

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

Напалков Дмитрий Александрович

доктор медицинских наук, профессор РАН

Золотухин Игорь Анатольевич

Москва - 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....                                                                                                                         | 5  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                                        | 13 |
| 1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий .....                                                                                         | 13 |
| 1.2 Эпидемиология хронических заболеваний вен нижних конечностей .....                                                                 | 14 |
| 1.3 Взаимосвязь между фибрилляцией предсердий и хроническими<br>заболеваниями вен .....                                                | 16 |
| 1.4 Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов с<br>фибрилляцией предсердий .....                                              | 19 |
| 1.5 Роль антикоагулянтной терапии в профилактике венозных<br>тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий ..... | 21 |
| 1.6 Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов с<br>хроническими заболеваниями вен нижних конечностей .....                    | 23 |
| 1.7 Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей .....                                                                            | 25 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                         | 27 |
| 2.1 Общая характеристика исследований, включенных в метаанализ .....                                                                   | 27 |
| 2.2 Общая характеристика пациентов исследования проспективной части .....                                                              | 28 |
| 2.3 Критерии включения и исключения из исследования .....                                                                              | 30 |
| 2.4 Дизайн исследования .....                                                                                                          | 31 |
| 2.5 Оценка риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений у<br>пациентов с фибрилляцией предсердий .....                        | 32 |
| 2.6 Оценка почечной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий .....                                                                | 32 |
| 2.7 Классификация хронических заболеваний вен CEAP .....                                                                               | 33 |
| 2.8 Классификация тяжести кровотечений на фоне приема прямых<br>оральных антикоагулянтов .....                                         | 34 |
| 2.9 Статистическая обработка данных .....                                                                                              | 35 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ .....                                                                                                              | 37 |
| 3.1 Риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с<br>фибрилляцией предсердий: метаанализ .....                           | 37 |

|                                                                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2 Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов в<br>проспективном исследовании .....                                                                                                        | 38 |
| 3.3 Клинические характеристики пациентов в основной группе и группе<br>сравнения .....                                                                                                               | 45 |
| 3.4 Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов в зависимости<br>от класса хронических заболеваний вен нижних конечностей .....                                                              | 49 |
| 3.5 Клинико-лабораторные характеристики пациентов с отеками нижних<br>конечностей .....                                                                                                              | 52 |
| 3.6 Общая структура венозных тромботических и геморрагических осложнений<br>у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема пероральных<br>антикоагулянтов .....                                | 58 |
| 3.7 Клиническая характеристика пациентов с венозными тромботическими<br>осложнениями .....                                                                                                           | 61 |
| 3.8 Клиническая характеристика пациентов с тромбозом<br>поверхностных вен нижних конечностей .....                                                                                                   | 69 |
| 3.9 Клиническая характеристика женщин с развитием венозных<br>тромботических осложнений .....                                                                                                        | 71 |
| 3.10 Прогностическая модель развития тромботических осложнений у<br>пациентов исследуемой группы .....                                                                                               | 76 |
| 3.11 Подробная клиническая характеристика пациентов с геморрагическими<br>осложнениями .....                                                                                                         | 77 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....                                                                                                                                                                            | 79 |
| 4.1 Клинические и инструментально- лабораторные особенности пациентов с<br>фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних<br>конечностей .....                                      | 79 |
| 4.2 Риск венозных тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией<br>предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне<br>терапии прямыми оральными антикоагулянтами ..... | 81 |

|                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.3 Курение как фактор риска развития тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов.....                          | 82 |
| 4.4 Гипотиреоз как фактор риска развития тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов.....                       | 82 |
| 4.5 С-реактивный белок как фактор риска развития тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов.....               | 83 |
| 4.6 Избыточная масса тела как фактор риска развития тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов.....            | 84 |
| 4.7 Факторы, повышающие риск развития тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов..... | 85 |
| 4.8 Риск развития венозных тромботических осложнений у женщин с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов.....                                        | 86 |
| 4.9 Отеки нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.....                                                                                                            | 87 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                                                                                                                                                       | 89 |
| ВЫВОДЫ .....                                                                                                                                                                                                                           | 91 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                                                                                                                                                         | 92 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....                                                                                                                                                                                         | 93 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                                                                                                                                                | 95 |

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [1]. 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 [2-4].

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 распространенность ХЗВ среди населения достаточно высока (более 50% в развитых странах) и имеет тенденцию к росту [5]. 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 [6]. Несмотря на имеющиеся патогенетические различия возникновения ТЭО при ФП и ХЗВ, доказана эффективность антикоагулянтной терапии в обеих клинических ситуациях [7,8].

Неоднократно изучалась возможная взаимосвязь ФП и венозных тромбоэмболических осложнений (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

выше, чем риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), но он сохранялся и спустя 6 месяцев наблюдения за пациентами [9].

Wang и соавт. также обнаружили увеличение риска ВТЭО у пациентов с ФП [10]. Возможной причиной увеличения частоты ТГВ может быть усиление венозного застоя, а также прокоагулянтных свойств крови.

Kahn SR, Gustafsson C и Motoki H и соавт. продемонстрировали значительно более высокие уровни фибриногена в сыворотке крови, D-димера, фактора фон Виллебранда, фактора VIII,  $\beta$ -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 [11-13]. 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 [14].

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 [15,16].

Таким образом, факторы, оказывающие влияние на развитие ВТЭО у пациентов с ФП, получающих терапию 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 CEAP, 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 CEAP у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приёма прямых оральных антикоагулянтов с оценкой частоты развития венозных тромботических осложнений (тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз 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 CEAP, 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 венозных тромботических осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей у 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 фибрилляцией предсердий, в том числе в женской популяции, что позволило выделить группы риска по повышенному риску развития венозных тромботических осложнений на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Впервые проанализирована этиология отека нижних конечностей у пациентов с ФП и ХЗВ, что продемонстрировало важность мультидисциплинарного ведения пациентов с данными нозологиями. Построенная методом логистической регрессии прогностическая модель развития венозных тромботических осложнений 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 паспорту научных специальностей: 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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий

На настоящий момент фибрилляция предсердий (ФП) остается самой распространённой аритмией во всем мире, и согласно последнему эпидемиологическому исследованию 2019 года данным нарушением сердечного ритма страдают почти 60 миллионов человек. Заболеваемость ФП за последние 30 лет выросла на 103% (с 2,134 миллионов человек в 1990 г. до 4,720 миллионов в 2019 г) [1]. Также за этот период возросла и смертность от ФП на 169,2% и составила 0,315 миллионов человек. В очередной раз было показано, что глобальная распространённость и заболеваемость ФП увеличивается с возрастом пациентов и зависит от пола. Заболеваемость ФП в 2019 г. у женщин составила 60,8 на 100 000 (46,6-77,1) и 61,2 на 100 000 у мужчин (47,3-77,6). Однако в 2019 г. были выявлены существенные различия в заболеваемости ФП среди женщин по сравнению с мужчинами при увеличении их возраста и повышение смертности от данной аритмии в женской популяции (5 на 100 000 (4,2-5,8) против 3,1 на 100 000 (2,5-5,8) (рисунок 1) [1].

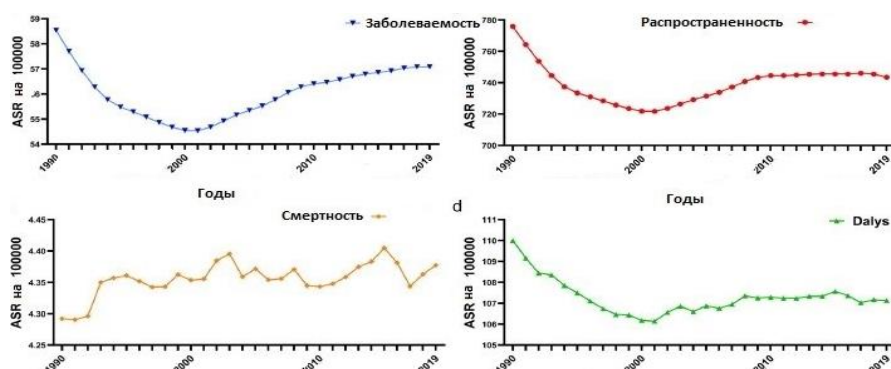


Рисунок 1 — Графики заболеваемости, распространенности, смертности, скорректированные по возрасту, и DALY (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) с 1990 года по 2019 год [1]

## 1.2 Эпидемиология хронических заболеваний вен нижних конечностей

Распространённость ХЗВ нижних конечностей во взрослой популяции крайне высока и по разным эпидемиологическим исследованиям варьируется от 25 до 50% [17-25]. Столь значительный разброс в цифрах объясняется различиями в критериях отбора пациентов, подверженных разным факторам риска, отсутствием применения единой классификации ХЗВ в проведенных эпидемиологических исследованиях и использованием неодинаковых визуализирующих методик для выявления хронических заболеваний вен нижних конечностей. На сегодняшний день разработана единая классификация ХЗВ – CEAP, C (Clinical) - клинические проявления; E (Etiologic) – этиология заболевания; A (Anatomic) - распространенность анатомического поражения венозной системы; P (Pathophysiologic) – тип нарушения венозного оттока.

По клиническим признакам выделяют следующие классы ХЗВ [7]

- 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.

При наличии субъективной симптоматики заболевания (боль, тяжесть, утомляемость, зуд, жжение, мурашки, ночные судороги в нижних конечностях) добавляется буква S, при ее отсутствии ставится буква A (асимптомное течение заболевания) [7].

Этиология ХЗВ может быть следующая:

- Es – врожденное заболевание;
- Ep – первичное заболевание;
- Es – вторичное заболевание;

En – не удастся установить этиологический фактор.

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

As – поверхностные вены;

Ar – перфорантные вены;

Ad – глубокие вены;

Ap – не удастся выявить изменения в венозной системе.

Патофизиологический раздел описывает характер нарушения венозной гемодинамики:

Pr – рефлюкс;

Ро – окклюзия;

Pr,o – сочетание рефлюкса и окклюзии;

Pn – не удастся выявить изменения в венозной системе.

Спорным вопросом до сих пор остаются гендерные различия в повышенном риске развития ХЗВ. Некоторые источники подтверждают большую распространенность ХЗВ среди женщин, в то время как в других говорится об отсутствии этой разницы [26-28]. Однако однозначно повышенный риск развития ХЗВ связан с возрастом пациентов. Так, по литературным данным в возрастной группе 18-24 года распространённость ХЗВ составляет 11,5%, тогда как в возрастной группе 55-64 лет – 55,7% [6,29]. При этом наблюдается тесная корреляция между возрастом пациентов и тяжестью поражения венозного русла [6].

Данные мировой литературы были подтверждены и российским популяционным поперечным исследованием 2017 года с включением 703 человек (63% женщин и 37% мужчин, средний возраст 53,5 лет). ХЗВ были диагностированы у 69,3% обследуемых. При детальной характеристике венозного русла с использованием шкалы CEAP у 4,7% пациентов был диагностирован класс C0S, а у 34,3% - отмечались телеангиэктазии и/или ретикулярный варикоз (C1). Хроническая венозная недостаточность (C3-C6) была выявлена у 8,2% человек, а венозные язвы (C5-C6) - всего у 1,1% пациентов. Субъективная венозная

симптоматика (боль, тяжесть, утомляемость в ногах, зуд и ощущение распирания из-за отека тканей) отмечалась у 14,8%, 36,3%, 32,8%, 7,0% и 29,1% пациентов, соответственно. Важную роль играл семейный анамнез как фактор риска развития ХЗВ (ОР 1,3;  $p < 0,01$ ) в целом, так и для первичного варикозного расширения вен нижних конечностей (ОР 1,6;  $p < 0,01$ ) в частности. Женский пол был фактором риска для ХЗВ в целом (ОР 1,3;  $p < 0,01$ ), но не являлся таковым для варикозного расширения вен нижних конечностей, в частности. Возраст оказался фактором риска как ХЗВ (ОР 1,01;  $p < 0,05$ ), так и варикозного расширения вен нижних конечностей (ОР 1,02;  $p < 0,01$ ). Число состоявшихся родов (ОР 1,05;  $p < 0,05$ ) и наличие менопаузы (ОР 1,3;  $p < 0,01$ ) для женской подгруппы были значимыми факторами риска ХЗВ. Менопауза также была фактором риска и для возникновения варикозного расширения вен нижних конечностей (ОР 2,0;  $p < 0,05$ ) [30].

### **1.3 Взаимосвязь между фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен**

Поскольку фибрилляция предсердий и хронические заболевания вен имеют много общих факторов риска (возраст, ожирение, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.), они нередко сочетаются у одних и тех же пациентов. Согласно проведенному исследованию Prochaska et al. 2021 года хроническая венозная недостаточность (классы ХЗВ C3-C6 по CEAP) имеет тесную взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и является предиктором повышения общей смертности [6]. В исследовании приняли участие 12 423 пациентов от 40 до 80 лет, их средний возраст составлял  $59,5 \pm 10,8$  лет. В группу без клинических признаков ХЗВ (C0) вошло 906 пациентов, в группу C1 (телеангиэктазии и ретикулярный варикоз) – 3756 пациентов, 1399 пациентов имели варикозную болезнь вен (C2), а клинические проявления хронической венозной недостаточности (C3-C6) были выявлены у 4603 пациентов. Большее количество сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, семейный анамнез инфаркта миокарда или

инсульта, ожирение и курение) имели пациенты с более тяжелым поражением вен по классификации CEAP с отеком (C3) и кожными изменениями (C4-C6). Распространённость всех сердечно-сосудистых заболеваний также была выше у пациентов с более тяжёлыми проявлениями ХЗВ (C4-C6). Подробные данные представлены в таблице 1 и на рисунках 2 и 3.

Авторы данного исследования призывают пересмотреть отношение к хроническим заболеваниям вен как к преимущественно косметической проблеме, а проявлять настороженность в отношении возможных неблагоприятных клинических последствий. Раннее выявление признаков ХЗВ может помочь в своевременной диагностике ССЗ, а также идентифицировать общие факторы риска и своевременно взять их под контроль.

Таблица 1 – Клиническая характеристика выборки пациентов согласно клиническим проявлениям хронических заболеваний вен [5]

| <b>Клинические характеристики</b>                            | <b>C0<br/>n= 906</b> | <b>C1<br/>n= 37506</b> | <b>C2<br/>n=1399</b> | <b>C3<br/>n= 3361</b> | <b>C4-C6<br/>n= 1242</b> |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|
| Средний возраст, лет                                         | 51<br>(45-58)        | 56,0<br>(49-65)        | 59<br>(51-68)        | 65<br>(56-72)         | 67<br>(59-64)            |
| Женский пол, %<br>(n)                                        | 23,4<br>(212)        | 54,4<br>(2044)         | 53,8 (752)           | 51,1<br>(1718)        | 37,4 (464)               |
| <b>Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, % (n)</b> |                      |                        |                      |                       |                          |
| Артериальная гипертензия                                     | 43 (387)             | 47 (1761)              | 44,9 (627)           | 67 (2247)             | 70 (870)                 |
| Сахарный диабет                                              | 7,2 (65)             | 6,8 (256)              | 6,9 (96)             | 15,8 (528)            | 19,5 (241)               |
| Дислипидемия                                                 | 45,3<br>(410)        | 40,5 (1517)            | 37,7 (526)           | 51,0<br>(1711)        | 55,2 (685)               |
| Семейный анамнез ИМ или ОНМК                                 | 21,9<br>(198)        | 24 (902)               | 21,1 (295)           | 25,5 (858)            | 23,8 (295)               |
| Ожирение                                                     | 17,5<br>(159)        | 17,8 (668)             | 14,9 (208)           | 41,3<br>(1388)        | 40,5 (503)               |
| Курение<br>(на момент исследования)                          | 19,1<br>(173)        | 16,4 (614)             | 13,9 (194)           | 12,8 (431)            | 16 (198)                 |

Продолжение таблицы 1

| <b>Сердечно-сосудистая патология, % (n)</b> |                 |                  |                 |                  |                   |
|---------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Фибрилляция предсердий                      | 2,1 (19)        | 2,0 (76)         | 3,3 (46)        | 5,3 (176)        | 8,6 (107)         |
| ХСН                                         | 0,7 (6)         | 1,3 (5,0)        | 1,6 (22)        | 3,3 (110)        | 4,4 (54)          |
| Ишемическая болезнь сердца                  | 2,9 (16)        | 3,8 (141)        | 3,9 (54)        | 7,7 (255)        | 10,1 (123)        |
| ИМ                                          | 2,1 (29)        | 2,1 (79)         | 2,4 (33)        | 4,8 (161)        | 5,6 (69)          |
| Заболевания периферических артерий          | 1,6 (14)        | 2,6 (97)         | 3,6 (50)        | 5,7 (187)        | 9,9 (120)         |
| ОНМК                                        | 0,8 (7)         | 1,7 (64)         | 2,4 (34)        | 3,5 (118)        | 3,7 (46)          |
| <b>ВТЭО</b>                                 | <b>2,6 (23)</b> | <b>3,8 (143)</b> | <b>5,0 (70)</b> | <b>7,8 (259)</b> | <b>11,0 (135)</b> |

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения, С1 – телеангиэктазии или ретикулярные варикозные вены (диаметр менее 3 мм), С2 – варикозно- измененные подкожные вены (диаметр более 3 мм); С3 – отек, С4 – трофические изменения кожи и подкожных тканей: а – гиперпигментация и/или венозная экзема, b – липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи, С5 – зажившая венозная язва, С6 – открытая венозная язва; заболевание [7]

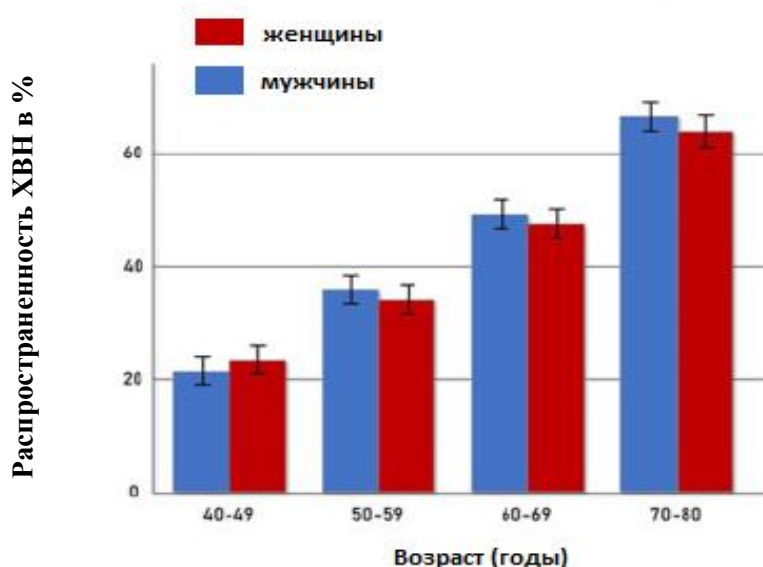


Рисунок 2 – Распространённость хронической венозной недостаточности в зависимости от возраста [5]

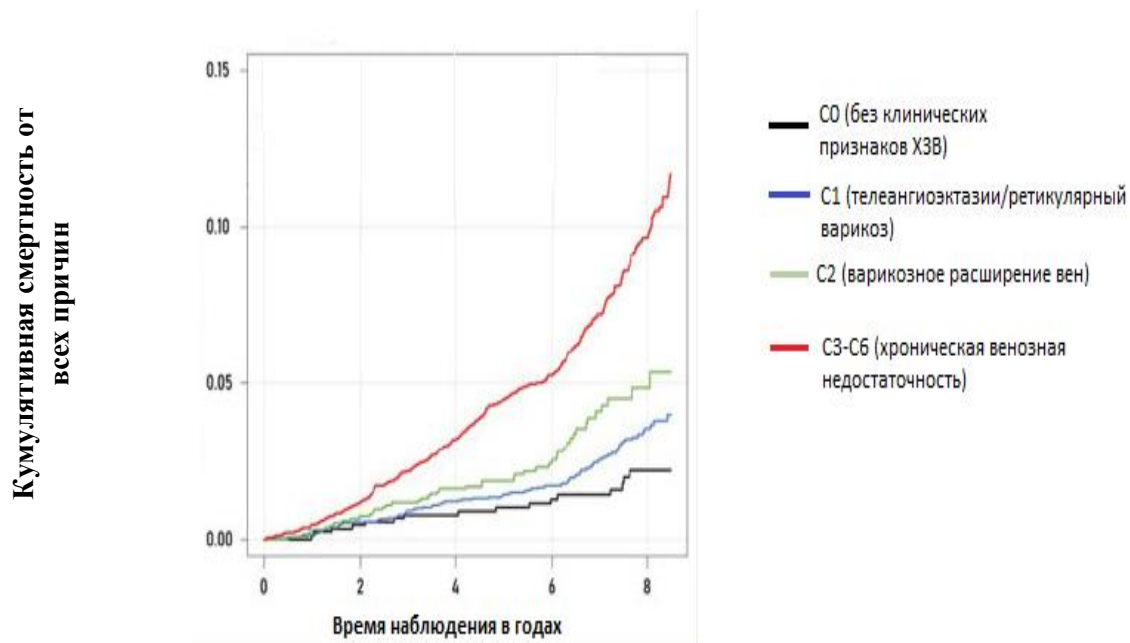


Рисунок 3 – Предикторы смертности от всех причин в зависимости от клинического профиля хронических заболеваний вен [5]

Из таблицы хорошо видно, что у пациентов при более тяжелых клинических проявлениях ХЗВ чаще встречается ФП, а также происходят венозные тромбоэмболические осложнения.

#### 1.4 Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий

Научное сообщество давно задалось вопросом: может ли фибрилляция предсердий сама по себе повышать риск венозных тромбоэмболических осложнений?

Можно сделать заключение, что ФП может предрасполагать к развитию ВТЭО в сочетании с другими факторами риска и хроническими заболеваниями, а также при проведении неадекватной профилактической антикоагулянтной терапии.

При литературном поиске кажется очевидным, что важное значение имеет временной промежуток начала ФП и развития ВТЭО. Согласно данным Tromso and

Lutsey et al. именно в первые полгода после выявления ФП риск возникновения венозных тромбозов был самым высоким (HR, 8,44; 95 % ДИ, 5,61–12,69) и (HR, 4,50; 95 % ДИ, 2,61–7,77) [9,31,32]. По-видимому, это может быть связано с несвоевременной установкой диагноза и промедлением в назначении оптимальной профилактической антикоагулянтной и антиаритмической терапии, а также с гиподинамией, обычно сопровождающей госпитализацию. Подобные результаты были получены и в датском популяционном когортном исследовании, где в течение первого месяца наблюдения за пациентами с развившейся ФП скорректированный коэффициент заболеваемости (aIRR- отношение двух инцидентностей, учитывающий время наблюдения. IRR интерпретировался как относительный риск) составил 8,20 (95% ДИ: 5,42–12,42) для ТГВ. А через 1 месяц aIRR снизился и был близким к единице через 12 месяцев наблюдения. Кроме того, aIRR оставался повышенным у пациентов со спровоцированной ВТЭО и был лишь немного ниже чем при неспровоцированных ВТЭО [32,33].

В другом исследовании Tromso исследователи также разделили ВТЭО на спровоцированные и неспровоцированные. К провоцирующим факторам относились: травма или операция в течение предшествующих 8 недель, острое состояние (ИМ, ишемический инсульт, инфекционное заболевание, активный рак, иммобилизация). Доля неспровоцированных ВТЭО была выше у пациентов без сопутствующей ФП, в то время как спровоцированные ВТЭО чаще встречались при наличии ФП, особенно при сопутствующих острых состояниях и иммобилизации (45% и 35%, соответственно) [9,32].

Что касается других предрасполагающих факторов, то еще Noel et al. показали, что пациенты с ФП и развившимся ВТЭО были более возрастными и имели хроническую сердечную недостаточность в сочетании с кардиомегалией [32,34]. Кроме того, Lutsey et al. обратили внимание на этническую предрасположенность к возникновению ВТЭО у пациентов с ФП. Так, ВТЭО чаще регистрировались в течение полугода после постановки диагноза ФП у чернокожих пациентов (ОР [95% ДИ], 2.40 [1,55–3,74]). Однако данный феномен может объясняться разницей в доступности медицинской помощи: невозможностью

получить своевременное адекватное лечение в начале заболевания, худшем контроле за проводимой антикоагулянтной терапией и необоснованным снижением доз препаратов [31,32].

### **1.5 Роль антикоагулянтной терапии в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Известно, что как фибрилляция предсердий, так и ХЗВ повышают риск тромбообразования. При ФП происходит стаз крови в левом предсердии с развитием эндотелиальной дисфункции (повышенное выделение тканевого фактора и фактора Виллебранда) и гиперкоагуляция (повышение уровней фибриногена, фибрина и D-димера), что предрасполагает к формированию тромбов в левом предсердии. Венозный тромбоз имеет сложный патофизиологический механизм и, в первую очередь, связан с активацией эндотелия сосудистой стенки и увеличением количества молекул адгезии на поверхности эндотелия (ICAM, фактор Виллебранда, Р-селектин) [8]. Также большую роль играют накопление активированных факторов свертываемости крови в результате снижения скорости кровотока в венозном русле, наличие системного воспаления, а также системной и локальной гипоксии. Несмотря на разницу в патофизиологическом механизме формирования данных осложнений, венозные и артериальные тромбозы при ФП имеют ряд общих механизмов, соответствуя условиям триады Вирхова, в связи с чем для профилактики и лечения ТЭО одинаково эффективна одна и та же группа препаратов - антикоагулянты. За последнее десятилетие на смену антагонистам витамина К пришли прямые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и апиксабан). Это обусловлено большей предсказуемостью фармакокинетики и фармадинамики данных препаратов, меньшим риском межлекарственных взаимодействий и развития больших кровотечений, а также отсутствием необходимости постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО) [35-37].

