

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Коробкова Валерия Вадимовна

**Факторы, определяющие риск желудочно-кишечных кровотечений и
прогноз больных стабильной ИБС, получающих антитромбоцитарную
терапию**

3.1.20 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Ведущий научный сотрудник отдела
клинических проблем атеротромбоза,
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук

Андрей Леонидович Комаров

Москва 2024

Оглавление

Список сокращений и обозначений.....	3
Введение	7
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1 Введение в обзор литературы.....	15
1.2 Актуальность проблемы желудочно-кишечных кровотечений.....	16
1.3 Течение и отдаленные исходы ИБС у пациентов после ЖКК.....	19
1.4 Возобновление антитромботической терапии после эпизода ЖКК.....	21
1.5 Прерывание/прекращение антитромботической терапии после ЖКК.....	24
1.6 Оценка факторов риска развития ЖКК.....	25
1.7 Коагуляционные маркеры в развитии ЖКК.....	32
1.7.1. Фактор фон Виллебрандта.....	33
1.7.2. Д-димер.....	36
1.8 Модификация факторов риска и профилактика ЖКК.....	38
1.8.1. Инфекция <i>Helicobacter Pylori</i>	38
1.8.2. Вирусные агенты как фактор риска развития желудочно-кишечных кровотечений.....	42
1.8.3. Назначение гастропротективной терапии.....	43
1.8.4. Сердечно-сосудистые осложнения на фоне приема ИПП.....	50
1.9 Прогностические шкалы оценки риска кровотечений.....	52
1.10 Соотношение риска и пользы при приеме антитромботической терапии.....	54
1.11 Заключение.....	56
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	58
2.1 Структура исследования.....	58
2.2 Клиническая характеристика обследованных больных.....	66

2.3	Ангиографическая характеристика больных, подвергнутых ЧКВ.....	70
2.4	Специальные методы исследования.....	71
2.5	Обследование желудочно-кишечного тракта.....	72
2.6	Лабораторные методы исследования.....	75
2.7	Статистическая обработка результатов.....	75
Глава 3. Результаты исследования.....		77
3.1	Частота развития и источники кровотечений из верхних отделов ЖКТ...	77
3.2	Факторы риска развития ЖКК.....	78
3.3	Прогностические шкалы, используемые для оценки риска развития ЖКК.....	82
3.3.1.	Шкала «РЕГАТА».....	82
3.3.2	Шкала «PRECISE DAPT».....	88
3.4	Коагуляционные факторы риска развития ЖКК.....	92
3.4.1.	Д-димер и риск развития ЖКК.....	92
3.4.2.	Фактор фон Виллебрандта и риск развития ЖКК.....	96
3.4.3.	Анализ потенциальных взаимодействий между исследованными показателями системы гемостаза.....	101
3.5	Состояние слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных ИБС с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений, продолжающих антитромбоцитарную терапию.....	102
3.6	Прогноз больных, перенесших эпизод ЖКК.....	109
3.7	Исходы больных, подвергнутых ЧКВ, в зависимости от риска ЖКК и проводимой антитромбоцитарной терапии	113
Глава 4. Обсуждение.....		124
Выводы.....		141
Практические рекомендации.....		142
Список литературы.....		144

Список сокращений и обозначений

Список сокращений

BARC – The Bleeding Academic Research Consortium

ESGE - The European Society of Gastrointestinal Endoscopy

FDA - Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарств

HP - Helicobacter Pylori (H. Pylori)

SD - среднеквадратическое отклонение

χ^2 - Хи-квадрат

vWF – фактор фон Виллебрандта

АК – антикоагулянт

АПА – атеросклероз периферических артерий

АТТ – антитромботическая терапия

ВБА - верхняя брыжеечная артерия

ВПГ – вирус простого герпеса

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ВЭБ – вирус Эпштейн-Барра

ГКС – глюкокортикоиды

ГМК – гамма-аминомасляная кислота

ГМС – голометаллические стенты

ГО – геморрагические осложнения

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ДД - Д-димер

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ЕОК - европейское общество кардиологов

ЖКК – кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИМ - инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИР- интерквартильный размах

ЛПИ САД - лодыжечно-плечевой индекс систолического артериального давления

Мср - среднее значение показателя НС – нестабильная стенокардия

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты

ОКС – острый коронарный синдром

ОР - отношение рисков

ОХ - общий холестерин

ОШ - отношение шансов

ПХ - перемежающаяся хромота

СЛП – стент с лекарственным покрытием

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС - сердечно-сосудистая смерть

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТО – тромботические осложнения

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов

Ф VIII – VIII фактор свертываемости крови

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

ЦМВ – цитомегаловирус

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧС - чревный ствол

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

Конечные точки исследования:

ЖКК	Желудочно-кишечное кровотечение Крупное или клинически значимое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного отдела (BARC 2-5)
ТО	Тромботические осложнения Сумма событий: острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз периферических артерий
Смерть	Сердечно-сосудистая смерть от любых причин
Состояние слизистой ЖКТ	Оценка состояния слизистой по данным ЭГДС в динамике через 1 мес. после ЖКК

Обозначения:

Распространенное атеросклеротическое поражение	Диагностировалось при наличии как минимум одного критерия: - симптомного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (перемежающейся хромоты), подтвержденного низким ЛПИ < 0,9 и/или наличием стеноза $\geq 50\%$ по данным дуплексного сканирования, - атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий со стенозом $\geq 50\%$ по данным дуплексного сканирования, - предшествующей реваскуляризации брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей - аневризма брюшной части аорты по данным дуплексного сканирования или МСКТ
Шкала «РЕГАТА»	Балльная оценка факторов риска по шкале «РЕГАТА»: Возраст 70-79 лет (1 балл) и ≥ 80 лет (3 балла), распространенное атеросклеротическое поражение (2 балла), хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (2 балла), эрозии (3 балла) и язвы (3 балла) желудка/ДПК в анамнезе, анамнез ЖКК (3 балла), прием НПВС/ГКС (3 балла) и антикоагулянтов (4 балла). Риск развития ЖКК по шкале «РЕГАТА»: высокий риск ЖКК (≥ 4 баллов); низкий риск ЖКК (<4 баллов)

Введение

Актуальность темы

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (далее - ЖКК) - одно из наиболее частых осложнений антиагрегантной терапии, регистрируемое у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с частотой 3-5 случаев на 100 человек в год [1-5]. Единственный подход к стратификации риска ЖКК, предложенный гастроэнтерологами около десяти лет назад [6] и взятый на вооружение экспертами Европейского общества кардиологов (далее – шкала риска ЕОК), заключается в оценке возраста, а также относительно небольшого количества факторов, непосредственно связанных с повреждением слизистой оболочки желудка.

Между тем, появляется все больше доказательств тому, что клинические и, возможно, лабораторные показатели, характеризующие тяжесть атеротромботического процесса и послужившие причиной для назначения анти тромботического лечения, следует учитывать не только применительно к тромботическим осложнениям (ТО), но и к кровотечениям, в том числе – ЖКК [4,7-9]. Таким образом, очевидной является необходимость как расширения панели факторов риска ЖКК, так и совершенствования прогностических шкал, предназначенных для оценки вероятности данного осложнения.

Известно, что ЖКК у кардиологических больных ассоциируется с высокой частотой смертельных исходов, достигающей 15-20% в течение ближайшего года от момента кровотечения. [4, 10, 11]. Однако, на сегодняшний день лучше всего охарактеризованы ближайшие (госпитальные) исходы ЖКК, развитие которых логично определяется нарушениями гемодинамики и возможностью контролировать источник кровопотери [12, 13]. Сведения о структуре и возможных предикторах негативных событий, выходящие за рамки данного временного интервала, ограничены.

Оптимизация прогностических моделей актуальна, прежде всего, для выбора наиболее рационального подхода к лечению больных с высоким риском ЖКК,

имеющих одновременную потребность в длительном приеме антиагрегантных препаратов, в том числе – двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ). Рандомизированных исследований, специально анализировавших исходы лечения подобных больных, к сожалению, нет. Традиционно предлагается ограничивать продолжительность ДАТТ, в частности – после процедур чрескожного коронарного вмешательства – далее ЧКВ. Однако клиническая выгода такой тактики, определяемая соотношением рисков тромботических и геморрагических осложнений, установлена далеко не для всех клинических ситуаций.

Все изложенное выше определяет актуальность настоящего исследования, проводимого в рамках РЕГистра длительной АнтиТромботической терАпии «РЕГАТА-1» и посвященного стратификации риска ЖКК, а также поиску факторов, определяющих исходы длительной антитромботической терапии у больных ИБС, имеющих высокую вероятность развития данного осложнения.

Степень разработанности

Совершенствование реваскуляризации миокарда наряду с активной антиагрегантной терапией явились закономерной причиной того, что в структуре исходов больных ИБС одну из лидирующих позиций заняли кровотечения, преобладающим источником которых являются верхние отделы желудочно-кишечного тракта.

Общепринято оценивать вероятность развития ЖКК, ориентируясь почти исключительно на «гастроэнтерологические» факторы риска (анамнез язвенной болезни / ЖКК, инфекция *H.pylori* и др.). При оценке исходов ЖКК также главенствующей является позиция гастроэнтерологов, учитывающая возможность эндоскопического контроля источника кровопотери и риски рецидива кровотечения.

Подобный подход, хорошо зарекомендовавший себя в общеклинической практике, к сожалению, не учитывает особенности кардиологических пациентов, получающих различные варианты антиагрегантной терапии, потребность в которой определяется тяжестью атеросклеротического процесса. Это достаточно

гетерогенная категория пациентов, в которой следует оценивать дополнительные параметры, ассоциированные как с высоким риском ЖКК, так и с тромботическими осложнениями. Поиск таких параметров представляется крайне важным для улучшения стратификации риска ЖКК, обеспечения комплекса мероприятий, направленных на профилактику данного осложнения, а также для выбора антитромботической терапии, наиболее оптимальной с позиций эффективности и безопасности.

Цель исследования

Поиск факторов, определяющих риск желудочно-кишечных кровотечений и прогноз больных стабильной ИБС, получающих длительную антитромбоцитарную терапию.

Задачи исследования

На основании результатов проспективного наблюдения (≥ 2 лет) за больными стабильной ИБС, длительно получающими антиагрегантные препараты:

1. Изучить частоту развития и структуру крупных и клинически значимых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта
2. Провести поиск клинических и коагуляционных факторов риска, ассоциированных с развитием ЖКК. На основе панели клинических факторов риска разработать прогностическую шкалу для оценки вероятности кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта
3. На основании эндоскопических и гистологических данных охарактеризовать состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с высоким риском ЖКК, продолжающих антитромбоцитарную терапию
4. У больных, перенесших эпизод ЖКК, изучить структуру исходов и определить предикторы неблагоприятного прогноза
5. Оценить исходы больных, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, в зависимости от риска ЖКК и проводимой антитромбоцитарной терапии.

