки предполагаемого дефекта медицинской помощи при проведении судебно-медицинской экспертизы является не только тщательное и скрупулезное изучение медицинской документации, но и качественно выполненное судебно-медицинское исследование трупа с установлением источника развития ТЭЛА и определения давности образования тромба [63].

3.7. Критерии и поисково-диагностический алгоритм судебно-медицинской оценки венозных тромбозоболоческих осложнений механической травмы

По данным из публикуемых научных статей, имеющихся в открытом доступе, в Российской Федерации адекватную профилактику ВТЭО получают примерно 46 – 70% пациентов. По мнению авторов, проблемы, которые на сегодняшний день существуют в плане профилактики ВТЭО – позднее начало профилактики и несоблюдение ее сроков [29]. В отношении сроков профилактики существует мнение о необходимости продолжения использования фармакологических средств после выписки пациента из стационара уже в амбулаторных условиях.

Неблагоприятный исход оказанной медицинской помощи является поводом для судебных разбирательств в рамках уголовного или гражданского судопроизводства. При этом стоит отметить, что в настоящее время во взаимоотношениях между врачом и пациентом наблюдается высокий уровень конфликтов [63, 160].

Анализом сведений из медицинских карт стационарного больного установлено, что риск развития тромбоэмболических осложнений составил по шкале ISS $5,08 \pm 0,38$ баллов, RTS – 12 баллов, Carpi – $6,71 \pm 0,26$ баллов. Временной промежуток от причинения механической травмы до госпитализации в лечебное учреждение $0,94 \pm 0,48$ суток. От момента госпитализации в лечебное учреждение до выполнения хирургического вмешательства $5,79 \pm 0,96$ суток, до наступления смерти вследствие развития ТЭЛА $13,45 \pm 0,45$ суток. Индекс ИМТ в среднем соответствовал предожирению. Проведенное генетическое исследование на предмет носительства полиморфных аллелей в генах кандидатах наследственной предрасположенности выявило значительное количество случаев с носителями «мутантных» аллелей в генах *MTHFR*, *NOS3*, *PAI-1*. Однако повышение концентрации фибриногена по данным лабораторных исследований по сравнению с референсными значениями установлено не было. Почти в половине анализируемых случаев (42,6%) источником ТЭЛА были вены малого таза. Гистологическое исследование сосудистого русла в зоне механического воздействия выявило типичную картину реакции на повреждение - наличие кровоизлияний, полнокровие венул, спазм артерий и артериол, клеточной реакции воспаления. Тем не менее, морфометрическое исследование из 22 первоначально выбранных показателей выявило лишь 4 со статистически значимыми различиями при сравнении двух условно выделенных зон мягких тканей – интактной зоны и зоны травмирования: толщина венул и артериол, и их диаметр [62]. При этом морфометрические показатели в зависимости от носительства полиморфных аллелей в генах кандидатах наследственной предрасположенности были отличными.

Таким образом, наличие морфометрических критериев в виде толщины стенки сосуда и его диаметра, а также наследственных факторов – носительства полиморфных аллелей в генах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию позволил предложить следующий поисково-диагностический алгоритм судебно-медицинской диагностики венозных тромбоэмболических осложнений (Рисунок 8).

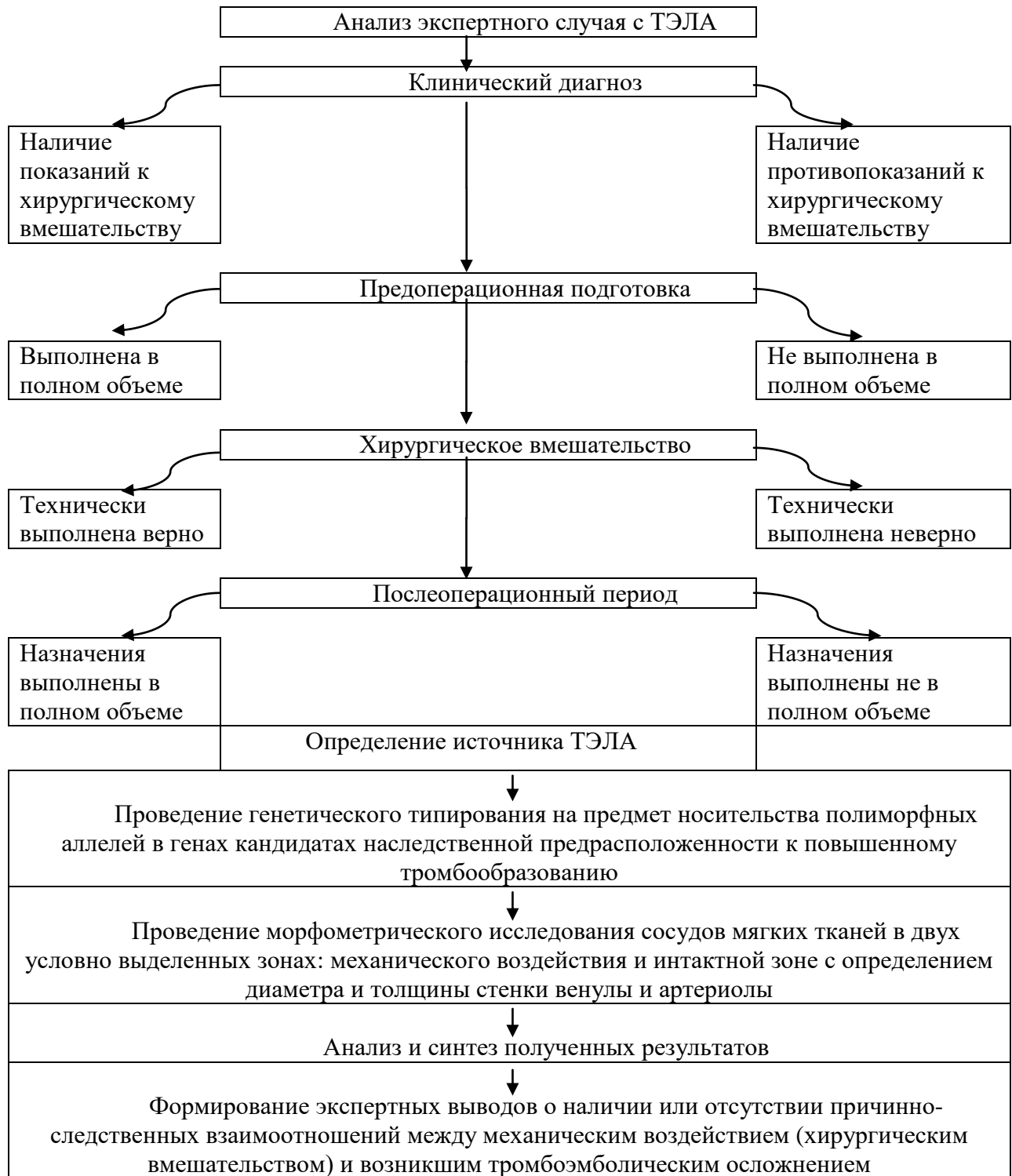


Рисунок 8 — Поисково-диагностический алгоритм судебно-медицинской экспертной диагностики при наличии ВТЭО

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках настоящего исследования были определены морфометрические показатели сосудов микроциркуляторного русла в зоне механического воздействия на мягкие ткани в области локализации перелома, по сравнению с интактной зоной. Механическое воздействие на нижнюю конечность с формированием перелома приводило к тому, что в артериолах и венах толщина эндотелия была больше, по сравнению с интактной зоной. Эти изменения рассмотрены как адекватная реакция со стороны организма на механическое воздействие.

Естественной реакцией организма на повреждение является частичное или полное восстановление утраченной структурной единицы. Основой их служит универсальный процесс, в который входит нарушение кровообращения, собственно воспаление, репарация повреждённой ткани с дистрофическими изменениями ряда клеток и/или исход (полное восстановление или замещение другой тканью) [70].

После механической травмы в мягких тканях нижней конечности отмечается разрыв микрососудов. Это приводит к кровоизлиянию со скоплением эритроцитов и каскадной активации тромбоцитов, ферментных систем свертывания крови [147] и инфильтрацией мягких тканей тромбоцитами, нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами, что и было ожидаемо выявлено в настоящем исследовании. Данный субстрат в условиях нарушения регуляции микроциркуляции является одним из главных источников провоспалительных цитокинов и хемокинов в месте повреждения [202]. При этом выраженность и длительность воспалительной реакции важна для процессов ангиогенеза [148]. Развитие перифокального отёка свидетельствовало о резкой констрикции артерий, венозной гиперемии, набухании стенки сосудов, увеличение в размерах тканевых гистиоцитов и фибробластов в ранний посттравматический период. Артериальное малокровие приводит чаще к ишемии ткани (ишемический некроз, коагуляционные изменения ее структурных единиц). Напротив, венозная

гиперемия с нарушением оттока обуславливает геморрагический некроз с колликвационным повреждением. Чаще всего коагуляционные изменения осложнены колликвационными, особенно при присоединении инфекционного фактора на фоне ослабленного иммунного ответа организма [70].

Морфометрические параметры микроциркуляторного русла являются критическими детерминантами для оптимальной характеристики 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 [70, 21, 41, 61].

Морфометрический метод исследования дает возможность объективно оценить реакцию микроциркуляторного русла на повреждение. Уже в раннем сроке после механической травмы 4 из 22 морфометрических показателей сосудов мягких тканей имели статистически значимые различия в двух условно выделенных зонах – интактной (I) и зоны механической травмы (II) [70].

Изменения морфометрических показателей в отношении сосудов вполне объяснимы предшествовавшим механическим воздействием, последующей реакцией сосудистого русла, воспалительным процессом с гиперемией в зоне травмирования. Увеличение притока крови в зоне механического повреждения закономерно обусловило венозное полнокровие. Венозным полнокровием объясняется увеличение диаметра (max) вены во II зоне по сравнению с I зоной на 38,1%. В то же время было отмечено статистически значимое увеличение толщины стенки вены на 56,1% во II зоне по отношению к I зоне. Надо полагать, что прирост толщины стенки вены является закономерным ответом на механическое воздействие в остром периоде травматической болезни. Изменение этих параметров вены малого калибра предполагает увеличение объема вены, приводит к снижению скорости кровотока, либо стазу, как одного из факторов тромбообразования в венозном русле, и показателя интенсивности воспалительной реакции в самом сосуде. Нарушение же регуляции тонуса

сосудов вносит существенный вклад в развитие различных патологических состояний, в том числе и в процессы тромбообразования. Значительное уменьшение кровотока в области повреждения ведёт к затяжному рассасыванию тромбов в области повреждения, прогрессированию воспаления, некрозу сосудистого русла с дальнейшими тромбоэмболическими осложнениями [70].