Согласно ретроспективному исследованию, проведенному Lutsey и соавт. с

участием 117 912 пациентов в течение 484 дней, риск ВТЭО у пациентов с ФП на фоне терапии ПОАК, был ниже среди пациентов, принимающих апиксабан [ОР 0,51; 95% ДИ 0,39-0,68] и дабигатран [ОР 0,55; 95% ДИ 0,47-0,66] в большей степени в течение первых 90 дней наблюдения. В то же время при приеме варфарина и ривароксабана риск ВТЭО был сопоставим [ОР 1,01; 95% ДИ 0,87-1,19] [32,38]. Ривароксабан показал наибольшую эффективность при более низких баллах CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а дабигатран и апиксабан - в первые 90 дней после назначения. Однако этот анализ проводился на небольших подгруппах пациентов с ФП. Авторы исследования предполагают, что выявленные различия в профилактике ВТЭО могут быть связаны с тем, что ривароксабан используется 1 раз в день при более коротком периоде полувыведения (~5–9 часов у молодых здоровых людей; 11–13 часов у пожилых пациентов), нежели дабигатран и апиксабан, которые используются дважды в сутки и имеют более длительные периоды полувыведения (12–17 часов и 8–15 часов соответственно) [38].

В 2018 году было проведено исследование, в котором оценивалась приверженность приема ПОАК у 3629 пациентов с ФП в течение полугода, из них 1946 - в последующем ещё в течение 12 месяцев. Риск ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА) оказался ниже среди приверженной терапии ПОАК пациентов как в течение 6 месяцев (0,96% против 1,94%,  $p = 0,0224$ ), так и в течение последующего года наблюдения (0,41% против 2,14%,  $p = 0,0003$ ). Приверженность к антикоагулянтной терапии, которая составила 77% в течение 6 месяцев и 76% в течение последующего года, оказалась самой важной профилактической мерой для предотвращения ВТЭО [14]. В то же время, снижение риска ВТЭО не сопровождалось повышением риска больших кровотечений: в течение 6 месяцев у приверженных пациентов развивались большие кровотечения в 6.49% случаев, а у не приверженных - в 5.7% случаев ( $p = 0,4155$ ). Аналогичная закономерность наблюдалась и в течение последующего года наблюдения: 4,8% против 3,21%,  $p = 0.1425$ ) [14].

## **1.6 Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей**

Хронические заболевания вен нижних конечностей (н/к) – это гетерогенная патология, включающая в себя функциональную патологию (C0), органическое поражение вен нижних конечностей без осложнений (C1-C2), а также патологию с яркими клиническими проявлениями и осложнениями: отек, липодерматосклероз, язвенные поражение кожи (C3-C6) [39,40]. Учитывая такое разнообразие клинических проявлений ХЗВ, возникает закономерный вопрос: при какой выраженности ХЗВ по СЕАР повышается риск ВТЭО? Согласно данным литературы, варикозная болезнь вен нижних конечностей повышала риск развития ТГВ, однако ее влияние уменьшалось с увеличением возраста пациентов (45 лет: ОШ, 4,2; 95% ДИ, 1,6–11,3; 60 лет: ОШ, 1,9; 95% ДИ, 1,0–3,6; 75 лет: ОШ), [20]. Также достоверно чаще отмечалось возникновение венозных тромбозов у больных с клиническими проявлениями хронической венозной недостаточности (C3-C6) – в 55,3% случаев, нежели чем у больных с варикозной болезнью вен - в 44,7% случаев ( $p < 0,001$ ) [6].

Важным является наличие провоцирующих факторов для развития ТГВ. Традиционно выделяются большие и малые факторы, которые также относят к транзиторным и персистирующим, что определяет дальнейшую тактику лечения пациентов [41-43].

Воздействие больших транзиторных факторов риска ассоциируется с 10-кратным увеличением вероятности развития первичного венозного тромбоза и его рецидива в менее чем 3% случаев. К ним относят:

- Операция под общей анестезией длительностью более 30 минут
- Постельный режим в условиях стационара более 3 суток
- Травму с переломами
- Кесарево сечение

Воздействие малых транзиторных факторов риска сопряжено с частотой первичного венозного тромбоза менее чем в 10% случаев, а также умеренным

риском рецидива (в 3-8% случаев). К ним относят:

- Операция под общей анестезией продолжительностью менее 30 минут
- Нахождение в стационаре в связи с острым заболеванием менее 3 суток
- Терапия эстрогенами, прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК)
- Беременность и послеродовой период
- Постельный режим более 3 суток в связи с острым заболеванием
- Травма нижней конечности без перелома с ограничением в движении более 3 суток
- Длительный авиаперелет

Малые персистирующие факторы риска ВТЭО повышают риск первичного тромбоза менее чем на 10% с риском рецидива 3-8% и к ним относят:

- Воспалительные заболевания кишечника
- Аутоиммунные заболевания
- Парезы и параличи нижних конечностей
- Застойная сердечная недостаточность
- Ожирение
- Нарушение функции почек
- Семейный анамнез ВТЭО
- Верифицированная наследственная тромбофилия.

При больших персистирующих факторах риска ВТЭО риск рецидива составляет более 8%. – К их числу относят:

- онкологические заболевания без радикального лечения
- рецидив или прогрессирование заболевания на фоне лечения и антифосфолипидный синдром (АФС).

Существует также классификация факторов риска ВТЭО в зависимости от этиологии, которая представлена на рисунке 4.

| Врожденные факторы                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Приобретенные факторы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• расовая принадлежность</li> <li>• мужской пол</li> <li>• возраст</li> <li>• генетически унаследованные состояния (мутации V фактора свертываемости - Лейденская мутация, мутация гена протромбина 20210A, дефицит протеина C и S, антитромбина)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• острый инфаркт миокарда/ишемический инсульт</li> <li>• инфекционное заболевание</li> <li>• активный рак</li> <li>• иммобилизация (пребывание в постели &gt;3 дней, использование инвалидной коляски, поездки на дальние расстояния &gt;4 часов в течение 14 дней до события)</li> <li>• Хронические воспалительные заболевания</li> <li>• Повреждение сосудистой стенки (катетеризация, кавафильтр т.д.)</li> <li>• Прием КОК и ГЗТ</li> <li>• Беременность и роды</li> <li>• АФС</li> </ul> |

Примечание: АФС – антифосфолипидный синдром, ГЗТ – заместительная гормональная терапия, КОК – комбинированные оральные контрацептивы

Рисунок 4 – Факторы риска развития ВТЭО в зависимости от этиологических факторов [44-52]

### 1.7 Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей

Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей (ТФПВ) – это тромбоз поверхностных вен с развитием воспаления венозной стенки и прилегающих тканей. Факторами риска для возникновения данного осложнения чаще всего являются: внутривенные инъекции и катетеризация, травма, инфекция, длительная иммобилизация, варикозно расширенные вены (C2), новообразования, беременность, тромбофилии. Данное состояние имеет яркую клиническую картину: пальпируемую болезненную напряженную вену с покраснением вокруг нее. ТФПВ отличается от ТГВ нижних конечностей, и имеет свою патофизиологию, клиническую картину и алгоритм ведения. Чаще всего является достаточно благоприятным состоянием, которое не заканчивается развитием грозных осложнений. Однако при большой протяженности тромба и его непосредственной близости к устью глубоких вен нижних конечностей возрастает риск ТГВ [53-56]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей увеличивает шансы развития ТГВ в 10 раз в течение полугода (ОШ = 10,3; 95%ДИ: 2,0-51,6) и абсолютный риск ТГВ на 2,7%. Также ТФПВ нижних конечностей являлся независимым фактором риска для ТГВ (ОШ, 4,3; 95% ДИ, 1,8-10,6) [57,58]. Важным методом диагностики при возникновении данного осложнения является

УЗАС вен нижних конечностей для проведения дифференциального диагноза и оценки состояния глубоких вен нижних конечностей. Лечение зависит от риска перехода тромба на глубокие вены: выделяют низкий, умеренный и высокий риск. При среднем и высоком риске переходе тромба в систему глубоких вен нижних конечностей рекомендуются подкожные инъекции низкомолекулярных гепаринов в течение 45 дней. В остальных случаях золотым стандартом лечения является местная терапия гепарин-содержащими препаратами, местная гипотермия и короткие курсы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС).

Учитывая большую распространенность ФП и ХЗВ у одних и тех же пациентов, повышающих риск ВТЭО, нами проведена комплексная оценка венозного русла у пациентов с данными нозологиями для выявления факторов риска венозных тромботических событий.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследований, включенных в метаанализ

При первоначальном поиске литературы было найдено 94 публикации (поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в международных базах PubMed (MEDLINE), EMBASE, Google scholar databases, the Cochrane Central Register of Controlled Trials с использованием следующих терминов: «atrial fibrillation or AF» AND «venous thromboembolism or VTE» OR «deep vein thrombosis or DVT» OR «pulmonary embolism or PE» по ноябрь 2021 г.), в том числе проводился поиск подходящих публикаций вручную среди списков литературы [32]. Диагноз фибрилляции предсердий в исследованиях должен был быть подтвержден регистрацией электрокардиографии (ЭКГ), а диагноз ВТЭО поставлен на основании ультразвуковой доплерографии, перфузионной сцинтиграфии легких, КТ-ангиографии, флебографии, ангиографии или аутопсии. Ограничений по расе, полу, географическому местоположению для включения исследований не было. Мы не учитывали исследования с представленными данными в относительных величинах [32].

На основании названия и описания исследований был проведен скрининг подходящих публикаций, для изучения полного текста было отобрано 42 публикации, только 8 публикаций были рассмотрены для дальнейшего анализа, (Рисунок 5). Только 3 крупных когортных исследования с общей численностью 102 192 пациентов, удовлетворяющие критериям включения, были включены в метаанализ [32].

Были использованы принципы проведения систематических обзоров и метаанализов, описанных в руководстве «The Guidelines of the Cochrane Collaboration and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement» [59,32]. Методологическая оценка включенных исследований проводилась с использованием шкалы the Newcastle-Ottawa Quality Assessment scale for observational studies [60]. Исходы ВТЭО, в том числе ТГВ И

ТЭЛА, оценивались с использованием оценки IRR методом обратной дисперсии с помощью модели случайных эффектов с 95% ДИ [58]. Для определения статистической гетерогенности исследований был использован Q-тест на основе  $\chi^2$ , а также при помощи статистического индекса I<sup>2</sup>. Значимой неоднородностью считались показатели  $P < 0,10$  and  $I^2 > 50\%$ . Статистический анализ проводился с использованием RevMan 5,0 (The Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания) [59].

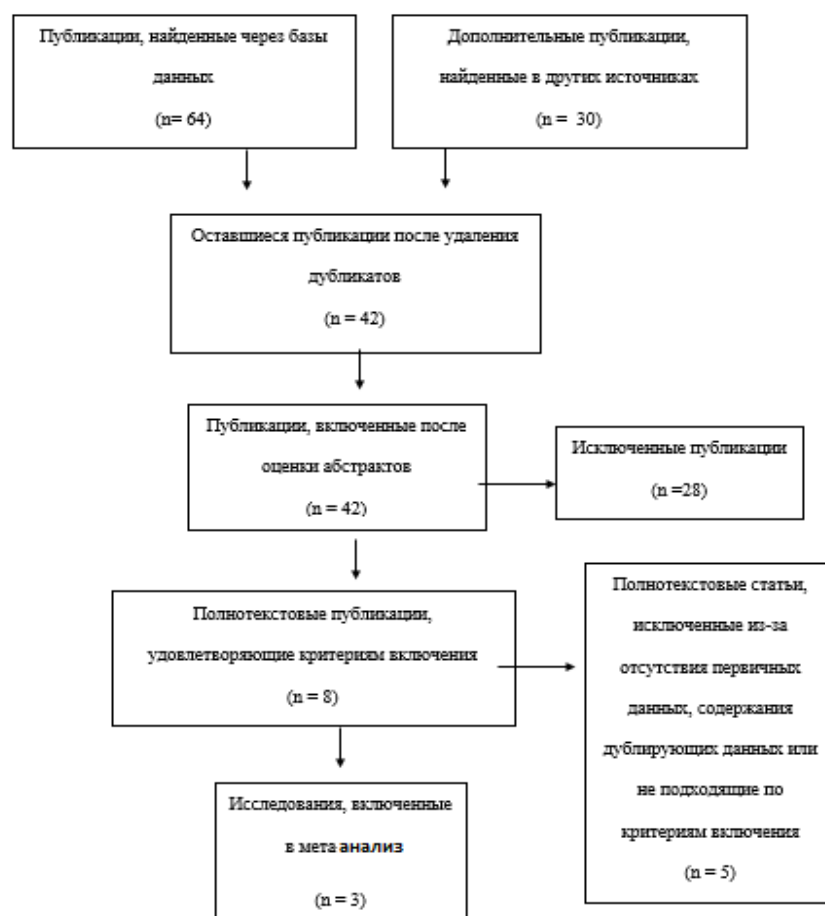


Рисунок 5 – Схема результатов поиска исследований для мета-анализа [32]

## 2.2 Общая характеристика пациентов исследования проспективной части

После отбора в проспективную часть исследования пациенты, соответствующие критериям включения, были разделены на 2 группы:

1. Основная группа (ФП+ХЗВ С2-С6 по классификации СЕАР).

## 2. Группа сравнения (ФП+ХЗВ С0-С1 по классификации СЕАР или ФП без ХЗВ).

Решение о разделении пациентов на вышеуказанные группы было принято в связи с тем, что согласно обзору литературы, ХЗВ классов С0-С1 не повышает риск развития венозного тромбоза.

Всем пациентам был определен риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и риск кровотечений по шкале HAS-BLED, оценена функция почек (креатинин сыворотки крови, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-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, которое выполнял эксперт-флеболог, с детальной оценкой венозного русла и последующей формулировкой диагноза согласно классификации СЕАР. Также оценивали наличие или отсутствие субъективной венозной симптоматики (отеки, ночные судороги, жжение, зуд, парестезии).

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 СКD – 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).

### 2.3 Критерии включения и исключения из исследования

В исследование включались пациенты старше 50 лет, фибрилляция предсердий была подтверждена 12-канальной ЭКГ в течение 30 секунд непрерывной записи или суточным мониторингом ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ). Хронические заболевания вен нижних конечностей описывали с помощью классификации CEAP по результатам клинического осмотра и ультразвукового исследования.

#### **Критерии включения:**

- Пописанное информированное согласие на участие в данном исследовании
- Возраст пациентов от 50 лет и старше
- Наличие ФП
- Основание для назначения прямых оральных антикоагулянтов (баллы по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для женщин  $\geq 2$ , и для мужчин  $\geq 1$ )

#### **Критерии не включения:**

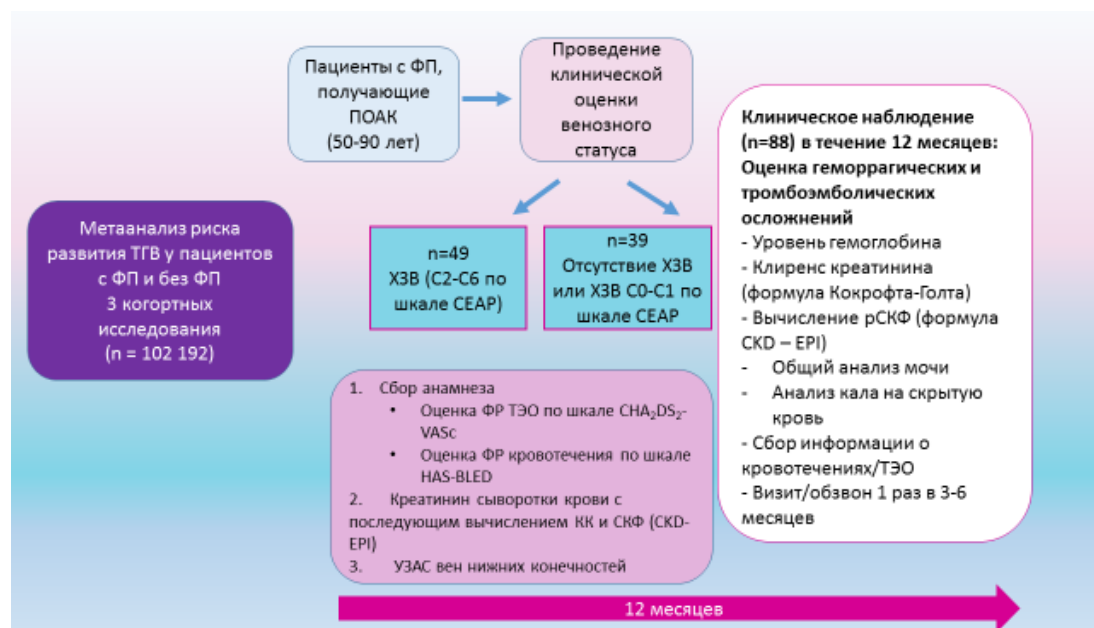
- Возраст младше 50 лет.
- Митральный стеноз средней/тяжелой степени, протезирование клапанов сердца механическими протезами.
- Травмы (перелом шейки бедра/нижней конечности, множественная и сочетанная травма, травма спинного мозга) в течение последнего месяца.
- Большие операции в анамнезе в течение 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 В и С по Чайлд-Пью).
- Отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

#### Критерии исключения пациентов:

- Отказ от участия в исследовании.
- Несоблюдение протокола исследования.
- Отмена прямого орального антикоагулянта по любой причине.

## 2.4 Дизайн исследования



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

Рисунок 6 – Дизайн исследования

## 2.5 Оценка риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Для решения вопроса о назначении ПОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП использовали шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [61], антикоагулянтную терапию назначали при 1 балле и более у мужчин и 2 баллами и более у женщин. Для оценки риска геморрагических осложнений использовали шкалу HAS-BLED [61], повышенным риск считался при наличии 3 и более баллов.

## 2.6 Оценка почечной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий

Для подбора адекватной профилактической дозы ПОАК, а также оценки геморрагического риска производилась оценка функционального состояния почек (клиренс креатинина по шкале Кокрофта-Голта и СКФ по формуле СКД-ЕРІ).

Хроническую болезнь почек (ХБП) выставляли при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3 месяцев (таблица 2) [62]. При СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> оценивались дополнительные маркеры почечного повреждения, присутствующие у пациента 3 месяца и более: альбуминурия более  $\geq 30$  мг/г, альбумин/креатининовое соотношение в разовой порции мочи  $\geq 3$  мг/ммоль, протеинурия, изменение осадка мочи (в общем анализе мочи), структурные и/или морфологические изменения почек, нефрэктомия/трансплантация почки в анамнезе [62].

Таблица 2 – Классификация ХБП по уровню СКФ [62]

| Стадия | Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | Описание                |
|--------|-------------------------------------------|-------------------------|
| C1     | >90                                       | Высокая или оптимальная |
| C2     | 60 – 89                                   | Незначительно сниженная |
| C3a    | 45 – 59                                   | Умеренно сниженная      |

Продолжение таблицы 2

|     |         |                                                                        |
|-----|---------|------------------------------------------------------------------------|
| C3б | 30 – 44 | Существенно сниженная                                                  |
| C4  | 15 – 29 | Резко сниженная                                                        |
| C5  | <15     | Терминальная почечная недостаточность, диализ или трансплантация почки |

## 2.7 Классификация хронических заболеваний вен СЕАР

Состояние вен нижних конечностей оценивалось при проведении УЗАС врачом-экспертом флебологом с использованием портативного аппарата Vinno 8 с датчиками частотой от 2 до 23 МГц. Исследование проводилось в вертикальном и горизонтальном положении пациентов.

Для стратификации пациентов по хроническим заболеваниям вен применяли **СЕАР**- 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 СЕАР 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 удастся 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.

## **2.8 Классификация тяжести кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов**

Для оценки тяжести кровотечений использовалась шкала из крупнейшего регистра больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD-AF (таблица 3).

Таблица 3 – Тяжесть кровотечений пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию GARFIELD-AF [63]

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Большие геморрагические осложнения                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение гемоглобина на <math>\geq 2</math> г/дл или</li> <li>• потребность в гемотрансфузии <math>\geq 2</math> доз крови</li> <li>• имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное)</li> <li>• фатальное</li> </ul> |
| Малые геморрагические осложнения                         | Все другие кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «небольших клинически значимых»                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения | Кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента                                                                                                                                                                                              |

## 2.9 Статистическая обработка данных

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  $\chi^2$  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.

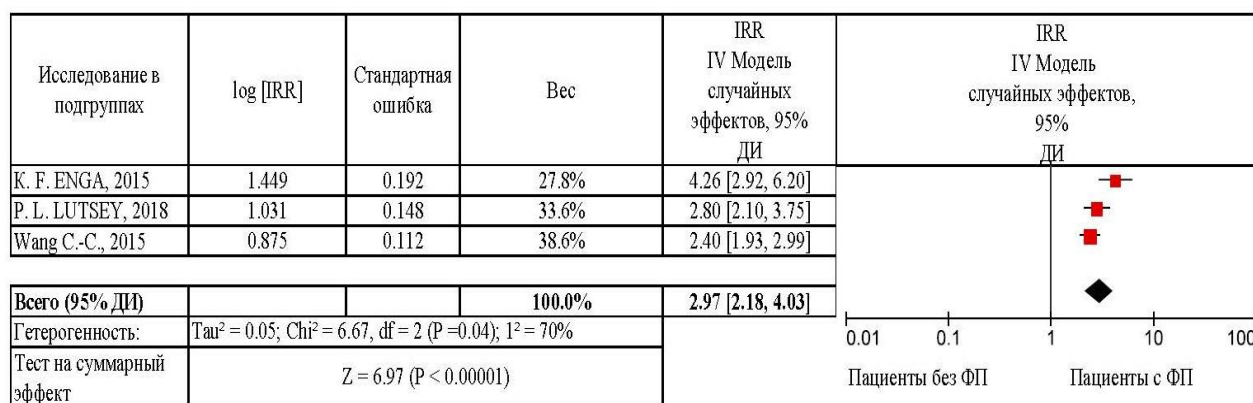
## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1 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 7): 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%) [32]. Необходимо отметить, что данный метаанализ имел ряд ограничений, так как большей части пациентов назначались варфарин, 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 (таблица 4) [32].

Таблица 4 – Характеристика исследований, включенных в метаанализ [32]

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



Примечание: ФП – фибрилляция предсердий

Рисунок 7 – Форест-график сравнения риска ТГВ у пациентов с ФП и без ФП [32]

### 3.2 Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов в проспективном исследовании

В проспективной части исследования 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%). Ниже в таблице 5 представлена полная описательная характеристика пациентов. Срок наблюдения за пациентами составил 1 год. При включении в исследование всем пациентам однократно было проведено УЗАС вен нижних конечностей врачом-экспертом с детальной оценкой венозного русла и формулировкой диагноза по СЕАР. Дальнейшее наблюдение за пациентами включало в себя контроль биохимических показателей один раз в 3-6 месяцев, оценку геморрагических и тромботических осложнений. За время наблюдения из исследования было исключено 2 пациента: первый - в связи с установкой окклюдера ушка левого предсердия и последующей отменой антикоагулянтной терапии по решению лечащего врача, второй - в связи с установкой механического аортального клапана и переводом пациента на варфарин. Однако одномоментная оценка состояния венозного русла и наличия венозной симптоматики позволило включить данных пациентов в конечный анализ. Подробный дизайн исследования представлен на рисунке 6.

Таблица 5 – Клинические характеристики пациентов

| <b>Клинические характеристики пациентов</b>                                  |  | <b>n=88 (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------|
| Женский пол                                                                  |  | 55 (62,5%)      |
| Возраст, лет, М±SD, [ДИ]                                                     |  | 70±8,5 [68;72]  |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Ме, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] |  | 29,3 [26-32]    |
| Повышенная масса тела                                                        |  | 27 (30,7%)      |
| Ожирение                                                                     |  | 37 (42%)        |
| 1 степени                                                                    |  | 22 (25%)        |
| • 2 степени                                                                  |  | 9 (10,2%)       |
| • 3 степени                                                                  |  | 6 (6,8%)        |
| • Курение                                                                    |  | 8 (9%)          |
| <b>Форма фибрилляции предсердий</b>                                          |  |                 |
| Пароксизмальная                                                              |  | 65 (73,9%)      |
| Персистирующая                                                               |  | 6 (6,8%)        |
| Постоянная                                                                   |  | 17 (19,3%)      |
| <b>Сопутствующие заболевания</b>                                             |  |                 |
| АГ                                                                           |  | 81 (92%)        |
| ИБС                                                                          |  | 22 (25%)        |
| ОНМК/ТИА в анамнезе                                                          |  | 8 (9%)          |
| ИМ в анамнезе                                                                |  | 6 (6,8%)        |
| Заболевания периферических артерий                                           |  | 40 (45,5%)      |
| • Атеросклероз БЦА                                                           |  | 35 (40%)        |
| • Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей                             |  | 4 (4,5%)        |
| • Аневризма подколенной артерии                                              |  | 1(1,1%)         |
| ХСН 1-3 ФК                                                                   |  | 41 (46,6%)      |
| ХСНсФВ                                                                       |  | 35 (39,8%)      |
| ХСНунФВ                                                                      |  | 3 (3,4%)        |
| ХСНнФВ                                                                       |  | 3 (3,4%)        |
| Сахарный диабет                                                              |  | 26 (29,5%)      |
| Нарушение гликемии натощак                                                   |  | 13 (14,8%)      |
| Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки                                 |  | 5 (5,7%)        |
| Мочекаменная болезнь                                                         |  | 5 (5,7%)        |
| ХБП                                                                          |  | 43 (48,9%)      |
| ХБПСЗА                                                                       |  | 40 (45,5%)      |
| ХБПСЗБ                                                                       |  | 3 (3,4%)        |
| СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , М±SD, [ДИ]                       |  | 64±1,76 [60;67] |
| КК по Кокрофт-Голт, Ме, мл/мин, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]            |  | 66,3 [55-80]    |
| Гипотиреоз (субклинический и клинический)                                    |  | 24 (27,3%)      |
| ТЭО в анамнезе                                                               |  | 3 (3,4%)        |
| РЧА в анамнезе                                                               |  | 26 (29,5%)      |
| Анемия легкой степени                                                        |  | 12 (13,6%)      |
| Тромбоцитопения легкой степени                                               |  | 7 (8%)          |

## Продолжение таблицы 5

|                                                                                      |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы, Ме, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] | 4 [3-5] |
| HAS-BLED, баллы, Ме, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                               | 1 [0-1] |

72,9% пациентов имели повышенную массу тела или ожирение. Среди исследуемых лидировала пароксизмальная форма ФП. Из сопутствующих заболеваний чаще всего выявляли артериальную гипертензию (92%), заболевания периферических артерий (45,5%), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) (46,6%) и ХБП (48,9%). 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 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI) для определения наличия и тяжести ХБП и Кокрофта-Голта для подбора дозы ПОАК. На рисунке 8 представлено распределение пациентов по показателям функции почек в зависимости от рассчитанных по формулам результатов. Почти у половины пациентов была выявлена 3 стадия ХБП (43 человека), однако при этом 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 [64,65].