Научная новизна

В рамках длительного (медиана - 2,5 года) проспективного наблюдения за больными ИБС, получающими антитромбоцитарную терапию, определены независимые клинические предикторы и разработана оригинальная шкала оценки вероятности ЖКК – «РЕГАТА», учитывающая как ранее известные (пожилой возраст, анамнез ЖКК или язвенной болезни, сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных средств / глюкокортикостероидов или антикоагулянтов), так и новые (распространенное атеросклеротическое поражение, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и эрозии слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта - ЖКТ) факторы риска.

Принципиально новым подходом было объединение в рамках единой прогностической шкалы «местных» факторов риска, отражающих состояние слизистой, с факторами, характеризующими тяжесть атеротромботического процесса.

Полученная шкала показала высокую прогностическую ценность и превзошла имеющуюся валидированную шкалу риска ЕОК.

Обнаружены новые коагуляционные предикторы (уровень Д-димера >928 нг/мл и уровень фактора Виллебранда >105 %), предсказывающие развитие ЖКК независимо от клинических факторов риска.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что у больных ИБС с высоким риском ЖКК, принимающих антитромбоцитарные препараты, эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки сохраняется несмотря на длительную защитную терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП). Патогенетической основой изменений, определяющих «готовность» к ЖКК, являются плохой репаративный потенциал (атрофия слизистой) и контаминация *H. Pylori*, а ключевым триггером – усиление антитромботического лечения, в частности, назначение ДАТТ в связи с ЧКВ.

Наши данные указывают на высокую частоту развития неблагоприятных исходов у больных, имеющих высокий риск или перенесших эпизод ЖКК. На протяжении большей части проспективного наблюдения в структуре исходов таких пациентов преобладают тромботические осложнения, увеличение частоты которых наиболее заметно после завершения приема ДАТТ, что связано с наличием факторов риска, отражающих «бремя» атеротромботического процесса, а именно – распространенного атеросклероза и ХСНнФВ после перенесенного инфаркта миокарда.

Наличие критериев высокого риска ЖКК в соответствии с разработанной шкалой (в первую очередь, распространенного атеросклероза) предусматривает не рутинный отказ от патогенетически обоснованной антитромбоцитарной терапии, а активный ранний скрининг скрытых источников кровопотери из ЖКТ и устранение всех модифицируемых факторов риска, включая эрадикацию *H. Pylori*.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование, посвященное изучению факторов риска развития ЖКК и прогнозов больных с ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию базируется на комплексной методологии, включающей в себя тщательный анализ существующей литературы, изучении степени разработанности и актуальности темы. На основе анализа литературных данных формулируется цель исследования и разрабатывался ряд соответствующих задач. Включенным пациентам со стабильными проявлениями ИБС проводилось детальное обследование с использованием комплекса современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования (в т.ч. коронароангиография). В представленной работе оценивались наличие и вклад факторов риска развития ЖКК, прогнозы и исходы пациентов с ИБС. Особое внимание также уделялось оценке эффективности и безопасности проводимой антитромбоцитарной терапии у пациентов наиболее высокого риска

развития ЖКК. Математическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Statistica 10.0, SPSS 20 и MedCalc 18.11.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных стабильной ИБС, получающих различные варианты антиагрегантной терапии, наиболее частыми источниками ЖКК являются пептические эрозии и язвы. Наиболее опасным в отношении развития кровотечений следует считать ближайшие месяцы от момента начала или усиления антитромбоцитарного лечения, в частности – назначения ДАТТ.

2. При оценке риска ЖКК у больных ИБС следует учитывать не только состояние слизистой оболочки ЖКТ, но также клинические и лабораторные показатели, характеризующие тяжесть атеротромботического процесса.

3. Длительная терапия ИПП при отсутствии контроля других факторов риска не обеспечивает адекватной противоязвенной защиты у больных ИБС с высоким риском ЖКК, продолжающих прием антиагрегантов.

4. Больные ИБС, имеющие высокий риск ЖКК, одновременно характеризуются высоким риском тромботических осложнений. При длительном наблюдении за такими больными в структуре исходов тромбозы преобладают над кровотечениями, что определяет необходимость сохранения патогенетически обоснованной антиагрегантной терапии.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. В 2021 году был получен Патент на изобретение «Шкала для оценки риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у

пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца «РЕГАТА» (рег. № 2778202 С1).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы основывается на современных клинических, инструментальных и лабораторных методах исследования, на применении актуальных статистических анализов на достаточной когорте больных.

Апробация диссертации состоялась 03 июля 2024г. на межотделенческой конференции НИИМК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол №110). Диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад автора

Автором работы выполнялся отбор пациентов с учетом критериев включения и исключения, дистанционное наблюдение и ведение во время госпитализаций данных пациентов, производился сбор анамнеза, анализ медицинской документации и обработка данных, полученных от больных, проводился анализ мировой и отечественной литературы. Автором была сформирована база данных, осуществлена статистическая обработка, интерпретация и оформление полученных результатов работы с дальнейшей подготовкой тезисов, написанием статей и представлением результатов на конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ: из них в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, цитируемых в Scopus и РИНЦ, опубликовано 8 статей. Материалы диссертации были представлены в виде 8 тезисов, устных и постерных докладов на конференциях: Ежегодной всероссийской научно-практической конференции

"Кардиология на марше!" 60-ой сессии, 2020 г., 61-ой сессии, 2021 г., Москва, и 62-й сессии, 2022 г., Москва (III место в конкурсе молодых учёных); на VIII Евразийском конгрессе кардиологов, 2020 г., Москва; на национальном российском конгрессе кардиологов в 2020 г., Казань, и в 2021 г., Санкт-Петербург; на международных конгрессах «The ISTH Congress», 2021 г. online congress, «ESC Congress 2021 - The Digital Experience», 2021 г. online congress, на «ESC Preventive Cardiology», 2021 г. online congress.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов), обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 199 работы отечественных и зарубежных авторов. В диссертации представлено 16 таблиц и 33 рисунка.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Введение в обзор литературы

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частыми причинами смертельных исходов и инвалидности во всем мире. По оценкам ВОЗ на 2016 год среди общей структуры смертности на долю ССЗ приходится 37%. В России показатель сердечно-сосудистой смертности (ССС) в среднем значительно выше, чем в западноевропейских странах [14,15] и по данным Росстата на 2018 год составляет 57,1% [16]. Лидирующую позицию занимает ИБС, на долю которой выпадает около четверти всех случаев смерти (28,4%). [16]. Довольно высокая смертность у пациентов со стабильной ИБС обусловлена в основном тромбозами, такими как инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт (ИИ), транзиторная ишемическая атака, тромбозы периферических артерий и стентов, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). По данным различных регистров, ежегодная общая смертность у больных с ИБС составляет 1,2—2,4%, на долю СССР приходится от 0,6 до 1,4%, а величина некоторых тромботических исходов достигает 2,7-5,0% в год [17-26].

Несомненно, тромботические осложнения являются независимыми предикторами общей смертности и маркером снижения качества жизни пациентов. Высокая частота ТО обуславливает назначение антитромботической терапии, прием которой часто связан с развитием геморрагических осложнений (ГО). По данным различных литературных источников у больных стабильной ИБС в соответствии с классификацией BARC [27] частота больших и клинически значимых кровотечений (BARC 2-5) достигает 4,9-8,8% [28-32], а малых кровотечений (BARC 1) - 28,9% в год [33]. Известно, что кровотечения из верхних отделов ЖКТ ассоциируются с увеличением смертности в отдаленном периоде не только у пациентов с ИБС, но и в общей популяции [34, 35]. Кроме того, чаще развитие ГО наблюдается у пожилых пациентов, что скорее всего связано с тяжестью их сопутствующей патологии [36].

Крайне важно проводить терапию таким образом, чтобы, в случае возникновения тромботических и/или геморрагических осложнений, ни одно из них не преобладало и между ними сохранялся бы некий баланс. Так известно, что «на старте» назначения антитромботической терапии (АТТ) [37] наиболее грозным осложнением считаются кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (далее ЖКК) [38, 39].

1.2 Актуальность проблемы желудочно-кишечных кровотечений

Желудочно-кишечные кровотечения являются самыми частыми осложнениями антитромбоцитарной терапии [39]. В последние 20 лет отмечается тенденция к снижению частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ в общей популяции (в т. ч. из пептических язв). Так, по данным крупных исследований в США частота ЖКК с 2001-2002 гг. в среднем за 10 лет снизилась с 81 - 78 до 67 - 61 случаев на 100000 взрослого населения [40, 41]. Аналогичные результаты регистрируются и в Европейском союзе, где частота ЖКК с 1990-х до 2000-х годов уменьшилась практически в два раза: с 60 до 35 случаев на 100000 человек [42-45]. Несмотря на то, что по результатам многих популяционных исследований [12, 13] частота крупных ЖКК достаточно невысокая (составляет менее 1%), среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией, длительно принимающих антитромбоцитарные препараты, в динамике отмечается даже незначительный прирост кровотечений из ЖКТ с 3% до 8% в год [1]. В частности, встречаемость ЖКК у пациентов, принимающих аспирин, составляет от 1 до 3% [2]. Подобная частота наблюдается и у пациентов на монотерапии клопидогрелом [3]. Логично, что пациенты, получающие два антиагрегантных препарата, подвержены более высокому риску развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ [46, 47]. Среди больных, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию, частота данного осложнения остается около 2-3% в год [4, 5]. Аналогичные результаты были получены в рамках некоторых регистров и рандомизированных исследований пациентов со стабильной ИБС после ЧКВ, принимающих ДАТТ, частота ЖКК у

которых составила 1,1-1,3% [8, 48]. Кроме того, риск развития ЖКК больше на фоне ДАТТ с применением более мощных по сравнению с клопидогрелем антиагрегантов, в частности прасутрела [49] или тикагрелора [50]. В рандомизированном исследовании, включавшем в себя пациентов после ЧКВ, частота ЖКК достигала 1,3% [8]. Практически та же частота ЖКК сохранялась и в исследованиях с антикоагулянтами [51]. Однако, стоит отметить, что у пациентов с проведёнными после острого коронарного синдрома (ОКС) процедурами ЧКВ частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ через 6 мес. наблюдения была гораздо выше и достигала 12,5% [52].

В соответствии с данными европейских рекомендаций, чаще всего на фоне приема антиагрегантов источниками кровотечений из верхних отделов ЖКТ (как из желудка, так и из двенадцатиперстной кишки) оказываются пептические язвы, немного реже выявляются эрозии слизистой оболочки [12, 13]. Небольшая доля приходится на синдром Мелори-Вейса (4-7%) и кровотечения из опухолей (2-4%). Крайне редко причиной ЖКК могут являться синдром Золлингера – Эллисона или сосудистые аномалии (артериовенозные мальформации и ангиодисплазии слизистой), суммарная частота указанных патологий составляет не более 5-7%. «Показательно, что у каждого пятого больного с типичными клиническими признаками кровотечения из верхних отделов ЖКТ не удается установить конкретный источник при выполнении эндоскопического исследования» [53].

