

На правах рукописи



Кудрявцева Анна Александровна

**Хронические заболевания вен нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией
предсердий: взаимосвязь клинико-лабораторных показателей**

3.1.20. Кардиология

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Напалков Дмитрий Александрович

доктор медицинских наук, профессор РАН

Золотухин Игорь Анатольевич

Официальные оппоненты:

Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, заведующий кафедрой

Шиманко Александр Ильич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии НОИ стоматологии имени А.И. Евдокимова, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» октября 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По последним данным, прирост распространённости фибрилляции предсердий (ФП) с 1990 года по 2019 г. составил 111% с 28,3 (95% ДИ 21.5-36.2) млн до 60 млн (95% ДИ 45.7-75.3) человек [Li X., Liu Z. et al., 2019]. Известно, что именно данное нарушение сердечного ритма чаще всего является причиной тромбоэмболических осложнений (ТЭО), таких как инсульт и инфаркт миокарда (ИМ). Это происходит из-за нарушения внутрисердечной гемодинамики и формирования тромбов в левом предсердии с последующим развитием системных эмболий [Benjamin E.J., Vlaha M.J. et al., 2017].

Нередко пациенты с ФП имеют ряд сопутствующих заболеваний, повышающих риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), в том числе и хронические заболевания вен нижних конечностей (ХЗВ). По данным эпидемиологических исследований распространённость ХЗВ среди населения достаточно высока (более 50% в развитых странах) и имеет тенденцию к росту [Davies A.H., 2019]. Кроме того, ФП и ХЗВ имеют ряд общих факторов риска, таких как возраст, повышенная масса тела, артериальная гипертензия (АГ), 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 (ССЗ), в том числе и ФП, возрастает с повышением класса ХЗВ [Prochaska J.H., Arnold N. et al., 2019]. Несмотря на имеющиеся патогенетические различия возникновения ТЭО при ФП и ХЗВ, доказана эффективность антикоагулянтной терапии в обеих клинических ситуациях [Селиверстов Е.И., Лобастов К.В. и соавт. 2023; Аракелян М.Г., Бокерия Л.А. и соавт., 2021].

Неоднократно изучалась возможная взаимосвязь между ФП и ВТЭО. Enga и соавт. в течение 16 лет наблюдали за 1604 пациентами с диагностированной ФП, у 614 из которых были выявлены. Риск ВТЭО значительно повышался в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза ФП и оставался повышенным в течение всего периода наблюдения. Риск возникновения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) был в 6 раз выше, чем риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), но он сохранялся и спустя 6 месяцев наблюдения за пациентами [Enga, K. F., Rye-Holmboe, I. et al., 2015].

Wang и соавт. также обнаружили увеличение риска ВТЭО у пациентов с ФП [Wang C.C., Lin C.L. et al., 2015]. Возможной причиной увеличения частоты ТГВ может быть усиление венозного застоя, а также прокоагулянтных свойств крови. Kahn S.R., Gustafsson C и Motoki H и соавт. продемонстрировали значительно более высокие уровни фибриногена в сыворотке крови, D-димера, фактора фон Виллебранда, фактора VIII, β -тромбоглобулина, фибринопептида А, фактора тромбоцитов 4 и комплекса тромбин-антитромбин III у пациентов с ФП, по сравнению

с пациентами с синусовым ритмом и отсутствием инсульта в анамнезе [Gustafsson C., Blombäck M. et al., 1990; Kahn S.R., Solymoss S. et al., 1997; Motoki H., Tomita T. et al., 2009]. Однако вышеописанные исследования имели серьёзные ограничения в виде отсутствия или неадекватного применения антикоагулянтной терапии.

Deshpande и соавт. оценили приверженность к лечению прямыми пероральными антикоагулянтами пациентов с ФП и обнаружили снижение частоты ВТЭО (в том числе ТГВ) у пациентов с высокой приверженностью не только в течение первых 6 месяцев, но и позже, в то время как риск больших кровотечений у них оставался достаточно низким [Deshpande C.G., Kogut S. et al., 2018].

По данным литературы, хронические заболевания вен, в том числе варикозная болезнь вен нижних конечностей и хроническая венозная недостаточность в несколько раз повышают риск развития ВТЭО [Heit J.A., Silverstein M.D. et al., 2000; Hamburg N.M. et al., 2021].

Таким образом, факторы, оказывающие влияние на развитие ВТЭО у пациентов с ФП, получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), требуют дальнейшего изучения, что является перспективным направлением для разработки индивидуализированного подхода к ведению пациентов с ХЗВ и ФП, получающих терапию ПОАК.

Степень разработанности темы исследования

При анализе имеющихся литературных данных было найдено 8 публикаций, изучающих риск развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые обнаружили повышенный риск развития тромботических осложнений у пациентов с ФП. Однако пациенты, включенные в исследование, не получали адекватной антикоагулянтной терапии. В то же время, проведенный поиск литературы по зарубежным и отечественным источникам не позволил обнаружить данные о взаимосвязи ХЗВ и риска развития тромботических осложнений у пациентов с ФП, принимающих ПОАК.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является изучение состояния венозного русла нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами.

Задачи исследования:

1. Провести метаанализ ранее проведенных исследований для изучения взаимосвязи между наличием фибрилляции предсердий и риском тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

2. Определить частоту развития венозных тромботических осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей и фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты

3. Оценить взаимосвязь клинического статуса вен нижних конечностей, определенного с помощью классификации хронических заболеваний вен СЕАР, и частоты возникновения венозных тромботических осложнений.

4. Выявить клинико-лабораторные предикторы возникновения венозных тромботических осложнений у больных с сочетанием хронических заболеваний вен нижних конечностей и фибрилляцией предсердий на фоне постоянной терапии прямыми оральными антикоагулянтами.

5. Установить особенности поражения венозного русла и возникновения венозных тромботических осложнений у женщин с фибрилляцией предсердий, получающих ПОАК.

6. Изучить частоту выявления и охарактеризовать происхождение отеков нижних конечностей у пациентов с ФП и ХЗВ.

Научная новизна

Впервые проведен метаанализ ранее проводимых исследований по взаимосвязи риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей и наличию фибрилляции предсердий.

Впервые проведено проспективное наблюдательное исследование в течение года с оценкой венозного статуса по классификации СЕАР у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приёма прямых оральными антикоагулянтов с оценкой частоты развития венозных тромботических осложнений (тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей) в данной группе пациентов.

Впервые выявлены дополнительные факторы риска развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП и ХЗВ, находящихся на терапии ПОАК, такие как уровень С-реактивного белка (СРБ), общего белка и тиреотропного гормона (ТТГ) в крови и активное курение.

Впервые проанализирована женская популяция, имеющая ФП и ХЗВ, принимающая ПОАК, проведена оценка венозного статуса по классификации СЕАР, выявлены дополнительные факторы риска развития венозных тромботических осложнений, такие как уровень индекса массы тела (ИМТ), СРБ, общего белка и ТТГ в крови и активное курение.