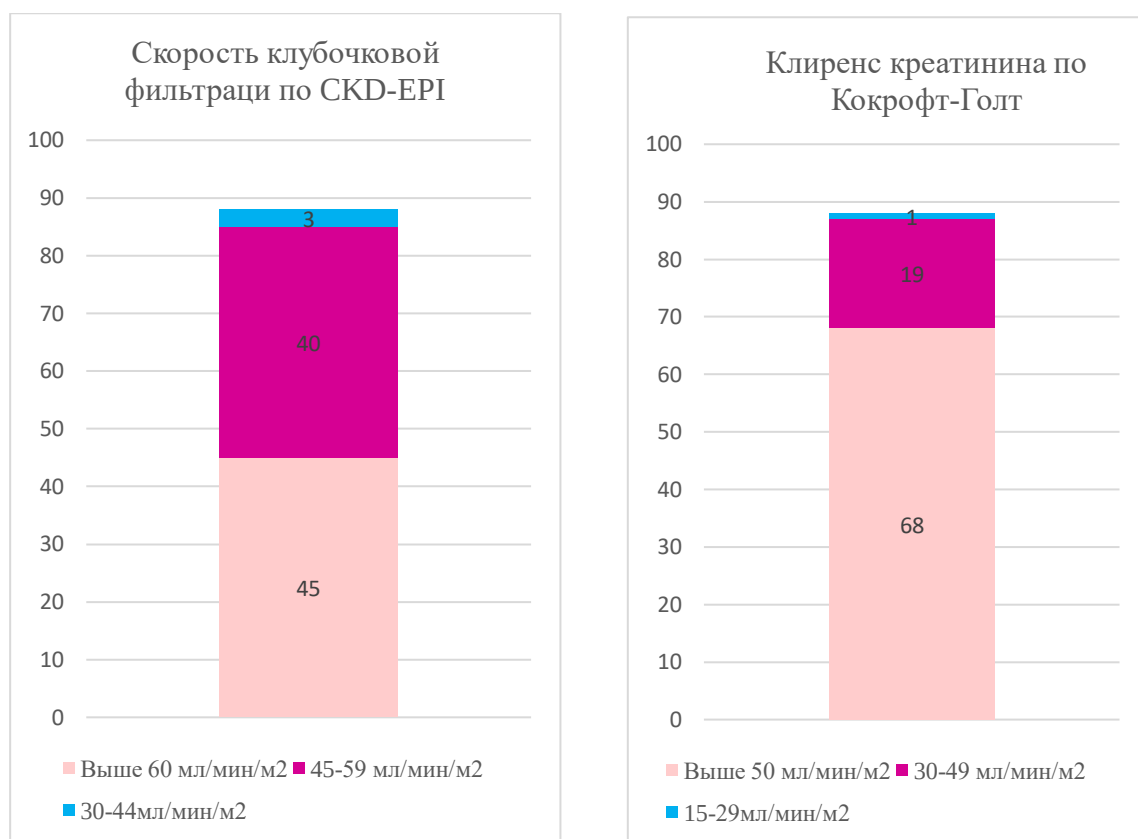
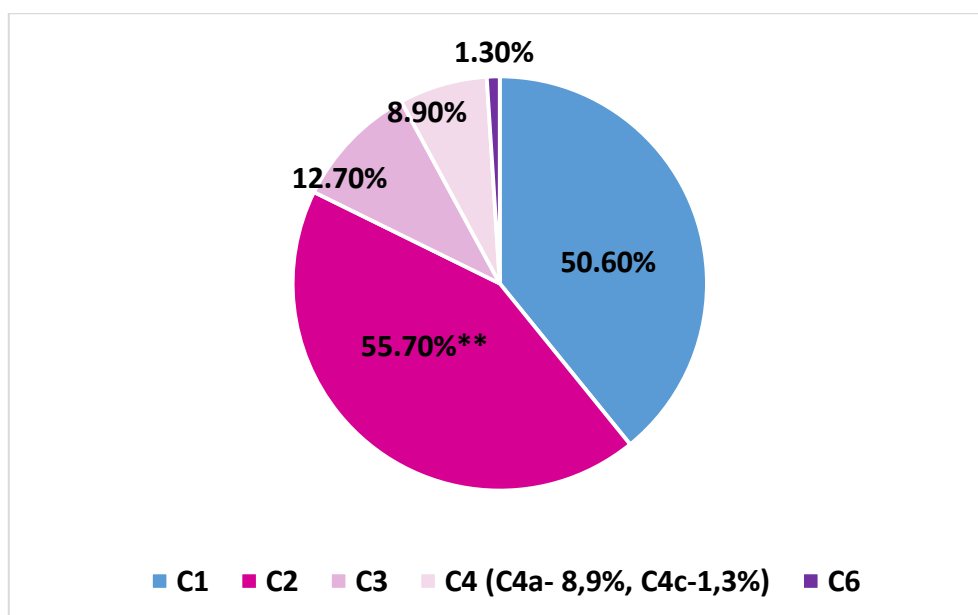


Рисунок 8 – Скорость клубочковой фильтрации и клиренса креатинина у пациентов исследования

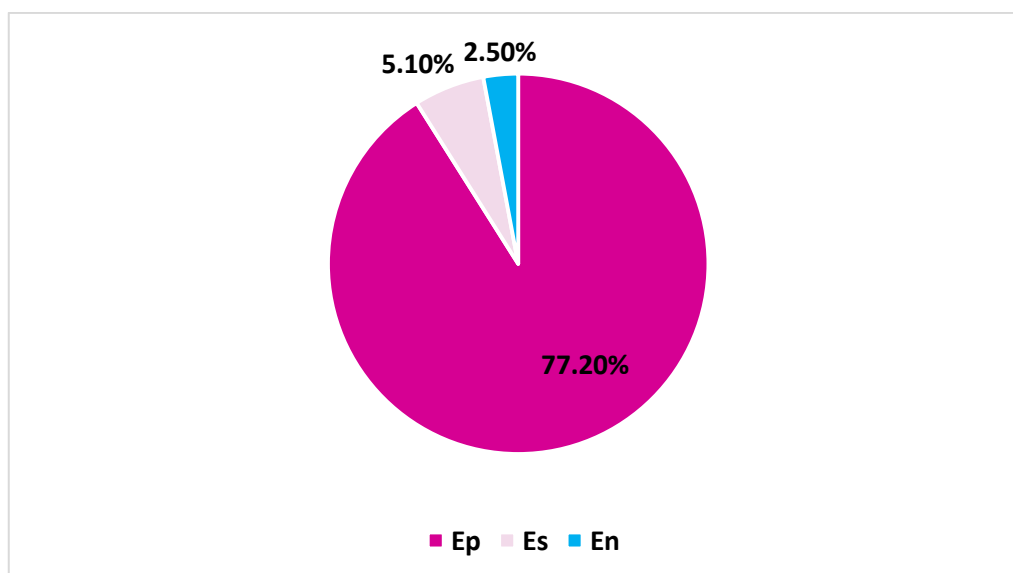
При оценке венозного статуса у 79 (89,8%) пациентов из 88 были выявлены хронические заболевания вен (ХЗВ). Пациенты были разделены на 2 группы: основную группу (с клинически выраженной венозной патологией нижних конечностей по шкале СЕАР С2-С3) - 48 пациентов (54,5%) и группу сравнения (без ХЗВ или с легкой степенью поражения венозного русла С0-С1) - 40 пациентов (45,5%). На рисунках 9-12 представлена полная характеристика венозного статуса по классификации СЕАР у включенных в исследование пациентов.



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.

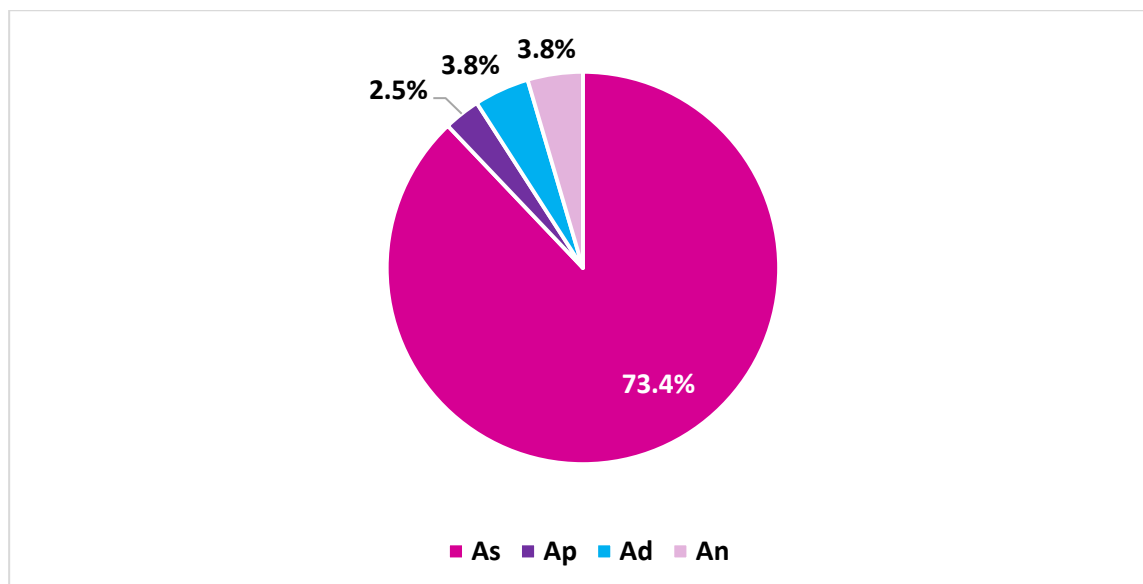
\*\* у 29 пациентов ретикулярный варикоз и телеангиэктазии носили изолированный характер, эти больные были включены в группу контроля; у 11 пациентов ретикулярный варикоз и телеангиэктазии были не единственным объективным признаком ХЗВ, как правило, у больных выявляли варикозное расширение вен, в связи с чем их включили в основную группу

Рисунок 9 – С – клинические проявления ХЗВ по шкале CEAP



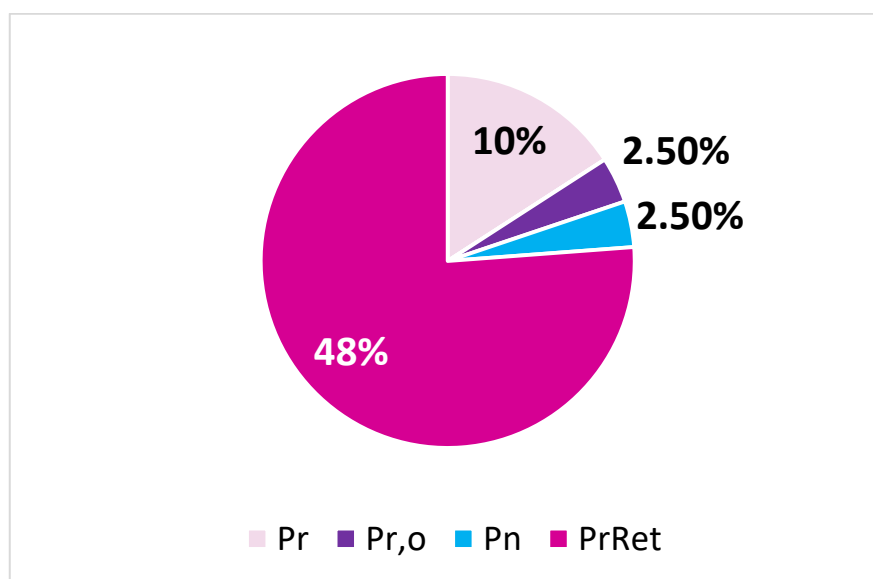
Примечание: Ep – первичное заболевание; Es – вторичное заболевание; En – не удается установить этиологический фактор

Рисунок 10 – Е – 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

Рисунок 11 – A – распространённость поражения венозной системы по шкале CEAP



Примечание: Pr – рефлюкс; Po – окклюзия; Pr,o – сочетание рефлюкса и окклюзии; Pn – не удастся выявить изменения в венозной системе

Рисунок 12 – P- тип нарушения венозного оттока по шкале CEAP

В группе сравнения большая часть пациентов имели телеангиэктазии или ретикулярный варикоз (50,6%), а в исследуемой группе чаще всего наблюдалось варикозное расширение вен (55,7%). Выявленные 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.

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-альдостероновой системы (иРААС) и статины, на втором месте по распространённости была терапия бета-адреноблокаторами и диуретиками. Сопутствующая терапия пациентов в исследовании детализирована в таблице 6.

Таблица 6 – Сопутствующая терапия пациентов

| Препарат/группа препаратов     |          | n (%)                           |            |
|--------------------------------|----------|---------------------------------|------------|
| Прямые<br>антикоагулянты       | оральные | Ривароксабан 20 мг 1 раз в день | 39 (44,3%) |
|                                |          | Ривароксабан 15 мг 1 раз в день | 2 (2,3%)   |
|                                |          | Дабигатран 150 мг 2 раза в день | 18 (20,5%) |
|                                |          | Дабигатран 110 мг 2 раза в день | 8 (9%)     |
|                                |          | Апиксабан 5 мг 2 раза в день    | 19 (21,6%) |
|                                |          | Апиксабан 2,5 мг 2 раза в день  | 2 (2,3%)   |
| иРААС                          |          |                                 | 73 (83%)   |
| Статины                        |          |                                 | 75 (85,2%) |
| Бета-адреноблокаторы           |          |                                 | 52 (59%)   |
| Диуретики                      |          |                                 | 46 (52,3%) |
| АМКР                           |          |                                 | 14 (15,9%) |
| Дигоксин                       |          |                                 | 4 (4,5%)   |
| Антиаритмики 1С класса         |          |                                 | 15 (17%)   |
| Амиодарон                      |          |                                 | 24 (27%)   |
| Антагонисты кальциевых каналов |          |                                 | 33 (37,5%) |

### 3.3 Клинические характеристики пациентов в основной группе и группе сравнения

Пациенты в основной группе и группе сравнения не имели статистически значимых различий по полу, статусу курения, ИМТ, баллам по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED, функциональному состоянию почек (СКФ 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 основной группы имели тенденцию к более старшему возрасту ( $p=0,054$ ). Пациенты в двух группах также статистически не различались по коморбидной патологии. В сопутствующей терапии следует отметить статистически более частое применение диуретических препаратов 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 отеочного 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 в таблице 7 и рисунках 13,14,15.

Таблица 7 – Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы и группы сравнения

| Показатель  | Группа пациентов без ХЗВ или C0-C1<br>n=40 | Группа пациентов C2-C6<br>n=48 | p     |
|-------------|--------------------------------------------|--------------------------------|-------|
| Женский пол | 27 (67,5%)                                 | 28 (58,3%)                     | 0,376 |
| Курение     | 2 (5%)                                     | 6 (12,5%)                      | 0,293 |

Продолжение таблицы 7

|                                                                                          |                          |                          |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| Возраст, лет<br>M±SD, [ДИ]                                                               | 67,9±7,8<br>[65,5-70,5]  | 71,5±8,7<br>[68,9-73,9]  | 0,054        |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me,<br>[Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]          | 29,0 [26,0-30,1]         | 29,6 [25,6-35,9]         | 0,244        |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы, Me, [Q <sub>1</sub> -<br>Q <sub>3</sub> ] | 3 [3-4]                  | 4 [3-5]                  | 0,086        |
| HAS-BLED, баллы, Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                   | 1 [0-1]                  | 1 [1-1]                  | 0,131        |
| СКФ по CKD-EPI,<br>мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , M±SD, [ДИ]                                | 66,7±16,5<br>[61,4-72,0] | 62,9±16,4<br>[58,1-67,6] | 0,282        |
| КК по Кокрофт-Голт, мл/мин,<br>Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                     | 68,5 [57,3-81,5]         | 64,5 [51,3-78,3]         | 0,474        |
| ФВ, %, Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                             | 50 [56,0-63,8]           | 59,5 [55,3-62,0]         | 0,916        |
| Мочевая кислота, мкмоль/л,<br>Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                      | 336,5 [294,5-367,3]      | 338,0 [272,8-418,0]      | 0,907        |
| Альбумин, г/л, Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                     | 45,0 [42,0-45,8]         | 44,5 [41,0-45,2]         | 0,401        |
| Глюкоза, ммоль/л, Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                  | 5,7 [5,1-6,6]            | 5,8 [5,0-6,8]            | 0,910        |
| Креатинин, мкмоль/л, Me, [Q <sub>1</sub> -<br>Q <sub>3</sub> ]                           | 90,0 [81,7-106,5]        | 92,0 [84,4-108,3]        | 0,595        |
| ОХС, ммоль/л, Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                      | 4,3 [3,6-5,0]            | 4,3 [3,6-4,8]            | 0,977        |
| ЛПНП, ммоль/л, Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                     | 2,3 [1,8-2,8]            | 2,4 [1,8-3,1]            | 0,348        |
| ТГ, ммоль/л, Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                       | 1,4 [1,2-2,1]            | 1,3 [1,0-2,4]            | 0,421        |
| ТТГ, МкМЕ/мл, Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                      | 1,6 [1,3-2,9]            | 2,3 [1,3-3,6]            | 0,208        |
| СРБ, мг/л, Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                         | 2,8 [1,1-4,6]            | 2,1 [1,0-5,8]            | 0,870        |
| ПТИ, %, Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                            | 74,0 [60,5-85,8]         | 78,0 [75,0-90,0]         | <b>0,017</b> |
| Фибриноген, г/л, Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                   | 3,4 [3,0-4,1]            | 3,4 [3,0-3,7]            | 0,847        |
| <b>Форма фибрилляции предсердий</b>                                                      |                          |                          |              |
| Пароксизмальная                                                                          | 33 (82,5%)               | 32 (66,7%)               | 0,092        |
| Персистирующая                                                                           | 4 (10,0%)                | 2 (4,2%)                 | 0,405        |
| Постоянная                                                                               | 3 (7,5%)                 | 14 (29,2%)               | <b>0,014</b> |
| <b>Сопутствующая патология и терапия</b>                                                 |                          |                          |              |
| АГ                                                                                       | 36 (90%)                 | 45 (93,8%)               | 0,697        |
| ИБС                                                                                      | 8 (20,0%)                | 14 (29,2%)               | 0,323        |
| ИМ в анамнезе                                                                            | 3 (7,5%)                 | 3 (6,3%)                 | 1            |
| ОНМК/ТИА в анамнезе                                                                      | 1 (2,5%)                 | 7 (14,6%)                | 0,067        |
| СД                                                                                       | 12 (30,0%)               | 14 (29,2%)               | 0,932        |
| ЗПА                                                                                      | 16 (40,0%)               | 24 (50,0%)               | 0,348        |
| ХСН                                                                                      | 16 (40,0%)               | 25 (52,1%)               | 0,258        |
| Гипотиреоз                                                                               | 11 (27,5%)               | 13 (32,5%)               | 0,955        |
| ТЭО в анамнезе                                                                           | 0 (0%)                   | 3 (6,3%)                 | 0,248        |
| Анемия                                                                                   | 4 (10,0%)                | 8 (16,6%)                | 0,535        |
| Тромбоцитопения легкой<br>степени                                                        | 2 (5,0%)                 | 5 (10,4%)                | 0,448        |

Продолжение таблицы 7

|                                                                                                                |            |            |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------|
| <b>Ожирение</b>                                                                                                | 14(35,0%)  | 23(47,1%)  | 0,297            |
| <b>Дабигатран 150 мг</b>                                                                                       | 10 (25%)   | 8 (16,6%)  | 0,428            |
| <b>Дабигатран 110 мг</b>                                                                                       | 3 (6,3%)   | 5 (10,4%)  | 0,723            |
| <b>Ривароксабан 20 мг</b>                                                                                      | 19 (47,5%) | 20 (41,7%) | 0,583            |
| <b>Ривароксабан 15 мг</b>                                                                                      | 1 (2,5%)   | 1 (2,1%)   | 1                |
| <b>Апиксабан 5 мг</b>                                                                                          | 7 (17,5)   | 12 (25,0%) | 0,445            |
| <b>Апиксабан 2,5 мг</b>                                                                                        | 0 (0%)     | 2 (4,2%)   | 0,498            |
| <b>иРААС</b>                                                                                                   | 32 (80,0%) | 41 (85,4%) | 0,575            |
| <b>Статины</b>                                                                                                 | 35 (87,5%) | 40 (83,3%) | 0,765            |
| <b>Бета-блокаторы</b>                                                                                          | 21 (52,5%) | 31 (64,6%) | 0,251            |
| <b>Диуретики</b>                                                                                               | 16 (40,0%) | 30 (62,5%) | <b>0,035</b>     |
| <b>АМКР</b>                                                                                                    | 6 (15,0%)  | 8 (16,7%)  | 1                |
| <b>Дигоксин</b>                                                                                                | 1 (2,5%)   | 3 (6,3%)   | 0,623            |
| <b>Антиаритмики 1С</b>                                                                                         | 5 (12,5%)  | 10 (20,8%) | 0,397            |
| <b>Амиодарон</b>                                                                                               | 13 (32,5%) | 11 (22,9%) | 0,315            |
| <b>Антагонисты кальциевых каналов</b>                                                                          | 12 (30,0%) | 21 (43,8%) | 0,185            |
| <b>Дополнительная информация</b>                                                                               |            |            |                  |
| <b>Операции на венах н/к в анамнезе</b>                                                                        | 1 (2,5%)   | 3 (6,3%)   | 0,623            |
| <b>Ношение компрессионного трикотажа</b>                                                                       | 0(0%)      | 3 (6,3%)   | 0,248            |
| <b>Субъективная венозная симптоматика (боли, тяжесть, утомляемость, зуд, жжение, мурашки, ночные судороги)</b> | 6 (15,0%)  | 25 (52,1%) | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Отек нижних конечностей</b>                                                                                 | 10 (25,0%) | 30 (62,5%) | <b>&lt;0,001</b> |

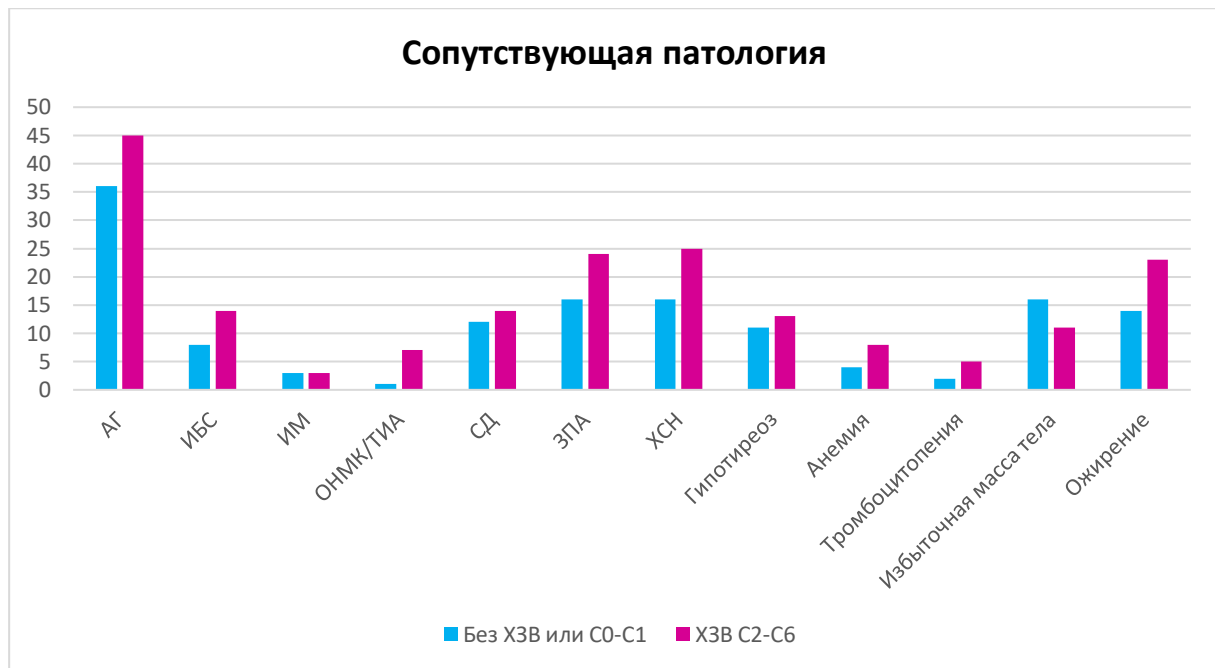


Рисунок 13 – Сопутствующая патология среди пациентов основной группы и группы сравнения,  $p > 0,05$