Несмотря на невысокую частоту ЖКК в общей популяции и достаточно стабильные показатели данного осложнения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, «актуальность проблемы ЖКК трудно переоценить, учитывая значительное число больных, имеющих показания к тому или иному варианту антитромботического лечения, а также высокую смертность, ассоциированную с данным осложнением» [53].

Достаточно наглядно проблема ЖКК отражена в крупном датском регистре (2003-2014 гг), включившем в себя 46301 пациента после инфаркта миокарда (ИМ), которым назначалась двойная антитромбоцитарная терапия [4]. Так, частота

купных ЖКК, которые потребовали обращения к врачу, составляла примерно 1,0-1,7% в год, при этом смертность в течение месяца после кровотечения достигала 11%, а концу года увеличилась более чем в два раза – до 20-25%. Аналогичные статистические показатели были описаны и другими международными экспертными сообществами [12, 13]. Дальнейшее наблюдение пациентов данного регистра показало, что у больных после эпизода ЖКК, частота смертельных исходов к концу года увеличилась больше чем в два раза (до 25,4%). Необходимо отметить, что пациенты из группы высокого риска ЖКК (имеющие также и больший риск смерти), были значительно старше и отличались большей распространённостью «традиционных» факторов риска, таких как: тяжесть ОКС, анамнез инфаркта миокарда и атеросклеротическое поражение периферических сосудистых бассейнов.

По данным крупного австралийского проспективного регистра, включавшего в себя 10428 человек, среди пациентов после ЖКК, источником которого являлись пептические язвы, смертность в течение 1 месяца составляла 6,2% [54]. Так при анализе причин ранней смерти было продемонстрировано, что всего около 10% приходилось на ИБС, 5% - на ОНМК, на долю неконтролируемых ЖКК, как явной причины смертельного исхода, приходилось всего 20%. Кроме того, половина исходов не была связана непосредственно с кровотечением, что также характеризовалось большей тяжестью самих больных (бременем сопутствующих патологий, возрастом) или приемом некоторых групп препаратов, агрессивно влияющих на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (НПВС, антитромбоцитарная терапия).

В наблюдательный регистр 2002-2008 гг. было включено 78133 пациентов с различными кардиологическими патологиями (ИБС в т.ч. после ЧКВ, ФП) старше 60 лет, среди которых аспирин или двойную антитромботическую терапию (в виде аспирина + антикоагулянта) получали 64% больных, при этом на долю тройной АТТ приходилось всего 6%. Суммарная частота ЖКК из верхних отделов составила 20,1/1000 пациенто-лет, а кровотечения из нижних отделов желудочно-

кишечного тракта – 70,1/1000 пациенто-лет. Обращает внимание, что последние - возникали на 30% чаще именно на фоне двойной антитромботической терапии [55]. Подобная высокая частота ЖКК в исследуемой когорте пациентов на фоне приема антитромботической терапии, вероятнее всего, связана с коморбидностью пациентов и является маркером их общей тяжести.

Похожие данные были получены и в исследовании ASPREE с аспирином, включившего с 2010 по 2017 гг около 20000 пожилых пациентов (≥ 70 лет). Крупные ЖКК (потребовавшие обращения к врачу) развились у 89 пациентов [56]. Предикторами ЖКК по результатам многофакторной регрессии оказались пожилой возраст, курение и сопутствующие заболевания (хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия и ожирение). При этом у больных старческого возраста (≥ 80 лет) 5-ти летний риск развития ЖКК был значительно выше, чем у более молодых пациентов – ОШ 5,03; 95% ДИ 2,56-8,73 против ОШ 0,25; 95% ДИ 0,16-0,37.

Несмотря на совершенствование протоколов ведения, эндоскопических технологий и активное применение противокислотной терапии, по данным европейских и других экспертных сообществ, среди больных после эпизода ЖКК сохраняется довольно высокий процент ранней госпитальной смертности - до 10 – 11% [12, 13]. Очевидно, что такая частота летальных исходов определяется прежде всего тяжестью кровопотери, развивающимися гемодинамическими нарушениями и последующей дисфункцией жизненно важных органов. Указанные факторы используются для определения риска ранней смерти больных с ЖКК в стандартных шкалах (например - шкала Glasgow-Blatchford) [12, 13, 57]. Подобные результаты были получены и в международных когортных исследованиях из 18 стран, в которых частота смерти в течение 30 дней после ЖКК в среднем сохраняется на довольно высоком уровне - 5-11% [11].

1.3 Течение и отдаленные исходы ИБС у пациентов после ЖКК

Отдельно следует обратить внимание на проблему отдаленных исходов у пациентов с ИБС после эпизода ЖКК. В 2017 году были опубликованы результаты

Японского ретроспективного наблюдения за пациентами после эпизода ЖКК (n=1566 человек, включавшихся в 2009-2014 гг.) в отношении развития отсроченных исходов: тромботических осложнений (ТО) и смертей [34]. Так из 522 пациентов с подтвержденным ЖКК (по данным эндоскопического исследования) за 2 года наблюдения ТО регистрировались в пять раз чаще, чем в контрольной группе (11,5% против 2,4%; ОШ 5,3; 95% ДИ 3,3-8,5; $p<0,001$). Общая смертность среди пациентов достигала 12,0%. При этом смерть от любых причин в подгруппе ЖКК была в два раза выше, чем среди пациентов без ЖКК (15,9% против 8,6% соответственно; ОШ 2,1; 95% ДИ 1,6-2,9; $p<0,001$). По данным регрессионного анализа ЖКК являлись фактором риска развития значительной доли тромботических осложнений в цереброваскулярном и сердечно-сосудистом бассейнах.

Сравнительно недавно было опубликовано исследование Shima Y. и др., по данным которого после плановых ЧКВ у пациентов, перенесших клинически значимое кровотечение (в т.ч. ЖКК) BARC 3-5, факторы риска ишемических событий регистрировались в два раза чаще, чем у больных без кровотечений (81,4% против 47,6%, $p<0,001$), что также подтверждалось накопительными кривыми тромботических осложнений в представленных группах: 21,0% против 7,0% соответственно (log-rank тест $p<0.001$). Таким образом, перенесенное крупное кровотечение в сочетании с факторами риска ишемических событий значительно ухудшают прогноз, увеличивая вероятность развития тромботических осложнений [58].

С 2009 по 2012 гг. анализировались результаты еще одного регистра Veni PCI, в котором наблюдалось 6212 человек с ИБС в течение года после плановых ЧКВ (среди всех пациентов на ДАТТ 19,5% больных получали прасугрел). Доля ЖКК в нем составила всего 1,0%. Стоит отметить, что большая часть геморрагических осложнений $\text{BARC} \geq 3\text{В}$ (84,4%) развивались в течение 1 мес. после стентирования, большинство из которых (64,4%) составили ЖКК из верхних отделов) [37]. Независимыми предикторами ЖКК по результатам

многофакторного регрессионного анализа являлись традиционные клинические факторы риска, представленные в рекомендациях ЕОК: пожилой и старческий возраст, анамнез ЖКК и онкологий, курение и прием многокомпонентной антитромбоцитарной терапии. Кроме того эпизод ЖКК значительно влиял на прогноз пациентов, увеличивая смертность в течение 1 года, (ОШ 3,4; ДИ 1,67-6,92, $p=0,001$), а также частоту основных тромботических осложнений (ОШ 3,75; ДИ 1,99-7,07, $p=0,001$).

С другой стороны, длительный прием любой антитромботической терапии потенциально может увеличить риск рецидива кровотечения у пациентов после эпизода ЖКК. Однако частота таких рецидивов невысокая. Результаты крупных регистров [59] подтверждают тот факт, что у большей части пациентов с факторами риска ТО вероятность сердечно-сосудистых осложнений значительно выше, чем риск развития рецидивов кровотечений. Подобные данные были представлены результатами длительного проспективного исследования пациентов Шведского регистра ($n=86736$) после ИМ на фоне постоянного приема антитромбоцитарной терапии: за 10 лет наблюдений отмечалось увеличение частоты кровотечений (максимально до 4,8 случаев на 100 чел/лет), однако смертность от кровотечений была практически в 2 раза ниже, чем от ишемических событий (27,1 vs 46,2 случаев на 100 чел/лет соответственно; ОР 1,27; ДИ 1,15-1,40) [60].

В отношении ЖКТ по данным исследования Sung JJ et al. частота рецидивирующих кровотечений из пептической язвы в течение месяца у пациентов, принимающих аспирин, составила максимум 10,3% [10].

Исходя из представленных литературных данных основными причинами смерти в течение месяца после ЖКК скорее окажутся не повторные кровотечения, а сердечно-сосудистые, церебральные и другие сопутствующие заболевания. Таким образом, ЖКК можно рассматривать как маркер коморбидности больного и развития неблагоприятного исхода.

У таких пациентов чаще регистрировались тромботические осложнения, что соответственно обуславливало высокий процент смертности. Объяснить такую частоту ТО и смертей только отменой антитромботической терапии нельзя. Вероятно, тромбозы в раннем периоде после ЖКК обусловлены активацией системы свертывания крови после геморрагического осложнения, а вот сохраняющийся уровень ТО при дальнейшем наблюдении в динамике обусловлены, по-видимому, общими для ЖКК и тромбозов факторами риска.

Большинство исследований подтверждают худший прогноз течения ИБС в случае развившегося ЖКК, а ведущую роль в структуре смертности играют не кровотечения, а тромботических осложнения. Кроме того ЖКК может рассматриваться как маркер более тяжелого течения основной болезни и коморбидности пациентов.

1.4 Возобновление антитромботической терапии после эпизода ЖКК

Учитывая все описанные риски, крайне важно вовремя возобновить антитромбоцитарную терапию после эпизода ЖКК, соблюдая баланс между риском развития тромботических осложнений и рецидивов кровотечения. В отношении антитромботической терапии у пациентов после ЖКК следует ориентироваться на рекомендации (основанные на результатах небольших когортных исследований), которые были предложены ведущими экспертными сообществами кардиологов - ЕОК [1] и гастроэнтерологов - ESGE [12, 13]. «Очевидно, что во главу угла ставится эндоскопическая оценка активности (и, соответственно, риска рецидива) ЖКК, основанная на классификации Forrest. При низком риске рецидива ЖКК (FIIС – FIII) отмены / модификации антитромботического лечения обычно не требуется. Для стабильных больных с атеротромбозом, имеющих высокий риск рецидива ЖКК (FIA – FIIB), исходно проводившаяся монотерапия аспирином может быть прервана на три дня» [53]. Больным с ДАТТ, имеющим высокий риск рецидива кровотечения, следует временно отменить блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. При наличии очень

высокого риска тромботических осложнений (в связи с недавними острым коронарным синдромом или ЧКВ со стентированием коронарных артерий) рекомендовано продолжить лечение хотя бы одним из антиагрегантов, с последующим скорейшим возобновлением прежней антиагрегантной терапии после стабилизации состояния слизистой ЖКТ по данным повторной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). В дальнейшем по решению команды специалистов (как кардиологов, так и гастроэнтерологов) возможно проведение контрольного эндоскопического исследования в динамике для оценки состояния источника кровотечения.