В случаях, когда соотношение диаметров сосудов в ранний и поздний период остается постоянным, течение репаративного процесса можно оценить как благоприятное. Напротив, значительное сужение просвета венул в отдалённом от причинения механической травмы периоде свидетельствовало о возможности развития ВТЭО [70].

Таким образом, полученные результаты позволяют конкретизировать временные посттравматические интервалы, открывают путь к объективизации признаков, выявляемых в мягких тканях, и могут быть использованы в качестве дополнительных критериев при экспертной оценке давности механической травмы, а также причин возникновения тромботических осложнений [70].

Исходя из утверждения, что тромбофилия представляет собой многофакторный процесс, включающий генетические и приобретенные факторы, влияющие как на свертывающую, так и на противосвертывающую систему крови (активирующие ее), а также систему лизиса, образовавшегося тромба, было произведено морфометрическое исследование сосудов и генетическое типирование биологических образцов умерших граждан от ТЭЛА на предмет носительства ОНП в генах кандидатах наследственной предрасположенности.

Полученные морфометрические данные отражают реакцию со стороны микроциркуляторного русла мягких тканей на механическое воздействие. Относительные показатели соотношения диаметра артерии к вене малого калибра со значением $1,01 \pm 0,13$, толщины стенки артерии к толщине стенки венулы $2,03 \pm 0,28$ можно считать закономерной реакцией сосудов микроциркуляторного русла на механическое воздействие в сроке 1—1,5 недели после сформировавшегося перелома длинных трубчатых костей нижней конечности [70].

Дальнейший анализ полученных эмпирических данных морфометрического исследования сосудов микроциркуляторного русла проводили при сравнении показателей у потерпевших носителей «дикого» генотипа с лицами, имевшими мутантный аллель в гетеро- или гомозиготном состоянии в совокупности.

При анализе собственных данных в отношении лиц, умерших в лечебном учреждении от ТЭЛА, соотношение количества носителей «дикого» аллеля к носителям мутантного аллеля колебалось в диапазоне от 0,85 до 1,42 для генов *MTR A2756G*, *NOS3 894GT*, *FGB -455 G/A*, *FXIII G103T*, *MTHFR 1298AC*, *MTHFR 677 CT*, *ITGA2 807CT* из 13 первоначально отобранных для проведения исследования (Рисунок 9).

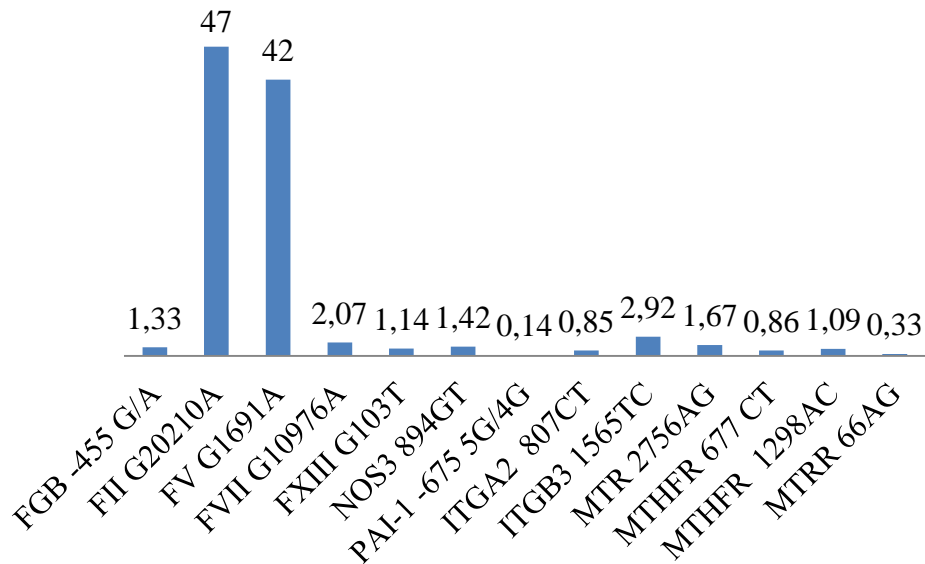


Рисунок 9 – Соотношение количества носителей «дикого» генотипа к количеству носителей мутантного генотипа (в гетеро и гомозиготном состоянии)

Анализ литературы позволяет говорить о том, что мутации в генах *FII G20210A* и *FV G1691A* встречаются 0,7—8% и 3—5% в европейской популяции соответственно [91, 179, 187]. В исследуемых случаях был выявлен 1 умерший с мутантным аллелем в гене *FII G20210A*, что составило 2,08%. Что же касается наблюдений с потерпевшими по гену *FV G1691A*, то так же был выявлен 1 случай. Таким образом, полученные результаты по частоте встречаемости потерпевших с мутантными аллелями в генах *FII* и *FV* согласуются с ранее опубликованными

данными других авторов. Однако минимальное количество носителей мутантных аллелей в этих генах позволяет рекомендовать не проводить молекулярно-генетический скрининг именно этих ОНП в предоперационном периоде. Исключение могут составлять случаи с механическими повреждениями у лиц молодого возраста с отягощенным семейным анамнезом в отношении тромботических осложнений.

Одним из независимых факторов предрасположенности к тромбофилии считается повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови. Причиной гипергомоцистеинемии могут быть точечные мутации в генах ключевых ферментов фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), метионинсинтетазредуктазы (*MTRR*), метионинсинтетазы (*MTR*) [27, 50].

Теоретической предпосылкой к оценке толщины эндотелия сосудов микроциркуляторного русла явились данные литературы о том, что наличие однонуклеотидных полиморфизмов в генах, ответственных за синтез фолатного цикла приводят к повышению концентрации гомоцистеина в плазме крови [31]. Высокая концентрация гомоцистеина в свою очередь влияет на функцию эндотелиоцитов сосудов, приводит к разобщению между про- и антикоагулянтными свойствами эндотелия, что получило название в специальной научной литературе как дисфункция эндотелия [5, 75]. Ю.И. Пиголкиным и соавт. (2019) была предложена модель на лабораторных животных для изучения морфологии сосудов микроциркуляторного русла при травме опорно-двигательного аппарата в условиях умеренной гипергомоцистеинемии [40, 37].

Травматическая болезнь при травме опорно-двигательного аппарата предполагает вовлечение всего организма пациента в патологический процесс, одним из наиболее важных звеньев, которого является сосудистая система.

Тем не менее, имелись различия в толщине эндотелия сосудов для лиц с различными вариантами носительства в гене *MTHFR 677CT*. Для лиц с «диким» носительством эти показатели были более значимыми. Хотя стоит отметить, что различия не выходили за пределы значения ошибки среднего.

Среди анализируемых случаев количество пострадавших с носительством «дикого» и мутантного аллеля в гене *MTHFR677CT* было распределено примерно в равных количествах (25(46,3%)/29(53,7%)).

Толщина эндотелия в артериолах, венулах и капиллярах с учетом носительства ОНП была в пределах ошибки, независимо от интактной зоны или зоны механического повреждения. Можно лишь отметить выявленную закономерность, что показатель толщины эндотелия у потерпевших с гетеро- и гомозиготным носительством был снижен по отношению к лицам с «диким» генотипом (за исключением толщины эндотелия капилляров).

Закономерность толщины эндотелия исследуемых сосудов в зависимости от зоны (травмирования или интактной) представлена на рисунке (Рисунок 10).

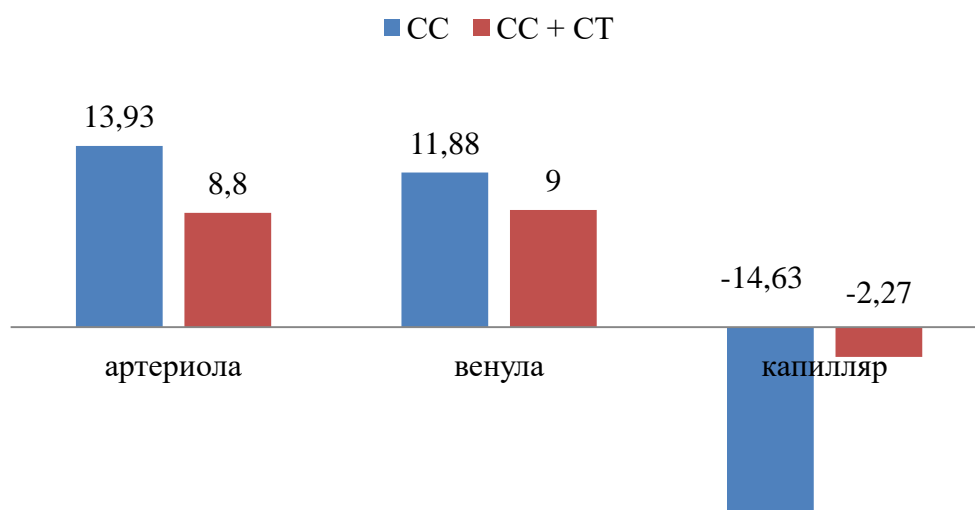


Рисунок 10 – Толщина эндотелия в зоне механического воздействия по отношению к интактной зоне (в %) в зависимости от носительства полиморфного аллеля в гене *MTHFR 677 CT*

На уровне клетки влияние гомоцистеина, а точнее его избыточная концентрация приводит смещению антитромботических свойств эндотелия в сторону прокоагуляционных. По данным литературы эндотелиальные клетки довольно чувствительны к повышенной концентрации гомоцистеина.

Гипергомоцистеинемия модулирует протромботический эффект эндотелия сосудов, приводит к увеличению активности V фактора свертывания крови [151]. Патологические последствия такой активности очевидны – формирование у пациента протромботического состояния.

Анализ показателей коагулограммы среди носителей генотипа *CC* в сравнении с носителями полиморфных аллелей *CT+TT*, в частности отношения концентрации фибриногена, количества тромбоцитов не установил каких-либо статистически значимых различий, т.е. был в пределах ошибки. Так, среди лиц носителей генотипа *MTHFR 677CC* концентрация фибриногена составила $3,76 \pm 0,23$ г/л, а количество тромбоцитов $269,73 \pm 16,82$, против $4,1 \pm 0,22$ г/л и $269,48 \pm 16,74$ у лиц носителей мутантного аллеля в гене *MTHFR 677CT*.