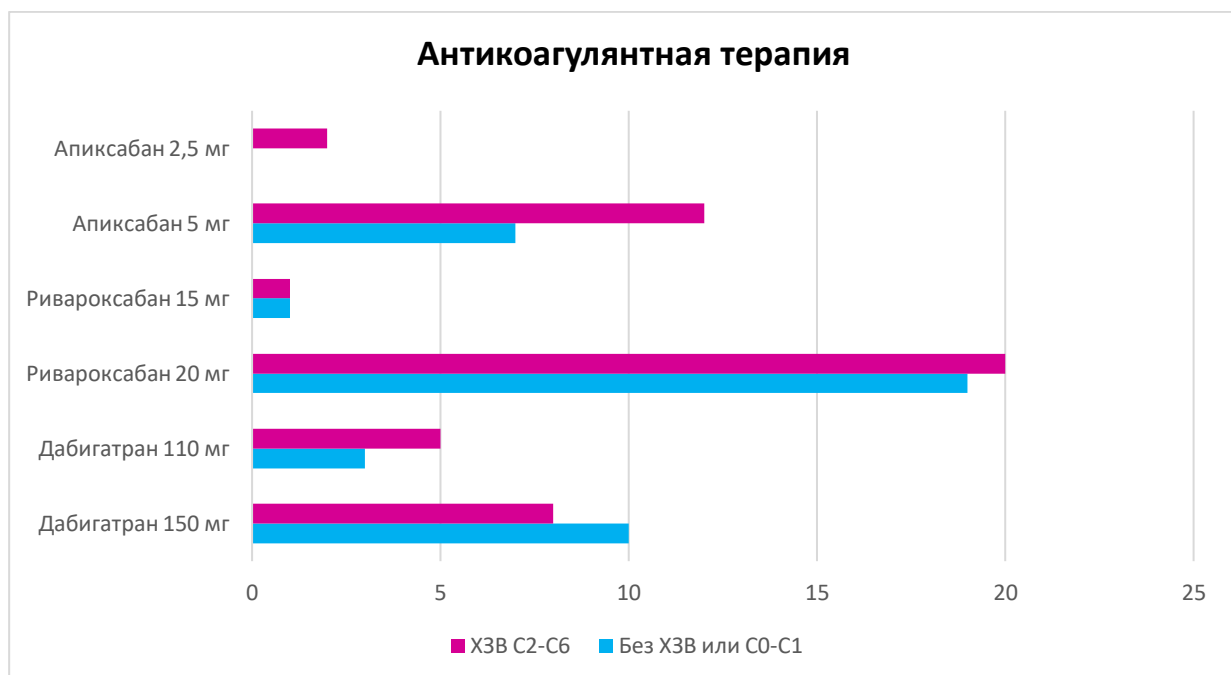


Рисунок 14 – Антикоагулянтная терапия среди пациентов основной группы и группы сравнения,  $p > 0,05$

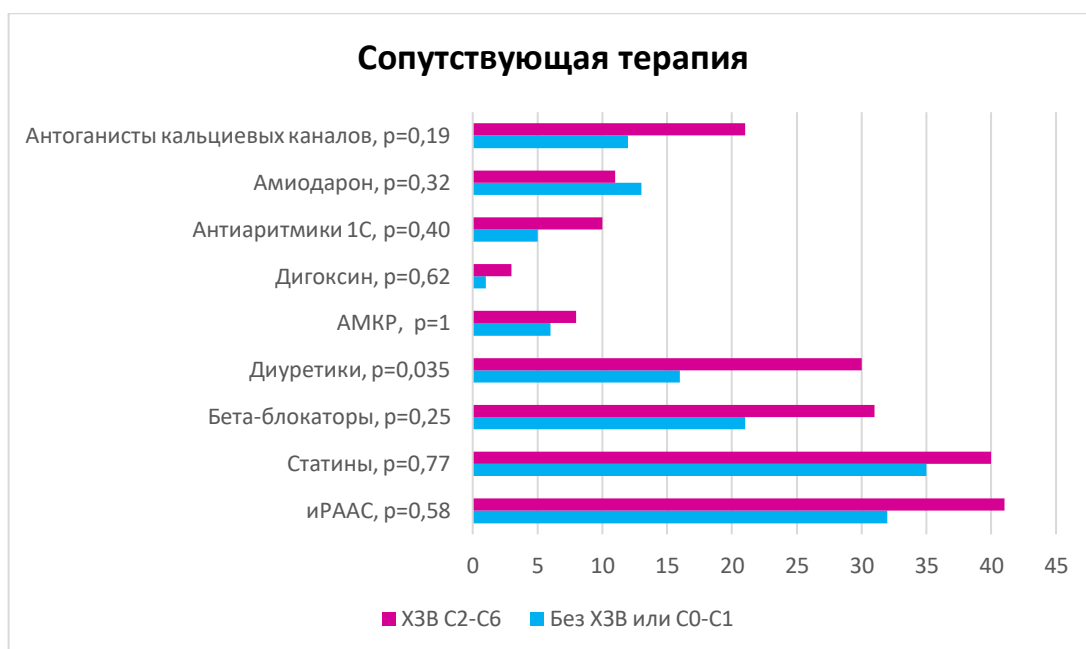


Рисунок 15 – Сопутствующая терапия среди пациентов основной группы и группы сравнения

### 3.4 Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов в зависимости от класса хронических заболеваний вен нижних конечностей

При разделении пациентов на три группы в соответствии с клиническими проявлениями по СЕАР (таблица 8) оказалось, что пациенты с хронической венозной недостаточностью (ХВН) имели статистически значимо более высокий ИМТ, чаще курили, имели артериальную гипертензию, в том числе неконтролируемую, ишемическую болезнь сердца (ИБС), ЗПА, ХСН, операции на венозной системе и ВТЭО в анамнезе, однако данные различия не имели статистической значимости. У пациентов с ХВН статистически значимо чаще встречалась постоянная форма ФП ( $p=0,013$ ) по сравнению с группой пациентов без ХЗВ и С1, также они статистически достоверно чаще носили компрессионный трикотаж ( $p=0,032$ ) и имели ТЭО в анамнезе ( $p=0,032$ ). Пациенты с проявлением варикозной болезнью вен н/к по сравнению с пациентами без ХЗВ или С1 значимо чаще имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)/транзиторную ишемическую атаку (ТИА) ( $p=0,013$ ). Пациенты с ХВН статистически значимо чаще имели гипотиреоз (клинический и субклинический)

по сравнению с пациентами с варикозной болезнью вен н/к ( $p=0,039$ ). Пациенты с ХВН чаще получали терапию иРААС, ББ, диуретическую терапию, БКК, что скорее связано с их большей коморбидностью. Субъективная венозная симптоматика (боли, тяжесть, утомляемость, зуд, жжение, мурашки, ночные судороги) значимо усиливалась при утяжелении класса ХЗВ.

Таблица 8 – Клиническая характеристика пациентов в зависимости от класса хронических заболеваний вен нижних конечностей

| Клинические признаки                                                                   | Без ХЗВ или C1<br>n=40<br>p, (n, %) | C2<br>n=34<br>p, (n, %)       | C3-C6<br>n=14<br>p, (n, %)    | p            |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| <b>Женский пол</b><br>n=55                                                             | 27 (67,5%)                          | 19 (55,9%)                    | 9 (64,3%)                     | 0,609        |
| <b>Возраст, лет</b><br>M $\pm$ SD, [ДИ]                                                | 68,0 $\pm$ 7,8<br>[65,5-70,5]       | 72,4 $\pm$ 8,6<br>[69,4-75,4] | 69,2 $\pm$ 9,0<br>[64,0-74,4] | 0,077        |
| <b>Индекс массы тела,</b><br>кг/м <sup>2</sup> , Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] | 29,0<br>[26,0-30,4]                 | 29,2<br>[22,4-33,3]           | 31,1<br>[28,0-36,0]           | 0,165        |
| <b>Курение</b><br>n=8                                                                  | 2 (5%)                              | 4 (11,8%)                     | 2 (16,6%)                     | 0,544        |
| <b>Ожирение (ИМТ <math>\geq</math> 30<br/>кг/м<sup>2</sup>)</b><br>n=37                | 14 (35%)                            | 15 (44,1%)                    | 8 (57,1%)                     | 0,336        |
| <b>Повышенная масса<br/>тела (ИМТ 25,0-29,9<br/>кг/м<sup>2</sup>)</b><br>n=27          | 16 (40%)                            | 8 (23,5%)                     | 3 (21,4%)                     | 0,226        |
| <b>Ношение<br/>компрессионного<br/>трикотажа</b><br>n=3                                | 0 (0%)                              | 1 (4,5%)                      | 2 (16,6%)                     | <b>0,032</b> |
| <b>Операции на венах</b><br>n=4                                                        | 1(2,5%)                             | 2 (5,9%)                      | 1 (7,1%)                      | 0,509        |
| <b>ТЭО в анамнезе</b><br>n=3                                                           | 0 (0%)                              | 1 (2,9%)                      | 2 (14,3%)                     | <b>0,032</b> |
| <b>АГ</b><br>n=81                                                                      | 36 (90%)                            | 32 (94,1%)                    | 13 (92,9%)                    | 0,870        |
| <b>Неконтролируемая<br/>АГ</b><br>n=3                                                  | 1 (2,5%)                            | 4 (11,8%)                     | 1 (7,1%)                      | 0,256        |
| <b>ИБС</b><br>n=22                                                                     | 8 (20%)                             | 11 (32,4%)                    | 3 (21,4%)                     | 0,445        |
| <b>ОИМ</b><br>n=6                                                                      | 3 (7,5%)                            | 3 (8,8%)                      | 0 (0%)                        | 0,736        |

Продолжение таблицы 8

|                                                                                   |            |            |            |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------------------------------|
| <b>ХСН</b><br><b>n=41</b>                                                         | 16 (40%)   | 18 (52,9%) | 7 (50%)    | 0,505                              |
| <b>ОНМК/ТИА</b><br><b>n=8</b>                                                     | 1 (2,5%)   | 7 (20,6%)  | 0 (0%)     | <b>0,014</b><br>$p_{C1-C2}=0,013$  |
| <b>ЗПА</b><br><b>n=40</b>                                                         | 16 (40%)   | 16 (47,1%) | 8 (57,1%)  | 0,550                              |
| <b>Гипотиреоз</b><br><b>субклинический /</b><br><b>клинический</b><br><b>n=24</b> | 11 (27,5%) | 6 (17,6%)  | 7 (50%)    | <b>0,045</b><br>$p_{C2-ХВН}=0,039$ |
| <b>СД</b><br><b>n=26</b>                                                          | 12 (30%)   | 12 (35,3%) | 2 (14,3%)  | 0,385                              |
| <b>НГН</b><br><b>n=13</b>                                                         | 7 (17,5%)  | 2 (5,9%)   | 4 (28,6%)  | 0,105                              |
| <b>Пароксизмальная</b><br><b>ФП</b><br><b>n=65</b>                                | 33 (82,5%) | 24 (70,6%) | 8 (57,1%)  | 0,159                              |
| <b>Персистирующая</b><br><b>ФП</b><br><b>n=6</b>                                  | 4 (10%)    | 2 (5,9%)   | 0 (0%)     | 0,473                              |
| <b>Постоянная ФП</b><br><b>n=17</b>                                               | 3 (7,5%)   | 8 (23,6%)  | 6 (42, 9%) | <b>0,013</b><br>$p_{C1-ХВН}=0,007$ |
| <b>РЧА</b><br><b>n=26</b>                                                         | 10 (2,5%)  | 12 (35,3%) | 4 (28,6%)  | 0,667                              |
| <b>иРААС</b><br><b>n=73</b>                                                       | 32 (80%)   | 29 (85,3%) | 13 (92,9%) | 0,809                              |
| <b>Статины</b><br><b>n=75</b>                                                     | 35 (87,5%) | 31 (91,2%) | 9 (64,3%)  | 0,604                              |
| <b>ББ</b><br><b>n=52</b>                                                          | 21 (52,5%) | 20 (58,8%) | 11 (78,6%) | 0,234                              |
| <b>АМКР</b><br><b>n=14</b>                                                        | 6 (15%)    | 5 (14,7%)  | 3 (75%)    | 0,854                              |
| <b>Дигоксин</b><br><b>n=4</b>                                                     | 1 (2,5%)   | 2 (5,9%)   | 1 (7,1%)   | 0,509                              |
| <b>Антиаритмики 1С</b><br><b>класса</b><br><b>n=15</b>                            | 5 (12,5%)  | 9 (26,5%)  | 1 (7,1%)   | 0,167                              |
| <b>Амиодарон</b><br><b>n=24</b>                                                   | 13 (32,5%) | 8 (23,5%)  | 3 (21,4%)  | 0,622                              |

Продолжение таблицы 8

|                                                            |          |            |            |                                                                                   |
|------------------------------------------------------------|----------|------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Блокаторы<br/>кальциевых каналов<br/>n=33</b>           | 12 (30%) | 17 (50%)   | 4 (28,6%)  | 0,161                                                                             |
| <b>Субъективная<br/>венозная<br/>симптоматика<br/>n=31</b> | 6 (15%)  | 12 (35,3%) | 13 (92,9%) | <b>&lt;0,001</b><br>$p_{C1-C2}=0,043$<br>$p_{C1-ХВН}<0,001$<br>$p_{C2-ХВН}<0,001$ |

### 3.5 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 (СЗ) были выявлены в 12,28% случаев (n=10) (рисунок 16).



Рисунок 16 – Происхождение отеков нижних конечностей среди участников исследования

Пациенты с отеками нижних конечностей венозной и невенозной этиологии (ХСН, гипотиреоз, лимфостаз, ХБП, ХВН,) не имели статистически значимых

различий по полу, курению, хроническим заболеваниям (АГ, ИБС, ЗПА, сахарный диабет (СД), ОНМК, ТЭО в анамнезе). В то же время, пациенты с отеками 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 нижних конечностей ( $p < 0,001$ , 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, достоверно чаще принимали бета-адреноблокаторы ( $p < 0,02$ , ОШ 2,9, 95% ДИ 1,2–7,0), но не блокаторы кальциевых каналов. Вполне понятным было 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 антагонисты минералокортикоидных рецепторов ( $p = 0,009$ , ОШ 5,7, 95% ДИ 1,5–22,2). Оказалось, что пациенты, принимающие дигоксин (4 человека), значимо чаще имели отеки нижних конечностей ( $p = 0,039$ ), что скорее всего связано с клиническими особенностями данных пациентов (тахисистолическая форма ФП на максимальной дозе бета-адреноблокаторов). Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Взаимосвязь отеков нижних конечностей с клинικο-демографическими характеристиками пациентов

| Показатель                                                                      | Отсутствие отека<br>н/к<br>n=48 (%) | Наличие отека<br>н/к<br>n=40 (%) | P            |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Женский пол                                                                     | 31 (64,6%)                          | 24 (60%)                         | 0,658        |
| Возраст, лет<br>M±SD, [ДИ]                                                      | 68,1±8,3<br>[65,7-70,6]             | 72,0±8,2<br>[69,4-74,6]          | <b>0,033</b> |
| Индекс массы тела,<br>кг/м <sup>2</sup> , Me, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] | 29,0 [25,5-31,1]                    | 29,7 [28,2-34,9]                 | <b>0,030</b> |
| Ожирение                                                                        | 18 (37,5%)                          | 19 (47,5%)                       | 0,344        |
| Повышенная масса<br>тела                                                        | 16 (33,3%)                          | 11 (27,5%)                       | 0,555        |
| Курение                                                                         | 3 (6,25%)                           | 5 (12,5%)                        | 0,460        |
| АГ                                                                              | 42 (87,5%)                          | 39 (97,5%)                       | 0,121        |
| Пароксизмальная<br>ФП                                                           | 42 (87,5%)                          | 23 (57,5%)                       | <b>0,001</b> |
| Персистирующая<br>ФП                                                            | 3 (6,25%)                           | 3 (7,5%)                         | 1            |

Продолжение таблицы 9

|                                                          |            |            |                  |
|----------------------------------------------------------|------------|------------|------------------|
| <b>Постоянная ФП</b>                                     | 3 (6,25%)  | 14 (35%)   | <b>0,01</b>      |
| <b>ХСН</b>                                               | 14 (29,2%) | 27 (67,5%) | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>ИБС</b>                                               | 10 (20,8%) | 12 (30%)   | 0,337            |
| <b>ЗПА</b>                                               | 18 (37,5%) | 22 (55%)   | 0,101            |
| <b>СД</b>                                                | 12 (25%)   | 14 (35%)   | 0,306            |
| <b>ОНМК/ТИАК</b>                                         | 2 (4,2%)   | 6 (15%)    | 0,134            |
| <b>ОИМ в анамнезе</b>                                    | 2 (4,2%)   | 4 (10%)    | 0,405            |
| <b>Гипотиреоз<br/>(клинический и<br/>субклинический)</b> | 8(16,7%)   | 16 (40%)   | <b>0,014</b>     |
| <b>ХБП</b>                                               | 19 (39,6%) | 24 (60%)   | 0,056            |
| <b>ТЭО в анамнезе</b>                                    | 1 (2,1%)   | 2 (5%)     | 0,589            |
| <b>иРААС</b>                                             | 37 (77,1%) | 36 (90%)   | 0,156            |
| <b>ББ</b>                                                | 23 (47,9%) | 29 (72,5%) | <b>0,020</b>     |
| <b>БКК</b>                                               | 17 (35,4%) | 16 (40%)   | 0,658            |
| <b>Статины</b>                                           | 42 (87,5%) | 33 (82,5%) | 0,558            |
| <b>Диуретики</b>                                         | 16 (33,3%) | 30 (70%)   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>АМКР</b>                                              | 3 (6,25%)  | 11 (27,5%) | <b>0,009</b>     |
|                                                          |            |            |                  |
| <b>Антиаритмики 1С</b>                                   | 11 (22,9%) | 4 (10%)    | 0,156            |
| <b>Дигоксин</b>                                          | 0 (0%)     | 4 (10%)    | <b>0,039</b>     |
| <b>Амиодарон</b>                                         | 14 (29,2%) | 10 (25%)   | 0,662            |
| <b>НПВС</b>                                              | 0 (0%)     | 2 (5%)     | 0,204            |

Пациенты с отеками н/к имели статистически значимо более высокий уровень креатинина ( $p=0,02$ ) и более низкие показатели СКФ и КК, которые, однако не достигли статистической значимости (таблица 13 и рисунок 14). Также у пациентов с отечным синдромом наблюдали значимое повышение уровней глюкозы крови ( $p=0,033$ ) и ТТГ ( $p=0,049$ ). Эти данные представлены в таблицах 10,11 и на рисунках 17-19.

Таблица 10 – Отеки нижних конечностей в зависимости от почечной функции

| Показатель почечной функции                     | Отека нет |                                | Отек есть |                                | Р            |
|-------------------------------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|--------------------------------|--------------|
|                                                 | Me        | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | Me        | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> |              |
| <b>Креатинин, мкмоль/л</b>                      | 87,6      | 79,3-99,0                      | 95,5      | 87-112                         | <b>0,020</b> |
| <b>СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1,73м<sup>2</sup></b> | 68,5      | 56,5-75,5                      | 51        | 51-69,5                        | 0,065        |
| <b>КК по Кокрофт-Голт, мл/мин</b>               | 70        | 56-81                          | 63,6      | 56-71,5                        | 0,223        |

Таблица 11 – Взаимосвязь лабораторно-инструментальных показателей с отеками нижних конечностей

| Лабораторные и инструментальные показатели | Отека нет |                                | Отек есть |                                | Р            |
|--------------------------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|--------------------------------|--------------|
|                                            | Me        | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | Me        | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> |              |
| Мочевая кислота, мкмоль/л                  | 340,5     | 294-373                        | 333,5     | 271,5-427                      | 0,887        |
| Общий белок, г/л                           | 69        | 67-71                          | 68        | 65-70                          | 0,126        |
| Альбумин, г/л                              | 44,9      | 42-45,2                        | 45        | 41-45,3                        | 0,899        |
| Глюкоза, ммоль/л                           | 5,4       | 5-6,2                          | 6         | 5,3-7,6                        | <b>0,033</b> |
| ТТГ, мкМЕ/мл                               | 1,9       | 1,3-2,5                        | 2,4       | 1,3-4,4                        | <b>0,049</b> |
| СРБ, мг/л                                  | 2,3       | 1-3,5                          | 3         | 1,7-6                          | 0,126        |
| ФВ, %                                      | 62        | 60-65                          | 60        | 56-62                          | 0,074        |

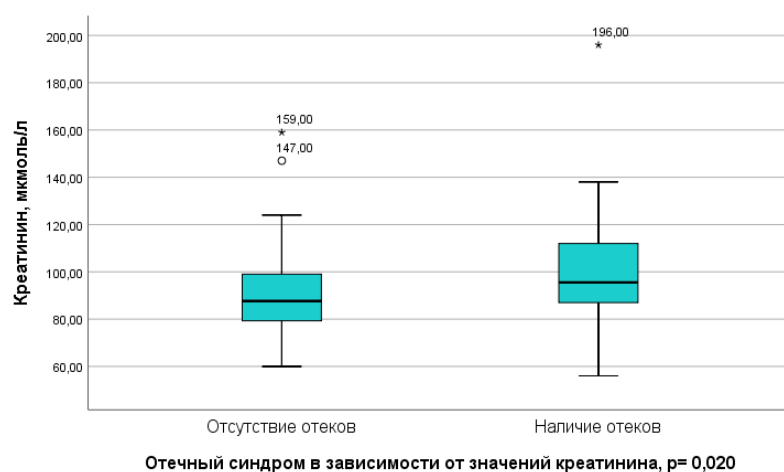


Рисунок 17 – Значения уровня креатинина в зависимости от наличия или отсутствия отеков нижних конечностей

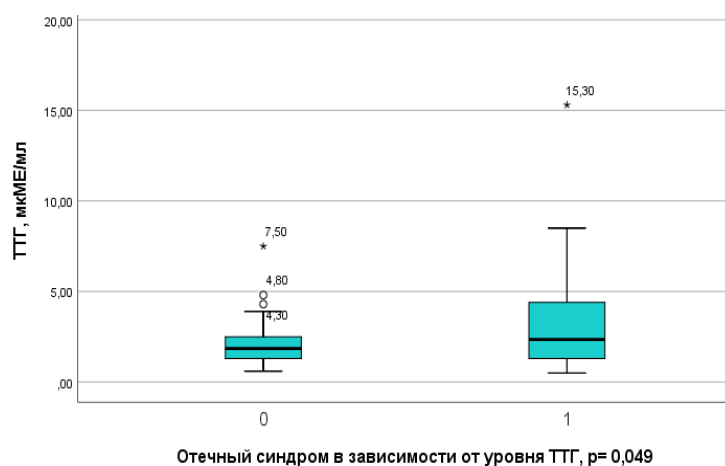


Рисунок 18 – Отечный синдром в зависимости от уровня ТТГ

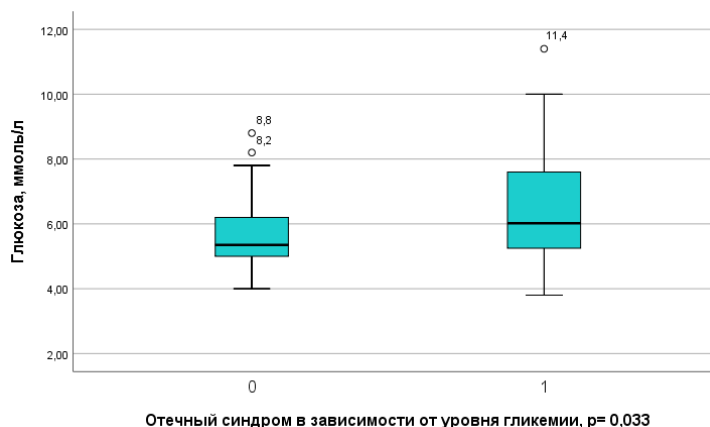


Рисунок 19 – Отеки нижних конечностей в зависимости от уровня гликемии

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 отек венозной этиологии и чаще страдали ХСН, ХБП и гипотиреозом, в то время как при варикозной болезни вен н/к это оказалось интересной 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. Таблицы 12,13 и рисунки 20,21.