Кроме того, европейскими экспертами в 2020 году была предложена тактика длительности ДАТТ у пациентов после ЧКВ (со стентами с лекарственным покрытием II поколения) и перенесенным эпизодом ЖКК [1]. В случае высокого риска развития кровотечения, прием двойной антитромбоцитарной терапии следует продолжать в течение 1-3 мес. после ЧКВ, с дальнейшим переходом на монотерапию антиагрегантами.

«Решение вопроса о возобновлении антикоагулянтной терапии основано на тех же принципах. Продемонстрировано, что польза от приема антикоагулянта у больных, имеющих показания к такому лечению, превосходит возможный риск рецидива ЖКК» [53]. В соответствии с международными рекомендациями, после ЖКК антикоагулянтную терапию следует возобновлять уже в течение 7 дней (данный срок возможно сократить у пациентов с высоким баллом по шкале CHADS2VASc или риском тромбоэмболий, при наличии механического протеза митрального клапана или перенесенного инсульта давностью менее 1 мес.) [1, 12, 13]. Стоит отметить, что по мнению экспертов контрольную ЭГДС после эпизода ЖКК на фоне антикоагулянтной терапии, проводить необязательно.

Таким образом, высокий риск ЖКК не следует рассматривать как причину отказа от проводимой ранее антитромботической терапии, однако эта ситуация требует коррекции некоторых факторов риска. Прежде всего следует максимально сократить продолжительность многокомпонентной антитромботической терапии

[61, 62]. Логичным представляется также по возможности воздержаться от терапии НПВС и кортикостероидов (или снизить дозу препаратов).

1.5 Прерывание/прекращение антитромботической терапии после ЖКК

Помимо явных неблагоприятных исходов, эпизод ЖКК сам по себе также увеличивает риск тромботических осложнений, что возможно связано с отменой антитромботических препаратов в ранний период после кровотечения и, соответственно, может существенно повысить смертность [63]. У больных с высоким риском тромботических осложнений такой перерыв в терапии вероятно может привести к ухудшению прогноза.

К примеру по данным регистра PARIS, в который включались больные после неотложных процедур ЧКВ, при преждевременной отмене двойной антитромботической терапии (в связи с некомплаентностью пациентов или эпизодами недавних кровотечений) риск сердечно-сосудистых осложнений был в два раза выше [64]. Пример Испанского регистра (n=871) также подтверждает, что возобновление любой антитромботической терапии в течение 7 дней (как антикоагулянтов, так и антиагрегантов) ассоциируется с более низким риском развития тромботических осложнений (ОР 0,63; ДИ 0,43-0,91) и смертей (ОР 0,61; ДИ 0,45-0,80) в течение последующих 2,5 лет наблюдения после перенесенного эпизода ЖКК [65]. Стоит отметить, что несмотря на относительно высокую частоту рецидивов кровотечений (ОР 2,18; 95%ДИ 1,36-3,52) при дальнейшем наблюдении данный показатель стабилизировался примерно на одном уровне, а вот частота ТО и смертей среди пациентов без раннего возобновления АТТ продолжала нарастать в течение всего периода наблюдения [65]. Таким образом, преимущества раннего возобновления АТТ с целью профилактики ишемических событий очевидно превышают геморрагические риски, связанные с ЖКТ.

Подобная статистика в отношении крупных кровотечений представлена и в исследованиях с антикоагулянтами. В рандомизированных исследованиях специфических антагонистов к прямым пероральным антикоагулянтам у

пациентов с кровотечениями, требующими оперативного лечения, после прерывания терапии значительно увеличивалась частота тромботических осложнений и смертельных исходов [66, 67]. Таким образом можно предположить, что в данных исследованиях большинство смертельных исходов, связанных с перенесенными ранее тромботическими осложнениями, возникли во время вынужденного отказа или ослабления АТТ после эпизода ЖКК. Подобные выводы были представлены и в исследовании Krill T и соавт. Так, при сравнении пациентов после ЧКВ и больных, не подвергавшихся эндоваскулярному лечению, не смотря на относительно высокую частоту ЖКК на фоне приема ДАТТ (22,1% против 5% в течение первого года), смертность от всех причин между группами в течение 2 лет наблюдения практически не отличалась (20,6% против 21,3%) [68].

Из всего вышеизложенного возникает предположение, что у пациентов с высокой вероятностью развития ишемических событий риск развития кровотечений не всегда должен служить причиной отказ от патогенетически правильно назначенной антитромботической терапии.

1.6 Оценка факторов риска развития ЖКК

На сегодняшний день в различных литературных источниках представлен целый ряд факторов риска желудочно-кишечных кровотечений, однако в отношении пациентов с ИБС данные достаточно ограничены. По сравнению с пациентами после острого коронарного синдрома, в когорте больных с хронической ИБС риск ЖКК не такой высокий. Информация о влиянии кровотечений на прогноз у таких больных противоречива, а стандартные панели факторов риска плохо изучены и соответственно не в полной мере отражают угрозу их развития. Следует отметить, что в клинических рекомендациях также нет единого мнения о влиянии факторов риска на развитие ЖКК и дальнейшем прогнозе пациентов с ИБС. В связи с чем актуальным представляется поиск предикторов ЖКК у больных со стабильными проявлениями ИБС.

В отношении пациентов с ИБС, принимающих антиагрегантную терапию, в 2015 г. Европейское общество эндоскопистов и Европейское общество кардиологов предложили учитывать следующие «традиционные» факторы риска развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ: анамнез ЖКК, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (характеризующие состояние слизистой), пожилой возраст, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диспепсии, факт злоупотребления алкоголем, курение, а также наличие сопутствующей терапии антикоагулянтами, НПВС, глюкокортикоидами, ингибиторами обратного захвата серотонина [69, 6]. Однако такой подход, учитывающий перечисленные факторы, не совсем верен, так как предложенная к использованию шкала стратификации риска ЕОК 2015г. разрабатывалась именно для пациентов с ОКС на двойной антитромбоцитарной терапии и не была валидизирована на когорте больных со стабильной ИБС в хорошо организованных проспективных исследованиях.

Кроме того, в реальной клинической практике факторов риска оказалось гораздо больше. По данным некоторых исследований [7], основные факторы риска, определяющие потребность в антитромботической терапии, такие как ИМ (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,97-1,1), хроническая сердечная недостаточность (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,41-1,58) в анамнезе, цереброваскулярная болезнь (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,08-1,19), хроническая болезнь почек (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,61-1,82), сахарный диабет (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,96-1,06), а также периферический атеросклероз (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,23-1,41) являются одновременно и предикторами ЖКК.

В связи с этим в 2017-2019 гг. были проведены крупные наблюдательные исследования [4, 8], по результатам которых была предпринята попытка расширить шкалу ЕОК 2015г. Так, оценивалась дополнительная стратификация риска в соответствии с тремя возрастными группами (60-69 лет, 70-79 лет, ≥ 80 лет) и учитывался факт «приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, типичным побочным эффектом которых, как известно, являются разнообразные желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе,

диарея и т.д.)» [53]. Похожие данные в отношении старших возрастных групп были получены ранее и другими исследователями [70]. В исследовании ASPREE (n=19114), в которое включались больные от 69 лет, существенно возрастал риск развития ЖКК в группе пациентов старше 80 лет [56].

Не вызывает сомнения тот факт, что эрозивное поражение слизистой ЖКТ также, как и язва могут оказаться потенциальным источником кровотечения. В соответствии с немногочисленными исследованиями среди пациентов, получающих антиагреганты, при эндоскопических исследованиях достаточно часто отмечалось эрозивное поражение верхних отделов ЖКТ (в 40-50% случаев) [56]. Данные изменения слизистой оболочки чаще выявлялись после начала приема антиагрегантов и как правило проходили самостоятельно без каких-либо неблагоприятных исходов.

Очевидно, что сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов является триггером для повреждения слизистой ЖКТ за счет снижения синтеза защитных простагландинов, что соответственно увеличивает риск развития ЖКК [40, 69]. Также проблема НПВС-индуцированной гастропатий наглядно показана и в исследовании Marlicz W., где частота геморрагических осложнений (в т. ч. ЖКК) достигала 3% [71].

Еще один фактор риска, на который следует обратить внимание – это диспепсия. Четких критериев симптомов диспепсии нет, поэтому при подсчете баллов по шкале ЕОК 2015 года врачи ориентируются больше на субъективную оценку пациента. Более объективным критерием, схожим с проявлениями так называемой диспепсии, можно считать хронические эрозии слизистой оболочки ЖКТ, которые, в большей степени являются маркером контаминации инфекцией *H. Pylori* [72]. Кроме того, наличие таких эрозий может характеризовать нарушение процессов репарации, как вследствие воздействия агрессивных факторов, так и по причине хронической ишемии слизистой верхних отделов ЖКТ. Стоит отметить, что отношение к эрозиям среди специалистов неоднозначное. Так некоторые эксперты не учитывают их, что подтверждается отсутствием данного фактора в рекомендованной к применению шкале риска развития ЖКК ЕОК 2015 [6] и ее

модификации 2017-19 гг [53]. А с другой стороны наличие эрозий может являться относительным противопоказанием к проведению, например, эндоваскулярного коронарного вмешательства у стабильных больных, в связи с высоким риском развития ГО после процедуры на фоне нагрузочной дозы антитромботической терапии. Поэтому хроническое эрозивное поражение слизистой желудка и/или ДПК ранее не рассматривалось экспертными сообществами в качестве предиктора ЖКК.

Наряду со стандартными факторами риска (ФР) – хронической болезнью почек, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертонией, перенесенным ОКС, хронической сердечной недостаточностью и т.п., требующими контроля и возможной коррекции антитромботической терапии, следует более подробно рассмотреть вклад периферического атеросклероза (в т. ч. с поражением брюшного отдела аорты), как маркера «бремени» атеротромботического процесса. Так по данным многочисленных исследований известно, что атеросклероз периферических артерий связан с учащением таких неблагоприятных исходов, как: риск развития онкологий, а также частотой летальных исходов от любых причин, сердечно-сосудистых фатальных осложнений и тромбозов любого артериального русла. [73-77].

Связь предикторов как тромботических, так и геморрагических осложнений не вызывает сомнений [59]. Одним из «общих» факторов риска оказался периферический атеросклероз, определяющий потребность в длительной многокомпонентной антитромботической терапии (в дополнение к аспирину) [78]. В немногочисленных исследованиях была продемонстрирована корреляция между степенью распространенности атеротромботического процесса (в первую очередь, поражения артерий нижних конечностей и брюшного отдела аорты) и развитием ЖКК [9, 79]. «Учитывая системный характер атеротромботического процесса, логично предположить ишемию в обсуждаемом сосудистом бассейне (состояние артерий, непосредственно кровоснабжающих верхние отделы ЖКТ) как за счет анатомических препятствий кровотоку, так и за счет дистальной эмболии

фрагментами поврежденных бляшек и тромбами, источником которых с большой долей вероятности является брюшной отдел аорты» [80].