Носительство мутантных аллелей в гене *MTHFR* в позиции 677 и 1298 ассоциировано с повышенным уровнем гомоцистена в крови, т.е. гипергомоцистеинемия является причиной дисфункции эндотелия выражающейся в нарушении регуляции тонуса стенки сосуда, что повышает риск развития ТГВНК [40, 137, 162].

Таким образом, в настоящем исследовании была установлена закономерность: в зоне непосредственного механического воздействия по сравнению с интактной зоной мягких тканей в ответ на механическое воздействие имеются различия в диаметре и толщине артериолы и венулы в зависимости от носительства ОНП в гене *MTHFR*. Морфологические изменения наиболее выражены в сосудистом русле у носителей с генотипом *CC* и *AA*, по сравнению с носителями «мутантного» аллеля как в позиции *677CT*, так и в позиции *1298 AC* [40].

Выявленную закономерность можно использовать в качестве дополнительного морфологического критерия при судебно-медицинской оценке причинно-следственных взаимоотношений механической травмы мягких тканей и тромботических осложнений у носителей мутантных аллелей в гене *MTHFR* при гипергомоцистеинемии [40].

С другой стороны, регуляция тонуса сосудистой стенки также влияет на реологические свойства крови. Нарушение регуляции тонуса сосудистой стенки может стать причиной развития тромботических осложнений. На молекулярном уровне одну из ведущих ролей в регуляции тонуса сосудистой стенки отводят уровню концентрации NO. Синтез NO обусловлен работой фермента эндотелиальной NO-синтазы. По данным научных исследований, наличие полиморфного аллеля в гене, кодирующем эндотелиальную NO-синтазу (*NOS3*), определяет особенности регуляции тонуса сосудистой стенки [75] и также влияющего на процессы тромбообразования [14].

Теоретической предпосылкой к оценке мышечного слоя (медии) сосудов микроциркуляторного русла, а также диаметра сосудов явились данные литературы о том, что наличие ОНП в генах, ответственных за синтез NO-синтаз, приводит к уменьшению концентрации NO [12]. Низкая концентрация NO в свою очередь влияет на тонус сосудистой стенки. Следовательно, нарушение синтеза NO должно отразиться на значениях этих морфометрических показателях.

Учитывая тот факт, что ген эндотелиальной NO-синтазы является ответственным за синтез NO [204], регулирующий тонус сосудистой стенки [174]. Поэтому была произведена оценка диаметров и толщины стенки (медии) артериол, венул и капилляр в зоне травмирования, и на отдалении.

Анализ полученных результатов показал, что внутренний диаметр сосудов микроциркуляторного русла независимо от аллельного варианта носительства в гене *NOS3 G894T* в зоне механического воздействия был больше по сравнению с интактной зоной мягких тканей [40]. Для носителей «дикого» аллеля – *GG* этот показатель был выше. Различия в диаметре исследованных сосудов для носителей генотипа *GG* были статистически значимы, для носителей *GG* и *GT*, наоборот, находились в пределах ошибки среднего. Относительные данные динамики изменения внутреннего диаметра сосудов представлены на рисунке (Рисунок 11).

В отношении толщины медии для венул и артериол в зависимости от зоны исследования и носительства, было установлено, что толщина медии в венулах и

артериолах в зоне травмирования также независимо от носительства аллельного варианта была больше по сравнению с интактной зоной.

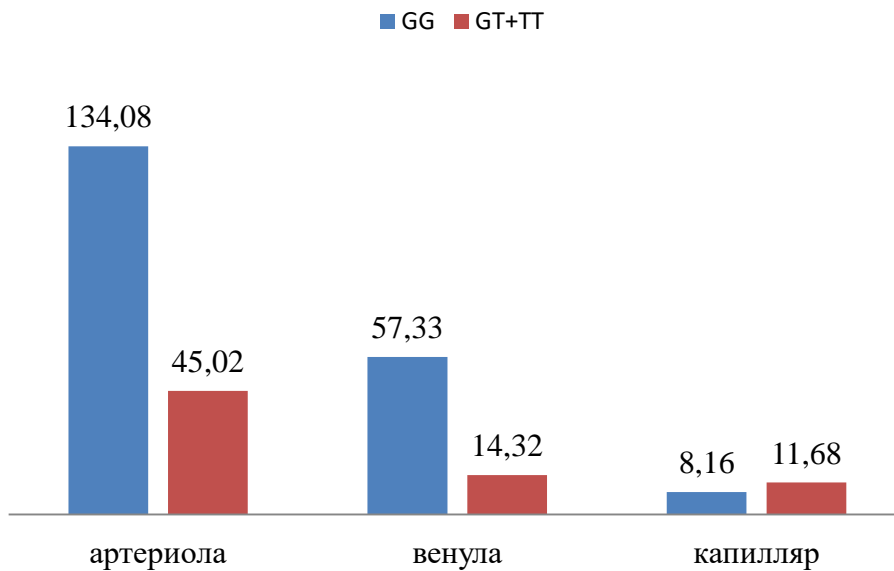


Рисунок 11 – Изменения внутреннего диаметра сосуда микроциркуляторного русла в зоне механического воздействия по отношению к интактной зоне у потерпевших с различным аллельным вариантом носительства в гене *NOS3 894GT* (в %)

Динамика изменений толщины меди сосуда микроциркуляторного русла в зоне травмирования по сравнению с интактной зоной в зависимости от варианта аллельного носительства представлена на рисунке (Рисунок 12).

Между концентрациями гомоцистеина и NO имеется определенная биохимическая (физиологическая и пр) взаимосвязь. Оксид азота (NO) играет важную роль во многих физиологических и патофизиологических процессах. Эндотелиальные клетки продуцируют эндотелиальную NO-синтазу (eNOS). NO является радикалом, участвующим в процессе перекисного окисления липидов.

В литературе есть сведения о зависимости между концентрацией NO и гомоцистеина. В частности было установлено, что у лиц с генотипом *NOS3 894TT* отмечена повышенная концентрация гомоцистеина [121], по результатам исследований *in vitro* установлено снижение активности NO [151, 195].

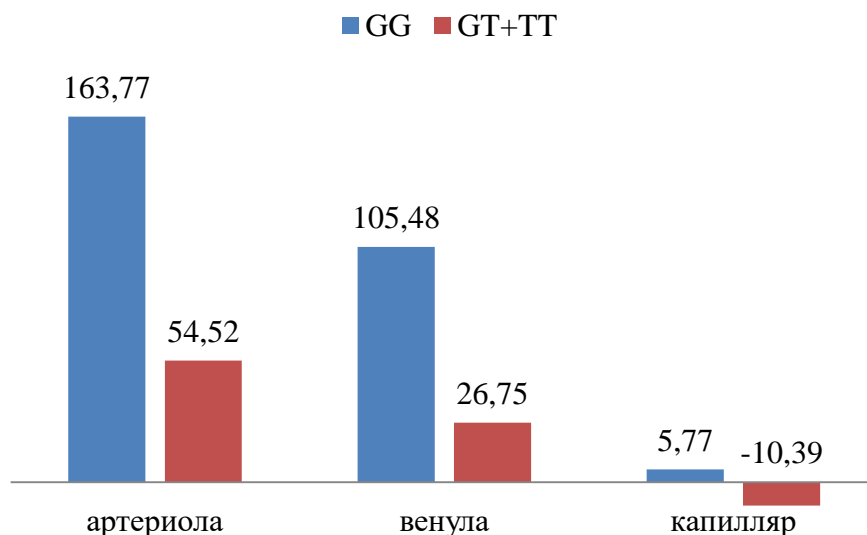


Рисунок 12 – Изменения толщины меди артериол и венул, толщины стенки капилляров в зоне механического воздействия по отношению к интактной зоне у потерпевших с различным аллельным вариантом носительства в гене *NOS3 G894T* (в %)

Полученные данные собственных морфометрических исследований были сопоставлены с данными ранее опубликованных научных исследований. Так, по данным Л.О. Межебицкой и соавт., при ультразвуковом исследовании сосудов нижних конечностей у пациентов травматолого-ортопедического профиля была установлена закономерность в сравниваемых группах, чем меньше диаметр исследуемых вен, тем в меньшем количестве случаев отмечались ультразвуковые признаки тромбоза вен, при этом наиболее часто эти тромбозы возникали на 2 – 3 недели после хирургического вмешательства [35, 36, 68].

Определены особенности морфометрических показателей артериол, венул и капилляров при механической травме в зависимости от носительства ОНП в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3 894 GG*). Полученные результаты морфометрических показателей сосудов микроциркуляторного русла при механической травме в зависимости от носительства ОНП гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3 894 GG*) можно использовать при производстве судебно-медицинской экспертизы тромботических осложнений, обоснования наличия или отсутствия прямой причинной связи.

В отношении распределения лиц в зависимости от полиморфных вариантов в гене *FGB -455 G/A* было установлено, что число носителей «дикого» аллельного варианта в исследуемой группе составило $61,11 \pm 6,63\%$, с мутантным аллелем в гетерозиготном состоянии $31,48 \pm 6,32\%$, в гомозиготном – $7,41 \pm 3,56\%$, отличные от данных о носительстве в популяции. Такие же различия были выявлены и для лиц с носительством аллельных вариантов по гену *FVII G10976A*. Однако значимых изменений в концентрации фибриногена установлено не было.

Различий в концентрации фибриногена в зависимости от носительства ОНП в гене *FGB -455 G/A* установлено не было. Отсутствие статистически значимого различия в концентрации фибриногена в сравниваемых группах можно объяснить функциональными особенностями плазменного белка свертывания крови [122].

Таким образом, анализ результатов морфометрического исследования позволил выявить особенности реакции сосудов нижних конечностей в зоне хирургического вмешательства в посттравматическом периоде у пациентов с переломами сегментов нижних конечностей в зависимости от носительства полиморфных и мутантных аллелей в генах кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию.