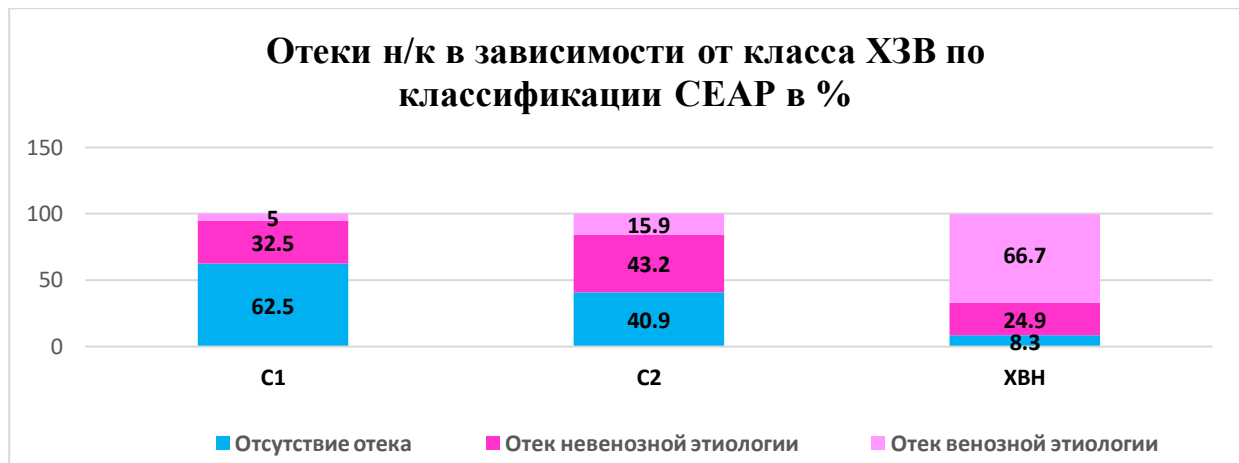


Рисунок 20 – Отеки нижних конечностей в зависимости от класса ХЗВ по классификации CEAP

Таблица 12 – Распространённость отеков нижних конечностей в зависимости от стадии ХЗВ по CEAP

| ХЗВ<br>Класс CEAP       | Отека<br>н/к нет<br>n=48 | Отек<br>н/к есть<br>n=40 | P            |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| C1, n=40 (%)            | 30 (62,5%)               | 10(37,5%)                | <b>0,001</b> |
| C2, n=44 (%)            | 18 (40,9%)               | 26 (59,1%)               | <b>0,010</b> |
| ХВН (C3-C6)<br>n=12 (%) | 1 (8,3%)                 | 11 (91,6%)               | <b>0,001</b> |

Примечание: ХВН – хроническая венозная недостаточность, C1 – ретикулярный варикоз/телеангиэктазии; C2 – варикозное расширение вен

Таблица 13 – Отеки нижних конечностей венозной этиологии в зависимости класса ХЗВ по CEAP

| ХЗВ<br>Класс CEAP       | Венозного отека<br>н/к нет<br>n=78 | Венозный отек<br>н/к есть<br>n=10 | P                |
|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| C1, n=40 (%)            | 38 (48,7%)                         | 2 (20%)                           | 0,086            |
| C2, n=44 (%)            | 37 (84,1%)                         | 7 (15,9%)                         | 0,314            |
| ХВН (C3-C6)<br>n=12 (%) | 4 (33,3%)                          | 8 (66,7%)                         | <b>&lt;0,001</b> |

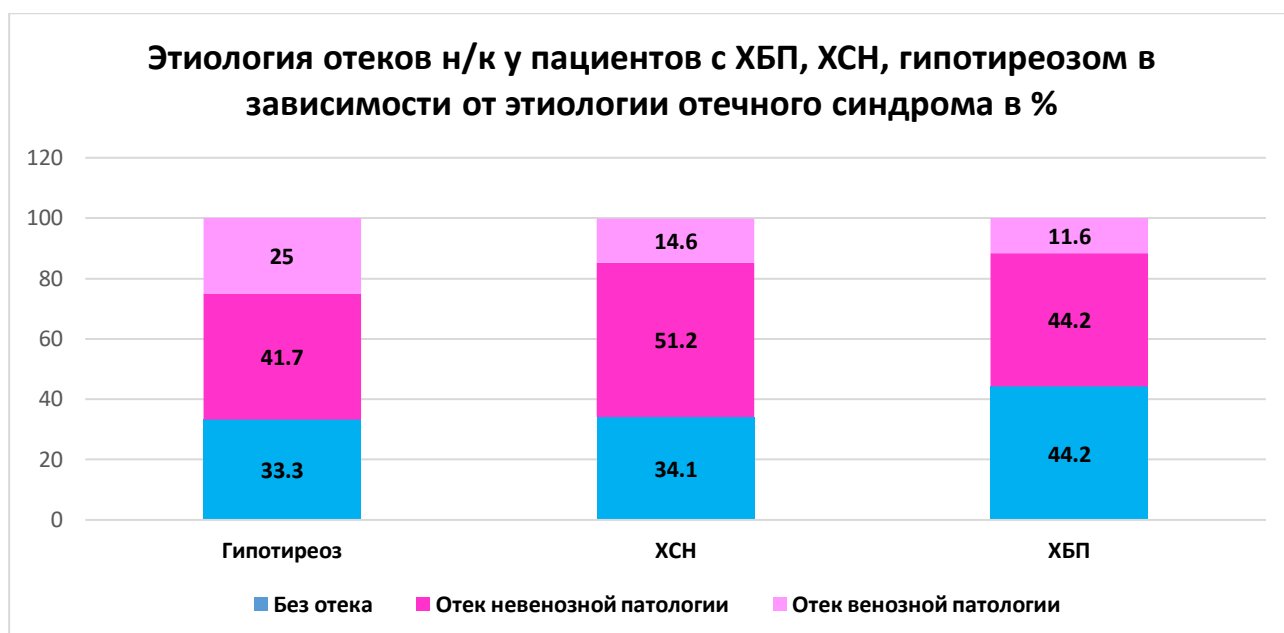


Рисунок 21 – Этиология отеков нижних конечностей у пациентов с ХБП, ХСН, гипотиреозом

Большую часть случаев отеков н/к у пациентов с субклиническим/клиническим гипотиреозом, ХБП и ХСН составляли отеки невенوزной 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,  $V=0,263$ ).

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

Среди 88 пациентов с ФП, получающих ПОАК, при выполнении первичного УЗАС вен нижних конечностей экспертом-флебологом был зафиксирован всего один случай развившегося ТГВ (1,1%). На фоне проспективного годичного наблюдения за 86 пациентами в дальнейшем было выявлено 3 эпизода тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей (3,4%). Подробная характеристика вышеуказанных исходов представлена на рисунке 22.

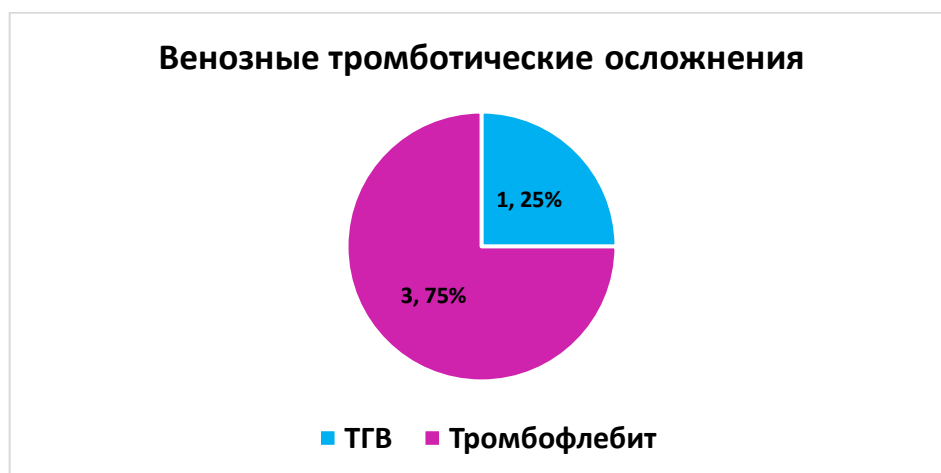


Рисунок 22 – Структура венозных тромботических осложнений среди исследуемых пациентов

За год у 86 пациентов произошло 14 геморрагических осложнений (16%), из которых в 8 случаях (9,3%) были представлены малыми кровотечениями, в 4 (4,7%) - клинически значимыми и в 2 (2,3%) – большими кровотечениями [66,67]. В группу больших кровотечений вошли: внутрисуставное кровоизлияние и кровоизлияние в конъюнктиву со снижением гемоглобина более чем на 30 г/л. Подробная структура геморрагических событий представлена на рисунке 23.



Рисунок 23 – Структура геморрагических осложнений среди исследуемых пациентов

Взаимосвязи между возрастом и наличием геморрагических и венозных тромботических осложнений выявлено не было (таблица 14).

Таблица 14 – Возраст пациентов, перенесших и венозные тромботические и геморрагические осложнения

| Осложнения             | Возраст пациентов, лет |           |                    |           | Р     |
|------------------------|------------------------|-----------|--------------------|-----------|-------|
|                        | Отсутствие осложнения  |           | Наличие осложнения |           |       |
|                        | М±SD                   | 95% ДИ    | М±SD               | 95% ДИ    |       |
| Кровотечения           | 70±8,8                 | 67,9-72,0 | 69,7±6,6           | 65,5-73,9 | 0,91  |
| ВТО                    | 70±8,6                 | 68,3-71,9 | 65±3,2             | 60-70     | 0,240 |
| Только<br>тромбофлебит | 70±8,6                 | 68,2-71,9 | 66,3±2,08          | 61,2-71,5 | 0,06  |

Пациенты с венозными тромботическими осложнениями имели тенденцию к более высокому ИМТ, учитывая приближение к критическому уровня значимости различий (таблица 15).

Таблица 15 – Индекс массы тела у пациентов с венозными тромботическими и геморрагическими осложнениями

| Осложнения             | Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> |                                |                    |                                | Р    |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|------|
|                        | Отсутствие осложнения                |                                | Наличие осложнения |                                |      |
|                        | Me                                   | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | Me                 | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> |      |
| Кровотечения           | 29,7                                 | 26-32                          | 27,3               | 26-30                          | 0,24 |
| ВТО                    | 29                                   | 26-32                          | 35,4               | 30-42                          | 0,05 |
| Только<br>тромбофлебит | 29                                   | 26-32                          | 31                 | 30-35                          | 0,22 |

Также была проанализирована взаимосвязь между числом баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и развитием венозных тромботических осложнений у пациентов. При этом статистически значимых корреляций выявлено не было (таблица 16).

Таблица 16 – Развитие венозных тромботических осложнений в зависимости от числа баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

| Осложнения             | CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы |                                |                    |                                | Р    |
|------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|------|
|                        | Отсутствие осложнения                         |                                | Наличие осложнения |                                |      |
|                        | Me                                            | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | Me                 | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> |      |
| ВТО                    | 4                                             | 3-5                            | 4                  | 2,5-6                          | 0,69 |
| Только<br>тромбофлебит | 4                                             | 3-5                            | 5                  | 4-6                            | 0,26 |

Количество баллов по шкале HAS-BLED также не имело статистической значимости при состоявшихся кровотечениях.

Не было найдено статистически значимых различий между развитием венозных тромботических и геморрагических осложнений и функциональным состоянием почек (наличие ХБП по формуле СКД-ЕРІ и КК по формуле Кокрофта-Голта; таблицы 17 и 18).

Таблица 17 – Взаимосвязь венозных тромботических и геморрагических осложнений и стадии ХБП по формуле СКД-ЕРІ

| Осложнения   | ХБП С3А<br>n=39 | ХБП С3Б<br>n=3 | Р   |
|--------------|-----------------|----------------|-----|
| Кровотечения | 5 (12,8%)       | 1 (33,3%)      | 0,5 |
| ВТО          | 2 (5%)          | 0 (0%)         | 1   |

Таблица 18 – Взаимосвязь венозных тромботических и геморрагических осложнений и функции почек, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта

| Осложнения   | КК более 50<br>мл/мин<br>n=66 | КК 30-50 мл/мин<br>n=19 | р     |
|--------------|-------------------------------|-------------------------|-------|
| Кровотечения | 10 (15,2%)                    | 2 (10,5%)               | 1     |
| ВТО          | 4 (5,9%)                      | 0 (0%)                  | 0,592 |

### 3.7 Клиническая характеристика пациентов с венозными тромботическими осложнениями

Всего за период годичного наблюдения у пациентов с ФП, получающих ПОАК, было зафиксировано 4 венозных тромботических осложнения (ТГВ и тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей), что составило 4,5% от общего числа пациентов. Один случай тромбоза глубоких вен нижних конечностей был выявлен при включении в исследование при проведении УЗДГ вен нижних конечностей врачом-экспертом флебологом, три случая тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей зарегистрированы при проспективном наблюдении в течение года. Статистически значимых различий по полу и ИМТ у пациентов с венозным тромбозом и без не было. Главным фактором риска развития

венозных тромботических осложнений стало курение ( $p=0,002$ , ОШ 47,7, 95% ДИ 4,1–542,2), теснота связи, оцененная с помощью теста Крамера, была относительно сильной ( $V=0,5$ ). Терапия и наличие сопутствующих заболеваний также не оказывали влияния на развитие тромботических осложнений. Пациенты с тромботическими осложнениями не носили компрессионный трикотаж и не имели в анамнезе ТЭО или операций на венозной системе нижних конечностей. Два события произошли на фоне приема полной дозы апиксабана (по одному случаю тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей и ТГВ) и два – на полной дозе приема ривароксабана (тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей). Все пациенты с тромботическими осложнениями имели более тяжелое поражение венозного русла и были из основной группы С2-С6, однако данное различие с контрольной группой было статистически незначимо. Пациенты с венозными тромботическими осложнениями (3 из 4) 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 ( $V=0,390$ ).

Более низкий уровень белка в крови ассоциировался с повышением риска развития венозных тромботических осложнений ( $p=0,035$ , рисунок 24, 25), как и высокий уровень ТТГ ( $p=0,01$ , рисунок 26, 27), а также и повышенный уровень СРБ ( $p=0,023$ , рисунок 28, 29). Важно отметить, что все пациенты с венозными тромботическими осложнениями испытывали субъективную венозную симптоматику ( $p=0,013$ ), связь по Крамеру была средней.

Подробные данные пациентов с венозными тромботическими осложнениями представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Характеристика пациентов с венозными тромботическими осложнениями

| Характеристика пациентов                            | Наличие тромботических осложнений (n=4)<br>абс. (%) | Отсутствие венозных тромботических осложнений (n=84)<br>абс. (%) | p            |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|
| Женщины                                             | 3 (75%)                                             | 52 (61,9%)                                                       | 1            |
| Мужчины                                             | 1 (25%)                                             | 32 (38,1%)                                                       | 1            |
| Курение                                             | 3 (75%)                                             | 5 (6,0%)                                                         | <b>0,002</b> |
| Ожирение                                            | 3 (75%)                                             | 34 (40,5%)                                                       | 0,305        |
| <b>Сопутствующие заболевания</b>                    |                                                     |                                                                  |              |
| АГ                                                  | 4 (100%)                                            | 77 (91,6%)                                                       | 1            |
| ИБС                                                 | 2 (50%)                                             | 20 (23,9%)                                                       | 0,259        |
| ОИМ                                                 | 0 (0%)                                              | 6 (7,1)                                                          | 1            |
| ОНМК/ТИА                                            | 0 (0%)                                              | 8 (9,5%)                                                         | 1            |
| СД                                                  | 1 (25%)                                             | 25 (29,8%)                                                       | 1            |
| ЗПА                                                 | 3 (75%)                                             | 37 (44,0%)                                                       | 0,326        |
| ХСН                                                 | 3 (75%)                                             | 38 (45,2%)                                                       | 0,335        |
| Гипотиреоз                                          | 3 (75%)                                             | 21 (25,0%)                                                       | 0,06         |
|                                                     |                                                     |                                                                  |              |
| НГН                                                 | 1 (25%)                                             | 12 (14,3%)                                                       | 0,479        |
| ТЭО в анамнезе                                      | 0 (0%)                                              | 3 (3,6%)                                                         | 1            |
| РЧА в анамнезе                                      | 0 (0%)                                              | 26 (31,0%)                                                       |              |
| <b>Форма ФП</b>                                     |                                                     |                                                                  |              |
| Пароксизмальная                                     | 2 (50%)                                             | 63 (75,0%)                                                       | 0,279        |
| Персистирующая                                      | 0 (0%)                                              | 6 (7,1%)                                                         | 1            |
| Постоянная                                          | 2 (50%)                                             | 15 (17,9%)                                                       | 0,167        |
| <b>Антикоагулянтная терапия</b>                     |                                                     |                                                                  |              |
| Ривароксабан 20 мг                                  | 2 (50%)                                             | 37 (44,0%)                                                       | 1            |
| Апиксабан 5 мг                                      | 2 (50%)                                             | 17 (20,2%)                                                       | 0,202        |
| <b>Состояние венозного русла нижних конечностей</b> |                                                     |                                                                  |              |
| ХЗВ                                                 | 4 (100%)                                            | 75 (89,3%)                                                       | 1            |
| Отсутствие ХЗВ или С0-С1                            | 0 (0%)                                              | 9 (10,7%)                                                        | 0,126        |
| ХЗВ С2-С6                                           | 4 (100%)                                            | 44 (52,4%)                                                       | 0,120        |
| ХВН (С3-С6)                                         | 3 (75%)                                             | 9 (10,7%)                                                        | <b>0,007</b> |
| С2                                                  | 2 (50%)                                             | 42 (50%)                                                         | 1            |
| С3                                                  | 3 (75%)                                             | 7 (8,3%)                                                         | <b>0,004</b> |
| С4                                                  | 1 (25%)                                             | 6 (7,1%)                                                         | 0,287        |
| С4а                                                 | 1 (25%)                                             | 5 (6,0%)                                                         | 0,250        |
| Ер                                                  | 2 (50%)                                             | 59 (70,2%)                                                       | 0,583        |
| Еп                                                  | 1 (25%)                                             | 1 (1,2%)                                                         | 0,089        |

Продолжение таблицы 19

|                                                                                                         |                                             |                                         |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------|
| Es                                                                                                      | 1 (25%)                                     | 3 (3,6%)                                | 0,173        |
| As                                                                                                      | 2 (50%)                                     | 56 (66,7%)                              | 0,596        |
| An                                                                                                      | 1 (25%)                                     | 2 (2,4%)                                | 0,132        |
| Ad                                                                                                      | 1 (25%)                                     | 2 (2,4%)                                | 0,132        |
| Pr                                                                                                      | 1 (25%)                                     | 7 (8,3%)                                | 0,322        |
| PrRet                                                                                                   | 2 (50%)                                     | 36 (42,9%)                              | 1            |
| Ношение компрессионного трикотажа                                                                       | 0 (0%)                                      | 3 (3,6%)                                | 1            |
| Лабораторные данные                                                                                     | Отсутствие тромботических осложнений (n=84) | Наличие тромботических осложнений (n=4) | p            |
|                                                                                                         | Me (Q1-Q2)                                  | Me (Q1-Q2)                              |              |
| ТТГ, мкМЕ/мл                                                                                            | 1,9 (1,3-3)                                 | 5,9 (3,3-8,1)                           | <b>0,01</b>  |
| Общий белок, г/л                                                                                        | 68,3 (67-71)                                | 65,5 (62-67)                            | <b>0,035</b> |
| Общий холестерин, ммоль/л                                                                               | 4,3 (3,6-4,9)                               | 3,9 (3,7-4,4)                           | 0,595        |
| ЛПНП, ммоль/л                                                                                           | 2,4 (1,8-2,9)                               | 2,1 (1,9-2,9)                           | 0,608        |
| Триглицериды, ммоль/л                                                                                   | 1,4 (1-1,9)                                 | 1,3 (1,1-1,7)                           | 0,885        |
| ПТИ, %                                                                                                  | 77 (70-89)                                  | 73 (59-93)                              | 0,854        |
| Фибриноген, г/л                                                                                         | 3,4 (3-3,9)                                 | 3,2 (2,9-4,7)                           | 0,794        |
| ФВ, %                                                                                                   | 60 (56-63)                                  | 59 (56-62)                              | 0,678        |
| СРБ, мг                                                                                                 | 2,25 (1-4,9)                                | 6 (3,8-38)                              | <b>0,023</b> |
| Глюкоза, ммоль/л                                                                                        | 5,7 (5,1-6,7)                               | 5,5 (4,8-5,5)                           | 0,366        |
| Альбумин, г/л                                                                                           | 45 (42-45)                                  | 42 (38-47)                              | 0,779        |
| Мочевая кислота, мкмоль/л                                                                               | 336,5 (281-394,5)                           | 364 (236-487)                           | 0,915        |
| <b>Жалобы пациента</b>                                                                                  |                                             |                                         |              |
| Субъективная венозная симптоматика (боли, тяжесть, утомляемость, зуд, жжение, мурашки, ночные судороги) | 4 (100%)                                    | 27 (32,1%)                              | <b>0,013</b> |
| Отеки нижних конечностей                                                                                | 3 (75%)                                     | 37 (44%)                                | 0,326        |

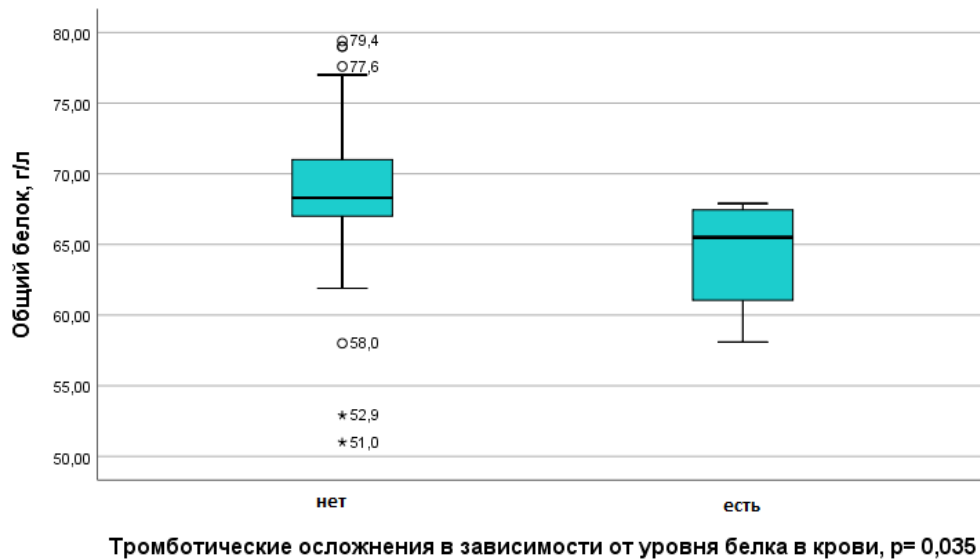


Рисунок 24 – Венозные тромботические осложнения в зависимости от уровня общего белка в крови

В результате оценки вероятности развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК в зависимости от уровня белка в крови с помощью ROC-анализа, была получена следующая кривая (рисунок 25).

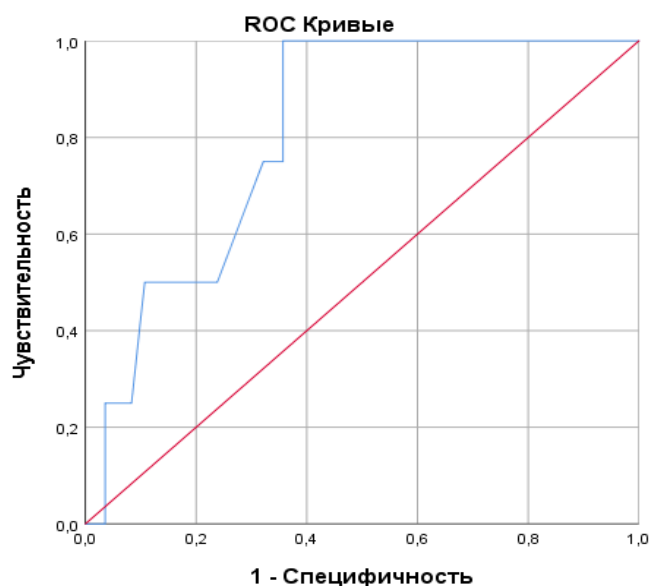
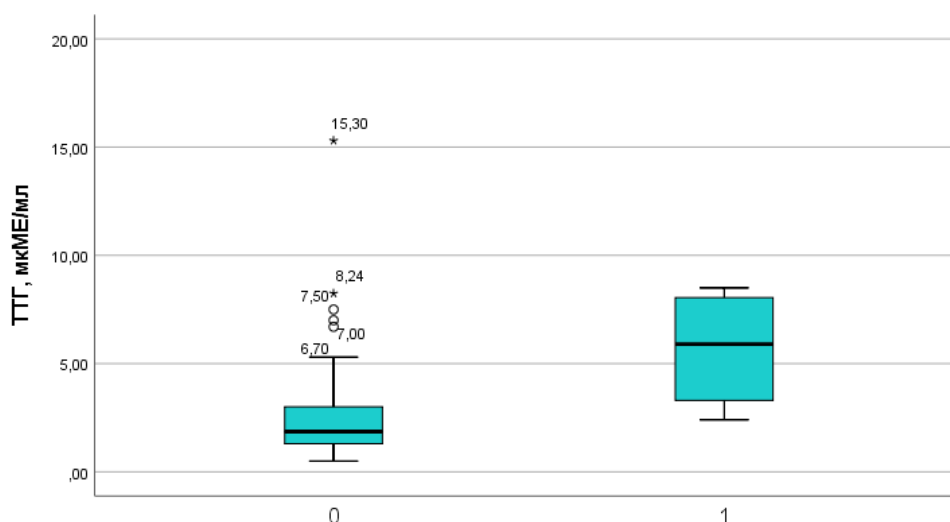


Рисунок 25 – ROC кривая, характеризующая зависимость вероятности тромботических осложнений у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, от уровня общего белка в крови

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением площади под кривой AUC, равным  $0,808 \pm 0,074$  (95% ДИ: 0,663-0,953). Прогностическая модель была статистически значимой ( $p=0,038$ ). Пороговое значение общего белка в крови в точке cut-off составило 67,1 г/л. При уровне общего белка в крови 67,1 г/л и менее прогнозировался высокий риск развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК. При уровне общего белка в крови 67,1 г/л и более прогнозировался низкий риск развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК. Чувствительность модели при выбранном значении возраста в точке cut-off составила 75%, специфичность – 67,9%.