Четких рекомендаций в отношении скрининга сопутствующего атеросклероза периферических артерий (АПА) для больных с хроническими проявлениями ИБС (за исключением случаев с запланированным проведением коронарного шунтирования) на сегодняшний день нет [78, 81]. Специалисты обычно оценивают распространённость АПА лишь в крупных сосудистых бассейнах: цереброваскулярная ишемия с признаками очагового неврологического дефицита и поражение артерий нижних конечностей с развитием клиники перемежающейся хромоты (ПХ), в тяжелых случаях угрожающей потерей конечности. Таким образом частота периферического атеросклероза в реальной клинической практике у больных стабильной ИБС (в т. ч. после плановых ЧКВ) недостаточно изучена и соответственно недооценивается его влияние на прогноз. Кроме того, важной особенностью стабильного течения АПА является полное отсутствие клинических симптомов или их неполное проявление на начальных стадиях болезни, несмотря на наличие гемодинамически значимых сужений в основных артериальных бассейнах [82, 83].

В соответствии с данными крупного международного регистра REACH (включившего более 65000 больных со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации), только у 1/4 пациентов имеются клинические симптомы сопутствующего периферического атеросклероза [59, 84]. На базе российского регистра AGHATA в различных группах больных относительно высокого риска [76] осуществлялся прицельный поиск АПА – так, значимое поражение периферических артерий (стеноз >50%) выявлялось у половины больных, в большинстве своем не имеющих клинических симптомов.

Исследования взаимосвязи АПА с крупными кровотечениями немногочисленны. В исследовании Shima Y. и др., включающем в себя 1219 пациентов после плановых ЧКВ, атеросклероз периферических артерий у больных после крупного кровотечения BARC 3-5 (включая желудочно-кишечные кровотечения) выявлялся недостоверно чаще, чем в группе без геморрагических

осложнений (10,6% против 7,0%, $p=0,25$) [58]. Дополнительный анализ когорты больных с АПА (7,1%) проводился на основе данных многоцентрового регистра START-ANTIPLATELET, включавшего в себя 1442 больных после ОКС. Частота развития ЖКК у пациентов со значимым АПА была в два раза выше, чем у больных без периферического атеросклероза – 15,4% против 7,4% соответственно. Результаты исследования наглядно продемонстрировали, что и прогноз пациентов в данной когорте также был значительно хуже. Основные MACCE-исходы среди больных с АПА развивались практически в два раза быстрее, чем в контрольной группе (9,0 против 11,2 мес.; ОР 3,2 [95% ДИ 2,4-8,4]; $p=0,02$ [85].

Также следует обратить внимание на наличие аневризмы брюшного отдела аорты как исхода распространенного атеросклероза.

В конце прошлого века в нескольких работах была продемонстрирована взаимосвязь между наличием аневризмы брюшного отдела аорты и высокой частотой язвенной болезни и эрозий верхних отделов ЖКТ. Так, в работе Jones AW. и соавт. при анализе 7044 прижизненных аутопсий аневризм брюшного отдела аорты из 99 случаев у 22,6% были обнаружены признаки язвенного поражения слизистой желудка (при этом частота выявления язвенной болезни без аневризмы была в три раза меньше - 7,2%) [86]. По другим данным среди пациентов ($n=106$), имеющих аневризму брюшного отдела аорты, при эндоскопическом исследовании в четверти случаев (26,4%) выявлялись признаки язвенного поражения желудка или двенадцатиперстной кишки [87]. Тогда же были получены результаты отдельных наблюдательных исследований, в которых отмечалась высокая частота развития ЖКК у больных с аневризмой брюшного отдела аорты. В одной из таких работ анализировались исходы пациентов после протезирования брюшного отдела аорты: так, в течение 4 лет проспективного наблюдения желудочно-кишечные кровотечения (в основном из верхних отделов ЖКТ) развились у 21% пациентов [88]. В подобном исследовании при обследовании когорты больных перед операцией по протезированию брюшной аорты было выявлено, что из 66 пациентов

практически у половины имелись признаки язвенного или эрозивного поражения слизистой верхних отделов ЖКТ [89].

По некоторым данным у пациентов с аневризмой брюшной аорты вклад в увеличение частоты эрозивно-язвенного поражения и соответственно ЖКК из верхних отделов ЖКТ возможно вносит относительная ишемия слизистой. Группой исследователей Коппо Н. с соавт. при помощи лазерного доплера в момент проведения гастроскопии у пациентов с аневризмой брюшной части аорты были получены данные о значительном уменьшении тканевого кровотока слизистой желудка [90]. Также авторами был сделан вывод о том, что наличие хронической ишемии слизистой приводит к снижению синтеза защитных простагландинов.

В соответствии с предположением Elkeles А. возможными причинами снижения кровотока с последующим развитием ишемии слизистой желудка среди пациентов, имеющих аневризму брюшного отдела аорты, могут быть как значимые сужения артерий, кровоснабжающих верхние отделы ЖКТ, вследствие их атеросклеротического поражения, так и турбулентность тока крови в аорте [91]. Кроме того, имеются данные о том, что признаки тромбоза в аневризматически расширенной аорте могут стимулировать развитие коагулопатии потребления, увеличивающей риск геморрагических осложнений [90].

Рассматривая факторы риска развития кровотечений наиболее критичным периодом для их проявления большинство исследователей считает момент начала антитромботической терапии, а именно ее первые недели и месяцы. Антитромботические препараты, назначаемые больным с ИБС, особенно после проведения ЧКВ, являются своего рода стресс-тестом, обнаруживающим «скрытые» источники кровотечения на фоне имеющихся патологий верхних отделов ЖКТ. Так, особенного внимания заслуживает проблема онкологической патологии, которая является еще одним малоисследованным фактором риска развития ЖКК.

Так Andreas Clemens и соавт. проанализировали регистр больных, участвовавших в исследовании RE-LY, по данным которого частота выявления опухолей верхних отделов ЖКТ после эпизода ЖКК на фоне приема антикоагулянтов достигала 0,83% (особенно на старте терапии) [92]. Следует отметить, что для ранней диагностики опухолей имело значение наличие как крупных, так и малых эпизодов кровотечений, которые обычно считаются относительно безопасными. Имеются данные о высокой частоте выявления онкологий при назначении антикоагулянтной терапии и у больных после эпизода венозной тромбоэмболии. Как правило в данной когорте выявляются внутрипросветные опухоли желудочно-кишечной и мочевой систем [93].

Проблема онкологий верхнего отдела ЖКТ анализировалась и в некоторых исследованиях на фоне приема ДАТТ у больных после плановых ЧКВ [94, 95]. Между тем более подробно связь кровотечений с диагностикой онкологической патологии была проанализирована на когорте больных с распространенным атеросклерозом в 2019 г. [96, 97]. В течение первого года наблюдения частота любой онкологии достигала 4%. Среди пациентов, перенесших какой-либо эпизод кровотечения, рак диагностировался у каждого четвертого. «Наибольшее диагностическое значение имели внутрипросветные кровотечения (ЖКК и мочеполовые) любой степени тяжести, большинство которых возникло в первые 6-12 месяцев лечения. Развитие таких кровотечений увеличивало вероятность обнаружения опухолей соответствующей локализации соответственно в 20,6 и в 32,5 раза» [53].

1.7 Коагуляционные маркеры развития ЖКК

Эндотелиальная дисфункция традиционно рассматривается как один из начальных патофизиологических этапов атерогенеза и атеротромбоза. Проявлением эндотелиальной дисфункции является нарушение целостности гликокаликса, повышение проницаемости эндотелия, апоптоз эндотелиоцитов с

формированием дефектов в монослое. Также напомним, что эндотелий участвует в регуляции фибринолиза, а также неоваскуляризации.

Наиболее изученными коагуляционными показателями являются фактор Виллебрандта (vWF) и Д-димер (ДД), которые выступают в роли маркера повреждения эндотелия и активации свертывания крови в просвете сосудов. Логично, что повышение уровня маркеров активации системы гемостаза связано с высоким риском тромботических осложнений.

Учитывая общие факторы риска развития тромботических и геморрагических осложнений, можно предположить наличие прогностических ассоциаций между указанными коагулологическими показателями и кровотечениями у больных, с потребностью в длительной антитромботической терапии.

1.7.1. Фактор фон Виллебрандта

Фактор фон Виллебрандта – это гликопротеин, участвующий в образовании артериального тромба, который секретируется эндотелиальными клетками сосудистой стенки [98]. Известно, что уровень фактора фон Виллебрандта зависит от группы крови или наличия мутаций в его кодирующем гене. Также количество vWF варьируется в зависимости от пожилого возраста, воспалительных явлений, наличия сахарного диабета или нарушениях эндотелиальной продукции оксида азота (NO) [98].

Регуляция проницаемости сосудов – это одна из базовых функций эндотелия. В литературе имеется достаточно данных о развитии геморрагического синдрома при инфекционном повреждении эндотелия, чаще всего, при определенных вирусных заболеваниях [99]. Основное проявление дисфункции эндотелия у пациентов с ССЗ – это нарушение целостности гликокаликса, с дальнейшим повышением проницаемости и апоптозом клеток эндотелия, что приводит к формированию дефектов в его монослое (рис. 1) [100].

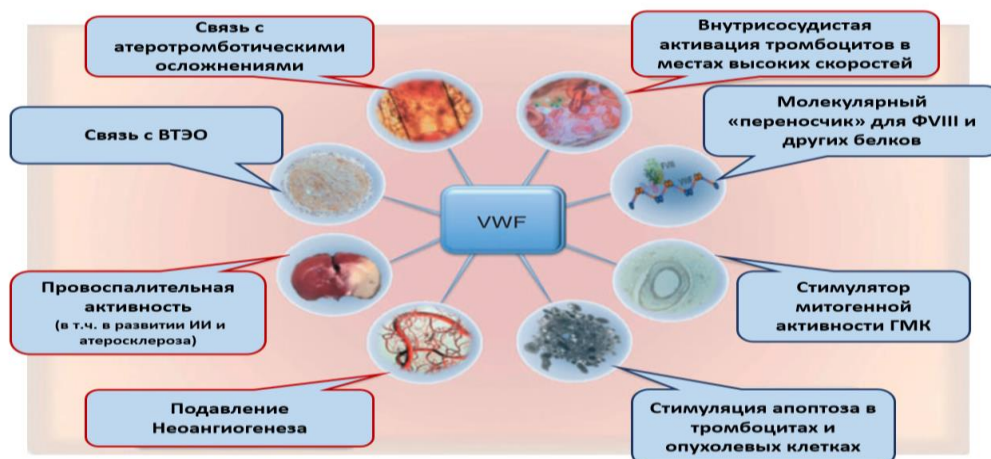


Рисунок 1. - Функции фактора Виллебрандта [101]

В стандартной клинической практике фактор Виллебрандта является самым доступным маркером дисфункции эндотелия [102]. Традиционно эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из механизмов атеротромбоза [103, 104]. Учитывая, что распространённый периферический атеросклероз является маркером коморбидности пациента, можно полагать, что “бремя атеротромбоза” также отражает выраженное нарушение функции эндотелия и/или его повреждение, что потенциально повышает риск кровотечений у пациентов с ИБС. Таким образом vWF также можно рассматривать в качестве фактора риска тромбозов, в т.ч. у пациентов с ИБС [105].