Впервые методом логистической регрессии построена прогностическая модель развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП и ХЗВ, находящихся на терапии ПОАК.

Впервые изучена частота встречаемости и этиологическая структура отеков нижних конечностей у пациентов с ФП и ХЗВ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Были выявлены факторы риска и ряд сопутствующих состояний, значимо повышающих риск развития ВТО у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей и пациентов с ФП на фоне приема ПОАК.

Впервые была проведена детальная оценка состояния венозного русла с использованием классификации хронических заболеваний вен CEAP у пациентов с ФП, в том числе в женской популяции, что позволило выделить группы риска по повышенному риску развития ВТО на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

Построенная методом логистической регрессии прогностическая модель развития ВТО у пациентов с ФП и ХЗВ, находящихся на терапии ПОАК, способствует выделению пациентов с высоким риском развития данных осложнений и развитию индивидуализированного подхода ведения пациентов с ХЗВ и ФП, находящихся на терапии ПОАК.

Методология и методы исследования

Проведен метаанализ 3 крупных когортных исследований, в который было включено 102 192 пациента, послуживший ретроспективной частью работы. Проведено собственное проспективное когортное сравнительное нерандомизированное исследование двух групп пациентов: основная группа (ФП+ХЗВ C2-C6 по классификации CEAP – 48 пациентов) и группа сравнения (ФП+ХЗВ C0-C1 по классификации CEAP или ФП без ХЗВ – 40 пациентов) с использованием методов теоретического анализа данных, сбора информации, проведения сравнения и статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота тромботических осложнений у пациентов с хорошей приверженностью к терапии ПОАК с ХЗВ и ФП невелика и не превышает 5%.
2. Наличие хронического заболевания вен классов C3-C6 по CEAP, в частности, с венозным отеком, ассоциировано с повышенным риском развития венозного тромбоза у пациентов с ФП, несмотря на постоянный прием прямых оральных антикоагулянтов.
3. Повышение риска венозных тромботических осложнений у пациентов с ХЗВ и ФП, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию ПОАК, связано с активным курением, уровнем общего белка в крови $<67,1$ г/л, уровнем ТТГ $> 4,1$ мкЕд/л и уровнем СРБ $> 3,97$ мг/л. У женщин дополнительным фактором риска венозных тромботических событий является повышенный индекс массы тела.
4. Отеки нижних конечностей у пациентов с сочетанием ФП и ХЗВ в большинстве случаев носят не венозный характер, в том числе и у больных с варикозным расширением вен (C2 по CEAP).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностям: 3.1.20. Кардиология, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия. Результаты проведенного исследования

соответствуют области исследования специальности, конкретно — 12, 13, 14, 15 пунктам паспорта кардиологии и 1,3,4,5,6 пункту паспорта сердечно-сосудистой хирургии.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты, полученные в исследовании, являются достоверными, получены с использованием достаточной выборки пациентов с применением современных статистических методов. Также диссертационная работа прошла проверку первичной документации (копии выписок из историй болезней, журнал учета больных, база данных, протоколы лабораторных и инструментальных исследований). Апробация диссертации состоялась 12 ноября 2024 г. на научно-методическом заседании кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автор самостоятельно представляла результаты исследования в виде научных публикаций и выступлении на 8-ом ФАКТе (Форум АнтиТромботической Терапии) (Москва, 2023 год).

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в выборе темы кандидатской диссертации, участвовала в определении целей и задач, разработке дизайна исследования. Автор проводила отбор исследований для включения их в метаанализ с использованием шкалы the Newcastle-Ottawa Quality Assessment scale for observational studies, проводила их статистическую обработку с использованием программы RevMan 5.0.

В проспективной части исследования автор осуществляла первичную клиническую оценку состояния венозного русла по шкале CEAP с определением пациента в группу исследования. Также автором оценивался риск ТЭО и кровотечений согласно шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED с дальнейшим подбором и коррекцией антикоагулянтной и сопутствующей терапии. После проведения УЗАС вен нижних конечностей при выявлении венозных тромботических осложнений при необходимости автор корректировала ранее назначенную терапию. В дальнейшем автор самостоятельно производила заполнение базы данных и проводила статистическую обработку данных с формированием текста диссертации, содержащего таблицы, схемы и графическое представление данных. Автор опубликовала полученные результаты в научных журналах и доложила их на отечественной конференции, посвященной антикоагулянтной терапии.

Публикации по теме диссертации

Автором опубликовано 8 научных работ по результатам исследования: 3 статьи в международных базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed), из них 1 систематический обзор и метаанализ и 5 иных научных публикаций

Структура и объем диссертации

Диссертация содержит 106 страниц, 25 таблиц и 30 рисунков. Список литературы состоит из 104 источников: 12 отечественных и 92 иностранных.

В диссертации выделяются следующие главы: введение, обзора литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение полученных результатов, выводы исследования, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского на клинической базе УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В ретроспективную часть исследования были включены 3 крупных когортных исследования с общей численностью 102 192 пациентов (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Дизайн исследования	Исследуемая группа/контрольная группа	Количество пациентов (с ФП / без ФП)	Возраст, в годах
ENGA K. F., 2015	Проспективное когортное исследование	Пациенты с ФП/без ФП	29968(1604/28364)	25-97
Wang C.-C., 2015	Ретроспективное когортное исследование	Пациенты с ФП/без ФП	57095(11458/45637)	20-75 и старше
LUTSEY P. L., 2018	Проспективное когортное исследование	Пациенты с ФП/без ФП	15129(2048/13081)	45-64
Примечание: ФП – фибрилляция предсердий				

Метаанализ проводился согласно принципам, изложенным в «The Guidelines of the Cochrane Collaboration and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement». Методологическая оценка включенных исследований проводилась с использованием шкалы the Newcastle-Ottawa Quality Assessment scale for observational studies.

Исходы ВТЭО, в том числе ТГВ и ТЭЛА, оценивались с использованием оценки IRR методом обратной дисперсии с помощью модели случайных эффектов с 95% ДИ. Для определения статистической гетерогенности исследований был использован Q-тест на основе χ^2 , а также при помощи статистического индекса I². Значимой неоднородностью считались показатели $P < 0,10$ and $I^2 > 50\%$. Статистический анализ проводился с использованием RevMan 5,0 (The Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания).