Примечание: 0 - Отсутствие венозных тромботических осложнений, 1- венозные тромботические осложнения (ТГВ и тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей)  
Рисунок 26 – Венозные тромботические осложнения в зависимости от уровня ТТГ

При оценке вероятности развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК в зависимости от уровня ТТГ с помощью ROC-анализа, была получена следующая кривая (рисунок 27).

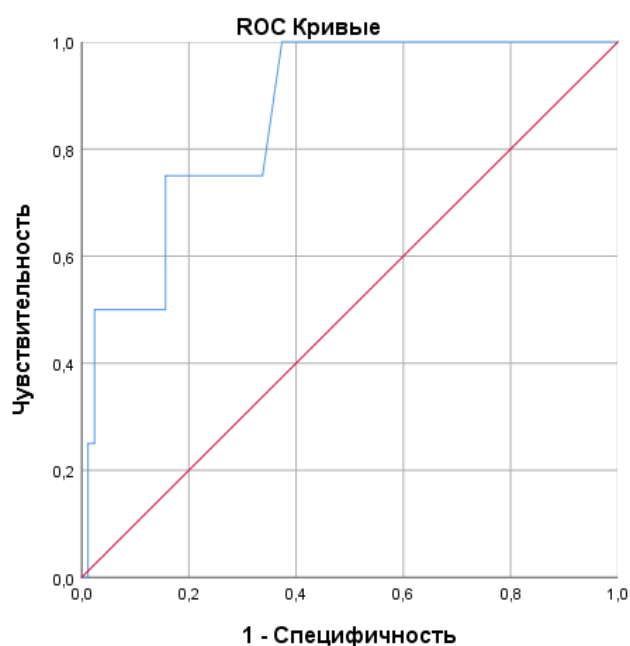


Рисунок 27 – ROC кривая, характеризующая зависимость вероятности венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, от уровня ТТГ

Площадь под ROC-кривой составила  $0,86 \pm 0,07$  (95% ДИ: 0,72-1) Наблюдаемая зависимость была статистически значимой ( $p=0,015$ ). Пороговое значение уровня ТТГ в точке cut-off составляло 4,2 мкЕд/л, пациенты с ФП, принимающие ПОАК с показателем ТТГ ниже 4,2 мкМЕ/мл характеризовались меньшей частотой развития венозных тромботических событий, чем пациенты с показателем ТТГ более 4,2 мкМЕ/мл. Чувствительность полученной модели составила 75,0%, а специфичность – 84,3%.

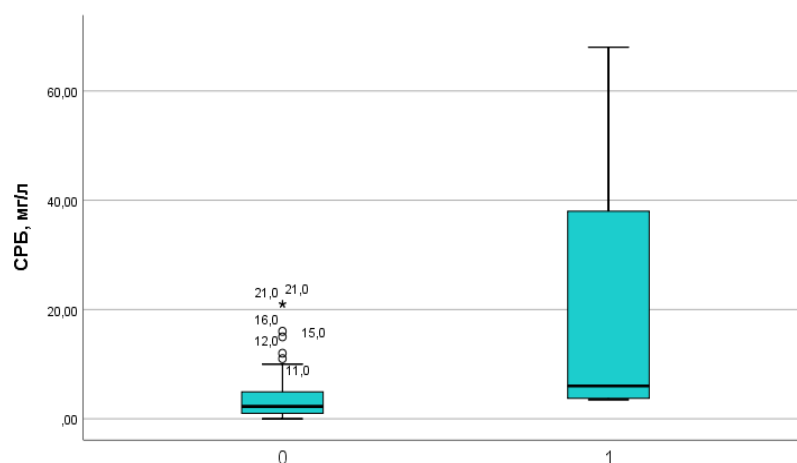


Рисунок 28 – Венозные тромботические осложнения в зависимости от уровня СРБ

В результате оценки вероятности развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК в зависимости от СРБ с помощью ROC-анализа, была получена следующая кривая (рисунок 29).

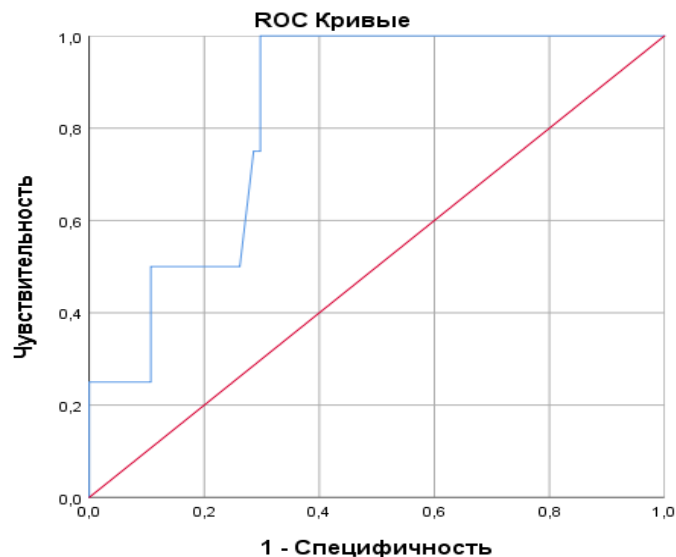


Рисунок 29 – ROC кривая, характеризующая зависимость вероятности венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, от уровня СРБ

Площадь под ROC-кривой составила  $0,83 \pm 0,69$  (95% ДИ: 0,69-0,96). Наблюдаемая зависимость была статистически значимой ( $p=0,026$ ). Пороговое значение уровня СРБ в точке cut-off составляло 3,97 мг/л, пациенты с ФП, принимающие ПОАК, с показателем СРБ выше 3,97 мг/л характеризовались большей частотой развития венозных тромботических событий, чем пациенты с показателем СРБ менее 3,97 мг/л. Чувствительность полученной модели составила 75,0%, а специфичность – 71,4%.

### **3.8 Клиническая характеристика пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей**

Отдельно были проанализированы пациенты с развитием ТФПВ н/к за время наблюдения, так как данное осложнение отличается от ТГВ своими причинами, лечебной тактикой и терапевтическими особенностями. В анализ было включено 86 пациентов, которые оставались на терапии ПОАК в течение года. У пациентов с развившимся ТФПВ н/к и без различий по полу и массе тела найдено не было. Однако, данное осложнение статистически значимо чаще происходило у курящих пациентов по сравнению с некурящими ( $p=0,001$ ), теснота взаимосвязи относительно сильная ( $V=0,594$ ). Изменение режима терапии (изменение дозы, смена препарата или отмена препарата) среди пациентов с тромбофлебитом не проводили. Эти пациенты не имели в анамнезе ТЭО, оперативных вмешательств на венозной системе нижних конечностей, и не носили компрессионный трикотаж. Лекарственная терапия не ассоциировалась с риском развития ТФПВ н/к.

Более низкий уровень общего белка в крови был ассоциирован с развитием ТФПВ н/к ( $p=0,045$ ).

Также была проведена оценка тяжести поражения вен нижних конечностей по СЕАР. Тромбофлебит чаще возникал у пациентов с классом С3 ( $p=0,035$ , ОШ 18,7, 95% ДИ 1,5-230,4), теснота связи по Крамеру средняя ( $V=0,326$ ), также у всех пациентов с поверхностным поражением была ранее диагностирована ХВН (С3-С6) ( $p=0,042$ , ОШ 16,4 95% ДИ 1,4-200,0), теснота связи по Крамеру средняя (0,307). При этом пациенты с ТФПВ н/к значимо чаще предъявляли жалобы на наличие венозной симптоматики ( $p=0,040$ ) теснота связи по Крамеру средняя ( $V=0,260$ ).

Подробная характеристика пациентов с тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Характеристика пациентов с развитием тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей

| Клинические данные                  | Частота тромбофлебита (n=3) абс. (%) |                       | p            |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------|
| Мужской                             | 1 (33,3%)                            |                       | 1            |
| Женский                             | 2 (66,7%)                            |                       |              |
|                                     | Наличие фактора                      | Отсутствие фактора    | p            |
| Курение                             | 3 (100%)                             | 0 (0%)                | <b>0,001</b> |
| Ожирение                            | 2 (66,7%)                            | 1 (33,3%)             | 0,575        |
| Сопутствующие заболевания           |                                      |                       |              |
| АГ                                  | 3 (100%)                             |                       | 1            |
| ИБС                                 | 2 (66,7%)                            |                       | 0,146        |
| ОИМ                                 | 0 (0%)                               |                       | 1            |
| ОНМК/ТИА                            | 0 (0%)                               |                       | 1            |
| СД                                  | 1 (33,3%)                            |                       | 1            |
| ЗПА                                 | 3 (100%)                             |                       | 0,097        |
| ХСН                                 | 2 (66,7%)                            |                       | 0,603        |
| Гипотиреоз                          | 2(66,7%)                             |                       | 0,181        |
| Форма ФП и антикоагулянтная терапия |                                      |                       |              |
| Пароксизмальная                     | 1 (33,3%)                            |                       | 0,173        |
| Персистирующая                      | 0 (0%)                               |                       | 1            |
| Постоянная                          | 2 (66,7%)                            |                       | 0,098        |
| Ривароксабан 20 мг                  | 2 (66,7%)                            |                       | 0,582        |
| Апиксабан 5 мг х 2                  | 1 (33,3%)                            |                       | 0,532        |
| Венозный статус                     |                                      |                       |              |
| ХЗВ                                 | 3 (100%)                             |                       | 1            |
| ХЗВ C2-C6                           | 3 (100%)                             |                       | 0,251        |
| ХВН (C3-C6)                         | 2 (66,7%)                            |                       | 0,042*       |
| C2                                  | 2 (66,7%)                            |                       | 1            |
| C3                                  | 2 (66,7%)                            |                       | <b>0,035</b> |
| C4a                                 | 1 (33,3%)                            |                       | 0,227        |
| Еp                                  | 2 (66,7%)                            |                       | 1            |
| Еп                                  | 1 (33,7%)                            |                       | 0,069        |
| As                                  | 2 (66,7%)                            |                       | 1            |
| An                                  | 1 (33,3%)                            |                       | 0,102        |
| PrRet                               | 2 (66,7%)                            |                       | 0,575        |
| Отсутствие эластичной компрессии    | 3 (100%)                             |                       | 1            |
| Лабораторные данные                 | Отсутствие тромбофлебита             | Наличие тромбофлебита | p            |
|                                     | Ме (Q1-Q2)                           | Ме (Q1-Q2)            |              |
| ТТГ, мкМЕ/мл                        | 1,9 (1,3-3)                          | 4,2 (3,3-6,4)         | 0,054        |

Продолжение таблицы 20

|                                                                                                                |               |               |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| <b>Общий белок, г/л</b>                                                                                        | 68,2 (67-71)  | 64 (62-66)    | <b>0,045</b> |
| <b>Альбумин, г/л</b>                                                                                           | 42 (42-45)    | 38(38-43)     | 0,415        |
| <b>Общий холестерин, ммоль/л</b>                                                                               | 4,3 (3,6-4,9) | 3,7 (3,7-4,3) | 0,705        |
| <b>ЛПНП, ммоль/л</b>                                                                                           | 1,3 (1,8-2,8) | 2 (1,9-2,8)   | 0,773        |
| <b>Триглицериды, ммоль/л</b>                                                                                   | 1,4 (1-1,9)   | 1,2 (1,1-1,3) | 0,545        |
| <b>СРБ, мг/</b>                                                                                                | 2,3 (1-5)     | 4 (3,7-36)    | 0,083        |
| <b>Глюкоза, ммоль/л</b>                                                                                        | 5,7 (5,1-6,7) | 5 (4,8-5,5)   | 0,243        |
| <b>Мочевая кислота, мкмоль/л</b>                                                                               | 339 (285-396) | 293(236-415)  | 0.639        |
| <b>ПТИ, %</b>                                                                                                  | 77 (70-88)    | 75 (73-93)    | 0,576        |
| <b>Фибриноген, г/л</b>                                                                                         | 3,4 (3-3,9)   | 3,2 (2,9-4,7) | 1            |
| <b>МНО</b>                                                                                                     | 1,2 (1,1-1,3) | 1,1 (1-1,2)   | 0,485        |
| <b>ФВ, %</b>                                                                                                   | 60 (56-63)    | 56 (55,5-59)  | 0,402        |
| <b>Симптомы пациента</b>                                                                                       |               |               |              |
| <b>Субъективная венозная симптоматика (боли, тяжесть, утомляемость, зуд, жжение, мурашки, ночные судороги)</b> | 3 (100%)      |               | <b>0,040</b> |
| <b>Отеки нижних конечностей</b>                                                                                | 2 (66,7%)     |               | 0,589        |

### 3.9 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 (таблица 21 и 22).

Таблица 21 – Клиническая характеристика пациенток основной и группы сравнения [68]

| Показатель                                                                    | Группа сравнения<br>(без ХЗВ или С0-С1)<br>n=27 | Основная группа<br>(С2-С6)<br>n=28 | p            |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Возраст, лет<br>М±SD, [ДИ]                                                    | 69,6±6,9<br>[66,9-72,4]                         | 72,6±8,7<br>[69,2-80,0]            | 0,166        |
| Курение                                                                       | 0 (0%)                                          | 3 (10,7%)                          | 0,236        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                | 29,3 [26,0-30,9]                                | 30,6 [27,7-36,8]                   | 0,119        |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, Ме, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] | 4,0 [3,0-4,0]                                   | 4,5 [3,0-6,0]                      | 0,179        |
| HAS-BLED, баллы, Ме, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                        | 1 [0-1]                                         | 1 [1-1]                            | 0,575        |
| Креатинин, мкмоль/л, М±SD, [ДИ]                                               | 88,3±17,1<br>[81,6-85,1]                        | 91,4±17,1<br>[84,7-98,0]           | 0,438        |
| СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , М±SD, [ДИ]                        | 65,5 ±16,1<br>[59,2-71,9]                       | 60,4 ±14,3<br>[54,8-65,9]          | 0,249        |
| КК по Кокрофту-Голту, Ме, мл/мин, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]           | 64 [58-74]                                      | 61 [46-73]                         | 0,277        |
| Мочевая кислота, мкмоль/л, М±SD, [ДИ]                                         | 331,0±83,3<br>[298,3-364,2]                     | 336,2±102,0<br>[296,7-375,8]       | 0,843        |
| Общий белок, г/л, М±SD, [ДИ]                                                  | 68,8±3,0<br>[67,6-70,0]                         | 69,1±4,9<br>[67,2-70,9]            | 0,740        |
| Альбумин, г/л, М±SD, [ДИ]                                                     | 43,9±2,7<br>[42,8-44,9]                         | 43,0±3,6<br>[41,6-44,4]            | 0,339        |
| СРБ, мг/л, Ме, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                              | 2,7 [1,0-5,0]                                   | 2,9 [1,6-6,6]                      | 0,389        |
| Глюкоза, ммоль/л, Ме, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                       | 5,5 [5,1-5,5]                                   | 5,8 [6,2-7,4]                      | 0,419        |
| ТТГ, мМЕ/л, Ме, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                             | 1,6 [1,2-2,7]                                   | 2,4 [1,3-4,9]                      | 0,058        |
| ОХС, ммоль/л, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                               | 4,4 [3,8-5,1]                                   | 4,4 [3,8-5,2]                      | 0,762        |
| ЛПНП, ммоль/л, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                              | 2,3 [2,1-2,8]                                   | 2,5 [1,8-3,5]                      | 0,674        |
| ТГ, ммоль/л, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                | 1,4 [1,1-1,9]                                   | 1,2 [0,9-1,7]                      | 0,300        |
| ПТИ, %, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                     | 75 [57-86]                                      | 81 [76-96]                         | <b>0,031</b> |
| Фибриноген, г/л, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                            | 3,4 [3,0-3,9]                                   | 3,5 [3,1-3,9]                      | 0,846        |
| ФВ, %, [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]                                      | 61 [60-64]                                      | 61 [56-62]                         | 0,159        |
| <b>Форма фибрилляции предсердий</b>                                           |                                                 |                                    |              |
| Пароксизмальная                                                               | 24 (88,9%)                                      | 20 (71,4%)                         | 0,177        |
| Персистирующая                                                                | 2 (7,4%)                                        | 0 (0%)                             | 0,236        |
| Постоянная                                                                    | 1 (3,7%)                                        | 8 (28,6%)                          | <b>0,025</b> |
| <b>Сопутствующая патология</b>                                                |                                                 |                                    |              |
| АГ                                                                            | 23 (85,2%)                                      | 28 (100%)                          | 0,1          |
| ИБС                                                                           | 3 (711,1%)                                      | 6 (21,4%)                          | 0,469        |
| ИМ в анамнезе                                                                 | 1 (3,7%)                                        | 1 (3,6%)                           | 1            |

Продолжение таблицы 21

|                                                                                                                |            |            |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|--------------|
| <b>ОНМК/ТИА в анамнезе</b>                                                                                     | 1 (3,7%)   | 4 (14,3%)  | 0,352        |
| <b>СД</b>                                                                                                      | 6 (22,2%)  | 9 (31,1%)  | 0,547        |
| <b>ЗПА</b>                                                                                                     | 8 (29,6%)  | 11 (39,3%) | 0,573        |
| <b>ХСН</b>                                                                                                     | 7 (25,9%)  | 14 (50,0%) | 0,097        |
| <b>Гипотиреоз</b>                                                                                              | 9 (33,3%)  | 11 (39,3%) | 0,781        |
| <b>Ожирение</b>                                                                                                | 10 (37,0%) | 15 (53,6%) | 0,18         |
| <b>Избыточная масса тела</b>                                                                                   | 9 (33,3%)  | 7 (25,5%)  | 0,562        |
| <b>Сопутствующая терапия</b>                                                                                   |            |            |              |
| <b>Дабигатран 150 мг х 2</b>                                                                                   | 6 (22,2%)  | 5 (17,9%)  | 0,746        |
| <b>Дабигатран 110 мг х 2</b>                                                                                   | 2 (7,4%)   | 3 (10,7%)  | 1            |
| <b>Ривароксабан 20 мг</b>                                                                                      | 13 (48,1%) | 11 (39,3%) | 0,508        |
| <b>Апиксабан 5 мг х 2</b>                                                                                      | 6 (23,2%)  | 8 (28,6%)  | 0,758        |
| <b>Апиксабан 2,5 мг х 2</b>                                                                                    | 0 (0%)     | 1 (3,6%)   | 1            |
| <b>иРААС</b>                                                                                                   | 22 (81,5%) | 26 (92,9%) | 0,252        |
| <b>Статины</b>                                                                                                 | 24 (88,9%) | 22 (79,6%) | 0,469        |
| <b>Бета-блокаторы</b>                                                                                          | 11 (40,7%) | 18 (64,3%) | 0,080        |
| <b>Диуретики</b>                                                                                               | 11 (40,7%) | 19 (67,9%) | <b>0,043</b> |
| <b>АМКР</b>                                                                                                    | 4 (14,8%)  | 6 (21,4%)  | 0,729        |
| <b>Дигоксин</b>                                                                                                | 0 (0%)     | 1 (3,6%)   | 1            |
| <b>Антиаритмики IC класса</b>                                                                                  | 5 (18,5%)  | 8 (28,6%)  | 0,528        |
| <b>Амиодарон</b>                                                                                               | 9 (33,3%)  | 6 (21,4%)  | 0,375        |
| <b>Блокаторы кальциевых каналов</b>                                                                            | 9 (33,3%)  | 13 (46,5%) | 0,322        |
| <b>Дополнительная информация</b>                                                                               |            |            |              |
| <b>Ношение компрессионного трикотажа</b>                                                                       | 0 (0%)     | 1 (3,6%)   | 1            |
| <b>Субъективная венозная симптоматика (боли, тяжесть, утомляемость, зуд, жжение, мурашки, ночные судороги)</b> | 4 (14,8%)  | 16 (57,1%) | <b>0,002</b> |
| <b>Отеки нижних конечностей</b>                                                                                | 6 (22,2%)  | 18 (64,3%) | <b>0,002</b> |
| <b>Конечные точки</b>                                                                                          |            |            |              |
| <b>ТГВ н/к за время наблюдения</b>                                                                             | 0 (0%)     | 1 (3,6%)   | 1            |
| <b>ТФПВ н/к за время наблюдения</b>                                                                            | 0 (0%)     | 2 (7,1%)   | 0,491        |
| <b>Венозные тромботические осложнения н/к (ТГВ+ТФПВ)</b>                                                       | 0 (0%)     | 3 (10,7%)  | 0,236        |

Таблица 22 – Сравнительные характеристики пациенток в зависимости от наличия венозных тромботических осложнений [68]

| <b>Показатели</b>            | <b>Женщины с ВТО (n=3)</b> | <b>Женщины без ВТО (n=52)</b> | <b>p</b>     |
|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------|
|                              | Me (Q1-Q3)                 | Me (Q1-Q3)                    |              |
| <b>Возраст, лет</b>          | 71 (65-76)                 | 67 (64-68)                    | 0,215        |
| <b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b> | 40 (35-42)                 | 29,4 (26-32)                  | <b>0,037</b> |
| <b>Курение</b>               | 2 (66,2%)                  | 1 (1,9%)                      | <b>0,006</b> |
| <b>Общий белок, г/л</b>      | 69 (67-71)                 | 67 (66-67)                    | 0,154        |
| <b>Альбумин, г/л</b>         | 43,4 (41-45)               | 45,3 (41,7-47,2)              | 0,604        |

Продолжение таблицы 22

|                                                  |               |                |              |
|--------------------------------------------------|---------------|----------------|--------------|
| <b>СРБ, мг/л</b>                                 | 2,6(1-5)      | 8 (5,8-38)     | 0,041*       |
| <b>Глюкоза, ммоль/л</b>                          | 5,7 (5,1-6,5) | 6 (5,5-6)      | 0,891        |
| <b>Мочевая кислота, мкмоль/л</b>                 | 323 (274-361) | 436 (308-487)  | 0,486        |
| <b>Креатинин мкмоль/л</b>                        | 87 (77-102)   | 105 (92-109)   | 0,421        |
| <b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>                              | 1,9 (1,3-2,8) | 7,6 (5,9-8,05) | <b>0,008</b> |
| <b>ЛПНП, ммоль/л</b>                             | 2,4 (1,9-3,1) | 2,2 (2-3)      | 0,731        |
| <b>Общий холестерин, ммоль/л</b>                 | 4,4 (3,8-5,2) | 4,0 (3,9-4,4)  | 0,654        |
| <b>Триглицериды, ммоль/л</b>                     | 1,3 (1-1,7)   | 1,5 (1,3-1,7)  | 0,556        |
| <b>Фибриноген, гл</b>                            | 3,5 (3-4)     | 3,2 (3,2-4,7)  | 0,784        |
| <b>МНО</b>                                       | 1,2 (1-3)     | 1,4 (1,2-1,5)  | 0,273        |
| <b>ПТИ, %</b>                                    | 78 (70-91)    | 61 (59-73)     | 0,258        |
| <b>СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м<sup>2</sup></b>  | 62 (53-59)    | 52 (50-60)     | 0,442        |
| <b>КК по Кокрофту-Голту, мл/мин</b>              | 63 (55-72)    | 72 (70-73)     | 0,243        |
| <b>ФВ, %</b>                                     | 61 (58-64)    | 56 (56-59)     | 0,201        |
| <b>СНА<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, баллы</b> | 4 (3-5)       | 5 (4-6)        | 0,580        |
| <b>Сопутствующие заболевания</b>                 |               |                |              |
| <b>АГ</b>                                        | 3 (100%)      | 48 (92,3%)     | 1            |
| <b>ОНМК/ТИА в анамнезе</b>                       | 0 (0%)        | 5 (9,6%)       | 1            |
|                                                  |               |                |              |
| <b>ИБС</b>                                       | 2 (66,7%)     | 7 (13,5%)      | 0,064        |
| <b>ИМ в анамнезе</b>                             | 0 (0%)        | 2 (3,8%)       | 1            |
| <b>Сахарный диабет</b>                           | 1 (33,3%)     | 14 (26,9%)     | 1            |
| <b>Нарушение гликемии натощак</b>                | 1 (33,3%)     | 9 (17,3%)      | 0,452        |
| <b>Гипотиреоз</b>                                | 3 (100%)      | 17 (32,7%)     | <b>0,041</b> |
| <b>Венозная симптоматика</b>                     |               |                |              |
| <b>Субъективные симптомы</b>                     | 3 (100%)      | 17 (32,7%)     | <b>0,048</b> |
| <b>Отеки</b>                                     | 3 (100%)      | 21 (40,4%)     | 0,083        |

Таблица 23 – Венозный статус пациенток с венозными тромботическими осложнениями и без них [68]

| <b>Венозный статус</b>          | <b>Женщины с ВТО (n=3)</b> | <b>Женщины без ВТО (n=52)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------|
| <b>Отсутствие ХЗВ или C0-C1</b> | 0 (0%)                     | 26 (50%)                      | 0,238    |
| <b>ХЗВ C2-C6</b>                | 3 (100%)                   | 26 (50%)                      |          |

Продолжение таблицы 23

| <b>Хроническая<br/>венозная<br/>недостаточность</b> | <b>3 (100%)</b> | <b>5 (9,6%)</b> | <b>0,002</b> |
|-----------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| <b>C1</b>                                           | 0 (0%)          | 26 (50%)        | 0,238        |
| <b>C2</b>                                           | 1 (33,3%)       | 26 (48,1%)      | 1            |
| <b>C3</b>                                           | 3 (100%)        | 3 (5,8%)        | <b>0,001</b> |
| <b>C4</b>                                           | 1 (33,3%)       | 4 (7,7%)        | 0,253        |
| <b>C4a</b>                                          | 1 (33,3%)       | 3 (5,8%)        | 0,206        |
| <b>C6</b>                                           | 0 (0%)          | 1 (1,9%)        | 1            |
| <b>Ep</b>                                           | 1 (33,3%)       | 37 (71,2%)      | 0,223        |
| <b>Es</b>                                           | 1 (33,3%)       | 1 (1,9%)        | 0,107        |
| <b>En</b>                                           | 1 (33,3%)       | 0 (0%)          | 0,055        |
| <b>As</b>                                           | 1 (33,3%)       | 35 (67,3%)      | 0,272        |
| <b>Ap</b>                                           | 0 (0%)          | 1 (1,9%)        | 1            |
| <b>Ad</b>                                           | 1 (33,3%)       | 1 (1,9%)        | 0,107        |
| <b>An</b>                                           | 1 (33,3%)       | 1 (1,9%)        | 0,107        |
| <b>Pr</b>                                           | 1 (33,3%)       | 2 (3,8%)        | 0,158        |
| <b>Pn</b>                                           | 0 (0%)          | 1 (1,9%)        | 1            |
| <b>GSva</b>                                         | 1 (33,3%)       | 6 (11,5%)       | 0,341        |
| <b>PrRet</b>                                        | 1 (33,3%)       | 24 (46,2%)      | 1            |

Женщины, у которых развились венозные тромботические осложнения, 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 ( $p=0,041$ ). Также был статистически выше уровень ТТГ среди данных пациенток ( $p=0,008$ ), чем у пациенток без венозных тромботических осложнений.