Исследователем Minick CR и соавт., впервые была высказана теория о возможной прогностической ценности vWF при атеросклерозе, в качестве маркера повреждения эндотелия и развития внутрисосудистого тромбоза [106]. Подобные результаты были получены и в небольшом исследовании Horvath B с соавт, в котором активность фактора фон Виллебрандта была достоверно выше у пациентов с ОКС ($p < 0,001$), чем у больных с хроническим коронарным синдромом. Стоит отметить, что активность vWF была выше именно у больных с повышением уровня тропонина ($p < 0,05$). При этом повышенный уровень vWF был сопоставим в подгруппах как с поражением коронарных и цереброваскулярных сосудов, так и с периферическим атеросклерозом [102].

Итак современные литературные данные подтверждают, что повышенный уровень vWF в плазме крови является фактором риска тромбозов. Однако до сих пор неясно, определяет ли такой уровень vWF скорость образования артериального тромба или просто отражает эндотелиальную дисфункцию.

«Что касается vWF, в контексте кровотечений до последнего времени рассматривалось только снижение его концентрации и/или нарушение функции у пациентов с болезнью Виллебранда» [107]. Так в экспериментальных исследованиях на мышах было показано, что низкий уровень фактора Виллебранда или его отсутствие может защищать от ишемии или реперфузионного повреждения при развитии ишемического инсульта [108].

Однако в последние годы появились отдельные работы, описывающие связь между повышенным уровнем vWF и риском геморрагического инсульта [109]. Имеются также немногочисленные данные о связи системного воспалительного процесса с риском кровотечений. В работе Hamaoka Y, et al. у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию было выявлено, что такое воспаление ассоциируется с увеличением риска больших кровотечений [110].

Кроме описанных выше механизмов также может нарушаться регуляция фибринолиза и неоваскуляризации, что может реализовываться в развитие кровотечений [107]. Известно, что vWF регулирует неоангиогенез (рис. 1) [111,112]. Так в исследованиях на животных при низком уровне vWF значительно увеличивалась пролиферация эндотелиальных клеток и повышалась плотность сосудистой сетки ушных раковин [112].

Одним из медиаторов воздействия vWF на неоваскуляризацию (через лиганды «avb3» и ангиопоэтин-2) является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [112]. Повышение концентрации vWF приводит к снижению синтеза VEGF. «Хроническое увеличение концентрации vWF может негативно влиять на процессы неоваскуляризации тканей и, возможно, ухудшать процессы их репарации» [107]. Косвенное подтверждение данной теории можно найти в результатах исследования пациентов с онкологическими

заболеваниями, у которых отмечалось увеличение числа геморрагических осложнений на фоне анти-VEGF терапии [113].

Также есть версия, что в нарушении неоангиогенеза могут быть задействованы и другие пути. Например, было выявлено, что галектин-1 и галектин-3, являясь проангиогенными факторами (особенно в отношении роста злокачественных опухолей), связываются с vWF внутри и снаружи эндотелия [114, 115].

Хотя еще недостаточно изучено влияние фактора Виллебранда на неоангиогенез (на качественные или количественные параметры), представляется логичным его взаимосвязь с развитием ангиодисплазий, в т.ч. в ЖКТ [116]. Так, на долю ЖКК из ангиодисплазий (синдром Хейда) приходится всего 10-20% всех эпизодов кровотечений у больных с клапанными патологиями сердца. Имеются единичные данные о том, что возможный риск развития ЖКК у больных с клапанными патологиями сердца и ИБС тесно связан с образованием ангиодисплазий вследствие деградации vWF в слизистой ЖКТ [117].

«У пациентов с атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией гиперкоагуляция носит хронический характер, на наш взгляд, увеличивает вероятность дисрегуляции процессов гемостаза с увеличением риска кровотечений» [107]. Таким образом, в нашем исследовании мы планируем изучить роль vWF в качестве потенциального предиктора ЖКК у пациентов со стабильной ИБС, получающих антитромбоцитарную терапию.

1.7.2. Д-димер

Д-димер — это продукт протеолитической деградации молекулы фибрина, который образуется при помощи фермента плазмина. Данный маркер является одним из наиболее изученных и значимых при диагностике венозных тромбоэмболий, а также синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [118-120]. Повышение его уровня выявляется как у больных с ОКС, так и при стабильных проявлениях ИБС, даже без объективных признаков

тромбозов. Также высокий уровень Д-димера определяется при проведении фибринолитической терапии за неделю до определения, при септическом состоянии, аутоимунных и инфекционных патологиях, после травматических повреждений и крупных хирургических вмешательств, а также при наличии цирроза печени, онкологий, во время беременности и у пожилых людей.

Связь повышения уровня Д-димера и риска кровотечений была продемонстрирована и у пациентов с венозной тромбоэмболией [121]. По данным исследования ARISTOTLE у больных с фибрилляцией предсердий также увеличивался Д-димер [122]. Кроме того, высокий ДД можно рассматривать как независимый фактор риска геморрагического инсульта [123].

По данным различных литературных источников среди больных с различными проявлениями ИБС высокий Д-димер тесно связан с развитием ТО [124-127]. В исследованиях среди пациентов с ОКС в случае развития у них тромботических исходов отмечался повышенный практически в 2,5 раза уровень значений Д-димера [125, 128].

В исследовании Р.Е. Morange и соавт. у больных со стабильными проявлениями ИБС (n=1057) по результатам анализа логистической регрессии повышенный уровень Д-димера оказался независимым предиктором ССС (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,04-1,55; $p<0,001$) [124]. В 2016 г. группой авторов во главе с Gong P. et al. было установлено, что среди пациентов со стабильными явлениями ИБС высокий уровень являлся предиктором развития любых ТО, а также ССС, ИМ, ИИ [126]. В 2018 году были опубликованы результаты длительного проспективного исследования LIPID (n=7863), по результатам которых уровень Д-димера > 273 нг/мл в 1,5 раза повышал риск развития как тромботических осложнений, так и сердечно-сосудистых смертельных исходов [127].

Также было установлено, что высокий уровень Д-димера является независимым предиктором ТО и у пациентов с атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей [129-131]. Вероятно, высокий уровень Д-димера у пациентов с

атеросклерозом отражает более выраженные нарушения эндотелиальной дисфункции, вплоть до активации процессов атеротромбоза, что приводит к дисрегуляции системы гемостаза и возможно увеличивает риск развития кровотечений. Однако, на сегодняшний день, нет данных о его непосредственном влиянии на риск развития ЖКК у больных, принимающих антитромботическую терапию.

Таким образом, упомянутые выше коагуляционные показатели (Д-димер и фактор фон Виллебранда) являются маркерами эндотелиальной дисфункции с последующим развитием его повреждения, что реализуется в виде атеротромбоза. Учитывая тесную взаимосвязь между тромботическими и геморрагическими осложнениями, логично определить прогностическую ценность данных факторов в отношении развития ЖКК, как наиболее частого и тяжелого осложнения в обсуждаемой когорте.

1.8 Модификация факторов риска и профилактика ЖКК

1.8.1. Инфекция *Helicobacter Pylori*

Хорошо известно, что инфекция *Helicobacter Pylori* (HP) являясь причиной хронического воспаления слизистой верхних отделов ЖКТ, может быть причиной многих нарушений (диспепсии, рака желудка, рецидивирующих эрозий и пептических язв, а также приводить к развитию атрофии) [12, 13, 132, 133]. Таким образом наличие *Helicobacter pylori* экспертами рассматривается как фактор риска развития кровотечений из ЖКТ различного генеза [12, 13, 72]. «Нельзя исключить, что контаминация *Helicobacter pylori* может провоцировать развитие гематологических проблем - иммунной тромбоцитопении, а также анемии. В развитии последней наиболее вероятно играет роль атрофия слизистой (см. выше) с нарушением всасывания витаминов и железа» [53].

Высокая частота распространения данной инфекции как правило характерна для развивающихся стран [132, 134]. В соответствии с крупными метанализами последних лет подобная тенденция наблюдается и в России, так

распространенность *H. Pylori* достигает 53%, а среди пациентов старшей возрастной группы (>65 лет) – даже до 60% [135]. Кроме того, инфекция чаще выявляется у людей с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и низкого социально-экономического статуса.

В 2017-2018 гг международными экспертными группами [132, 134] были опубликованы показания для скрининга инфекции *Helicobacter pylori* (табл. 1), в соответствии с которыми дообследование рекомендовано больным, относящимся к группе высокого риска, в частности: пациенты пожилого возраста с симптомами тяжелых соматических состояний (дисфагия, боль в области живота и рвота, необоснованная потеря веса и т.д.), лица перенесшие пептическую язву или эпизод ЖКК в анамнезе, имеющие признаки железодефицитной анемии или с сопутствующей терапией антиагрегантами или НПВС.

Таблица 1. - Показания для скрининга *Helicobacter pylori* [132, 134].

Острая пептическая язва или язвенная болезнь в анамнезе (если ранее не проведена эрадикационная терапия)
Низкодифференцированная MALT-лимфома (мальтома) желудка ¹ или анамнез эндоскопической резекции раннего рака желудка ²
Неутопченная диспепсия: • неинвазивное тестирование (без ЭГДС) для лиц <60 лет, при отсутствии симптомов, требующих исключения тяжелых соматических патологий (потеря веса, боль в животе, дисфагия, рвота, желудочно-кишечные кровотечения и др.) • инвазивное тестирование (ЭГДС) для лиц ≥60 лет или при наличии симптомов, требующих исключения тяжелых соматических патологий
Хронический прием аспирина
Хронический прием нестероидных противовоспалительных средств
Необъяснимая железодефицитная анемия после тщательной оценки других причин
Иммунная тромбоцитопения
Оценка эффективности эрадикации <i>H. Pylori</i> (тестирование проводится через 30 дней после завершения лечения и без терапии ингибиторами протонного насоса)

Примечание – Дополнительными показаниями для тестирования могут быть демографические характеристики, ассоциирующиеся с высоким риском (семейный анамнез рака желудка, выходцы из эндемичных регионов по инфекции *H. Pylori*, представители чернокожей или латиноамериканской рас), а также факт длительного приема ингибиторов протонного насоса.

¹ Gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma - неходжкинская лимфома желудка из лимфоцитов типа В.

² Ранний рак желудка – аденокарцинома желудка с инвазией в пределах слизистой оболочки и/или подслизистого слоя, вне зависимости от поражения лимфатических узлов (T1NxM0).