Можно полагать, что разрешение обозначенной темы возможно путем поиска дополнительных морфологических маркеров ассоциированных с наследственными факторами предрасположенности к повышенному тромбообразованию. Данный тезис подтверждается и тем, что травматические повреждения опорно-двигательного аппарата сопровождаются изменениями со стороны системы кровообращения [33]. Наличие «мутантного» (полиморфного аллеля) вряд ли может дать полное представление и возможность прогнозирования неблагоприятного исхода хирургического вмешательства или возникновения осложнения. Логично утверждать, что лишь комплексный анализ наличия наследственных факторов предрасположенности в совокупности с данными морфологического (морфометрического) исследования как в зоне травмирования (хирургического вмешательства), так и на отдалении с учетом клинико-лабораторных данных позволит наиболее полно прогнозировать

вероятность риска развития послеоперационных осложнений в виде тромбоза вен с последующей эмболией легочных артерий. При этом автор при оценке количественных показателей морфометрии исходил из логического посыла, что чем более наука формализовала полученный количественный результат, тем большей прогностической силой будут обладать сформулированные суждения.

Таким образом, проведенный анализ позволил выявить особенности реакции сосудов в области травмы в зависимости от носительства полиморфных и мутантных аллелей в генах кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию.

Танатологический анализ отобранных случаев показал: основной причиной ТЭЛА является ТГВНК. По данным статистических исследований ТГВНК в экономически развитых странах встречается порядка 100 случаев на 100 тыс. населения в год [158, 173].

По данным тех же статистических исследований послеоперационные венозные осложнения встречаются в зависимости от специфики патологии в диапазоне от 34 до 65% [44]. Не всегда очевидно, что явилось причиной развития ВТЭО. Надо полагать, что основными вариантами развития ВТЭО может быть или само механическое повреждение, или выполненное хирургическое вмешательство, или совокупность перечисленных тромбогенных факторов [13]. Схематически данное утверждение можно представить в виде взаимопересекающихся окружностей (Рисунок 13).

Не исключается и четвертый вариант развития ВТЭО – неадекватная анти- или прокоагулянтная терапия. В данном контексте будет уместно вспомнить высказывание выдающегося русского хирурга Н.И. Пирогова – «... даже самый опытный и искусный врач не в состоянии избежать всех неприятностей во время и после операции ...» (цит по И.В. Тимофееву) [65].



Рисунок 13 – Взаимоотношение между факторами риска развития ВТЭО: механической травмы, хирургического вмешательства, иных модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития тромбоза

Затрудняет экспертную оценку ВТЭО большое количество факторов риска развития тромбоза, требующих своего учета. В связи с многофакторностью рассматриваемого патологического процесса трудно вычленить потенциально опасный, ведущий фактор риска в развитии ТО. Помимо классической триады Вирхова в развитии тромбоза [32] триггерными точками ТГВНК может оказаться и наследственная предрасположенность к повышенному тромбообразованию [116]. Однако клиницисты порой скептически, неоднозначно относятся к необходимости оценки наследственных факторов тромбофилии [38]. В первую очередь это относится к использованию методов профилактики ТЭЛА, как специфических, так и неспецифических с учетом генетических особенностей пострадавшего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Венозные тромбоемболические 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.

В настоящем исследовании использован архивный материал экспертного учреждения — ГБУЗ СК «Краевое БСМЭ» Минздрава России (г. Ставрополь) за 2017 – 2021 годы. Критерием отбора в анализируемую группу были случаи ВТЭО после причиненной механической травмы и выполненного хирургического вмешательства. Первоначально было отобрано 103 случая. Для окончательного анализа с учетом полноты сведений в экспертной документации, цитирования в них медицинских сведений клинического характера, результатов лабораторных исследований и наличия гистологического архива отобрано 54 (мужчин 18, женщин 36) экспертных случая. Все тела умерших в отобранных случаях были исследованы в соответствии с положениями Приказа Минздравсоцразвития РФ от 12.05.2010 №346-н «Об утверждении порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации». Средний возраст умерших граждан составил диапазон $53,85 \pm 2,31$ года для мужчин и $64,75 \pm 1,41$ года для женщин. Возрастные различия между полами были статистически значимыми ($p < 0,05$).

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

Результатами эпидемиологического исследования различий в количестве случаев смерти от ВТЭО среди мужчин и женщин, а также каких-либо сезонных закономерностей не установлено. 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. 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 (A β) группой крови ($38,89\% \pm 6,63$). Лабораторные показатели крови были в пределах референсных значений.

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). 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.

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. 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 $0,84 \pm 0,06$ (I зона) и $1,01 \pm 0,13$ (II зона), соотношение толщины стенки артериолы к толщине стенки вены — $1,93 \pm 0,25$ (I зона) и $2,03 \pm 0,28$ (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 «мутантног» аллеля в генах *FGB* -455 G/A ($35,71 \pm 12,81\%$), *PAI-1* -675 5G/4G ($48,78 \pm 7,81\%$) и *MTRR* 66AG ($27,08 \pm 6,41$), *NOS3* 894GT ($15,22 \pm 5,30$) и *MTHFR* 1298AC ($14,58 \pm 5,09$) из 13 первоначально исследованных полиморфизмов.

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

«мутатного» аллеля были менее выражены по сравнению с носителями генотипа *CC* в позиции 677.

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 ($p < 0,05$).

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.

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.

ВЫВОДЫ

1. Доля смертельных случаев от механической травмы, осложненных ВТЭО, за период с 2017 по 2021 г.г. 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ - активированное частично тромбиновое время

ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения

ДА - диаметр артериолы (мкм)

ДВ - диаметр вены (мкм)

ДКап - диаметр капилляра (мкм)

ДМП - дефект оказания медицинской помощи

ДППМ макс - диаметр поперечнополосатого скелетного миоцита, его максимальное значение (мкм)

ДППМ мин - диаметр поперечнополосатого скелетного миоцита, его минимальное значение (мкм)

ДЯМ - диаметр ядра миоцита (мкм)

ИМН - изделия медицинского назначения

ИМТ - индекс массы тела

МГ - мутантный генотип (гомо- и гетерозиготный)

МНО - международное нормализованное отношение

НГ - «нормальный» генотип

ОДА - опорно-двигательный аппарат

ОНП - однонуклеотидный полиморфизм

ТГВНК - тромбоз глубоких вен нижних конечностей

ТСА - толщина стенки артериолы (мкм)

ТСВ - толщина стенки вены (мкм)

ТСК - толщина стенки капилляра (мкм)

ТЭА - толщина эндотелиальной выстилки артериолы (мкм)

ТЭВ - толщина эндотелиальной выстилки вены (мкм)

ТЭК - толщина эндотелиальной выстилки капилляра (мкм)

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ЧКДО - чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез

AIS - Abbreviated Injury Scale

APACHE - Acute physiology & chronic health evaluation

FGB - фибриноген

FII - протромбин

FV - проакцелерин

FXII - проконвертин

FXIII - фибринстабилизирующий фактор

ISS - Injury Severity Score

ITGA2 - интегрин альфа-2

ITGB3 - интегрин бета-3

MTHFR - метилтетрагидрофолатредуктаза

MTR - метионинсинтаза

MTRR - метионинсинтаза-редуктаза

NO - оксид азота

NOS3 - эндотелиальная NO-синтаза

PAI-1 - ингибитор активации плазминогена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, О. С. К вопросу об актуальности тромбоэмболии легочной артерии в судебно-медицинской практике / О. С. Авдеева, Е. П. Гавриченко, И. Г. Мандровская // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 9. – С. 449.
2. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство / Г. Г. Автандилов. – Москва: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Алборов, Р. Г. Гемостаз - важный биохимический процесс: от нормы к патологии / Р. Г. Алборов, Ю. М. Марданов, Г. М. Гайбуллаева // Заметки ученого. – 2021. – № 8. – С. 121-124.
4. Ардашкин, А. П. К вопросу диагностики инерционного механизма черепно-мозговой травмы / А. П. Ардашкин, Н. Н. Дебой, А. В. Малыхин // Вестник судебной медицины. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 23-25.
5. Афонасьева, Т. М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т. М. Афонасьева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 101-104.
6. Ахтямов, И. Ф. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава: руководство для врачей / И. Ф. Ахтямов, И. И. Кузьмин. – Казань: ЦОП, 2006. – 328 с.
7. Баринов, Е. Х. Венепункция: судебно-медицинский разбор / Е. Х. Баринов // Главный врач. – 2015. – № 1. – С. 45-50.
8. Березовский, Д. П. Комплексная судебно-медицинская диагностика и экспертная оценка тромботических осложнений при механической травме (экспертно-экспериментальное исследование): специальность 14.03.05 "Судебная медицина": Диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Березовский Дмитрий Павлович; Российский центр судебно-медицинской экспертизы МЗ РФ. – Москва, 2015. – 304 с.

9. Бокарев, И. Н. Современные представления о тромбофилиях / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова // Клинический опыт двадцатки. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 7-15.
10. Влияние распределения аллельного полиморфизма генов на развитие и течение венозных тромбозов и ТЭЛА / А. С. Петриков, Я. Н. Шойхет, И. И. Белых [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 2. – С. 43.
11. Волыхина, Д. С. Наследственная тромбофилия и тромботические осложнения / Д. С. Волыхина, А. А. Марусий, Н. А. Воробьева // Вестник гематологии. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 36-37.
12. Воспалительные инфильтраты, vasa vasorum и NO-синтаза эндотелия в стенке аневризмы грудного отдела аорты / П. В. Чумаченко, М. А. Афанасьев, А. Г. Иванова [и др.] // Архив патологии. – 2019. – Т. 81, № 5. – С. 45-52.
13. Генетические детерминанты венозных тромбоэмболических осложнений у больных с переломами костей нижних конечностей / С. С. Сасько, Г. Ш. Голубев, Д. П. Березовский [и др.] // Флебология. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 42-46.
14. Генетический полиморфизм эндотелиальной синтазы оксида азота при ишемической болезни сердца / M. Hasanzad, M. Imeni, M. R. Mohammadhasani [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 32-36.
15. Глоба, И. В. Судебно-медицинская диагностика внезапной смерти у лиц молодого возраста по морфофункциональным изменениям сосудов различного типа: специальность 3.3.5 «Судебная медицина»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Глоба Ирина Владимировна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2022. - 138 с.
16. Гриневич, Т. Н. Венозные тромбозы в травматологии и ортопедии: трудности диагностики / Т. Н. Гриневич // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 124-132.

17. Диагностика и профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии после операций на крупных суставах / Г. Г. Гарифуллов, Б. Г. Зиятдинов, Е. С. Шигаев, М. А. Колесников // Практическая медицина. – 2011. – Т. 55, № 7. – С. 12-17.