Критериями включения в проспективную часть исследования были: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст пациентов от 50 лет и старше, наличие ФП (12-канальная ЭКГ в течение 30 секунд непрерывной записи или суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ), основание для назначения прямых оральных антикоагулянтов (баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc для женщин ≥ 2 , и для мужчин ≥ 1)

Критериями не включения были: возраст моложе 50 лет, митральный стеноз средней/тяжелой степени, протезирование клапанов сердца механическими протезами, травмы (перелом шейки бедра/нижней конечности, множественная и сочетанная травма, травма спинного мозга) в течение последнего месяца, большие операции в анамнезе в течение последних 4 недель, длительная иммобилизация более 3 суток на момент включения пациента в исследование, перенесенный инсульт с параличом/парезом в течение последнего месяца, аутоиммунные заболевания, подтвержденные тромбофилии, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, хронические заболевания легких тяжелого течения (с дыхательной недостаточностью II-III степени), острые инфекционные заболевания на момент включения в исследования, терминальная почечная недостаточность и гемодиализ, миелопролиферативные заболевания, сопутствующая антиагрегантная терапия по любому показанию (например, пациенты с перенесенным ОКС/ЧКВ в течение последнего года), цирроз печени (класс B и C по Чайлд-Пью).

Критерии исключения пациентов были следующие: отказ от участия в исследовании, несоблюдение протокола исследования, отмена прямого орального антикоагулянта по любой причине.

Пациенты, соответствующие критериям включения, были разделены на 2 группы:

1. Основная группа (ФП+ХЗВ C2-C6 по классификации SEAP).
2. Группа сравнения (ФП+ХЗВ C0-C1 по классификации SEAP или ФП без ХЗВ).

Решение о разделении пациентов на вышеуказанные группы было принято в связи с тем, что согласно обзору литературы, ХЗВ классов C0-C1 не повышает риск развития венозного тромбоза. Всем пациентам был определен риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и риск кровотечений по шкале HAS-BLED, оценена функция почек (креатинин сыворотки крови, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPi и

клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта), а также подобрана оптимальная антикоагулянтная терапия пероральными антикоагулянтами (дабигатран 150/110 мг 2 раза в день, апиксабан 5/2,5 мг 2 раза в день, ривароксабан 20/15 мг 1 раз в день).

Всем пациентам вне зависимости от группы наблюдения однократно проводилось УЗАС вен нижних конечностей врачом-экспертом флебологом с использованием портативного аппарата Vinno 8 с датчиками частотой от 2 до 23 МГц вертикальном и горизонтальном положении пациентов, с детальной оценкой венозного русла и последующей формулировкой диагноза согласно классификации CEAP. Также оценивали наличие или отсутствие субъективной венозной симптоматики (отеки, ночные судороги, жжение, зуд, парестезии).

Для стратификации пациентов по хроническим заболеваниям вен применяли **CEAP**-международную классификацию хронических заболеваний вен, включающую комплексную оценку венозного статуса:

C (Clinical) - клинические проявления;

E (Etiologic) – этиология;

A (Anatomic) - распространенность анатомического поражения венозной системы;

P (Pathophysiologic) – тип нарушения венозного оттока.

Хронические заболевания вен по классификации CEAP делят на 7 клинических классов от C0 до C6 по объективным признакам состояния венозного русла.

C0 – нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ;

C1 – телеангиэктазии или ретикулярные варикозные вены (диаметр менее 3 мм);

C2 – варикозно- измененные подкожные вены (диаметр более 3 мм);

C3 – отек;

C4 – трофические изменения кожи и подкожных тканей;

a – гиперпигментация и/или венозная экзема;

b – липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи;

C5 – зажившая венозная язва;

C6 – открытая венозная язва.

Формы ХЗВ делятся по этиологическому фактору:

Ec – врожденное заболевание;

Ep – первичное заболевание;

Es – вторичное заболевание;

En – не удается установить этиологический фактор.

Анатомический раздел позволяет указать в какой части венозной системы имеются патологические изменения:

As – поверхностные вены;

Ap – перфорантные вены;

Ad – глубокие вены;

An – не удастся выявить изменения в венозной системе.

Патофизиологический раздел описывает характер нарушения венозной гемодинамики:

Pr – рефлюкс;

Po – окклюзия;

Pr,o – сочетание рефлюкса и окклюзии;

Pn – не удастся выявить изменения в венозной системе.

Далее за пациентами было установлено клиническое наблюдение в течение 12 месяцев с повторными визитами или связью по телефону 1 раз в 3-6 месяцев для выяснения информации о приверженности к антикоагулянтной терапии, состоявшихся тромбоэмболических и геморрагических осложнениях, оценкой уровня гемоглобина, тромбоцитов в общем анализе крови, клиренса креатинина (по формуле Кокрофта-Голта), расчетной СКФ (формула СКД – EPI), общего анализа мочи, анализа кала на скрытую кровь.

Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Также было получено разрешение локального этического комитета Сеченовского университета на проведение исследования (протокол № 31-20 заседания от 11.11.2020).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Примечание: ФП – фибрилляция предсердий; ХЗВ – хронические заболевания вен; ТЭО – тромбоэмболические осложнения; КК – клиренс креатинина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации УЗДГ – ультразвуковая доплерография

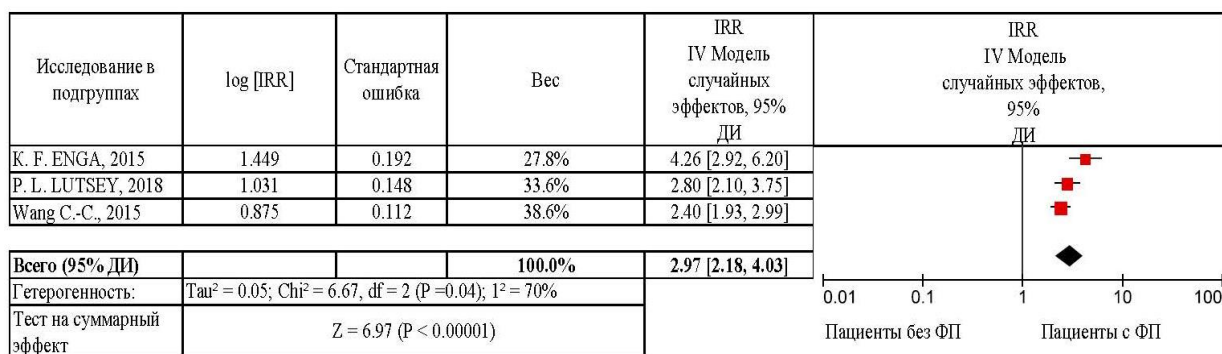
Рисунок 1 – Дизайн исследования

Данные по пациентам, принявших участие в исследовании, вводили в программу MS Excel 2016 года. 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 χ^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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий: метаанализ

Была выявлена статистически значимая ассоциация между ФП и риском развитием ТГВ (ОР 2.97 95% ДИ 2.18-4.03, $I^2 = 70\%$; рисунок 2): у 198 пациентов ($n = 15\ 110$) за время наблюдения (1.3%) был выявлен ТГВ, в то время как в контрольной группе пациентов без ФП ($n = 87\ 082$) данное осложнение развилось у 1035 (1,2%). Необходимо отметить, что данный метаанализ имеет ряд ограничений, так как большей части пациентов назначались варфарин, а антиагреганты или антитромботическая терапия вовсе не проводилась. Также свой вклад вносила гетерогенность изучаемой популяции (большой разброс пациентов по возрасту, сопутствующей патологии), что не позволяло учитывать наличие бессимптомных ВТЭО.