Возраст, ФВ, баллы по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, сопутствующая терапия, ношение компрессионного трикотажа, наличие ВТЭО или операции на венах нижних конечностей в анамнезе не оказывали статистически значимого влияния на развитие тромботических осложнений. 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 ( $p=0,048$ ). В таблице 23 представлена подробная характеристика венозного статуса женщин, имеющих тромботические осложнения. Статистически значимо все имели С3 класс по шкале

СЕАР - проявления венозного отека ( $p=0,001$ ) и проявления венозной недостаточности (С3-С6) ( $p=0,002$ ).

### 3.10 Прогностическая модель развития тромботических осложнений у пациентов исследуемой группы

С помощью метода логистической бинарной регрессии нами была разработана прогностическая модель (1) развития тромботических осложнений 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 тромботического осложнения в %,  $X_{\text{КУР}}$  – влияние фактора курения (0 – отсутствие, 1 – наличие),  $X_{\text{ТТГ}}$  – уровень ТТГ,  $X_{\text{ИМТ}}$  – индекс массы тела ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

Логистическая регрессионная модель статистически значимая ( $p < 0,001$ ), учтено 73,2% факторов ( $R^2$  Найджелкерка), оказывающих влияние на вероятность развития тромботических осложнений 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 тромботических осложнений у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК с выраженным поражением венозного русла (С2-С6). В таблице 24 представлены основные характеристики каждого из предикторов.

Таблица 24 – Характеристики предикторов, вошедших в модель

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

Площадь под кривой (рисунок 30) составила  $0.98 \pm 0.02$  с 95% ДИ: 0.95–1. Точка cut-off составила 0,4. Чувствительность составила 75% (3 верных прогноза из 4 у пациентов с тромботическими осложнениями), специфичность - 97,8% (1 верный прогноз из 45 пациентов, не имеющих тромботические осложнения).

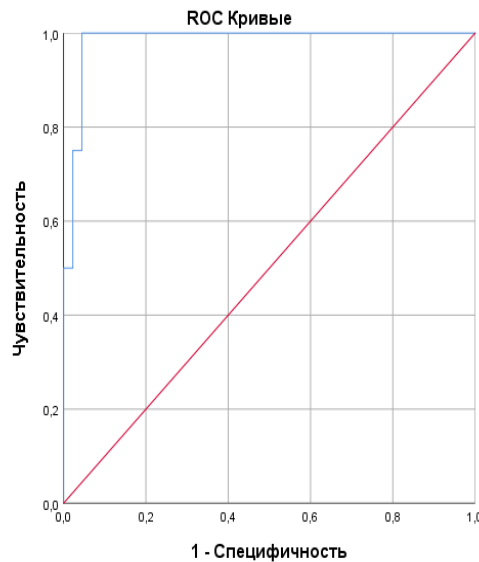


Рисунок 30 – Логистическая регрессионная модель развития тромботических осложнений у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК в основной группе (ROC-кривая)

### 3.11 Подробная клиническая характеристика пациентов с геморрагическими осложнениями

Пациенты с геморрагическими осложнениями не имели статистически значимых различий по полу, сопутствующим заболеваниям, сопутствующей терапии, уровню ФВ, классу СЕАР. Анемия и тромбоцитопения легкой степени тяжести не приводили к повышенному риску геморрагический событий. Подробная характеристика пациентов с геморрагическими осложнениями представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Клиническая характеристика пациентов с геморрагическими осложнениями

| Характеристика пациента        | Геморрагически осложнения (n=14) | Отсутствие геморрагических осложнений (n=72) | P     |
|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|-------|
| Женский пол                    | 7 (50%)                          | 47 (65,3%)                                   | 1     |
| Мужской пол                    | 5 (35,7%)                        | 29 (40,3%)                                   |       |
| Ожирение                       | 3 (21,4%)                        | 34 (47,2%)                                   | 0,219 |
| АГ                             | 11 (78,6%)                       | 70 (97,2%)                                   | 1     |
| Неконтролируемая АГ            | 2(14,3%)                         | 4 (5,6%)                                     | 0,195 |
| ИБС                            | 3 (21,4%)                        | 19 (26,4%)                                   | 1     |
| ОИМ                            | 1 (7,1%)                         | 5 (6,9%)                                     | 1     |
| ОНМК/ТИА                       | 3 (21,4%)                        | 5 (6,9%)                                     | 0,079 |
| СД                             | 5 (35,7%)                        | 21 (29,2%)                                   | 0,498 |
| ЗПА                            | 5 (35,7%)                        | 35 (48,6%)                                   | 0,765 |
| ХСН                            | 5 (35,7%)                        | 36 (50%)                                     | 0,760 |
| ХСНсФВ                         | 11 (78,6%)                       | 71 (98,6%)                                   | 0,597 |
| ХСНунФВ                        | 0 (0%)                           | 3 (4,2%)                                     |       |
| ХСНнФВ                         | 1 (7,1%)                         | 2 (2,8%)                                     |       |
| Анемия легкой степени          | 2 (14,3%)                        | 10 (13,9%)                                   | 0,672 |
| Тромбоцитопения легкой степени | 0 (0%)                           | 7 (9,7%)                                     | 0,587 |
| Язва ДПК/желудка               | 8(57,1%)                         | 0 (0%)                                       | 1     |
| Гипотиреоз                     | 5(35,7%)                         | 3 (4,2%)                                     | 1     |
| НГН                            | 1(7,1%)                          | 12 (16,7%)                                   | 0,685 |
| Пароксизмальная ФП             | 7 (50%)                          | 58 (80,6%)                                   | 0,290 |
| Персистирующая ФП              | 1 (7,1%)                         | 5 (6,9%)                                     | 1     |
| Постоянная ФП                  | 4 (28,6%)                        | 13 (18,1%)                                   | 0,243 |
| Дабигатран 150 мг х 2          | 3 (21,4%)                        | 15 (20,8%)                                   | 0,698 |
| Ривароксабан 20 мг             | 6 (15,4%)                        | 33 (45,8%)                                   | 0,758 |
| Апиксабан 5 мг х 2             | 3 (42,9%)                        | 16 (22,2%)                                   | 0,723 |
| ХЗВ                            | 10 (71,4%)                       | 70 (97,2%)                                   | 0,251 |
| ХЗВ C0-C1                      | 2 (14,3%)                        | 31 (43,1%)                                   | 0,537 |
| ХЗВ C2-C6                      | 8 (57,1%)                        | 39 (54,2%)                                   | 0,537 |

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

### 4.1 Клинические и инструментально-лабораторные особенности пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей

Результаты нашего исследования во многом совпадают с данными Prochaska et al., которые в 2021 году показали, что по мере увеличения класса ХЗВ нижних конечностей по СЕАР возрастает частота выявления сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ХСН, ИБС, ЗПА), их осложнений (ИМ, ОНМК и ВТЭО) [6]. Также было подтверждено наличие гендерных различий: женщины в сравнении с мужчинами чаще имели проявления ХВН и варикозной болезни вен нижних конечностей, хотя данные различия не были статистически значимыми. Была выявлена значимая взаимосвязь между более высоким ИМТ и развитием ХВН. Альтернативные данные были получены в сербском поперечном исследовании от 2015 года с участием 1679 пациентов с ХЗВ: женщины чаще имели ХЗВ, однако в более легких формах (C0-C3), что может быть связано с тем, что женщины чаще обращались для лечения заболеваний вен нижних конечностей и в результате реже имели выраженные стадии заболевания (C4-C6) [69-71].

В первую очередь следует отметить, что в проведенном нами исследовании основная группа (C2-C6) и группа сравнения (C0-C2 или ФП без ХЗВ) были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, хроническим заболеваниям, проводимой терапии, включая антикоагулянты. Единственное отличие заключалось в том, что пациенты с более тяжелым поражением венозного русла нижних конечностей (C2-C6) чаще имели постоянную форму ФП (в 28,6% случаев) в сравнении с 7,7% в группах C0-C1 ( $p=0,016$ ), что подтверждает данные ранее проведенного исследования 2021 года о связи ХЗВ с сердечно-сосудистой патологией [6].

Пациенты с ХЗВ часто имеют субъективную венозную симптоматику: боль, тяжесть и распирание в нижних конечностях, покалывание, жжение, зуд, мышечные судороги, усталость и утомляемость в голених. Данные симптомы не

являются патогномичными для ХЗВ, но часто становятся причиной проведения углубленной диагностики венозного русла и снижения качества жизни пациентов. По нашим данным при ХЗВ С2-С6 более половины пациентов испытывали подобные симптомы, что совпадает с данными ранее проведенного исследования: субъективная венозная симптоматика с ранними стадиями ХЗВ беспокоит до 25% пациентов, а с продвинутыми стадиями ХЗВ до 70% [72]. Отеки нижних конечностей более чем в 2 раза чаще встречались в основной группе по сравнению с группой сравнения, по-видимому, в связи с включением пациентов с ХВН ( $p < 0,001$ ) и большей коморбидностью пациентов.

Нами было выявлено, что постоянная форма ФП статистически значимо ассоциировалась с ХВН нижних конечностей (С3-С6) по сравнению с пациентами без ХЗВ или легким поражением венозного русла (С1) ( $p = 0,007$ ). В 2021 году были опубликованы данные турецкого обсервационного исследования с участием 392 пациентов о взаимосвязи ХЗВ и длительности течения ФП. Было показано, что пациенты с длительно текущей ФП (более 1 года) по сравнению с пациентами, чья длительность ФП не превышает 12 месяцев, достоверно чаще имеют варикозное расширение вен нижних конечностей, но не ХВН (С0–С2: 72% vs 47%; С3–С6: 28% vs 53%,  $p < 0,001$ ). Кроме того, пациенты с длительностью ФП более 1 года имели более высокую частоту венозного возврата по УЗДГ вен нижних конечностей (38% против 16%;  $p < 0,05$ ), также была выявлена корреляция между объемом левого предсердия, длительностью ФП и стадией ХЗВ по классификации CEAP ( $\rho: 0,314$ ,  $p < 0,001$ ), ( $\rho: 0,258$ ,  $p < 0,001$ ). Скорее всего это связано с тем, что предсердия играют не только пассивную, но и активную роль в венозном возврате, в то время как их фиброз нарушает сократительную функцию и усугубляется несинхронным сокращением венозных клапанов при неритмичном сокращении желудочков при ФП. Чем длительнее ФП оказывает влияние на гемодинамику, тем более выраженную патологию вен нижних конечностей можно наблюдать [73].

Несмотря на прием ПОАК обеих групп у пациентов основной группы (С2-С6) был более высокий протромбиновый индекс. Учитывая тот факт, что все венозные тромботические осложнения (ТГВ и ТФПВ) произошли в данной группе,

это может быть интересной взаимосвязью, для изучения которой требуется проведение более масштабных исследований.

#### **4.2 Риск венозных тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне терапии прямыми оральными антикоагулянтами**

Повышенный риск тромботических, в том числе и венозных, осложнений у пациентов с ФП не вызывает сомнения после проведения ряда больших когортных проспективных исследований [5,9,30,31,32]. Данные нашего мета-анализа также были схожи с более поздним итальянским мета-анализом от 2023 года. При анализе 2 исследований с общей численность 1 379 999 пациентов, была выявлена ассоциация ФП с риском развития ТГВ в первые 6 месяцев после установки диагноза (ОР 1,75; 95% CI: 1,43-2,14; I<sup>2</sup> = 0%), однако при анализе 5 исследований с участием 2 076 147 пациентов через 6 месяцев между ФП и ТГВ ассоциации выявлено не было (ОР 1,24; 95% CI: 0,98-1,56; I<sup>2</sup> = 0%) [74].

Тем не менее, важную роль в повышении риска ВТЭО у пациентов с ФП играют сопутствующие заболевания, различные факторы риска и приверженность антикоагулянтной терапии. Несмотря на все вышеописанное ХЗВ не рассматривались как сопутствующие заболевания, повышающие риск ВТЭО у пациентов с ФП.

После проведения первого когортного проспективного исследования с детальной оценкой венозного русла вен нижних конечностей у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК мы пришли к выводу о том, что более тяжелое поражение венозного русла ассоциировано с повышением риска венозных тромботических осложнений. Значимо чаще данные осложнения происходили у пациентов в группе с ХВН (С3-С6), в частности, у пациентов с проявлениями венозного отека (С3). Это подтверждают данные эпидемиологического исследования Sirius с участием 1272 пациентов, в котором Samama et al. показали, что ХВН статистически достоверно

увеличивает шансы развития ВТЭО в 2,93 раза ( $p < 0,001$ ; ОШ 95% ДИ: 1,55–5,56) [56].

#### **4.3 Курение как фактор риска развития тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов**

Помимо сопутствующей венозной патологии нами были выявлены факторы, повышающие риск развития венозных тромботических осложнений, из которых самым значимым оказалось курение ( $p=0,002$ , ОШ 47,7, 95% ДИ 4,1–542,2). Ранее в крупном метаанализе, включавшем 21 исследования было показано, что шансы развития ВТЭО были выше и у продолжающих курить (ОШ 1,24; 95% ДИ: 1,14–1,35), и у отказавшихся от этой вредной привычки (ОШ 1,05; 95% ДИ: 1,01–1,10), кроме того, была прослежена зависимость между развитием ВТЭО и числом выкуриваемых сигарет в день (1–14 сигарет/день: ОШ 1,20.; 95% ДИ: 1,08–1,34, 15–24 сигарет в день: ОШ 1,33; 95% ДИ: 1,15–1,54, >25 сигарет/день: ОШ 1,63; 95% ДИ: 1,37–1,95) [74]. Считается, что курение является фактором риска любых тромботических осложнений, что может быть связано с эндотелиальной дисфункцией, повышением гомоцистеина в крови, более высоким уровнем фибриногена, изменениями в системе фибринолиза [75].

#### **4.4 Гипотиреоз как фактор риска развития тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов**

В нашей работе было показано, что риск венозных тромбозов возрастал при повышении уровня ТТГ ( $p=0,01$ ). В 2020 г. в крупном Тайваньском популяционном когортном исследовании длительностью 7,5 лет, включавшем 32 254 пациентов,

также было продемонстрировано, что риск развития ВТЭО выше у пациентов с гипотиреозом ( $OR = 1,83$  [95% ДИ: 1,44–2,33,  $p < 0.001$ ]) [68]. Кроме того, согласно данным метаанализа 2023 года любые нарушения функции щитовидной железы могут повышать риск ВТЭО: это относится как к гипертиреозу (ОШ 1,322, 95% ДИ: 1,278–1,368), так и в большей степени – к гипотиреозу (ОШ 1,74, 95% ДИ: 1,41–2,16) [76]. Это может быть связано с тем, что высокий уровень свободного Т4, напрямую повреждая гепатоциты и клетки эндотелия, повышает концентрации VIII и IX факторов свертывания, фибриногена и фактора фон Виллебранда. Интересно, что риск развития ВТЭО оставался повышенным даже на гормонозаместительной терапии у пациентов с гипотиреозом, хотя и несколько снижался. Немаловажным является и тот факт, что гипотиреоз часто сочетается с другой аутоиммунной патологией: 22% пациентов с гипотиреозом имеют первичный антифосфолипидный синдром. Кроме того, по данным литературы у женщин с дисфункцией щитовидной железы выше риск развития ТГВ, чем у мужчин, что может быть связано с большей распространенности у них аутоиммунной патологии, приемом комбинированных оральных контрацептивов и беременностями [77-84].

#### **4.5 С-реактивный белок как фактор риска развития тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов**

В нашей работе также был исследован и показал статистическую значимость в качестве возможного маркера повышенного риска ВТЭО уровень СРБ, указывающий на наличие воспалительного процесса в организме ( $p=0,023$ ). Ранее в исследовании ARIC (the Atherosclerosis Risk in Communities) с участием 10 505 пациентов в течение 8,3 лет было зарегистрировано 221 ВТЭО, при этом медиана уровня СРБ составила 3,2 мг/л у пациентов с ВТЭО и 2,3 мг/л у пациентов без венозных тромбозов. Таким образом, более высокий уровень СРБ оказался

независимым предиктором повышенного риска ВТЭО [85]. Согласно Копенгагенскому исследованию, уровень СРБ более 3 мг/л был связан с 2,3-кратным увеличением риска ВТЭО в общей популяции [86]. В исследовании по первичной профилактике сердечно-сосудистых событий JUPITER с розувастатином было продемонстрировано уменьшение частоты развития ВТЭО у пациентов, принимающих статины, что может объясняться уменьшением воспаления в сосудистой стенке [87]. Однако в нашем исследовании не было получено снижения рисков тромботических осложнений у пациентов с ХЗВ и ФП на фоне приема статинов, возможно, из-за малой выборки пациентов и не слишком продолжительного наблюдения.

В нашей работе было показано, что более низкий уровень общего белка в крови статистически значимо взаимосвязан с повышением риска тромботических осложнений ( $p=0,035$ ). По данным литературы генетически обусловленный высокий уровень сывороточного общего белка крови обладают протективным действием в плане развития ВТЭО (ОШ 0,76; ДИ 0,61–0,95,  $p=0,015$ ) [82]. В то же время пониженный уровень сывороточного белка при нефротическом синдроме повышает риск ВТЭО, что может быть связано с изменением концентрации белков в плазме, участвующих в коагуляции и фибринолизе, повышенной агрегацией тромбоцитов, повышением вязкости крови и сопутствующей гиперлипидемией [89-91].

#### **4.6 Избыточная масса тела как фактор риска развития тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов**

В нашем диссертационном исследовании была также выявлена взаимосвязь между тромботическими событиями и тенденцией к более высокому ИМТ (Me [Q1-Q3]: 29 [26-32] vs 35,2 [30-42],  $p=0,05$ ). Данный вопрос неоднократно становился предметом научных изысканий [92-94]. Так, в исследовании 2020 года

с участием 732 пациентов ожирение было связано с увеличением риска ВТЭО в 6,2 раза. Риск ВТЭО на фоне ожирения был наиболее высоким у пациентов в возрасте >50 лет и при ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>. Сочетание ожирения и других приобретенных факторов риска приводило к удвоению риска ВТЭО. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что ожирение является независимым фактором риска ВТЭО как для мужчин, так и для женщин [89]. В то же время, большое когортное исследование 2021 года позволило сделать вывод о том, что не сама по себе повышенная масса тела ассоциирована с повышением риска ВТЭО, а наличие абдоминального жира даже при нормальном ИМТ. Пациенты с нормальным ИМТ, но со значительным увеличением обхвата талии имели риск ВТЭО на 53% выше по сравнению с теми, у кого обхват талии был в норме (ОР 1,53; 95% ДИ, 1,28, 1,81) [95].

#### **4.7 Факторы, повышающие риск развития тромбоза поверхностных вен нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов**

Большую часть тромботических осложнений в проведенном исследовании составил ТФПВ н/к, возникший несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию ПОАК. Это неудивительно с учетом патофизиологического механизма развития тромбоза, в основе которого лежит воспаление сосудистой стенки с последующим формированием тромба «на месте», который чаще всего не распространяется на глубокие вены и не приводит к ТЭЛА. Важно отметить, что ТФПВ, возникавший у наших пациентов, был неспровоцированным: у участников исследования не было ни травматического повреждения вен, ни активного онкологического процесса. Из факторов риска, повышающих риск развития ТФПВ н/к, были: курение, хроническая венозная недостаточность (С3-С6) преимущественно с проявлением венозного отека, повышенный уровень ТТГ и более низкий уровень общего белка в крови.

Согласно ранее проведенным исследованиям, курение является фактором риска, достоверно повышающим вероятность возникновения ТФПВ н/к (ОШ 1,69, 95 % ДИ = 1,1–2,58;  $p = 0,015$ ), причем данные события чаще регистрировались у мужчин более пожилого возраста ( $p=0,042$ ). При ХЗВ С0–С3 эпизоды ТФПВ н/к встречались у 103/550 (18,7%) пациентов, в то время как при ХВН С4–С6 – у 27/91 (29,7 %) пациентов, то есть на 70% чаще (ОШ 1,70, 95% ДИ = 1,1–2,5;  $p=0,016$ ) [96].

В большинстве случаев ТФПВ н/к является наиболее частым осложнением ХЗВ и посттромбофлебитического синдрома (его частота повышается в 10 раз). По данным литературы, частота ТФПВ выше среди пациентов с варикозной болезнью вен (С2) и варьирует от 4% до 59% [97].

#### **4.8 Риск развития венозных тромботических осложнений у женщин с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов**

Несмотря на то, что в нашем исследовании не было выявлено чётких гендерных различий в отношении развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ФП и ХЗВ на фоне приема ПОАК мы отдельно исследовали подгруппу женщин. Традиционно женский пол является фактором риска развития ТЭО при ФП, и дает 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Тем не менее, наши данные подтверждаются исследованием Douketis et al, в котором было показано, что мужчины и женщины имеют в целом одинаковый риск развития первого эпизода ВТЭО [69], в то время как Burwen et al. в ретроспективном обзоре базы данных США отмечают, что женщины имеют более высокую распространенность ВТЭО [98]. Обращает на себя внимание то, что чаще всего ВТЭО происходит у женщин фертильного возраста (это может быть связано с применением гормональных контрацептивов и беременностью). Так, Roach et al. выявили 5-кратное увеличение риска ВТЭО у женщин данного возраста [99]. Причем Heit et al. у мужчин частота ВТЭО возрастает, начиная с 45 лет [100].

В другом исследовании риск развития ТФПВ н/к был достоверно выше у женщин (ОШ 1,68, 95 % ДИ = 1,02–2,76;  $p=0,041$ ) по сравнению с мужчинами. Кроме того, у женщин важными факторами риска также являлись курение и избыточный вес, сочетание которых увеличивало риск ВТЭО на 30%. Уровень СРБ более  $\geq 3$  мг/л по сравнению с  $<1$  мг/л был также связан с повышенным риском ВТЭО (ОР 1,84; 95% ДИ 1,22–2,78) в женской популяции, но такая тенденция не прослеживалась среди мужчин [101].

#### **4.9 Отеки нижних конечностей у пациентов с фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей**

Впервые был проанализирован отечный синдром при ФП и ХЗВ. Отеки н/к различной этиологии встречались в нашем исследовании почти в половине случаев (45,5%), причем отеки венозной этиологии были зафиксированы всего в 12,3% случаев. Это в 2 раза больше по сравнению с данными, полученными Prochaska et al., в исследовании которых ХВН с отеками нижних конечностей наблюдалось всего у 5,3% пациентов с ФП [5]. В нашей работе в большей степени у пациентов с ФП и ХЗВ отечный синдром нижних конечностей был обусловлен наличием сопутствующей ХСН – в 67,5% случаев и гипотиреозом – в 40% случаев, периодически сочетаясь у одних и тех же пациентов. Форма ФП играла немаловажную роль в проявлениях отечного синдрома: достоверно чаще он был зафиксирован у пациентов с постоянной формой ФП (35%;  $p < 0,001$ , ОШ 8,1, 95% ДИ 2,1–30,8). Интересно то, что в нашем исследовании дигидроперидиновые антагонисты кальция не ассоциировались с большей частотой отеков нижних конечностей. В то же время, отечный синдром достоверно чаще возникал у пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы, назначенные в том числе и по поводу ХСН. По данным исследования 2021 года, пациентам, начавшим прием бета-адреноблокаторов в течение 90 дней, в последующем чаще назначалась диуретическая терапия. Возможный патофизиологический механизм возникновения отечного синдрома при приеме бета-адреноблокаторов заключается

в увеличении активности симпатического влияния на почки с последующей задержкой натрия и жидкости [101]. В целом, диуретическая терапия в нашем исследовании назначалась у пациентов с ФП и ХЗВ в 70% случаев. Также на проявление отечного синдрома статистически значимо оказывал влияние более высокий уровень креатинина, глюкозы и ТТГ.