18. Диагностика и профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии после операций на крупных суставах / Г. Г. Гарифуллов, Б. Г. Зиятдинов, Е. С. Шигаев, М. А. Колесников // Практическая медицина. – 2011. – Т. 55, № 7. – С. 12-17.

19. Зотова, И. В. Наследственная тромбофилия и венозные тромбоэмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике / И. В. Зотова, Д. А. Затейщиков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S3. – С. 55-61.

20. Исследование влияния генетической предрасположенности к тромбофилии на течение беременности / Н. В. Кох, Е. Н. Воронина, Н. М. Пасман, М. Л. Филиппенко // Вестник Новосибирского государственного университета: Биология, клиническая медицина. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 20-24.

21. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза: обзор / К. А. Юрова, О. Г. Хазиахматова, В. В. Малащенко [и др.] // Цитология. – 2020. – Т. 62, № 5. – С. 305–315.

22. Климов, В. С. Патоморфологические характеристики спинного мозга у лиц, погибших в результате механической травмы шейного отдела позвоночника, в зависимости от способа лечения / В. С. Климов, Ю. А. Шулев, В. У. Винокуров // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 3. – С. 209-212.

23. Ковалев, А. В. Экспертная оценка случаев смерти от ожоговой болезни в отдаленном посттравматическом периоде / А. В. Ковалев, Д. М. Налетова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2018. – Т. 61. – № 6. – С. 8-12.

24. Колоректальный рак и полиморфизм генов ключевых ферментов фолатного цикла / А. В. Кононов, М. Л. Филиппенко, Д. Г. Новиков [и др.] //

Вестник Новосибирского государственного университета: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 26-31.

25. Колударова, Е. М. Судебно-медицинские критерии диагностики давности диффузного аксонального повреждения мозга при черепно-мозговой травме / Е. М. Колударова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2021. – Т. 64, № 3. – С. 17-20.

26. Копенкин, С. С. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений при эндопротезировании суставов / С. С. Копенкин, С. В. Моисеев // Хирургия. – 2006. – № 1. – С. 36-39. – (прил. Consilium Medicum)

27. Костюченко, Г. И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция / Г. И. Костюченко // Клиническая геронтология. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 32-40.

28. Кошак, К. В. Использование метода селективной окраски фибрина для определения давности повреждений головного мозга при острой черепно-мозговой травме / К. В. Кошак, В. А. Рыков, В. И. Чикун // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 54, № 6. – С. 20-24.

29. Кузнецов, М. Р. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в хирургии, травматологии и ортопедии / М. Р. Кузнецов, Д. А. Лисицкий // Opinion Leader. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 26-32.

30. Ли, Ю. Б. Определение механизма образования черепно-мозговой травмы с учётом данных мультиспиральной компьютерной томографии: случай из экспертной практики / Ю. Б. Ли, М. В. Вишнякова, В. А. Клевно // Судебная медицина. – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 85-92.

31. Лукша, А. В. Ассоциация полиморфизмов A1298C и C677T гена MTHFR и уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 67-75.

32. Ляшенко, А. Н. Факторы риска возникновения венозного тромбозмболизма / А. Н. Ляшенко, С. Б. Цирятьева // Университетская медицина Урала. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 19-23.

33. Махова, А. Н. Структурные изменения в органах при травмах голени с переломом большеберцовой кости в эксперименте / А. Н. Махова, А. К. Махов // Актуальные проблемы морфологии: сборник научных трудов. – Красноярск: КрасГМА, 2004. – С. 176.

34. Махова, Е. Г. Распределение тромбогенных аллельных полиморфизмов у детей с острым гломерулонефритом / Е. Г. Махова, Г. И. Выходцева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 446.

35. Межебицкая, Л. О. Доплеровская сонография вен нижних конечностей у больных с сочетанной травмой / Л. О. Межебицкая, М. Н. Семенова // Достижения и перспективы современной лучевой диагностики: материалы Всероссийского научного форума «Радиология-2004». – Москва, 2004. – С. 133-134.

36. Межебицкая, Л. О. Ультразвуковое ангиосканирование в диагностике и оптимизации лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей у больных с политравмой / Л. О. Межебицкая, Е. В. Кунгурцев, М. Н. Семёнова // Профессия и здоровье: материалы IV Всероссийского конгресса. – Москва, 2005. – С. 38.

37. Модель умеренной гипергомоцистеинемии в условиях механической травмы: динамика морфометрических показателей сосудов микроциркуляторного русла / Ю. И. Пиголкин, Д. Б. Никитюк, А. Ю. Асанов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 4. – С. 525-528.

38. Момот, А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А. П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 36-48.

39. Морфологическая характеристика сосудисто-капиллярного русла в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) / А. Д. Солонкина, О. О. Мехоношина, Р. Е. Марченков [и др.] // Вестник судебной медицины. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 4-7.

40. Морфологическая характеристика сосудисто-капиллярного русла

мягких тканей в области перелома длинных трубчатых костей в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) / В. Н. Борщевская, А. В. Копылов, И. А. Коломоец [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 299-302

41. Морфометрические показатели ткани лёгкого при изолированной травме опорно-двигательного аппарата в условиях умеренной гипергомоцистеинемии / Ю. И. Пиголкин, Д. Б. Никитюк, И. И. Кузнецов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 169, № 5. – С. 657-660.

42. Морфофункциональная характеристика сердца при внезапной смерти детей до 1 года в судебно-медицинском аспекте / Д. П. Березовский, М. В. Федулова, В. Н. Борщевская [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2022. – Т. 65, № 2. – С. 5-8.

43. Наследственная тромбофилия и риск развития гестоза у беременных России / Е. С. Вашукова, А. С. Глотов, Д. Р. Бикмуллина [и др.] // Медицинская генетика. – 2010. – № 11. – С. 39-45.

44. Небылицин, Ю. С. Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей: современное состояние проблемы / Ю. С. Небылицин // Новости хирургии. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 107-116.

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

46. Новые биологические маркёры диагностики и прогнозирования риска смерти у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии / А. А. Подлипаева, И. С. Муллова, Т. В. Павлова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S4. – С. 38-45.

47. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К. А. Отдельнова // Сборник трудов

2-го Московского медицинского института. – Москва: ММИ, 1980. – Т. 150 (6). – С. 18-22.

48. Панков, И. О. Наш опыт лечения пациентов с множественными переломами костей конечностей / И. О. Панков, И. В. Рябчиков // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4; URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6484> (дата обращения: 14.09.2017).

49. Повышение эффективности комбинированного лечения пострадавших с политравмой голени в раннем периоде травматической болезни / В. Г. Климовицкий, Н. Н. Шпаченко, А. А. Ш. Салем [и др.] // Травма. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 5-8.

50. Прасолова М. А. Разработка высокопроизводительного флюоресцентного метода определения полиморфизмов в генах гемостаза и фолатного цикла для клинического использования / М. А. Прасолова, Е. Г. Щепотина, Г. М. Дымшиц // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2013. – № 1. – С. 34-40.

51. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12.05.2010 № 346Н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации»: зарегистрирован в Минюсте РФ 10.08.2010 г.; регистрация № 181; вступил в силу 31.08.2010 // Российская газета. – 2010. – 20 августа. – № 5265.

52. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных с послеоперационными вентральными грыжами: результаты обсервационного поперечного исследования / А. В. Андрияшкин, С. А. Кулиев, А. С. Никишков [и др.] // Флебология. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 17-20.

53. Рейно, Е. В. Прогнозирование нарушений гемостатического гомеостаза перед эндопротезированием тазобедренного сустава / Е. В. Рейно, Н. Л. Кузнецова, И. П. Антропова // Гений ортопедии. – 2012. – № 3. – С. 74 – 76.

54. Ремизонова, А. В. Взаимосвязь между групповой принадлежностью крови по системе АВ0 и риском развития ВТЭО / А. В. Ремизонова // Forcipe. – 2019. – Т. 2, № S1. С. 163-164.

55. Решетников, Е. А. Профилактика тромбоза глубоких вен при переломах длинных трубчатых костей нижних конечностей / Е. А. Решетников, А. И. Городниченко, А. А. Борискин // Хирургия. – 2009. – № 8. – С. 15-20.

56. Роль генетических полиморфизмов в возникновении венозных тромбозэмболических осложнений / А. С. Петриков, Я. Н. Шойхет, В. И. Белых [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 4. – С. 27.

57. Роль динамического ультразвукового исследования вен нижних конечностей в диагностике и определении сроков формирования тромбозэмболических осложнений у пострадавших с политравмой / Л. О. Межебицкая, Е. Ю. Трофимова, Е. И. Бялик, М. Н. Семенова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 2. – С. 71-77.

58. Способ хирургического лечения острого флотирующего тромбоза илеофemorального сегмента глубоких вен нижних конечностей у пациентов ортопедического профиля / Н. А. Трофимов, Н. С. Николаев, А. П. Медведев [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 255-262.

59. Сравнительная морфометрическая характеристика сердца у внезапно умерших граждан после стентирования коронарных артерий / И. А. Коломоец, В. Н. Борщевская, В. Н. Егоров [и др.] // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 99.

60. Сравнительная оценка распространенности полиморфизма (-455) G>A гена фибриногена у подростков разных популяций Восточной Сибири / А. Ю. Сенькина, Т. А. Баирова, С. И. Колесников, О. В. Калюжная // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 99, № 5. – С. 98-100.

61. Стратификация факторов риска развития тромбозэмболических осложнений у пациентов травматолого-ортопедического профиля / Г. Ш. Голубев, С. С. Сасько, С. С. Бачурин, Д. П. Березовский // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 17-28.

62. Судебно-медицинская (морфометрическая) характеристика сосудов микроциркуляторного русла при переломах сегментов нижней конечности / В. Н.

Борщевская, И. А. Коломоец, Д. Ю. Чистяков [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 295-298.

63. Судебно-медицинская оценка венозных тромбозных осложнений механической травмы нижней конечности после оперативного вмешательства / В. Н. Борщевская, А. В. Денисова, С. С. Тодоров [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2023. – Т. 66. – №1. – С. 35-38.

64. Судебно-медицинская характеристика распространенности внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в субъектах Российской Федерации / Т. В. Максимова, В. Н. Борщевская, В. И. Солодовников [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2022. – Т. 65. – № 3. – С. 5-10.