Примечание: ФП – фибрилляция предсердий

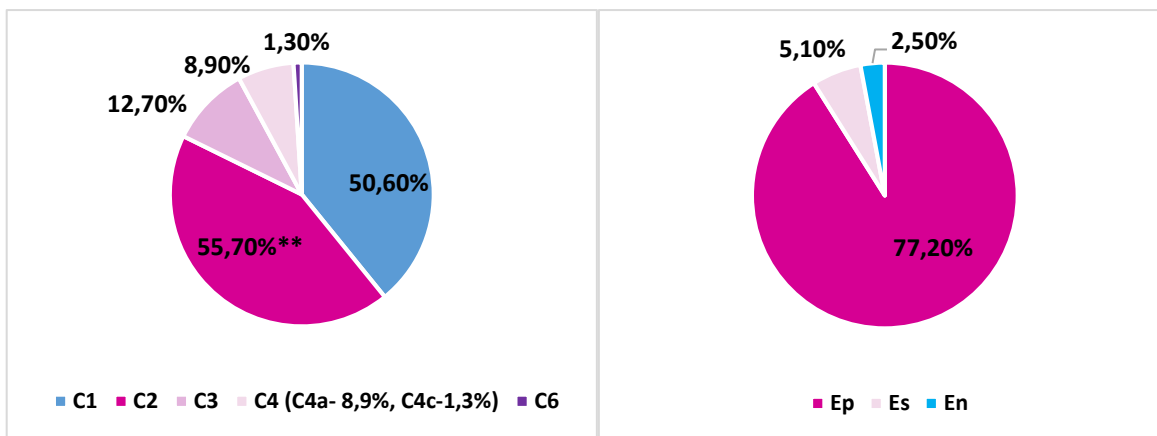
Рисунок 2 – График сравнения риска ТГВ у пациентов с ФП и без ФП [Соколова А.А., Кудрявцева А.А. и соавт., 2022]

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов в проспективном исследовании

В исследовании приняли участие 88 человек в возрасте от 52 лет до 88 лет, средний возраст пациентов составил 70 лет [68;72]. Всего было включено 33 мужчины (37,5%) и 55 женщин (62,5%). Срок наблюдения за пациентами составил 1 год.

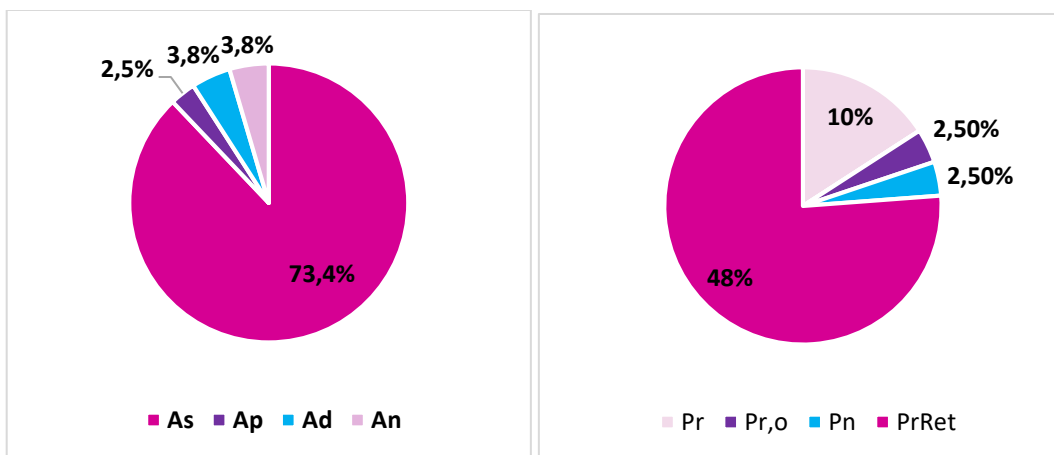
72,9% пациентов имели повышенную массу тела или ожирение. Среди исследуемых превалировала пароксизмальная форма ФП. Из сопутствующих заболеваний чаще всего встречалась артериальная гипертензия (92%), хроническая болезнь почек (ХБП) (48,9%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (46,6%) и заболевания периферических артерий (45,5%). Пациенты с ХСН чаще всего имели сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка – в 39,8% случаев от общего числа пациентов с диагнозом ХСН. Почечную функцию оценивали с помощью формул СКД-ЕРІ для определения наличия и тяжести ХБП и Кокрофта-Голта для подбора дозы ПОАК. Почти у половины пациентов была выявлена 3-я стадия ХБП (43 человека), однако при этом клиренс креатинина (КК) менее 50 мл/мин имели всего 19 человек, что наглядно демонстрирует важность правильной оценки функции почек у пациентов с ФП и избегания необоснованного снижения дозы ПОАК.

При оценке венозного статуса у 79 (89,8%) пациентов из 88 были выявлены хронические заболевания вен (ХЗВ). Пациенты были разделены на 2 группы: основную группу (с клинически выраженной венозной патологией нижних конечностей по шкале CEAP C2-C3) - 48 пациентов (54,5%) и группу сравнения (без ХЗВ или с легкой степенью поражения венозного русла C0-C1) - 40 пациентов (45,5%).



Примечание: C0 – нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ; C1 – телеангиэктазии или ретикулярные варикозные вены (диаметр менее 3 мм); C2 – варикозно- измененные подкожные вены (диаметр более 3 мм); C3 – отек; C4 – трофические изменения кожи и подкожных тканей: а – гиперпигментация и/или венозная экзема; b – липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи; C5 – зажившая венозная язва; C6 – открытая венозная язва; Ep – первичное заболевание; Es – вторичное заболевание; En – не удастся установить этиологический фактор. **У 29 пациентов ретикулярный варикоз и телеангиэктазии носили изолированный характер, эти больные были включены в группу контроля; у 11 пациентов ретикулярный варикоз и телеангиэктазии были не единственным объективным признаком ХЗВ, как правило, у больных выявляли варикозное расширение вен, в связи с чем их включили в основную группу

Рисунок 3 – Клинические проявления и этиология происхождения ХЗВ по шкале CEAP



Примечание: As – поверхностные вены; Ap – перфорантные вены; Ad – глубокие вены; An – не удастся выявить изменения в венозной системе; Pr – рефлюкс; Po – окклюзия; Pr,o – сочетание рефлюкса и окклюзии; Pn – не удастся выявить изменения в венозной системе

