

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук, профессор



Т.А. Демура

2025 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### **ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Хронические заболевания вен нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий: взаимосвязь клинико-лабораторных показателей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Кудрявцева Анна Александровна, 1994 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1842/Аэ года выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Научные руководители:**

Напалков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Золотухин Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования ««Хронические заболевания вен нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий: взаимосвязь клинико-лабораторных показателей»», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Кудрявцевой Анны Александровны имеет четкую структуру, отличается достоверностью данных и актуальностью выбранной темы. Работа направлена на решение актуальной научно-практической задачи - ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями

вен нижних конечностей, находящихся на терапии прямыми оральными антикоагулянтами. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Работа Кудрявцевой Анны Александровны является актуальной, так как распространённость фибрилляции предсердий (ФП) составляет приблизительно от 2-4% и растет с каждым годом. Известно, что именно данное нарушение сердечного ритма чаще всего является причиной тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

Нередко пациенты с ФП имеют ряд сопутствующих заболеваний, повышающих риск ТЭО, к ним также относятся функциональные и органические поражения венозной системы. По данным эпидемиологических исследований распространённость хронических заболеваний вен (ХЗВ) среди населения достаточно высока (более 50% в развитых странах) и имеет тенденцию к росту. Кроме того, ФП и ХЗВ имеют ряд общих факторов риска, таких как возраст, повышенная масса тела, артериальная гипертензия, курение и т.д., что повышает вероятность их сосуществования у одного и того же пациента. Согласно одному из исследований 2021 года 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ФП, возрастает с повышением класса ХЗВ. Несмотря на имеющиеся патогенетические различия в формировании ТЭО при ФП и хронических заболеваниях вен нижних конечностей доказана эффективность антикоагулянтной терапии в обоих случаях. Chinmay G Deshpande и соавт. оценили приверженность к терапии пероральными антикоагулянтами пациентов с ФП и обнаружили снижение венозных тромбоэмболических осложнений, в том числе и тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов, приверженных к лечению не только в течение первого полугодия, но и более, в то время, как риск больших кровотечений оставался достаточно низким.

Неоднократно изучалась возможная взаимосвязь ФП и венозных тромбоэмболических осложнений. К. ENGA и соавт. в исследовании the Tromso

в течение 16 лет наблюдали 1604 пациентов с диагностированной ФП, из которых у 614 наблюдаемых были выявлены случаи венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Риск ВТЭО значительно повышался в течение первых 6 месяцев выявления ФП. Однако риск тромбоэмболии легочной артерии был выше, чем риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей, и оставался повышенным через 6 месяцев наблюдения, в отличие от риска развития тромбоза глубоких вен. Также венозные тромбоэмболические осложнения были разделены на спровоцированные и неспровоцированные. Провоцирующими факторами считались: травма или операция в течение предшествующих 8 недель, острое состояние (инфаркт миокарда, инсульт, инфекционное заболевание, активное онкологическое заболевание, иммобилизация, катетеризация и т.д.). Доля неспровоцированных ВТЭО была выше у пациентов без сопутствующей ФП, в то время как доля спровоцированных ВТЭО была выше при наличии ФП, особенно при сопутствующих острых состояниях и иммобилизации.

Chun-Cheng Wang и соавт. также обнаружили увеличение риска ВТЭО у пациентов с ФП. Возможной причиной увеличения тромбоза глубоких вен в данном случае является усиление венозного застоя, а также прокоагулянтных свойств крови. Motoki H и соавт. ранее продемонстрировали значительно более высокие уровни фибриногена в сыворотке крови, D-димера, фактора фон Виллебранда (vWF), фактора VIII: С,  $\beta$ -тромбоглобулина ( $\beta$ -TG), фибринопептида А, фактора тромбоцитов 4 (PF4) и комплекса тромбин-антитромбин III (ТАТ) у пациентов с ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом и отсутствием инсульта в анамнезе.