В качестве наиболее оптимального метода выявления *H. pylori* следует рассматривать инвазивную диагностику, имеющую чувствительность и специфичность более 95% [132, 133]. В случае противопоказаний к проведению гастроскопии с биопсией альтернативными вариантами диагностики хеликобактерной инфекции являются неинвазивные методы: дыхательный тест или анализ кала. «Серологическая диагностика *Helicobacter pylori* не рекомендована, хотя и остается на вооружении многих лечебных учреждений. Возбудитель может также не обнаруживаться и в материале биопсий, полученном в раннем периоде ЖКК» [53]. Кроме того, проведение биопсии предполагает отмену ИПП как минимум за 2 недели до исследования, что тяжело воспроизводимо в связи с высокими рисками рецидивов кровотечений [132]. Поэтому повторную диагностику *Helicobacter pylori* следует проводить не менее чем через 1 мес. после эпизода ЖКК [12, 13, 132, 134, 136]. Следует отметить, что метод выявления инфекции при помощи дыхательного теста является менее эффективным в сравнении с гистологической диагностикой возбудителя слизистой желудка, в связи с чем международными экспертными сообществами рекомендовано по возможности выбирать именно второй вариант [12, 13, 132, 133]. Логично, что контаминация слизистой желудка *Helicobacter pylori* требует коррекции данного фактора риска с проведением эрадикации, эффективность и схемы которой изложены в экспертных документах, основанных на рандомизированных исследованиях, крупных регистрах и метаанализах [13, 132].

В соответствии с рекомендациями V Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции [132], эрадикация проводится тремя различными схемами лечения (с обязательным сопутствующим приемом лечебных доз ИПП).

Первая линия препаратов включает в себя комбинацию двух антибиотиков (амоксциллина и кларитромицина). При их неэффективности возможно использование второй линии - препаратов висмута в совокупности в двумя видами антибактериальных средств (метронидазола и тетрациклина). В дальнейшем рекомендовано применение третьей схемы эрадикации в виде модифицированной комбинации амоксициллина и левофлоксацина.

С одной стороны, согласно V Маастрихтскому консенсусу, эксперты выступают за обязательный скрининг (чаще инвазивный) и эрадикацию *H. pylori* у всех больных как можно раньше, в особенности у пациентов высокого риска [132]. С другой стороны, описаны некоторые ограничения, связанные с отсутствием очевидной доказательной базы о возможной пользе эрадикации у больных высокого риска (в т.ч. принимающих антиагрегационные препараты). А существующие протоколы эрадикации на фоне приема многокомпонентной терапии как потенциального фактора риска развития рецидивов требуют проведения неоднократных контрольных ЭГДС, что крайне трудно реализуемо в реальной клинической практике. Таким образом, в целях эффективной профилактики ЖКК как первичной, так и вторичной, прежде всего, представляется логичным оценивать ключевые факторы риска, в том числе, по-возможности, проводить скрининг инфекции *H. Pylori* у большинства пациентов [12, 13, 132, 133].

Атрофические изменения слизистой ЖКТ также могут служить «маркером» нарушения кровоснабжения и плохого восстановления слизистой оболочки. По данным Gralnek IM и соавт. в исследованиях различных больных при эндоскопическом скрининге атрофии выявлялись практически в 20% случаев, что вероятно связано с небольшим количеством пациентов, страдающих ИБС или другими заболеваниями, связанными с атеротромбозом [133]. Другими причинами развития атрофии по некоторым литературным данным также могут являться контаминация *H. Pylori* или факт длительного непрерывного приема ИПП [133, 137, 138].

В 2019 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования, включающего когорту больных со стабильной ИБС и подтвержденным периферическим атеросклерозом ($n=17598$). Прием ИПП на фоне антитромботических препаратов ассоциирован с достаточно низкой частотой побочных эффектов. Так у пациентов, принимающих пантопразол (40 мг/сут), частота развития атрофии слизистой желудка была сопоставима с таковой в группе плацебо (ОШ 0,73, ДИ 95% 0,4-1,32, $p=0,30$) [138]. С другой стороны, по данным исследования Kuipers EJ с соавт. в течение пятилетнего проспективного наблюдения среди пациентов, длительно принимающих терапию омепразолом (20-40 мг/сут), атрофический гастрит развивался практически у трети больных (30,5%) с инфекцией *H. pylori* и всего в 4,3% случаев при отсутствии данной инфекции ($p<0,001$) [137].

Таким образом длительная терапия ИПП ассоциируется со стойким снижением кислотности. Однако вероятно при наличии компрометации повреждения слизистой желудка (напр. инфекция *H. pylori*) возможно развитие ее атрофии.

1.8.2. Вирусные агенты как фактор риска развития желудочно-кишечных кровотечений

Далее следует остановиться на проблеме контаминации вирусами (такими как герпес 1 и 2 типов, Эпштейна-Барра или цитомегаловирус), которые имеют высокую распространенность в популяции и тропны в т.ч. и к эпителию слизистой ЖКТ. Так, результаты относительно небольших исследований демонстрировали взаимосвязь между наличием антигенов к указанным вирусным агентам в биоптатах слизистой желудка и эрозивно-язвенным поражением ЖКТ, которые нередко приводили к кровотечениям [139, 140]. Стоит отметить, что контаминация данными вирусами в большинстве случаев происходит еще в детстве, при этом те или иные патологии ЖКТ, миокарда или центральной нервной системы, связанные с тропностью вирусов к соответствующим тканям, развиваются редко и, как правило, в условиях относительного иммунодефицита.

Еще одной проблемой модификации ФР развития ЖКК оказался тот факт, что несмотря на хорошую осведомленность в отношении *H. pylori* и других инфекций, которые, как уже упоминалось выше, являются причиной развития большинства желудочно-кишечных заболеваний (хронического гастрита и анемии, а также рака желудка), многие врачи по непонятным причинам не выполняли полноценных трудоемких лечебно-диагностических мероприятий по выявлению и эрадикации хеликобактера (что не исключает проведения контрольных исследований для оценки эффективности лечения). Данный факт подтверждается многими зарубежными регистрами и опросниками [141, 142].

1.8.3. Назначение гастропротективной терапии

Известно, что ингибиторы протонной помпы и антагонисты H₂ рецепторов значительно уменьшают риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов высокого риска, в т. ч., принимающих антиагреганты [143-146]. «На сегодняшний день считается доказанным, что среди всех классов антисекреторных препаратов наибольшей эффективностью обладают ИПП, механизм действия которых заключается в снижении секреции соляной кислоты за счет блокирования водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы» [53]. Кроме того, ИПП считаются более эффективными в отношении профилактики ЖКК [47, 147] как за счет непосредственного снижения продукции кислоты в составе желудочного сока, так и за счет стабилизации тромба, образовавшегося над эрозированным сосудом, что в последствии уменьшает кровопотерю, тяжесть перенесенного кровотечения и ускоряет заживление слизистой [148, 149]. Данное утверждение также подтверждается результатами популяционных исследований, так в Европе и США в последние десятилетия регистрируется достаточно низкая частота ЖКК, что в том числе связано с более частым назначением ИПП на фоне приема многокомпонентной антитромботической терапии [150]. Так в соответствии с европейскими рекомендациями 2015 года ИПП были рекомендованы лишь пациентам высокого риска, в то время как в пересмотре 2017 года – их назначение

рекомендовано уже всем пациентам на ДАТТ. [6, 151, 152]. Следует обратить внимание, что в последние годы не только кардиологические, но и гастроэнтерологические экспертные сообщества придерживаются мнения о необходимости профилактического назначения данных препаратов у больных из группы высокого риска развития кровотечений из ЖКТ [132, 133].

Высокая клиническая эффективность данной группы препаратов стала причиной их неконтролируемого назначения практически при любых жалобах, связанных с расстройствами ЖКТ, а сравнительно низкая цена и отпуск без рецептов в аптеках привели к употреблению ИПП часто без показаний, особенно лицами пожилого возраста. Учитывая все вышесказанное, необходимо точно представить патологические состояния, при которых в соответствии с международными рекомендациями однозначно показано назначение ИПП (табл. 2) [153].

Таблица 2. - Показания к назначению ИПП (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США - FDA и Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании - NICE) [153].

Лечение и профилактика развития эрозивного эзофагита*
Различные формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)* неэрозивная рефлюксная болезнь, доказанные внепищеводные проявления ГЭРБ, стриктуры и пищевод Барретта
Лечение инфекции <i>H. pylori</i> в комбинации с антибиотиками
Кратковременное лечение и профилактика пептических язв, не ассоциированных с инфекцией <i>H. Pylori</i> *
Лечение диспепсии на фоне длительного приема НПВС
Лечение и профилактика развития НПВС-ассоциированных язв желудка*
Гиперсекреторный синдром (в т. ч. Золлингера-Эллисона)*
Больные в критическом/тяжелом состоянии, длительно находящиеся на искусственной вентиляции легких
Курсовое лечение функциональной диспепсии (при регулярном наблюдении за пациентом)

Примечание – *состояния, вероятно требующие длительного приема ИПП (в т.ч. на фоне антитромботической терапии).

Очевидно, что при наличии факторов риска развития ЖКК и значимых патологий ЖКТ необходимо назначать данные препараты, как правило курсами. Сохраняющиеся или рецидивирующие эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ обуславливают необходимость назначения ИПП на длительный период, несмотря на возможные побочные эффекты [153-156]. Вполне объяснимо и назначение гастропротективной терапии для профилактики ЖКК у больных на длительной вентилиации легких и в составе комбинированной эрадикационной терапии. Однако больше разногласий у специалистов вызывают кардиологические больные. Это связано с имеющимися данными о негативных эффектах указанных препаратов. Так с целью уменьшения риска развития ЖКК у пациентов, принимающих антитромботические препараты, логичным представляется достаточно длительный прием ИПП. Полученные в крупных регистрах и когортных исследованиях данные указывают на наличие взаимосвязи между длительным приемом ИПП и развитием широкого спектра заболеваний, например, кишечной инфекции *Clostridium difficile*, деменции, пневмонии, остеопороза, нарушением функции почек и т.д. [154-156]. Контаминация *Clostridium difficile* может быть обусловлена уменьшением кислотности желудочного сока с последующей частичной утратой его барьерной функции. Вклад в развитие остальных патологий может быть связан с нарушением всасывания витаминов. Не следует забывать о том, что от указанных выше коморбидных состояний чаще всего страдают пациенты пожилого и старческого возраста, употребляющие ИПП бесконтрольно. Следовательно, причинно-следственная связь между так называемыми побочными эффектами и длительным приемом ИПП недостаточно изучена и не может быть основанием для отказа от назначения данной терапии у категорий больных высокого риска.