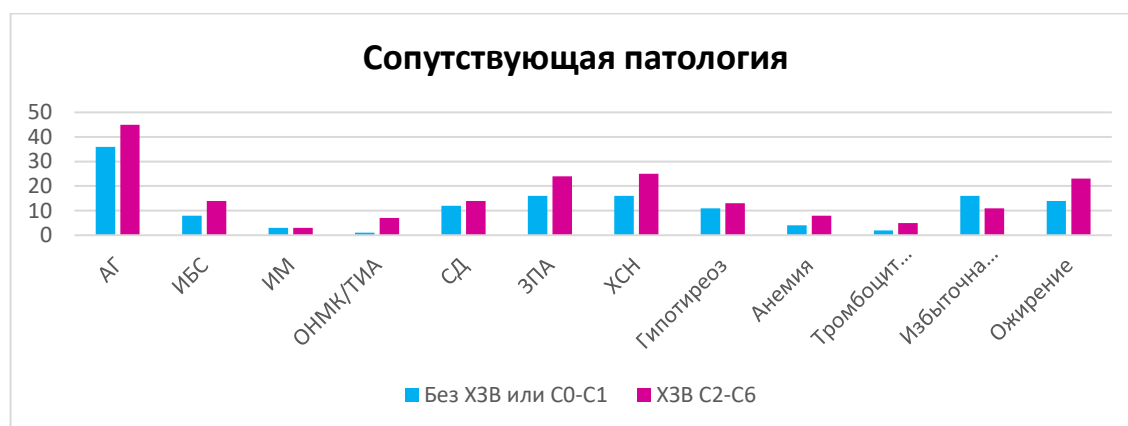
Рисунок 4 – Распространённость поражения венозной системы и тип нарушения венозного оттока по шкале CEAP

В группе сравнения большинство пациентов имели телеангиэктазии или ретикулярный варикоз (50,6%), а в исследуемой группе - варикозное расширение вен (55,7%). Хронические заболевания вен нижних конечностей были первичными по этиологии (77,2%) и, в основном, затрагивали поверхностные вены (73,4%). По характеру нарушения венозного оттока чаще всего пациенты имели рефлюкс без обструкции (Рисунки 3 и 4).

Из прямых оральных антикоагулянтов пациенты принимали полные дозы ривароксабана (44,3%), дабигатрана (29,5%) и апиксабана (23,9%). Более 80% пациентов принимали ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновых системы и статины, на втором месте по распространённости была терапия бета-адреноблокаторами и диуретиками.

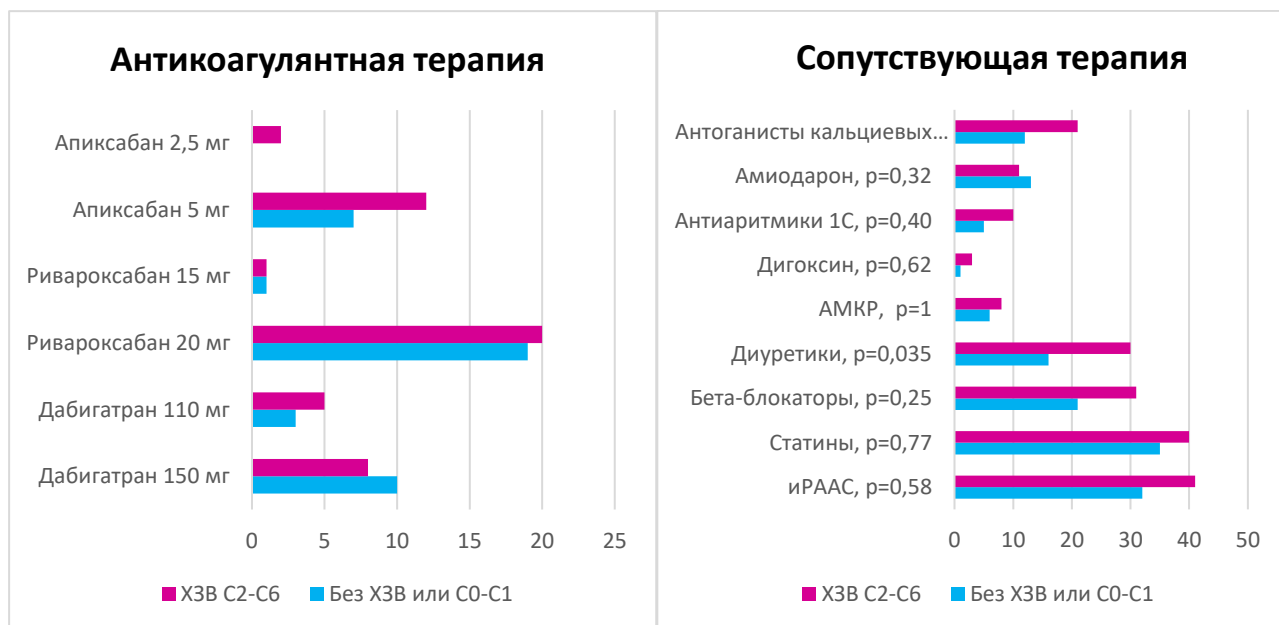
Клинические характеристики пациентов в основной группе и группе сравнения

Пациенты в основной группе и группе сравнения не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, статусу курения, ИМТ, баллам по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, функциональному состоянию почек (скорость клубочковой фильтрации и КК), уровню гликемии и общего белка, ТТГ, СРБ, показателям липидного спектра. Пациенты в основной группе статистически значимо чаще имели постоянную форму фибрилляции предсердий (29,2%, (p=0,014, ОШ 5,1, 95% ДИ 1,3–19,2, V=0,273) и более высокий показатель протромбинового индекса (p=0,017). Пациенты в двух группах также статистически не различались по коморбидной патологии. В сопутствующей терапии следует отметить статистически более частое применение диуретиков в основной группе у пациентов с более тяжелым поражением венозного русла (C2-C6) – 62,5% (p=0,035, ОШ 2,5, 95% ДИ 1,1–5,9, V=0,224), что может быть связано с проявлением отечного синдрома и другими заболеваниями (ХСН, гипотиреоз, ХБП). Пациенты основной группы и группы сравнения не имели статистически значимых различий по анамнезу оперативных вмешательств на венах нижних конечностей и ТЭО, а также по опыту использования компрессионного трикотажа. Симптомы субъективной венозной симптоматики и отеки нижних конечностей статистически чаще беспокоили пациентов в основной группе (52,1%; p <0,001 и 62,5%; p <0,001 соответственно). Вышеуказанные данные наглядно продемонстрированы на рисунках 5 и 6.



Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИМ – инфаркт миокарда, ЗПА – заболевания периферических артерий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Рисунок 5 – Сопутствующая патология среди пациентов основной группы и группы сравнения, p > 0,05



Примечание: иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Рисунок 6 – Антикоагулянтная и сопутствующая терапия среди пациентов основной группы и группы сравнения, $p > 0,05$

Клинико-лабораторные характеристики пациентов с отеками нижних конечностей

Отеки нижних конечностей имели 40 пациентов из 88, что составило 45,5% от их общего числа. Отеки нижних конечностей венозной этиологии (С3) были выявлены в 12,28% случаев ($n=10$).