Таким образом, факторы, оказывающие влияние на развитие тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), требует дальнейшего изучения и разработки подхода к дифференцированной оценке венозного статуса у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Кудрявцева Анна Александровна принимала непосредственное участие в выборе темы кандидатской диссертации, участвовала в определении целей и задач, разработке дизайна исследования. Кудрявцевой А.А. лично выполнен анализ историй болезни, результатов исследований (общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей), выписок из протоколов обследования 88 пациентов. Ведение компьютерной базы данных обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей осуществлялось лично Кудрявцевой А.А. в соответствии с фактическими данными, датой проведенного исследования, фамилией обследуемого. Статистическая обработка полученных данных выполнена автором с помощью пакетов программ «Microsoft Office Word» и «Microsoft Office Excel», IBM SPSS Statistics 26.0.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Результаты, полученные в исследовании, являются достоверными, получены с использованием достаточной выборки пациентов (88 человек) и современных статистических методов. Далее статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics 26.0. Определение нормальности распределения производили с помощью критерия Шапиро-Уилка при количестве человек в группе менее 50 или критерием Колмогорова-Смирнова с поправкой Лаллиефорса при количестве человек в группе более 50. Для анализа количественных данных параметрическими методами при сравнении переменных с 2 значениями изначально производили проверку равенства дисперсий с помощью теста Ливиня, при сопоставимой дисперсии ( $p > 0,05$ ) использовался t-критерия Стьюдента, при различной дисперсии ( $p < 0,05$ ) использовался t-критерий Уилча. Для анализа количественных данных параметрическими методами при сравнении переменных с более чем двумя переменными использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

Для анализа количественных данных непараметрическими методами при сравнении переменных с 2 значениями использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении переменных с более чем двумя переменными использовали критерий Краскела-Уоллиса. В случае анализа номинальных данных применяли критерии Фишера или  $\chi^2$  Пирсона в зависимости от количества категорий у сопоставляемых показателей, минимального предполагаемого числа, частоты явления в каждой группе. При сравнении номинальных показателей с более чем двумя переменными использовался post-hoc анализ с поправкой Бенджамина-Хохберга. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Для построения прогностической модели методом использовалась бинарная логистическая регрессия.

Также диссертационная работа прошла проверку первичной документации (копии выписок из историй болезней, журнал учета 88 пациентов, база данных, протоколы лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) и инструментальных исследований (УЗАС вен нижних конечностей, эхокардиография, электрокардиограмма).

Автором представлены результаты исследования в виде научных публикаций и выступления на на 8-ом ФАКТе (Форум АнтиТромботической Терапии) 2023 года.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Проведено проспективное наблюдательное исследование с оценкой венозного статуса у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приёма прямых оральных антикоагулянтов с оценкой риска развития венозных тромботических осложнений (тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз поверхностных вен нижних конечностей) в данной группе пациентов. Выявлены дополнительные факторы риска развития венозных тромботических осложнений, такие как уровень С-реактивного белка, общего белка в крови и тиреотропного гормона и активное курение. Методом логистической регрессии построена прогностическая модель развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП и ХЗВ, находящихся на терапии

ПОАК. Изучена частота встречаемости и этиологическая структура отеков нижних конечностей у пациентов с ФП и ХЗВ.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Были выявлены факторы риска и ряд сопутствующих состояний, значимо повышающих риск развития венозных тромботических осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК. Была проведена детальная оценка состояния венозного русла с использованием классификации хронических заболеваний вен CEAP у пациентов с фибрилляцией предсердий, что позволило выделить группы риска по повышенному риску развития венозных тромботических осложнений на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Данное исследование может способствовать развитию индивидуализированного подхода ведения пациентов с ХЗВ и ФП, находящихся на терапии ПОАК.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Научные работы опубликованы в журналах ВАК, Scopus и отражают полученные результаты проведенной диссертационной работы. Результаты представлены на российской конференции, посвященной антикоагулянтной терапии.

Результаты, полученные в результате исследования, имеют большое значение в клинической практике, и могут быть использованы при работе с пациентами, имеющими фибрилляцию предсердий и хронические заболевания вен нижних конечностей, принимающих прямые оральные антикоагулянты.

Разработана прогностическая модель риска развития венозных тромботических осложнений у пациентов, имеющих варикозное расширение вен нижних конечностей и хроническую венозную недостаточность, проанализирован генез отеочного синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.

Полученные в исследовании данные помогают дополнить имеющуюся информацию о патогенетической связи ХЗВ и ФП и об их влиянии на развитие венозных тромботических осложнений.