65. Тимофеев, И. В. Патология лечения: руководство для врачей / И. В. Тимофеев. – Санкт-Петербург: Северо-Запад, 1999. – 656 с.

66. Травматическая болезнь при повреждениях таза глазами клинициста / В. Г. Климовицкий, О. Г. Калинин, Г. В. Лобанов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник – 2012. – Т. 15, № 3. – С. 121-127.

67. Тромбоз ствола легочной артерии как проявление антифосфолипидного синдрома при системной красной волчанке / Т.Н. Злобина, И.А. Якобсон, А.Н. Калягин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 3. – С. 91-92.

68. Ультразвуковая диагностика венозных тромбозов на фоне медикаментозной профилактики в остром периоде травмы / Л. О. Межебицкая, Е. Ю. Трофимова, П. А. Иванов, Е. В. Кунгурцев // Неотложная медицинская помощь. Журнал имени Н.В. Склифосовского. – 2015. – № 1. – С. 38-43.

69. Фесенко, О. В. Анализ летальных исходов при тромбоэмболии легочной артерии у лиц молодого возраста / О. В. Фесенко, А. И. Синопальников, А. В. Глечиков // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 44-50.

70. Характеристика микроциркуляторного русла при переломах длинных трубчатых костей нижней конечности / В. Н. Борщевская, И. А. Коломоец, А. В. Копылов [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2022. – Т. 65, № 4. – С. 14-17.

71. Хорошилова, А. С. Проблемы судебно-медицинской оценки травматической болезни при политравме / А. С. Хорошилова, Д. Ю. Землянский // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы / Под редакцией А. И. Авдеева, И. В. Власюка, А. В. Нестерова. – Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2020. – С. 121-126.

72. Хруслов, М. В. Инновационный подход к организации продленной профилактики рецидива ВТЭО у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты // М. В. Хруслов, Ю. М. Стойко, М. Н. Замятин // Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н. И. Пирогова. – 2019. – Т. 14, № 2. С. 72-74.

73. Шахмартова, С. Г. Состояние гемокоагуляции и маркеры эндотелиальной дисфункции при эндопротезировании тазобедренных суставов / С. Г. Шахмартова, Г. В. Коршунов, Д. М. Пучиньян // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 2. – С. 32-34.

74. Экспертная оценка тромбозмболических осложнений / В. А. Прокошева, А. С. Петриков, Б. А. Саркисян, В. В. Климачев // Вестник судебной медицины. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 26-30.

75. Ярмыш, Н. В. Эндотелиальная дисфункция и её регуляторные факторы / Н. В. Ярмыш, Л. Н. Грозная // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 37 – 43.

76. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter and fibrinolytic capacity in patients with deep vein thrombosis / M. T. Sartori, B. Wiman, S. Vettore [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 1998. – № 80. – P. 956-960.

77. 807C/T polymorphism of platelet glycoprotein Ia gene is associated with cerebral hemorrhage in a Chinese population / Y. Zeng, L. Zhang, Z. Hu [et al.] // The International journal of neuroscience. – 2016. – Vol. 126, № 8. – P. 729-33.

78. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / S. P. Poort, F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma, R. M. Bertina // Blood. – 1996. – № 88. – P. 3698–3703.

79. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group / S. Schulman, A. S. Rhedin, P. Lindmarker [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 1995. – Vol. 332, № 25. – P. 1661-1665.

80. Alpha 2 integrin gene (ITGA2) polymorphism in renal transplant recipients with and without drug induced gingival overgrowth / A. Gürkan, G. Emingil, B. Afacan [et al.] // *Archives of oral biology*. – 2014. – Vol. 59, № 3. – P. 283-288.

81. A novel G/A and the 4G/5G polymorphism within the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 gene in patients with deep vein thrombosis / N. Gubic, M. Stegnar, P. Peternel [et al.] // *Thrombosis Research*. – 1996. – № 84. – P. 431-443.

82. A patient homozygous for mutation 20210A in the prothrombin gene with venous thrombosis and transient ischemic attacks of thrombotic origin / A. J. González Ordóñez, J. M. Medina Rodriguez, C. R. Fernández Alvarez [et al.] // *Haematologica*. – 1998. – Vol. 83, № 11. – P. 1050-1051.

83. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT Study / F. A. Anderson, H. B. Wheeler, R. J. Goldberg [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 1991. – № 151 (5). – P. 933-938.

84. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects? / N. M. van der Put, F. Gabreels, E. M. Stevens [et al.] // *American journal of human genetics*. – 1998. – № 62. – P. 1044-1051.

85. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity / I. Weisberg, P. Tran, B. Christensen [et al.] // *Molecular genetics and metabolism*. – 1998. – Vol. 3, № 64. – P. 169-172.

86. A. I. Farra Methionine synthase polymorphisms (MTR 2756 A>G and MTR 2758 C>G) frequencies and distribution in the Jordanian population and their

correlation with neural tube defects in the population of the northern part of Jordan / A. I. Farra // *Indian journal of human genetics*. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 138-143.

87. A1298C polymorphism in the MTHFR gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / R. Palomino-Morales, C. Gonzalez-Juanatey, T. R. Vazquez-Rodriguez [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2010. – Vol. 12, № 2. – P. R71.

88. Activation of circulated immune cells and inflammatory immune adherence are involved in the whole process of acute venous thrombosis / L. M. Wang, Q. L. Duan, F. Yang [et al.] // *International journal of clinical and experimental medicine*. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 566-572.

89. Acute infections and venous thromboembolism / M. Schmidt, E. Horvath-Puho, R. W. Thomsen [et al.] // *Journal of internal medicine*. – 2012. – Vol. 271, № 6. – P. 608-618.

90. Allelespecific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction / P. Eriksson, B. Kallin, F. Van't Hooft [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1995. – № 92. – P. 1851-1855.

91. Association of C677T MTHFR and G20210A FII prothrombin polymorphisms with susceptibility to myocardial infarction / W. Hmimech, H. H. Idrissi, B. Diakite [et al.] // *Biomedical reports*. – 2016. – V. 5, № 3. – P. 361-366.

92. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with coronary artery disease: an updated meta-analysis and systematic review / H. Rai, F. Parveen, S. Kumar [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e113363.

93. Barczyk, M. Integrins / M. Barczyk, S. Carracedo, D. Gullberg // *Cell and tissue research*. – 2010. – Vol. 339, № 1. – P. 269-280.

94. Becattini, C. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis / C. Becattini, M.C. Vedovati, G. Agnelli // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, № 4. – P. 427-433.

95. Bennett, J. S. Structure and function of the platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ / J. S. Bennett // *The Journal of clinical investigation*. – 2005. – Vol. 115, № 12. – P. 3363–3369.
96. Berkman, S. A. Ischemic Stroke in the Young / S. A. Berkman, S. S. Song // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. – 2021. – T. 27, № Jan-Dec. – C. 1-14.
97. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study) / P. M. Rothwell, A. J. Coull, M. F. Giles [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 12, № 363 (9425). – P. 1925-1933.
98. Channon, K. M. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors / K. M. Channon, T. J. Guzik // *Journal of physiology and pharmacology*. – 2002. – Vol. 53, № 4 Pt 1. – P. 515-524.
99. Cheuk, B. L. Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population / B. L. Cheuk, G. C. Cheung, S. W. Cheng // *The British journal of surgery*. – 2004. – № 91. – P. 424–428.
100. Clayton, T. C. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database / T. C. Clayton, M. Gaskin, T.W. Meade // *International journal of epidemiology*. – 2011. – № 40. – P. 819–827.
101. Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage / M. Barlik, A. Seremak-Mrozikiewicz, K. Drews [et al.] // *Ginekologia polska*. – 2016. – Vol. 87, № 7. – P. 504-509.
102. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population : The Study of Men Born in 1913' / P. O. Hansson, L. Welin, G. Tibblin, H. Eriksson // *Archives of internal medicine*. – 1997. – № 157. – P. 1665–1670.
103. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology / M. Cushman, A.W. Tsai, R. H. White [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2004. – Vol. Jul 1, № 117. – P. 19-25.

104. Desch, K. C. Dissecting the genetic determinants of hemostasis and thrombosis / K. C. Desch // *Current opinion in hematology*. – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 428-436.
105. Detection of intrathrombotic endothelial progenitor cells and its application to thrombus age estimation in a murine deep vein thrombosis model / Mio Nosaka, Yū Ishida, A. Kimura [et al.] // *International journal of legal medicine*. – 2017. – Vol. 131, № 6. – P. 1633-1638.
106. Differential expression of beta1 and beta2 integrins and L-selectin on CD4+ and CD8+ T lymphocytes in human blood: comparative analysis between isolated cells, whole blood samples and cryopreserved preparations / M. Cavers, B. Afzali, M. Macey [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. – 2002. – Vol. 127, № 1. – P. 60-65.
107. Dismuke, S. E. Pulmonary embolism as a cause of death / S. E. Dismuke, E. H. Wagner // *JAMA*. – 1986. – № 255. – P. 2039–2042.
108. Djordjević, V. An overview of genetic risk factors in thrombophilia / V. Djordjević, L. Rakićević, D. Radojković // *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. – 2010. – Vol. 138, № Suppl 1. – P. 79-81.
109. Does thromboprophylaxis prevent venous thromboembolism after major orthopedic surgery? / E. E. Akpınar, D. Hoşgün, B. Akan [et al.] // *Jornal brasileiro de pneumologia*. – 2013. – Vol. 39, № 3. – P. 280-286.
110. Duncan, L. E. How genome-wide association studies (GWAS) made traditional candidate gene studies obsolete / L. E. Duncan, M. Ostacher, J. Ballon // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44, № 44. – P. 1518-1523.
111. Effect of a near-universal hospitalization based prophylaxis regimen on annual number of venous thromboembolism events in the US / J. A. Heit, D. J. Crusan, A. A. Ashrani [et al.] // *Blood*. – 2017. – Vol. 130, № 2. – P. 109-114.
112. Effect of Factor XIII-A G185T Polymorphism on Visual Prognosis after Photodynamic Therapy for Neovascular Macular Degeneration / F. Parmeggiani, C. Costagliola, F. Semeraro [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – Vol. 16, № 8. – P. 19796-19811.