Пациенты с отеками нижних конечностей венозной и невенной этиологии (ХСН, гипотиреоз, лимфостаз, ХБП, хроническая венозная недостаточность (ХВН) не имели статистически значимых различий по полу, курению, хроническим заболеваниям (АГ, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭО в анамнезе). В то же время, пациенты с отеками нижних конечностей (н/к) были значимо старше ($p=0,033$) и имели более высокий ИМТ ($p=0,030$). Логичным оказалось и то, что пациенты с отеками н/к чаще имели ХСН ($p < 0,001$, ОШ 5,0, 95% ДИ 2,0–12,5) и гипотиреоз ($p=0,014$, ОШ 3,4, 95% ДИ 1,3–9,2) в анамнезе. Постоянная форма ФП статистически значимо повышала шансы развития отеков н/к ($p < 0,001$, ОШ 8,1, 95% ДИ 2,1–30,8) по сравнению с пароксизмальной формой ФП ($p=0,001$, ОШ 0,19, 95% ДИ 0,7–0,6). Пациенты, имеющие периферические отеки ног, статистически значимо чаще принимали бета-адреноблокаторы ($p < 0,02$, ОШ 2,9, 95% ДИ 1,2–7,0), но не блокаторы кальциевых каналов. Вполне очевидным оказалось то, что пациенты с отеками н/к чаще получали диуретическую терапию ($p < 0,001$, ОШ 6,0, 95% ДИ 2,4–15,3), в том числе антагонистами минералокортикоидных рецепторов ($p = 0,009$, ОШ 5,7, 95% ДИ 1,5–22,2). Пациенты,

принимавшие дигоксин (4 человека), значительно чаще имели отеки н/к ($p=0,039$), что, скорее всего, было связано с клиническими особенностями данных пациентов (тахисистолическая форма ФП на максимальной дозе бета-адреноблокаторов).

Пациенты с отеками н/к имели статистически значимо более высокий уровень креатинина ($p=0,02$) и более низкие показатели скорости клубочковой фильтрации и КК, которые, однако, не достигли статистической значимости. Также у пациентов с отеками н/к наблюдалось значимое повышение уровней глюкозы крови ($p=0,033$) и ТТГ ($p=0,049$).

Пациенты с ХВН значительно чаще имели отеки н/к венозной и невенозной этиологии в 91,6% случаев ($P=0,001$, ОШ 18, 95% ДИ 2,2–145,4, $V=0,369$), как и пациенты с варикозной болезнью вен н/к – 59,1% случаев ($p=0,01$, ОШ 3, 95% ДИ 1,3–7,4, $V=0,274$). Важно отметить, что отеки н/к венозной и невенозной этиологии закономерно встречались у пациентов при наличии ХВН, так как пациенты имели отеки венозной этиологии и чаще страдали ХСН, ХБП и гипотиреозом, в то время как при варикозной болезни вен н/к это оказалось случайной находкой в ходе проведения нашего исследования. По-видимому, именно отеки н/к при варикозной болезни чаще связаны с другими причинами и не должны рассматриваться как проявление исключительно венозного происхождения (Рисунок 7).

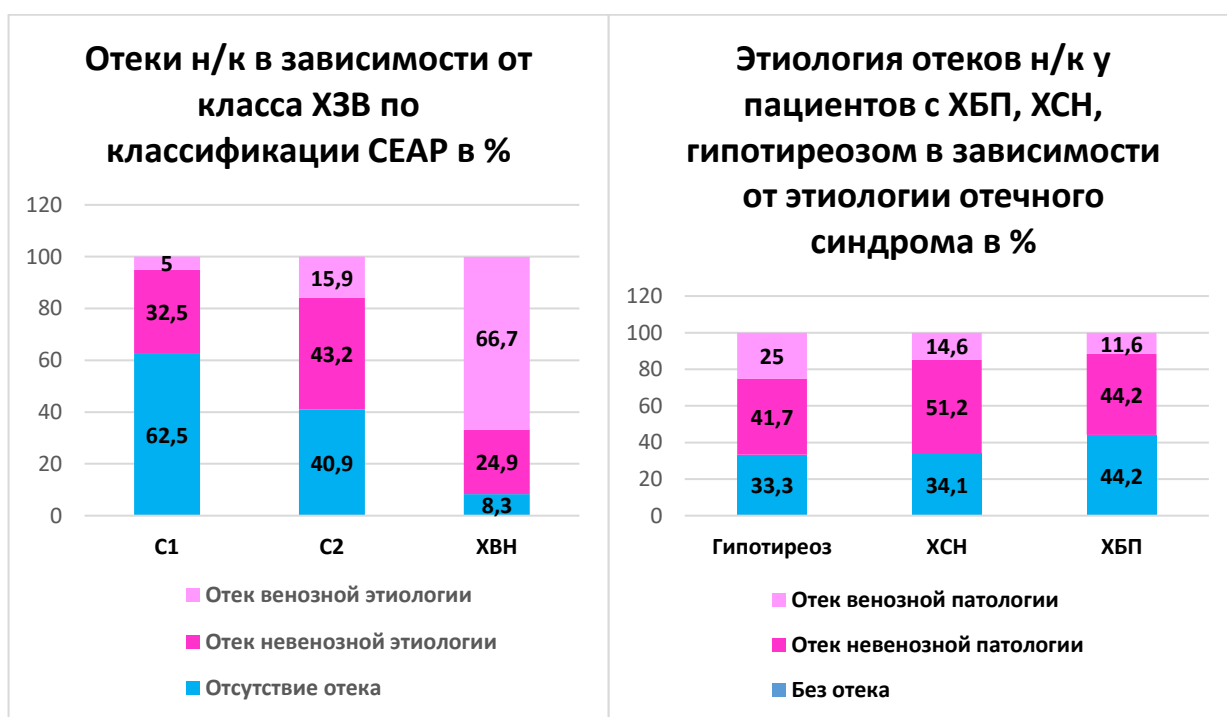


Рисунок 7 – Отеки нижних конечностей в зависимости от класса ХЗВ по классификации CEAP и их этиология

Большую часть случаев отеков н/к у пациентов с сопутствующими ХБП, субклиническим/клиническим гипотиреозом, ХСН составляли отеки невенозной этиологии. Отеки, вызванные различными механизмами, значительно чаще встречали у пациентов с

гипотиреозом – 41,7% ($p=0,014$, ОШ 3,3, 95% ДИ 1,2–9,0, $V=0,261$) и у пациентов с ХСН – 51,2% ($p < 0,01$, ОШ 5, 95% ДИ 2,0–12,5, $V=0,383$), в то время как отеки венозной этиологии в 25% случаев сочетались именно с гипотиреозом ($p=0,022$, ОШ 5 95% ДИ 1,3–19,7, $V=0,263$).