Данные исследования являются основой для изучения патологии вен нижних конечностей у пациентов с ФП и поиска дополнительным факторов риска для ВТЭО у пациентов, находящихся на ПОАК.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Кудрявцевой Анны Александровны на тему ««Хронические заболевания вен нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий: взаимосвязь клинико-лабораторных показателей»» внедрены в лечебный процесс отделения терапии Клиники факультетской терапии №1 имени В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт внедрения № 438 от 14.05.2024 года.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Кудрявцевой Анны Александровны на тему ««Хронические заболевания вен нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий: взаимосвязь клинико-лабораторных показателей»» внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Факультетская терапия». Акт № 437-У от 14.05.2024 года.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Хронические заболевания вен нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий: взаимосвязь клинико-лабораторных показателей», выписка из протокола очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) №31-20 от 11.11.2020 года.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**  
Диссертация соответствует специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствует области исследования специальности, пунктам: 12 (возрастные, половые, этнические особенности патологии сердечно-сосудистой системы), 13 (современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией), 14 (медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний), 15 (эпидемиология, профилактическая кардиология) паспорта специальности. Также диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, пунктам: 1 (этиология заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем), 3 (эпидемиология заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем), 4 (профилактика заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем), 5 (клиническая, инструментальная, лабораторная диагностика заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем), 6 (консервативное лечение заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем).

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed), из них 1 обзорная; 5 иных публикаций.

Научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed):

1) Кудрявцева А.А., Ага А.Д., Напалков Д.А., Золотухин И.А., Соколова А.А. Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения у женщин с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей, получающих прямые оральные антикоагулянты по поводу фибрилляции предсердий. *Флебология*. 2024;18(2):106-114. (ВАК, RSCI, Scopus)

2) Листратов А.И., Иванов И.И., Зискина Н.К., Ефименко В.В., Жаворонкова А.В., Милякова Е.С., Кудрявцева А. А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Нефропротективная и антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: данные реальной клинической практики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(4):401-408. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3066. (BAK, RSCI, Web of Science, Scopus)

3) Соколова, А. А., Кудрявцева, А. А., Костикова, Н. В., Заикина, М. П., Гебекова, З. А., Напалков, Д. А., & Золотухин, И. А. (2022). Риск тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: систематический обзор и мета-анализ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18. – №. 3. – С. 236-241. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-02. (BAK, RSCI, Web of Science, Scopus) – обзорная статья

Иные публикации:

1) Гебекова З.А., Иванов И.И., Кудрявцева А.А., Колпачкова Е.В., Соколова А.А., Седов В.П., Напалков Д.А. Возможности оценки системы гемостаза при фибрилляции предсердий и тромбозе ушка левого предсердия. Атеротромбоз. 2022;12(2):103-112. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-103-112> (BAK) - клинический случай

2) Листратов А.И., Кудрявцева А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А. Тактика ведения коморбидных пациентов с хронической болезнью почек при ухудшении почечной функции. Клинический случай. Российский кардиологический журнал. 2024; 29:5790. (BAK, RSCI, Scopus) – клинический случай

3) Кудрявцева А. А. и др. Рецидивирующие кровотечения на фоне стандартной антикоагулянтной терапии у коморбидной пациентки с фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19. – №. 3. – С. 248-253. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2900 (BAK, RSCI, Web of Science, Scopus) - клинический случай

4) Даабуль И.С, Королева С.Ю., Кудрявцева А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А, & Фомин В.В. Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2018, 14 (3): 350-355. (BAK, RSCI, Web of Science, Scopus) – клинический случай

5) Skripka, Alena I., Krupenin, Pavel M., Kozhanova, Olga N., Kudryavtseva, Anna A., Fedina, Ludmila V., Akmalova, Kristina A., Bochkov, Pavel O., Sokolova, Anastasiya A., Napalkov, Dmitriy A. and Sychev, Dmitriy A. The impact of ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5 gene polymorphisms on apixaban trough concentration and bleeding risk in patients with atrial fibrillation. Drug Metabolism and Personalized Therapy, vol. 39, no. 2, 2024, p. 89-97. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2024-0013> (Scopus, PubMed)

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) Хронические заболевания вен нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий / 8-ой Форум АнтиТромботической Терапии (7-8 сентября 2023 года, Москва).

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Кудрявцевой Анны Александровны «Хронические заболевания вен нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий: взаимосвязь клинико-лабораторных показателей», рекомендуется к защите на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям  
3.1.20. Кардиология, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Заключение принято на заседании кафедры факультетской терапии № 1  
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО  
Первый Московский государственный медицинский университет имени  
И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 19 человек.

Результаты голосования: «за» – 19 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось»  
– 0 чел., протокол № 20 от «12» ноября 2024 года.

**Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры факультетской терапии № 1  
Института клинической медицины  
имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО  
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)



О.В. Благова