113. Eisenberg, P.,R. Platelet-dependent and procoagulant mechanisms in arterial thrombosis / P.,R. Eisenberg, G. Ghigliotti // *International journal of cardiology*. – 1999. – Vol. 68, № Suppl 1. – P. S3-10.
114. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review / J. P. Casas, G. I. Cavalleri, L. E. Bautista [et al.] // *American journal of epidemiology*. – 2006. – Vol. 164, № 10. – P. 921-935.
115. Essien, E. O. Pulmonary Embolism / E. O. Essien, P. Rali, S. Mathai // *The Medical clinics of North America*. – 2019. – Vol. 103, № 3. – P. 549-564.
116. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool / B. Zöller, X. Li, H. Ohlsson [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2015. – Vol. 114, № 5. – P. 890-900.
117. Fan, W. Association of genetic polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase 3 gene with recurrent early spontaneous abortion / W. Fan, S. Li, Y. Wang // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 23-26.
118. Fibrinogen-binding proteins of Gram-positive bacteria / J. Rivera, G. Vannakambadi, M. Höök, P. Speziale // *Thrombosis and haemostasis*. – 2007. – Vol. 98, № 3. – P. 503-511.
119. Floyd, C. N. The PlA1/A2 polymorphism of glycoprotein III a as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis / C. N. Floyd, B. H. Ellis, A. Ferro // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. e100239.
120. Floyd, C.N. The platelet fibrinogen receptor: from megakaryocyte to the mortuary / C. N. Floyd, A. Ferro // *JRSM cardiovascular disease*. – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 1-7.
121. Genetic evidence that nitric oxide modulates homocysteine: The NOS3 894tt genotype is a risk factor for hyperhomocystenemia / K. S. Brown, L. A. Kluijtmans, I. S. Young [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2003. – № 23. – P. 1014-1020.
122. Genetic markers of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / L. Rodríguez-Rodríguez, R. López-Mejías, M. García-Bermúdez [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-14.

123. Genetic polymorphisms influencing total and γ' fibrinogen levels and fibrin clot properties in Africans / R. C. Kotzé, C. Nienaber-Rousseau, Z. De Lange [et al.] // *British journal of haematology*. – 2015. – Vol. 168, № 1. – P. 102-112.

124. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia / J. C. Souto, L. Almasy, M. Borrell [et al.] // *American journal of human genetics*. – 2000. – Vol. 67, № 6. – P. 1452-1459.

125. Genetic variation within the anticoagulant, procoagulant, fibrinolytic and innate immunity pathways as risk factors for venous thromboembolism / J. A. Heit, J. M. Cunningham, T. M. Petterson [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2011. – № 6. – P. 1133-1142.

126. Gillum, R. F. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985 / R. F. Gillum // *American heart journal*. – 1987. – № 114. – P. 1262-1264.

127. Ginsburg, D. Hemophilia and Other Disorders of Hemostasis / D. Ginsburg, D. Rimoin, R. Pyeritz // *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. – New York: Churchill Livingstone, 2002. – Vol. II. – P. 1926-1958

128. Ginsburg, D. Identifying novel genetic determinants of hemostatic balance / D. Ginsburg // *Journal of thrombosis and haemostasis* . – 2005. – Vol. 3, № 8. – P. 1561-1568.

129. Goldhaber, S. Z. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) / S. Z. Goldhaber, L. Visani, M. De Rosa // *Lancet*. – 1999. – Vol. 9162, № 353. – P. 1386-1389.

130. Goldhaber, S. Z. Pulmonary embolism / S. Z. Goldhaber // *Lancet*. – 2004. – № 363. – P. 1295–1305.

131. Grainge, M. J. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study / M. J. Grainge, J. West, T. R. Card // *Lancet*. – 2010. – № 375. – P. 657–663.

132. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia / S. M. Stevens, S. C. Woller, K. A. Bauer [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2016. – Vol. 41, № 1. – P. 154-164.
133. Hansson, P. O. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors / P. O. Hansson, J. Sörbo, H. Eriksson // *Archives of internal medicine*. – 2000. – № 160. – P. 769–774.
134. Heit, J. A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors / J. A. Heit // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2005. – № 3. – P. 1611–1617.
135. Hereditary thrombophilia / A. Dautaj, G. Krasi, V. Bushati [et al.] // *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*. – 2019. – Vol. 90, № 10S. – P. 44-46.
136. Histological age determination of venous thrombosis : a neglected forensic task in fatal pulmonary thromboembolism / V. Fineschi, E. Turillazzi, M. Neri [et al.] // *Forensic science international*. – 2009. – Vol. 186, № 1-3. – P. 22-28.
137. Homocysteine, methylenetetrahydrofolatereductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: an updated meta-analysis / D. Li, M. Zhou, X. Peng, H. Sun // *BMC ophthalmology*. – 2014. – Vol. 14, № 147. – P. 1-11.
138. Immunohistochemical detection of intrathrombotic fibrocytes and its application to thrombus age estimation in murine deep vein thrombosis model / M. Nosaka, Y. Ishida, A. Kimura [et al.] // *International journal of legal medicine*. – 2017. – Vol. 131, № 1. – P. 179-183.
139. Immunohistochemical detection of intrathrombotic IL- 6 and its application to thrombus age estimation / M. Nosaka, Y. Ishida, A. Kimura [et al.] // *International journal of legal medicine*. – 2015. – Vol. 129, № 5. – P. 1021-1025.
140. Immunohistochemical detection of intrathrombotic macrophage-derived cytokines and its application to thrombus age estimation in murine deep vein thrombosis model / M. Nosaka, Y. Ishida, A. Kimura [et al.] // *International journal of legal medicine*. – 2013. – Vol. 127, № 5. – P. 937-942.
141. Immunohistochemical detection of MMP-2 and MMP-9 in a stasis- induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation / M. Nosaka,

Y. Ishida, A. Kimura [et al.] // International journal of legal medicine. – 2010. – Vol. 124, № 5. – P. 439-444.

142. Immunohistochemical detection of uPA, tPA, and PAI- 1 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation / M. Nosaka, Y. Ishida, Y. Kuninaka [et al.] // International journal of legal medicine. – 2012. – Vol. 126, № 3. – P. 421-425.

143. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study / I.A. Naess, S.C. Christiansen, P. Romundstad [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 692-699.

144. Incidence of deep vein thrombosis after major lower limb orthopedic surgery: analysis of a nationwide claim registry / S. Y. Lee, H. Ro du, C. Y. Chung [et al.] // Yonsei medical journal. – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 139-145.

145. Increased expressions of integrin subunit β 1, β 2 and β 3 in patients with venous thromboembolism: new markers for venous thromboembolism / Y. Song, F. Yang, L. Wang [et al.] // International journal of clinical and experimental medicine. – 2014. – T. 7, № 9. – P. 2578-2584.

146. Increased Expressions of Integrin Subunit β 1, β 2 and β 3 in Patients with Acute Infection / Y. Song, L. Wang, F. Yang [et al.] // International journal of medical sciences. – 2015. – Vol. 12, № 8. – P. 639-643.

147. Inflammation, fracture and bone repair / F. Loi, L. A. Córdova, J. Pajarinen [et al.] // Bone. – 2016. – № 86. – P. 119–130.

148. Initiation and early control of tissue regeneration – bone healing as a model system for tissue regeneration / K. Schmidt-Bleek, A. Petersen, A. Dienelt [et al.] // Expert Opinion on Biological Therapy. – 2014. – Vol. 14, № 2. – P. 247–259.

149. Investigating Association of Three Polymorphisms of Coagulation Factor XIII and Recurrent Pregnancy Loss / M. Jeddi-Tehrani, R. Torabi, A. Mohammadzadeh [et al.] // American journal of reproductive immunology. – 2010. – Vol. 64, № 3. – P. 212-217.

150. Kahn, S. R. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis / S. R. Kahn, W. Lim, A. S. Dunn // American

College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest: 9th ed. – 2012. – Vol. 141(2 Suppl). – P. 438-440.

151. Karolczak, K. Mechanism of action of homocysteine and its thiolactone in hemostasis system / K. Karolczak, B. Olas // *Physiological research*. – 2009. – Vol. 58, № 5. – P. 623-633.

152. Kim, K. K. The Efficacy of Low Molecular Weight Heparin for the Prevention of Venous Thromboembolism after HipFracture Surgery in Korean Patients / K. K. Kim, Y. Won, Y. Y. Won // *Yonsei medical journal*. – 2016. – Vol. 57, № 5. – P. 1209-1213.

153. Kunicki, T. J. Genetic variants that affect platelet function / T. J. Kunicki, S. A. Williams, D. J. Nugent // *Current opinion in hematology*. – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 371-379.

154. Kyrle, P. A. Risk assessment for recurrent venous thrombosis / P. A. Kyrle, F. R. Rosendaal, S. Eichinger // *Lancet*. – 2010. – № 376. – P. 2032–2039.

155. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis / A. E. Tsantes, G. K. Nikolopoulos, P. G. Bagos [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2007. – Vol. 118, № 2. – P. 189-196.

156. Lippi, G. Meta-analysis of factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphism in migraine / G. Lippi, C. Mattiuzzi, G. Cervellin // *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 7-12.

157. Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: the MASTER registry / M. Verso, G. Agnelli, W. Ageno [et al.] // *Thrombosis research*. – 2012. – Vol. 130, № 3. – P. 369-373.

158. Management of Venous Thromboembolisms: Part I. The Consensus for Deep Vein Thrombosis / K.L. Wang, P.H. Chu, C.H. Lee [et al.] // *Acta Cardiologica Sinica*. – 2016. – Vol. 32, № 1. – P. 1-22.

159. Martin, E. The role of hypervirulent *Staphylococcus aureus* infections in the development of deep vein thrombosis / E. Martin, C. Cevik, K. Nugent // *Thrombosis research*. – 2012. – Vol. 130, № 3. – P. 302-308.

160. *Medicolegal Identification of Medical Malpractices in Orthopaedic Surgery* / F. Shi, M.Y. Zhang, J.Y. Ma [et al.] // *Fa Yi Xue Za Zhi*. – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. 52-57.

161. Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphisms in determining the PAI-1 activity and antigen plasma concentrations: a family study with part of the Stanislas cohort / M. Henry, D. A. Tregouët, M. C. Alessi [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 1998. – № 18. – P. 84-91.

162. *Methylenetetrahydrofolate Reductase 677T Allele Is a Risk Factor for Arterial Thrombosis in Chinese Han Patients with Antiphospholipid Syndrome* / Z. Tang, H. Shi, H. Liu [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 55.