Общая структура венозных тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема пероральных антикоагулянтов

Среди 88 пациентов с ФП, получавших ПОАК, при выполнении первичного УЗАС вен нижних конечностей экспертом-флебологом был зафиксирован всего один случай развившегося ТГВ (1,1%). На фоне проспективного годовичного наблюдения за 86 пациентами в дальнейшем было выявлено 3 эпизода тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей (ТФПВ) (3,4%).

За период наблюдения у 86 пациентов произошло 14 геморрагических событий (16%), из которых в 8 случаях (9,3%) развились малые кровотечения, в 4 (4,7%) - клинически значимые и в 2 (2,3%) – большие кровотечения. Большие кровотечения были представлены 1 случаем внутрисуставного кровоизлияния и снижением гемоглобина более чем на 30 г/л с кровоизлиянием в конъюнктиву.

Пациенты с венозными тромботическими осложнениями (ВТО) имели тенденцию к более высокому ИМТ, учитывая приближение к критическому уровню значимости различий ($p=0,05$).

Также была проанализирована взаимосвязь между числом баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и развитием ВТО у пациентов. При этом статистически значимых корреляций выявлено не было. Количество баллов по шкале HAS-BLED, пол, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, уровень ФВ, класс СЕАР также не имели статистической значимости при состоявшихся кровотечениях.

Не было найдено статистически значимых различий между развитием ВТО, геморрагических осложнений и функциональным состоянием почек.

Клиническая характеристика пациентов с венозными тромботическими осложнениями

Всего за период годовичного наблюдения у пациентов с ФП, получающих ПОАК, было зафиксировано 4 венозных тромботических осложнения (ТГВ и ТФПВ нижних конечностей), что составило 4,5% от общего числа пациентов. Статистически значимых различий по полу и ИМТ у пациентов с венозным тромбозом и без не было. Главным фактором риска развития ВТО стало активное курение ($p=0,002$, ОШ 47,7, 95% ДИ 4,1–542,2), при этом теснота связи, оцененная с помощью теста Крамера, была относительно сильной ($V=0,5$). Терапия и наличие сопутствующих заболеваний также не оказывали влияния на развитие ВТО. Пациенты с ВТО не носили компрессионный трикотаж, не имели в анамнезе ТЭО или операций на венах нижних

конечностей. 2 события произошли на фоне приема полной дозы апиксабана (по одному случаю тромбоза поверхностных вен нижних конечностей и ТГВ) и 2 – на полной дозе приема ривароксабана (ТФПВ нижних конечностей). Все пациенты с ВТО имели более тяжелое поражение венозного русла и были из основной группы С2-С6, однако данное различие с контрольной группой было статистически незначимо. 3 из 4 пациентов с ВТО значимо чаще имели венозный отек н/к и относились к С3 классу по СЕАР ($p=0,004$, ОШ 33, 95% ДИ 3,0–360,8), с относительно сильной связью по Крамеру ($V=0,438$), а также имели ХВН (С3-С6) ($p=0,007$, ОШ 25, 95% ДИ 2,3-266,4), связь по Крамеру была средняя ($V=0,390$).

Повышенный риск развития ВТО ассоциировался с более низким уровнем белка в крови ($p=0,035$), а также высоким уровнем ТТГ ($p=0,01$) и повышенным уровнем СРБ ($p=0,023$). Важно отметить, что все пациенты с ВТО испытывали субъективную венозную симптоматику ($p=0,013$).

Клиническая характеристика женщин с развитием венозных тромботических осложнений

Женщины составили большую часть пациентов (56 из 88 пациентов), принявших участие в исследовании. При анализе факторов, влияющих на венозные тромботические осложнения в данной подгруппе пациентов, были получены следующие данные.

Женщины, у которых развились ВТО, статистически значимо чаще курили ($p=0,006$, ОШ 102, 95% ДИ 4,5-2289,5; теснота связи по Крамеру сильная - 0,647), имели более высокий ИМТ ($p=0,037$), а также повышенный уровень СРБ ($p=0,041$). У женщин с ВТО также был статистически выше уровень ТТГ ($p=0,008$), чем у пациенток без событий. Возраст, ФВ, баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc, сопутствующая терапия, ношение компрессионного трикотажа, наличие ВТЭО или операции на венах нижних конечностей в анамнезе не оказывали статистически значимого влияния на развитие ВТО. Однако наличие гипотиреоза статистически значимо повышали риск развития ВТО ($p=0,041$) среди женщин с ФП, принимающих ПОАК. Все женщины с ВТО имели тяжесть в ногах ($p=0,048$). Статистически значимо все имели С3 класс по шкале СЕАР - проявления венозного отека ($p=0,001$) и проявления венозной недостаточности (С3-С6) ($p=0,002$).

Прогностическая модель развития тромботических осложнений у пациентов исследуемой группы

С помощью метода логистической бинарной регрессии нами была разработана прогностическая модель развития ВТО у пациентов с ФП, получающих ПОАК у пациентов с поражением венозного русла С2-С6 (основная группа).

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 6,37 * X_{\text{кур}} + 0,54 X_{\text{ТТГ}} + 0,35 X_{\text{ИМТ}} - 19,22$$

где P - вероятность развития ВТО в %, $X_{\text{КУР}}$ – влияние фактора курения (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{ТТГ}}$ – уровень ТТГ, $X_{\text{ИМТ}}$ – индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Полученная логистическая регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, в модели учтено 73,2% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития ВТО у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК в исследуемой группе.

Исходя из полученных значений коэффициентов регрессии отметили прямую связь таких факторов как активное курение, значение ИМТ и уровень ТТГ с вероятностью развития ВТО у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК с выраженным поражением венозного русла (С2-С6). В таблице 2 представлены основные характеристики каждого из предикторов.

Таблица 2 – Характеристики, вошедших в прогностическую модель развития ВТО у пациентов с ФП, получающих ПОАК у пациентов с поражением венозного русла С2-С6.

Предиктор	Характеристики	
	ОШ; 95% ДИ (при увеличении предиктора на 1)	p
Курение	586,01; 1,35-253811,02	<0,04
ТТГ	1,72; 0,97-3,05	<0,063
ИМТ	1,41; 0,96-2,08	0,081

При проведении ROC-анализа площадь под кривой (рисунок 8) составила $0,98 \pm 0,02$ с 95% ДИ: 0,95–1. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$). Пороговое значение функции P в точке cut-off составило 0,4. При значении P , равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск возникновения ВТО среди пациентов. Чувствительность и специфичность составили 75% (3 верных прогноза из 4 у пациентов с тромботическими осложнениями) и 97,8% (1 верный прогноз из 45 пациентов, не имеющих ВТО), соответственно.