Отечный синдром венозной этиологии не был ассоциирован с развитием венозных тромботических осложнений. Скорее всего, отеки у данной группы пациентов чаще связаны с другими причинами, такими как ХСН, гипотиреоз, ХБП, лимфоангиопатия, рожистое воспаление. Соответственно, разумным будет рекомендовать проведение УЗДГ вен нижних конечностей всем пациентам с ФП и ХЗВ (С3-С6), для уточнения генеза отечного синдрома и определения дальнейшей тактики ведения пациента. Такое дополнительное обследование позволит избежать необоснованного назначения диуретической терапии, если причиной отеков не является проявление застойных явлений по большому кругу кровообращения при ХСН. Важным является и тот факт, что диуретическая терапия при ХВН может дать лишь кратковременный эффект, не несет пользы в долгосрочной перспективе и даже, наоборот, может привести к гемоконцентрации и повышению риска венозных тромбозов [102-104].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкое распространение ФП и хронических заболеваний вен в популяции и частом их сочетании у одних и тех же пациентов ранее не проводилось проспективного наблюдения за данной группой пациентов. Поэтому вопрос о том, могут ли ХЗВ повышать риск ВТО у пациентов с ФП, постоянно принимающих антикоагулянты, долгое время оставался неизученным.

Важным является и тот факт, что до сих пор в РФ мало распространена клиническая оценка ХЗВ по международной классификации СЕАР, что создает трудности в их диагностики и проведении качественных воспроизводимых исследований. Нами была произведена комплексная оценка венозного русла у пациентов с ФП при первичном осмотре пациентов с дальнейшим уточнением его состояния экспертом-флебологом с помощью УЗДГ вен нижних конечностей и распределением пациентов на группы (основную и группу сравнения). Данный подход позволил оценить резидуальный риск ВТО на фоне приема ПОАК у пациентов с ХЗВ.

Ранее увеличение риска развития ТГВ у пациентов с ФП на момент начала диссертационной работы было доказано только в крупных когортных исследованиях, и проведенный нами метаанализ позволил подтвердить наличие данной ассоциации после укрупнения выборки. Полученный результат создал предпосылку для изучения дополнительных факторов риска, приводящих к ТГВ.

Как и следовало ожидать, венозные тромботические осложнения возникали крайне редко по сравнению с геморрагическими осложнениями. Однако при проявлении ХВН (С3-С6) статистически значимо повышался риск развития венозных тромботических осложнений: ТГВ и тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей.

Из венозных тромботических осложнений за время наблюдения чаще происходил ТФПВ н/к, а не ТГВ, что является вполне закономерным с учетом различий в патофизиологических механизмах данных тромботических осложнений. Это подтверждает рациональность различных терапевтических

подходов в лечение венозных тромбозов различных локализаций: так, антикоагулянтная терапия не является необходимым компонентом лечения ТФПВ при низком риске распространения тромба на глубокие вены. А также имеется ограничение в использовании ПОАК, так как в РФ нет зарегистрированного показания к приему этих препаратов при ТФПВ, и чаще используются низкомолекулярные гепарины.

Нами были выявлены дополнительные факторы, повышающие риск возникновения тромботических осложнений. Это позволяет выделить особые группы риска среди пациентов с ФП и ХЗВ, принимающих ПОАК, у которых возможно развитие данных осложнений. К ним относятся: активное курение, повышение уровня СРБ и ТТГ, а также снижение уровня общего белка в крови.

Любой отечный синдром не следует считать состоянием, повышающим риск возникновения тромботических осложнений у пациентов с ХЗВ и ФП, принимающих ПОАК. Однако понимание того, что именно ХВН послужило причиной развития отеков, оказалось клинически значимым, так как именно у пациентов данной группы происходили ВТО и требовалось проведение дообследования и коррекция терапии.

В связи с этим нам видится целесообразным проведение УЗДГ вен нижних конечностей всем пациентам с ФП, имеющим клинические проявления ХВН (С3-С6), для исключения бессимптомного ТГВ и своевременной коррекции терапии: использование компрессионного трикотажа и отмены необоснованно назначенной ранее диуретической терапии.

Данные, полученные в нашем перспективном наблюдательном исследовании, могут улучшить подход к ведению пациентов с ФП и ХЗВ, принимающих ПОАК, и сделать его более индивидуализированным.

## ВЫВОДЫ

1. Фибрилляция предсердий (ФП) ассоциирована с увеличением риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей (IRR 2.97 95% ДИ 2.18-4.03, I<sup>2</sup> = 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 значимо чаще возникают у пациентов с хронической венозной недостаточностью (классы С3-С6 по CEAP;  $p=0,007$ , 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 «немого» ТГВ, а также для выяснения причины отечного 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

СЕАР – клинико-этиологическая-анатомо-физиологическая

классификация хронических заболеваний вен нижних конечностей

НУНА – Функциональная классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Сердца

АГ – артериальная гипертензия

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

ВТЭО – венозные тромбэмболические осложнения

ВТО – венозные тромботические осложнения

ДИ – доверительный интервал

ЗПА – заболевания периферических артерий

иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КК — клиренс креатинина

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МНО – международное нормализованное отношение

НГН – нарушение гликемии натощак

НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты

Н/к – нижние конечности

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты

РЧА – радиочастотная катетерная абляция

СД – сахарный диабет

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

ТИА — транзиторная ишемическая атака

ТФПВ – тромбофлебит поверхностных вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФВ – фракция выброса левого желудочка

сФВ – сохраненная фракция выброса левого желудочка ( $\geq 50\%$ ).

усФВ – умеренно фракцией выброса левого желудочка (41% и 49%).

нФВ – сниженная фракция выброса левого желудочка ( $\leq 40\%$ ).

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП — хроническая болезнь почек

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ХЗВ – хронические заболевания вен

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ — электрокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global, regional, and national burdens of atrial fibrillation/flutter from 1990 to 2019: An age-period-cohort analysis using the Global Burden of Disease 2019 study / X. Li, Z. Liu, X. Jiang, [et al.] // J Glob Health. — 2023. — Vol. 13. — P. 04154.
2. Heart. Disease and Stroke Statistics — 2017 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation / E. J. Benjamin, M. J. Blaha, S. E. Chiuve, [et al.] // Circulation. — 2017. — Vol. 135. — P. e146–e603.
3. Возможности оценки системы гемостаза при фибрилляции предсердий и тромбозе ушка левого предсердия / З.А. Гебекова, И. И. Иванов, А.А. Кудрявцева, [и др.] // Атеротромбоз. — 2022. — Т.12 – № 2. – С. 103-112.
4. Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом / И.С. Даабуль, С.Ю. Королева, А.А. Кудрявцева, [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, — 2018. – Т.14 – №3 – С. 350-355.
5. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study 1987-1996. International Journal of Epidemiology / W. D. Rosamond, A. R. Folsom, L. E. Chambless, [et al.] // International Journal of Epidemiology. — 2001. — Vol. 30, № 1. — P. 17–22.
6. Davies, A. The seriousness of chronic venous disease: a review of real-world evidence / A. Davies // Advances in therapy. – 2019. – Vol. 36. – №. 1. – P. 5-12.
7. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study / J. H. Prochaska, N. Arnold, A. Falcke, [et al.] // European heart journal. – 2021. – Vol. 42. – №. 40. – P. 4157-4165.
8. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов/ Е. И. Селиверстов, К. В. Лобастов, Е.А. Илюхин, [и др.] // Флебология. – 2023. – Т. 17. – № 3. – С. 152–296.
9. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26 – №. 7. – С. 190-260.

10. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study / K. F. Enga, I. Rye-Holmboe, E. M. Hald, [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 13. – №. 1. – P. 10-16.
11. Atrial fibrillation associated with increased risk of venous thromboembolism / C. C. Wang, C. L. Lin, G. J. Wang, [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2015. – Vol. 113. – №. 01. – P. 185-192.
12. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation / C. Gustafsson, M. Blombäck, M. Britton, [et al.] // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21. – №. 1. – P. 47-51.
13. Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state / S. R. Kahn, S. Solymoss, S. Flegel, [et al.] // *Cmaj*. – 1997. – Vol. 157. – №. 6. – P. 673-681.
14. Coagulation Activity is Increased in the Left Atria of Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation During the Non-Paroxysmal Period Comparison with Chronic Atrial Fibrillation / H. Motoki, T. Tomita, K. Aizawa, [et al.] // *Circulation Journal*. – 2009. – Vol. 73. – №. 8. – P. 1403-1407.
15. Impact of medication adherence on risk of ischemic stroke, major bleeding and deep vein thrombosis in atrial fibrillation patients using novel oral anticoagulants / C. G. Deshpande, S. Kogut, R. Laforge, [et al.] // *Current medical research and opinion*. – 2018. – Vol. 34. – №. 7. – P. 1285-1292.
16. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr, [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2000. – Vol. 160. – №. 6. – P. 809-815.
17. Hamburg, N. M. The legs are a pathway to the heart: connections between chronic venous insufficiency and cardiovascular disease / N. M. Hamburg, // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42. – №. 40. – P. 4166-4168.
18. Richardson, J. B. Varicose veins in tropical Africa / J. B. Richardson, M. Dixon // *The Lancet*. – 1977. – Vol. 309. – №. 8015. – P. 791-792.
19. The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem / J. H. Abramson, C. Hopp, L. M. Epstein, [et al.] // *Journal of Epidemiology & Community Health*. – 1981. – Vol. 35. – №. 3. – P. 213-217.

20. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France / P. H. Carpentier, H. R. Maricq, C. Biro, [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2004. – Vol. 40. – №. 4. – P. 650-659.
21. Burkitt, D. P. Varicose veins, deep vein thrombosis, and haemorrhoids: epidemiology and suggested aetiology // British medical journal. – 1972. – Vol. 2. – №. 5813. – P. 556.
22. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement / B. Eklöf, R. B. Rutherford, J. J. Bergan, [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2004. – Vol. 40. – №. 6. – P. 1248-1252.
23. The influence of age and gender on venous symptomatology. An epidemiological survey in Belgium and Luxembourg / M. E. Vuylsteke, R. Colman, S. Thomis, [et al.] // Phlebology. – 2016. – Vol. 31. – №. 5. – P. 325-333.
24. Prevalence and presentation of chronic venous disease in Pakistan: a multicentre study / A. F. A. Khan, R. Chaudhri, M. A. Ashraf, [et al.] // Phlebology. – 2013. – Vol. 28. – №. 2. – P. 74-79.
25. Management of chronic venous disorders of the lower limbs-guidelines according to scientific evidence / A. Nicolaides, S. Kakkos, B. Eklof, [et al.] // International angiology: a journal of the International Union of Angiology. – 2014. – Vol. 33. – №. 2. – P. 87-208.
26. Peripheral veins: influence of gender, body mass index, age and varicose veins on cross-sectional area / K. Kröger, C. Ose, G., Rudofsky, [et al.] // Vascular Medicine. – 2003. – Vol. 8. – №. 4. – P. 249-255.
27. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study / C. J. Evans, F. G. R. Fowkes, C. V. Ruckley, [et al.] // Journal of Epidemiology & Community Health. – 1999. – Vol. 53. – №. 3. – P. 149-153.
28. Epidemiologie chronischer Venenkrankheiten / T. Noppeney, H. Nüllen, E. Rabe, [et al.] // Diagnostik und Therapie der Varikose. – 2010. – P. 37-43.
29. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology / M. E. Vuylsteke, S. Thomis, G. Guillaume, [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2015. – Vol. 49. – №. 4. – P. 432-439.

30. Classification and Grading of Chronic Venous Disease in the Lower Limbs / H. G. Beebe, J. J. Bergan, D. Bergqvist, [et al.] // *Vascular surgery*. – 1996. – Vol. 30. – №. 1. – P. 5.
31. Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population. / I. A. Zolotukhin, E. I. Seliverstov, Y. N. Shevtsov, [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 54. – №. 6. – P. 752-758.
32. Риск венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: систематический обзор и мета-анализ / А. А. Соколова, А. А. Кудрявцева, Н. В. Костикова, [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2022. – Т. 18. – №. 3. – С. 236-241.
33. Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / P. L. Lutsey, F. L. Norby, A. Alonso, [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol. 16. – №. 4. – P. 670-679.
34. Risk of arterial and venous thromboembolism in patients with atrial fibrillation or flutter: a nationwide population-based cohort study / J. Sundbøll, E. Hovath-Puho, K. Adelborg, [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 241. – P. 182-187.
35. Atrial fibrillation as a risk factor for deep venous thrombosis and pulmonary emboli in stroke patients / P. Noel, F. Gregoire, A. Capon, [et al.] // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22. – №. 6. – P. 760-762.
36. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation / B. K. Martinez, N. A. Sood, T. J. Bunz, [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. – №. 8. – P. e008643.
37. Dabigatran versus warfarin for atrial fibrillation in real-world clinical practice: a systematic review and meta-analysis / R. J. Romanelli, L. Nolting, M. Dolginsky, [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2016. – Vol. 9. – №. 2. – P. 126-134.
38. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups / A. Gómez-Outes,

- A. I. Terleira-Fernández, G. Calvo-Rojas, [et al.] // *Thrombosis*. – 2013. – Vol. 2013. – №. 1. – P. 640723.
39. Oral anticoagulation therapy and subsequent risk of venous thromboembolism in atrial fibrillation patients / P. L. Lutsey, F. L. Norby, N. A. Zakai, [et al.] // *Current medical research and opinion*. – 2019. – Vol. 35. – №. 5. – P. 837-845.
40. Classification and Grading of Chronic Venous Disease in the Lower Limbs / H. G. Beebe, J. J. Bergan, D. Bergqvist, [et al.] // *Vascular surgery*. – 1996. – Vol. 12. – №. 4. – P. 487-492.
41. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement / B. Eklöf, R. B. Rutherford, J. J. Bergan, [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2004. – Vol. 40. – №. 6. – P. 1248-1252.
42. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH / C. Kearon, W. Ageno, S. C. Cannegieter, [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – Vol. 14. – №. 7. – P. 1480-1483.
43. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) / S. V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli, [et al.] // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35. – №. 43. – P. 3033-3080.
44. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function / L. Mazzolai, W. Ageno, A. Alatri, [et al.] // *European journal of preventive cardiology*. – 2022. – Vol. 29. – №. 8. – P. 1248-1263.
45. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study / I. Bank, E. J. Libourel, S. Middeldorp, [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2004. – Vol. 164. – №. 17. – P. 1932-1937.

46. Olaf, M. Deep venous thrombosis / M. Olaf, R. Cooney, // *Emergency Medicine Clinics*. – 2017. – Vol. 35. – №. 4. – P. 743-770.
47. Оценка ген-генных взаимодействий ряда факторов плазменного звена гемостаза у пациентов с ранним дебютом венозных тромбоэмболических осложнений / А. В. Чечулова, С. И. Капустин, В. В. Сорока, [и др.] // *Флебология*. – 2021. – Т. 15. – №. 1. – С. 50-56.
48. Возможное значение наследственных тромбофилий в возникновении и осложненном течении идиопатических острых венозных тромбозов нижних конечностей / Е. К. Гаврилов, Г. Г. Хубулава, А. С. Поляков, [и др.] // *Флебология*. – 2020. – Vol. 14. – №. 2. – P. 83-88.
49. Mechanisms of the factor V Leiden paradox / K. J., Van Stralen, C. J. M. Doggen, I. D. Bezemer, [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2008. – Vol. 28. – №. 10. – P. 1872-1877.
50. Cushman, M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis / M. Cushman, // *Seminars in hematology*. – WB Saunders, 2007. – Vol. 44. – №. 2. – P. 62-69.
51. Vlieg, A. V. H. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? / A. V. H. Vlieg, S. Middeldorp, // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 9. – №. 2. – P. 257-266.
52. Combined oral contraceptives: venous thrombosis / M. de Bastos, B. H. Stegeman, F. R. Rosendaal, [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – Vol. 2014. – №. 3. – P. CD010813.
53. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study / I. Bank, E. J. Libourel, S. Middeldorp, [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2004. – Vol. 164. – №. 17. – P. 1932-1937.
54. Superficial (nodular) thrombophlebitis as a heterogeneous entity with distinctive clinico-pathological aspects: Correlation with the underlying conditions / L. Gales, B. Cribier, D. Lipsker, [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2023. – Vol. 37. – №. 2. – P. 436-442.

55. Di Nisio, M. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg / M. Di Nisio, I. M. Wichers, S. Middeldorp // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – Vol. 2013. – №. 4. – P. CD004982.
56. Maddox, R. P. What is the most effective treatment of superficial thrombophlebitis? / R. P. Maddox, R. A. Seupaul // What is the most effective treatment of superficial thrombophlebitis? // Annals of Emergency Medicine. – 2016. – Vol. 67. – №. 5. – P. 671-672.
57. Idiopathic superficial thrombophlebitis and the incidence of cancer in primary care patients / F. F. van Doormaal, S. Atalay, H. J. Brouwer, [et al.] // The Annals of Family Medicine. – 2010. – Vol. 8. – №. 1. – P. 47-50.
58. Samama, M. M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study / M. M. Samama, Sirius Study Group // Archives of internal medicine. – 2000. – Vol. 160. – №. 22. – P. 3415-3420.
59. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, [et al.] // bmj. – 2021. – Vol. 18. – №. 3. – P. 178-189.
60. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses / J. Peterson, V. Welch, M. Losos, [et al.] // Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. – 2011. – Vol. 2. – №. 1. – P. 1-12.
61. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, // Polish Heart Journal (Kardiologia Polska). – 2016. – Vol. 74. – №. 12. – P. 1359-1469.
62. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / P. E. Stevens, S. B. Ahmed, J. J. Carrero, [et al.] // Kidney international. – 2024. – Vol. 105. – №. 4. – P. S117-S314.
63. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke / J. P. Bassand, P. N. Apenteng, D. Atar, [et al.] // Future cardiology. – 2021. – Vol. 17. – №. 1. – P. 19-38.
64. Нефропротективная и антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: данные реальной клинической

практики / А. И. Листратов, И.И. Иванов, А.А. Кудрявцева, [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20. – №. 4. – С. 401-408.

65. Тактика ведения коморбидных пациентов с хронической болезнью почек при ухудшении почечной функции. Клинический случай / А.И. Листратов, А.А. Кудрявцева, А.А. Соколова, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – №. 3S. – С. 5790.

66. Рецидивирующие кровотечения на фоне стандартной антикоагулянтной терапии у коморбидной пациентки с фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение / А. А. Кудрявцева, Е. В. Колпачкова, З. А. Гебекова, [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19. – №. 3. – С. 248-253.

67. 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, A. A. Kudryavtseva, [et al.] // Drug Metabolism and Personalized Therapy. – 2024. – Vol. 39. – №. 2. – P. 89-97.

68. 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 др.] // Флебология. – 2024. – Т. 18. – №. 2. – С. 106-114.

69. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis / J. Douketis, A. Tosetto, M. Marcucci, [et al.] // Bmj. – 2011. – Vol. 342. – P. d813-d813.

70. Venous thromboembolism incidence, recurrence, and mortality based on Women's Health Initiative data and Medicare claims / D. R. Burwen, C. Wu, D. Cirillo, [et al.] // Thrombosis research. – 2017. – Vol. 150. – P. 78-85.

71. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained / R. E. Roach, W. M. Lijfering, F. R. Rosendaal, [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – №. 1. – P. 51-56.

72. Appraisal of the information content of the C classes of CEAP clinical classification of chronic venous disorders: a multicenter evaluation of 872 patients / P. H. Carpentier,

- A. Cornu-Thénard, J. F. Uhl, [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2003. – Vol. 37. – №. 4. – P. 827-833.
73. Association between lower extremity venous insufficiency and duration of atrial fibrillation / Z. Yapan Emren, S. V. Emren, F. Ada, [et al.] // Phlebology. – 2021. – Vol. 36. – №. 7. – P. 570-575.
74. Venous Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of 4,170,027 Patients / D. Pastori, G. Gazzaniga, A. Farcomeni, [et al.] // JACC: Advances. – 2023. – Vol. 2. – №. 7. – P. 100555.
75. Smoking and risk of venous thromboembolism: a systematic review / G. Zhang, X. Xu, W. Su, [et al.] // Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. – 2014. – Vol. 45. – №. 3. – P. 736.
76. Hypothyroidism and the risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study / W. T. Wei, P. P. S. Liu, S. M. Lin, [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 120. – №. 3. – P. 505-514.
77. Association between thyroid dysfunction and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis / Y. Wang, C. Ding, C. GuoC, [et al.] // Medicine. – 2023. – Vol. 102. – №. 11. – P. e33301.
78. Associations between hyperthyroidism and adverse obstetric and neonatal outcomes: A study of a population database including almost 17,000 women with hyperthyroidism / R. Hizkiyahu, A. Badeghiesh, H. Baghlaf, [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2022. – Vol. 97. – №. 3. – P. 347-354.
79. Increasing levels of free thyroxine as a risk factor for a first venous thrombosis: a case-control study / B. van Zaane, A. Squizzato, R. Huijgen, Blood, [et al.] // The Journal of the American Society of Hematology. – 2010. – Vol. 115. – №. 22. – P. 4344-4349.
80. Association between thyroid dysfunction and venous thromboembolism in the elderly: a prospective cohort study / D., Segna, M., Méan, A. Limacher, [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2016. – Vol. 14. – №. 4. – P. 685-694.
81. Venous thromboembolism in patients hospitalized with thyroid dysfunction / L. G. Danescu, A. Badshah, S. C. Danescu, [et al.] // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2009. – Vol. 15. – №. 6. – P. 676-680.

82. Srisawat, S. Increased risk of venous thromboembolism among patients with hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / S. Srisawat, T. Sitasuwan, P. Ungprasert // *European Journal of Internal Medicine*. – 2019. – Vol. 67. – P. 65-69.
83. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors / D. J. Stuijver, B. van Zaane, E. Romualdi, [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2012. – Vol. 108. – №. 12. – P. 1077-1088.
84. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins / C. H. Shih, S. L. Chen, C. C. Yen, [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145. – №. 6. – P. 2804-2814
85. C-reactive protein and venous thromboembolism / A. R. Folsom, P. L. Lutsey, B. C. Astor, [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2009. – Vol. 102. – №. 10. – P. 615-619.
86. Zacho, J. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism in the general population / J. Zacho, A. Tybjaerg-Hansen, B. G. Nordestgaard // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2010. – Vol. 30. – №. 8. – P. 1672-1678.
87. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism / R. J. Glynn, E. Danielson, F. A. Fonseca, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360. – №. 18. – P. 1851-1861.
88. Serum albumin, genetic susceptibility, and risk of venous thromboembolism / Y. Sun, J. Deng, Y. Ding, [et al.] // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2024. – Vol. 8. – №. 5. – P. 102509.
89. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome / G. Gyamlani, M. Z. Molnar, J. L. LuJ [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2017. – Vol. 32. – №. 1. – P. 157-164.
90. Serum albumin and risk of venous thromboembolism / A. R. Folsom, P. L. Lutsey, S. R. Heckbert, [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2010. – Vol. 104. – №. 7. – P. 100-104.
91. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome / G. Gyamlani, M. Z. Molnar, J. L. Lu, [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2017. – Vol. 32. – №. 1. – P. 157-164.

92. The risk of incident venous thromboembolism attributed to overweight and obesity: the Tromsø Study / T. Frischmuth, B. G. Tøndel, S. K. Brækkan, [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2024. – Vol. 124. – №. 3. – P. 239-249.
93. Martin, K. A. Venous thromboembolism and obesity: moving toward a better understanding of the population-attributable risk / K. A. Martin, N. A. Zakai // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2024. – Vol. 124. – №. 3. – P. 250-252.
94. Hotoleanu, C. Association between obesity and venous thromboembolism / C. Hotoleanu // *Association between obesity and venous thromboembolism // Medicine and pharmacy reports*. – 2020. – Vol. 93. – №. 2. – P. 162.
95. Overall and abdominal obesity in relation to venous thromboembolism / S. Yuan, M. Bruzelius, Y. Xiong, [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – Vol. 19. – №. 2. – P. 460-469.
96. Musil, D. Risk factors for superficial vein thrombosis in patients with primary chronic venous disease / D. Musil, M. Kaletova, J. Herman // *Vasa*. – 2016. – Vol. 45. – №. 1. – P. 63-66.
97. Cacione, D. G. Correlation between presence of lower limb varicose veins and deep venous thrombosis / D. G. Cacione, F. C. Novaes, J. C. C. B. Silva // *Jornal Vascular Brasileiro*. – 2020. – Vol. 19. – P. e20200081.
98. Venous thromboembolism incidence, recurrence, and mortality based on Women's Health Initiative data and Medicare claims / D. R. Burwen, C. Wu, D. Cirillo, [et al.] // *Thrombosis research*. – 2017. – Vol. 150. – P. 78-85.
99. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained / R. E. Roach, W. M. Lijfering, F. R. Rosendaal, [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – №. 1. – P. 51-56.
100. Heit, J. A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community / J. A. Heit // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2008. – Vol. 28. – №. 3. – P. 370-372.
101. Evaluation of a beta-blocker–edema–loop diuretic prescribing cascade: a prescription sequence symmetry analysis / S. M. Vouri, E. J. Morris, X. Jiang, [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2022. – Vol. 35. – №. 7. – P. 601-609.

102. Rathbun, S. W. Treatment of chronic venous insufficiency / S. W. Rathbun, A. C. Kirkpatrick // Current treatment options in cardiovascular medicine. – 2007. – Vol. 9. – №. 2. – P. 115-126.
103. Clinical correlation with failure of endovenous therapy for leg swelling / A. Alsheekh, A. Hingorani, N. Marks, [et al.] // Vascular. – 2017. – Vol. 25. – №. 3. – P. 249-252.
104. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask / X. Huang, E. Dorhout Mees, P. Vos, [et al.] // American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 2016. – Vol. 310. – №. 10. – P. F958-F971.