163. Micallef, M. J. The autopsy and diagnosis of pulmonary thromboembolism / M. J. Micallef // *Forensic Science, Medicine and Pathology*. – 2018. – № 14. – P. 241–243.

164. Modan, B. Factors contributing to the incorrect diagnosis of pulmonary embolic disease / B. Modan, E. Sharon, N. Jelin // *Chest*. – 1972. – № 62. – P. 388-393.

165. Morrell, M. T. The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population / M. T. Morrell, M. S. Dunnill // *The British journal of surgery*. – 1968. – № 55. – P. 347–352.

166. Mortality and recurrence after treatment of VTE: long term follow-up of patients with good life-expectancy / M. S. Andresen, I. Sandven, C. Brunborg [et al.] // *Thrombosis research*. – 2011. – Vol. 127, № 6. – P. 540-546.

167. *Mortality During Total Hip Periprosthetic Joint Infection* / K. M. Natsuhara, T. K. Shelton, J. P. Meehan, Z. C. Imi // *The Journal of arthroplasty*. – 2019. – Vol. 34, № 7S. – P. S337-S342.

168. Mortality of patients with pulmonary embolism / K. Janata, M. Holzer, H. Domanovits [et al.] // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 2002. – Vol. 114, № 17-18. – P. 766-772.

169. Myers, D. D. Jr. Pathophysiology of venous thrombosis / D. D. Jr. Myers // *Phlebology*. – 2015. – Vol. 30, № 1 Suppl. – P. 7-13.
170. Obesity and clotting: Body mass index independently contributes to hypercoagulability after injury / L. Z. Kornblith, B. Howard, R. Kunitake [et al.] // *The journal of trauma and acute care surgery*. – 2015. – Vol. 78, № 1. – P. 30-38.
171. Oger, E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France : EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale / E. Oger // *Thrombosis and haemostasis*. – 2000. – № 83. – P. 657–660.
172. Olteanu, H. Differences in the efficiency of reductive activation of methionine synthase and exogenous electron acceptors between the common polymorphic variants of human methionine synthase reductase / H. Olteanu, T. Munson, R. Banerjee // *Biochemistry*. – 2002. – Vol. 41, № 45. – P. 13378–133785.
173. Paik, B. Anatomic and clinical risk factors for pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis of the lower extremity / B. Paik, J. H. Joh, H. C. Park // *Annals of surgical treatment and research*. – 2017. – Vol. 92, № 5. – P. 365-369.
174. Partial eNOS deficiency causes spontaneous thrombotic cerebral infarction, amyloid angiopathy and cognitive impairment / X. L. Tan, Y. Q. Xue, T. Ma [et al.] // *Molecular neurodegeneration*. – 2015. – Vol. 24. – P. 10.
175. Pineda, L. A. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism / L. A. Pineda, V. S. Hathwar, B. J. B. Grant // *Chest*. – 2001. – № 120. – P. 791–795.
176. Platelets at work in primary hemostasis / K. Broos, H. B. Feys, S. F. De Meyer [et al.] // *Blood reviews*. – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 155-167.
177. Polymorphisms and Their Association with Platelet Function in Patients with the Acute Coronary Syndrome / Q. Zhang, Y. Jin, D. Shi [et al.] // *Cardiology*. – 2015. – Vol. 132, № 4. – P. 213-20.
178. Polymorphisms on PAI-1 and ACE genes in association with fibrinolytic bleeding after on-pump cardiac surgery / A. Ozolina, E. Strike, L. Nikitina-Zake [et al.] // *BMC anesthesiology*. – 2015. – № 15. – P. 122.
179. Poort, S. P. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of

the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / S. P. Poort // *Blood*. – 1996. – Vol. 88, № 10. – P. 3698–3703.

180. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months / S. Schulman, P. Lindmarker, M. Holmström [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2006. – Vol. 4, № 4. – P. 734-742.

181. Predictive role of coagulation-balance gene polymorphisms in the efficacy of photodynamic therapy with verteporfin for classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration / F. Parmeggiani, C. Costagliola, D. Gemmati [et al.] // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2007. – № 17. – P. 1039–1046.

182. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study / J. A. Heit, D. N. Mohr, M. D. Silverstein [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2000. – Vol. 160, № 6. – P. 761-768.

183. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 1999. – Vol. 159, № 5. – P. 445-453.

184. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 1999. – Vol. 159, № 5. – P. 445-453.

185. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study / C. E. Chee, A. A. Ashrani, R. S. Marks [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 123, № 25. – P. 3972-3978.

186. Rali, P. M. Submassive Pulmonary Embolism / P. M. Rali, G. J. Criner // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2018. – Vol. 198, № 5. – P. 588-598.

187. Reitsma, P. H. Genetics in thrombophilia. An update / P. H. Reitsma // *Hamostaseologie*. – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 47-51.

188. Research Progress on Age Determination of Venous Thrombosis in Forensic Medicine / L. L. Wang, F. Y. Zhang, X. Y. Liang [et al.] // *Fa Yi Xue Za Zhi*. – 2019. – Vol. 35, № 2. – P. 171-177.

189. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting / L. Smeeth, C. Cook, S. Thomas [et al.] // *Lancet*. – 2006. – № 367. – P. 1075–1079.

190. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis / J. Douketis, A. Tosetto, M. Marcucci [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2011. – № 342. – P. d813.

191. Rosendaal, F. R. Venous thrombosis in the elderly / F. R. Rosendaal, A. van Hylckama Vlieg, C. J. Doggen // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2007. – № 5. – P. 310–317.

192. Routine coagulation tests are not useful as a screening tool for the FII G20210A polymorphism / R. Rolla, P. Pergolini, M. Vidali [et al.] // *Clinical laboratory*. – 2014. – T. 60, № 10. – C. 1725-1733.

193. Santoro, S. A. The alpha 2 beta 1 integrin: a collagen receptor on platelets and other cells / S. A. Santoro, M. M. Zutter // *Thrombosis and haemostasis*. – 1995. – Vol. 74, № 3. – P. 813-821.

194. Savage, B. Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow / B. Savage, F. Almus-Jacobs, Z. M. Ruggeri // *Cell*. – 1998. – Vol. 94, № 5. – P. 657-666.

195. Serum homocysteine is weakly associated with von Willebrand factor and soluble vascular cell adhesion molecule 1, but not with C-reactive protein in type 2 diabetic and non-diabetic subjects – the Hoorn study / A. Becker, V. W. Van hinsbergh, P. J. Kostense [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – 2000. – № 30. – P. 763-770.

196. State-of-Art in the Age Determination of Venous Thromboembolism: A Systematic Review / N. Di Fazio, G. Delogu, C. Ciallella [et al.] // *A Systematic Review. Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 2397.

197. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011 / S. Koton, A. L. C. Schneider, W.D. Rosamond [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 16, № 312 (3). – P. 259-268.
198. Symptomatic venousthrombo embolism is a disease related to infection and immune dysfunction / D. Qianglin, G. Zhu, S. Haoming [et al.] // International journal of medical sciences. – 2012. – Vol. 9, № 6. – P. 453-461.
199. The A -844G polymorphism in the PAI-1 gene is associated with a higher risk of venous thrombosis in factor V Leiden carriers / P. E. Morange, M. Henry, D. Tregouët [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2000. – Vol. 20, № 5. – P. 1387-1391.
200. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis / Z. Weng, X. Li, Y Li [et al.] // PloS One. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e78093.
201. The contribution of immobility risk factors to the incidence of venous thrombosis in an older population / M. J. Engbers, J. W. Blom, M. Cushman [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2014. – Vol. 3, № 12. – P. 290-296.
202. The Early Fracture Hematoma and Its Potential Role in Fracture Healing / P. Kolar, K. Schmidt-Bleek, H. Schell [et al.] // Tissue engineering. Part B, Reviews. – 2010. – Vol. 16, № 4. – P. 427-434.
203. The effects of advanced age on primary total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic review / E. F. Kuperman, M. Schweizer, P. Joy [et al.] // BMC geriatrics. – 2016. – Vol. 16, № 41. – P. 1-8.
204. The epidemiology and injury patterns of acetabular fractures: are the USA and China comparable? / C. Mauffrey, J. Hao, D. O. Cuellar [et al.] // Clinical orthopaedics and related research. – 2014. – Vol. 472, № 11. – P. 3332-3337.
205. The G-to-T point mutation in codon 34 of the factor XIII gene and the risk of pre-eclampsia / P. Clark, D. J. Freeman, E. Streja [et al.] // Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis. – 2003. – Vol. 14, № 2. – P. 155-157.
206. The role of endothelial nitric oxide synthase gene G894T and intron 4

VNTR polymorphisms in hemodialysis patients with vascular access thrombosis / E. F. Şener, Ö. N. Emiroğulları, F. Serhatlıoğlu, Y. Özkul // Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD. – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 239-243.

207. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism / F. A. Spencer, C. Emery, D. Lessard [et al.] // Journal of general internal medicine. – 2006. – Vol. 21, № 7. – P. 722-727.

208. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators / G. Agnelli, P. Prandoni, M. G. Santamaria [et al.] // The New England journal of medicine. – 2001. – Vol. 345, № 3. – P. 165-169.

209. Timedependent organic changes of intravenous thrombi in stasis- induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age determination / M. Nosaka, Y. Ishida, A. Kimura [et al.] // Forensic science international. – 2010. – Vol. 195, № 1-3. – P. 143-147.

210. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism / D Jime'nez, F Uresandi, R Otero [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 136, № 4. – P. 974-982.

211. Venous thromboembolism during hip plaster cast immobilisation: review of the literature / M.C. Struijk-Mulder, H.B. Ettema, R.A. Heyne [et al.] // The Netherlands journal of medicine. – 2014. – Vol. 72, № 1. – P. 17-19.

212. Voetsch, B. Genetic determinants of arterial thrombosis / B. Voetsch, J. Loscalzo // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2004. – Vol. 24, № 2. – P. 216-229.

213. Zhao, L. X. Progress in research into the genes associated with venous thromboembolism / L. X. Zhao, B. Liu, C. S. Li // World journal of emergency medicine. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 100-104.

214. Zoller, B. A common 4G allele in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene as a risk factor for pulmonary embolism and arterial thrombosis in hereditary protein S deficiency / B. Zoller, P. Garcia de Frutos, B. Dahlback // *Thrombosis and haemostasis*. – 1998. – № 79. – P. 802-807.