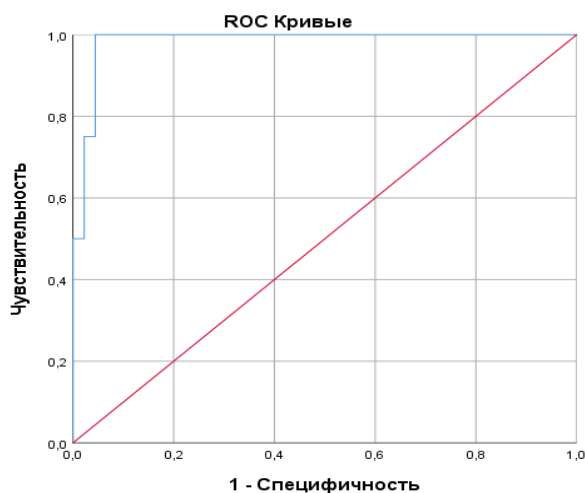


Рисунок 8 – ROC-кривая для логистической регрессионной модели развития тромботических осложнений у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК в основной группе в зависимости от клинико-демографических характеристик

ВЫВОДЫ

1. Фибрилляция предсердий (ФП) ассоциирована с увеличением риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей (IRR 2.97 95% ДИ 2.18-4.03, I² = 70%).
2. Пациенты с ФП и хроническими заболеваниями вен (ХЗВ), принимающие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), имеют низкую частоту развития венозных тромботических осложнений – 4,5% и более высокую частоту развития геморрагических событий – 16%.
3. Венозные тромботические события значительно чаще возникают у пациентов с хронической венозной недостаточностью (классы С3-С6 по СЕАР; $p=0,007$, ОШ 25, 95% ДИ 2,3-266,4), в частности при наличии венозного отека нижних конечностей (С3) ($p=0,004$, ОШ 33, 95% ДИ 3,0–360,8).
4. Курение служит независимым фактором риска развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП и ХЗВ, принимающих ПОАК, и повышает шанс их развития в 47,7 раз (95% ДИ 4,1–542,2), ($p=0,002$). Уровень общего белка в крови менее 67,1 г/л ($p=0,035$), уровень ТТГ более 4,1 мкЕд/л ($p=0,01$) и уровень СРБ более 3,97 мг/л. ($p=0,023$) ассоциируются с повышенным риском венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП и наличием ХЗВ на фоне терапии ПОАК.
5. У женщин с ФП и ХЗВ на фоне приема ПОАК риск развития венозных тромботических осложнений повышается при активном курении ($p=0,006$, ОШ 102, 95% ДИ 4,5-2289,5), более высоком ИМТ ($p=0,037$), повышенных уровнях СРБ (0,041) и ТТГ ($p=0,008$), наличии гипотиреоза ($p=0,041$).

6. Отеки нижних конечностей у пациентов с ФП и ХЗВ развиваются в половине случаев, при этом чаще имеют не венозное происхождение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с фибрилляцией предсердий, находящимся на терапии ПОАК, целесообразно рекомендовать консультацию и обследование у специалиста-флеболога для уточнения тяжести поражения венозного русла, исключения «немного» ТГВ, а также для выяснения причины отеочного синдрома нижних конечностей с целью предотвращения необоснованного назначения диуретиков.
2. Проведение рутинного УЗИ-контроля при отсутствии субъективной симптоматики венозного тромбоза на фоне терапии ПОАК у пациентов с ФП не рекомендуется.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом / И. С. Даабуль, С. Ю. Королева, **А. А. Кудрявцева**, А. А. Соколова, Д. А. Напалков, В. В. Фомин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, – 2018. – Т. 14. – №. 3. – С. 350-355. (RSCI, Web of Science, Scopus)
2. Риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: систематический обзор и мета-анализ / А. А. Соколова, **А. А. Кудрявцева**, Н. В. Костикова, М. П. Заикина, З. А. Гебекова, Д. А. Напалков, И. А. Золотухин // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2022. – Т. 18. – №. 3. – С. 236-241. (RSCI, Web of Science, Scopus)
3. Возможности оценки системы гемостаза при фибрилляции предсердий и тромбозе ушка левого предсердия / З. А. Гебекова, И. И. Иванов, **А.А. Кудрявцева**, Е. В. Колпачкова, А.А. Соколова, В.П. Седов, Д.А. Напалков // Атеротромбоз. – 2022. – Т. 12. – №. 2. – С. 100-109.
4. Рецидивирующие кровотечения на фоне стандартной антикоагулянтной терапии у коморбидной пациентки с фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение / **А. А. Кудрявцева**, Е. В. Колпачкова, З. А. Гебекова, Т.А. Садулаева, А. А. Соколова, Д. А. Напалков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19. – №. 3. – С. 248-253. (RSCI, Web of Science, Scopus)
5. Венозные тромбоэмболические осложнения у женщин с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей, получающих прямые оральные антикоагулянты по поводу фибрилляции предсердий / **А. А. Кудрявцева**, А. Д. Ага, Д.А. Напалков, И. А. Золотухин, А. А. Соколова // **Флебология.** – 2024. – Т. 18. – №. 2. – С. 106-114. (RSCI, Scopus)
6. Нефропротективная и антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: данные реальной клинической практики / А. И. Листратов, И. И. Иванов, Н. К. Зискина, В. В. Ефименко, А. В. Жаваронкова, Е. С. Милякова, **А. А. Кудрявцева**,

Д. А. Напалков, А. А. Соколова // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2024. – Т. 20. – №. 4. – С. 401-408. (RSCI, Web of Science, Scopus)

7. Тактика ведения коморбидных пациентов с хронической болезнью почек при ухудшении почечной функции. Клинический случай / А. И. Листратов, **А. А. Кудрявцева**, А. А. Соколова, Д. А. Напалков // *Российский кардиологический журнал.* – 2024. – Т. 29. – №. 3S. – С. 5790. (BAK, RSCI, Scopus)

8. The impact of ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5 gene polymorphisms on apixaban trough concentration and bleeding risk in patients with atrial fibrillation / A. I. Skripka, P. M. Krupenin, O. N. Kozhanova, **A. A. Kudryavtseva**, L. V. Fedina, K. A. Akmalova, P. O. Bochkov, A. A. Sokolova, D. A. Napalkov, D. A. Sychev // *Drug Metabolism and Personalized Therapy.* – 2024. – Т. 39. – №. 2. – С. 89-97. (Scopus, PubMed)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СКД-ЕРІ – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

СЕАР – клинико-этиологическая-анатомо-физиологическая классификация хронических заболеваний вен нижних конечностей

АГ – артериальная гипертензия

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

ВТО – венозные тромботические осложнения

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ДИ – доверительный интервал

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КК – клиренс креатинина

Н/к – нижние конечности

ОШ – отношение шансов

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТТГ – тиреотропный гормон

ТФПВ – тромбофлебит поверхностных вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей

ФВ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ХЗВ – хронические заболевания вен

ХСН – хроническая сердечная недостаточность