В одном из последних крупных исследований COMPASS, опубликованных в 2017 году, оценивалась целесообразность профилактического приема ИПП на весь период приема многокомпонентной антитромботической терапии [38]. «В этом рандомизированном исследовании стабильные больные с высоким риском атеротромботических осложнений в коронарном и/или периферическом сосудистых бассейнах могли принимать аспирин, ривароксабан 5 мг 2 раза в день

либо сочетание аспирина с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в день. Добавление ривароксана к аспирину привело к уменьшению суммарной частоты ишемических событий (сосудистой смерти, ИМ и инсульта) на 24% (относительный риск (ОР) 0,76, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,66–0,86, $p < 0,001$). Назначение многокомпонентной антитромботической терапии закономерно приводило к увеличению крупных кровотечений (ОР 1,70, 95% ДИ: 1,40–2,05, $p = 0,001$)» [53]. Однако частота тяжелых кровотечений (фатальных или в критический орган) достигала всего 0,5%. В результате такой подход к профилактике тромбозов и кровотечений значительно снизил смертность (на 20%) среди пациентов на фоне многокомпонентной терапии, по сравнению с аспирином (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,71–0,96, $p = 0,01$). Учитывая полученные результаты, исследователи провели дополнительный анализ среди больных того же регистра, которые исходно не получали терапии ИПП (64%). В данном фрагменте исследования - COMPASS PPI – пациентам в дополнение к проводимой антитромбоцитарной терапии назначался пантопразол в лечебной дозе 40 мг или плацебо [146]. «Комбинированная конечная точка включала практически все варианты неблагоприятных событий в верхних отделах ЖКТ, а именно: явное кровотечение (гематемезис и/или мелена) из установленного или неустановленного источника, скрытое предполагаемое ЖКК с документированным снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл, острая язва или множественные эрозии с давностью симптомов не менее 3 дней, а также обструкция/перфорация верхних отделов ЖКТ. Назначение пантопразола практически не влияло на частоту комбинированной конечной точки – 1,2% против 1,3% в группе плацебо. Не было разницы и по наиболее опасным ее компонентам - обструкции / перфорации (0,2% в обеих группах). Не обнаружено различий в эффектах препарата в подгруппах высокого риска (с анамнезом язвенной болезни, инфекцией *Helicobacter pylori*, получающих ДАТТ и т.п.). Явные ЖКК возникали относительно редко, тем не менее их частота была в два раза меньше на фоне профилактического приема пантопразола (0,2% против 0,4%, ОР 0,52, 95% ДИ: 0,28–0,94; $p = 0,03$)» [53]. Следует подчеркнуть, что оценить полноценно эффективность проводимой терапии ИПП в исследовании

COMPASS PPI не удалось в связи с некоторыми особенностями дизайна: на этапе включения исключались пациенты наиболее высокого риска, которые имели все показания к назначению гастропротективных препаратов, а также не проводилось стандартного эндоскопического исследования для выявления патологий слизистой желудка и 12-ти перстной кишки перед назначением антитромботической терапии [146]. Ко всему прочему для реальной клинической практики не менее важными являются данные о «побочных эффектах» длительного приема ИПП, полученные по результатам довольно крупного рандомизированного испытания COMPASS PPI. Оказалось, что на фоне постоянного приема пантопразола за весь период наблюдения (около 2 лет) не было выявлено увеличения каких-либо негативных исходов (смертельные исходы, коронарные осложнения, выявление инфекций или атрофий слизистой ЖКТ), которые обычно связывают с приемом ИПП [146]. Таким образом, беспокойство в связи с продолжительной терапией ИПП преувеличено и не подтвердилось в крупных рандомизированных исследованиях.

Можно подвести итог, что результаты исследования COMPASS PPI принципиально не изменили подходы к назначению ИПП коронарным больным. Однако при наличии высокого риска ЖКК достаточно обосновано назначение ИПП при любом варианте антитромботического лечения. Именно данная позиция рекомендована ЕОК по лечению больных со стабильными коронарными синдромами 2015 и 2019 гг. [6, 78].

В другом крупном исследовании COGENT ($n=3761$) [145], в которое включались больные после перенесенного ОКС, пациентам в дополнение к антиагрегантам назначался омепразол 20 мг в сутки или плацебо. При приеме ИПП отмечалось значительное снижение риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ – до 85% (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,03 – 0,56; $p=0,001$). При этом в исследовании COMPASS PPI [146] снижение риска ЖКК было в два раза ниже – 48% (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,28–0,94; $p = 0,03$). Это можно объяснить большей отягощенностью сопутствующими заболеваниями у больных со стабильной ИБС, что вероятно ухудшает кровоснабжение слизистой и, соответственно, ее репарацию.

В исследование Krill T. с соавт., как известно, анализировалась когорта больных высокого риска, принимающих ДАТТ после плановых ЧКВ с коагулопатией, вызванной циррозом печени (n=148). По результатам многофакторного анализа ИПП также значительно снижали риск развития ЖКК у данных пациентов (ОШ 0,26; 95%ДИ 0,08-0,79) [68].

Имеются данные о том, что прием ИПП снижает риск развития ЖКК не только у стабильных больных, но и у пациентов после инфаркта миокарда. Наиболее показательными являются результаты крупного датского регистра, включившего 46301 пациента [4]. В течение 1 года среди пациентов высокого риска частота ЖКК составляла 1,7%; смертность через 1 месяц достигала 11,0%, а в течение года - до 25,4%. Стоит отметить, что лишь 35% пациентов с высоким риском получали гастропротекторы в соответствии с критериями актуальных на тот момент международных рекомендаций. При этом частота ЖКК в течение 1 года у пациентов, перенесших ИМ, на фоне приема ИПП достоверно ниже, чем без данных препаратов как в подгруппе высокого риска (ОШ 0,76; 95%ДИ 0,53-1,06), так и в подгруппе низкого риска (ОШ 0,49; 95%ДИ 0,31-0,73). Отметим, что частота рецидивов кровотечений на фоне данной терапии в данный период наблюдения была достаточно низкой – около 1,0%.

В исследовании Gellatly R.M. с соавт., проводилось сравнение двух крупных рандомизированных наблюдений пациентов с различной антиагрегантной терапией (аспирином или клопидогрелом) в сочетании с ИПП, перенесших ЖКК в анамнезе. Интересно, что по результатам обоих исследований в течение одного года после заживления слизистой желудка частота рецидивов ЖКК в группе клопидогрела была значительно выше, чем в группе аспирина (8,6% против 0,7% и 13,6% против 0% соответственно) [157].

Кроме ингибиторов протонной помпы для профилактики повреждения слизистой желудка при длительном приеме антитромбоцитарной терапии возможно применение и других групп антисекреторных препаратов.

Существуют немногочисленные данные, что аналогично ИПП, частоту эрозивно-язвенного поражения и повторных ЖКК снижают также антагонисты H₂ рецепторов. В частности, в Великобритании исследовался препарат фамотидин в дозе 20 мг 2 раза в день [144]. Так, среди пациентов, принимающих аспирин в комбинации с фамотидином (n=204), через 3 месяца частота выявления язвы желудка была в пять раз ниже, чем в контрольной группе без гастропротекторов (3,4% против 15,0%). В течение указанного периода наблюдения ЖКК развились всего у 4 человек из группы контроля.

В исследовании Chen WC и соавт. в течение 6 мес. ретроспективно анализировались пациенты, принимающие аспирин в комбинации с фамотидином или омепразолом [158]. Из 104 больных частота выявленных язв или эрозий в группе фамотидина была в три раза выше чем среди больных, принимающих омепразол (30,6% против 9,1%, $p=0,005$). При этом риск развития желудочно-кишечных кровотечений был сопоставим в обеих группах. Схожие данные были получены при сравнении эффективности фамотидина и пантопразола (относящегося к группе ИПП) на аналогичной когорте больных в рандомизированном двойном слепом исследовании (n=130), первый явно уступал в профилактике развития рецидивов ЖКК в течение 1-го года наблюдения (7,7% против 0% соответственно, $p=0,029$) [147]. Аналогичные результаты были опубликованы в японском исследовании в 2017 году. Группой авторов во главе с Chan FK. дополнительно была проанализирована эффективность профилактического назначения антагонистов H₂-рецепторов и ИПП в отношении риска развития повторных ЖКК у 270 больных на фоне приема аспирина, относящихся к группе высокого риска (с кровотечением из пептических язв в анамнезе) [159]. Так в течение 12 месяцев частота ЖКК у больных, получающих рабепразол в дозе 20 мг/сут, была значительно ниже, чем в группе пациентов на терапии фамотидином 40 мг/сут (0,7% против 3,1% соответственно).

Таким образом, можно сделать заключение, что ИПП более эффективны в профилактике рецидивирующих эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка и развития ЖКК, чем антагонисты H₂ рецепторов.

1.8.4. Сердечно-сосудистые осложнения на фоне приема ИПП

Отдельно следует обсудить проблему сосудистых осложнений, возникающих у пациентов при приеме ИПП. В большом количестве наблюдательных исследований и мета-анализов наглядно было продемонстрировано увеличение частоты тромботических исходов (ССС и ИМ) у больных, на фоне приема ДАТТ в комбинации с ингибиторами протонной помпы [155, 156]. В большинстве случаев одним из компонентов антитромботической терапии был клопидогрел. Чаще всего его назначают совместно с омепразолом, как наиболее распространенным препаратом из группы ИПП.

При совместном приеме этих препаратов возможно снижение скорости преобразования клопидогрела в активный метаболит. Известно, что клопидогрел, как и омепразол или эзомепразол трансформируются в печени ферментами системы цитохромов CYP2C19. Данное конкурентное взаимодействие может привести к ослаблению влияния одного из препаратов. Например, вследствие ингибирования клопидогрела возможно уменьшение эффективности его антитромбоцитарного действия.

В связи с чем в 2010 году американские эксперты Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA) рекомендовали при совместном назначении данных препаратов выбирать ИПП, отличные от омепразола [160].

Отметим, что хорошо организованных исследований по данному вопросу пока что не проводилось. На сегодняшний день опубликовано лишь одно крупное рандомизированное исследование (COGENT [145]), в котором прицельно оценивалась терапия омепразолом на фоне ДАТТ. В общей сложности в исследование было включено 3761 пациент, через 6 мес. нежелательные исходы со стороны верхних отделов ЖКТ регистрировались у 1,1% пациентов из группы

омепразола и у 2,9% в группе плацебо (ОР 0,34, 95% ДИ 0,18-0,63, $p = 0,01$). Из этого следует, что каких-либо негативных исходов, связанных с межлекарственным взаимодействием омепразола и клопидогреля, выявлено не было. Так как исследование было досрочно прервано в связи с финансовыми трудностями, достоверно оценить данную проблему не представляется возможным. Как уже обсуждалось выше, по данным некоторых исследований частота рецидивов ЖКК в группе клопидогреля была значительно выше, чем у пациентов, принимающих аспирин [157]. Этот факт также может быть связан с известным лекарственным взаимодействием между клопидогрелем и омепразолом.

Интересные данные были представлены в мета-анализе, включившем в себя основные рандомизированные исследования больных, принимающих ДАТТ (CURE, CREDO, PLATO и TRITON) [161]. На усмотрение лечащих врачей в данных исследованиях примерно трети пациентам назначались ИПП. В результате анализа выявлено, что сопутствующий прием ИПП ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Причем зависимости от применения того или иного блокатора P2Y₁₂ не было (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор). В то же время, взаимосвязь между приемом ИПП и новых блокаторов P2Y₁₂ (прасугрел или тикагрелор) не исследовалась, что вероятно можно объяснить, что их метаболизм не связан с системой CYP2C19.

Основываясь на результатах Norgard NB и соавт., можно утверждать, что омепразол и эзомепразол имеют наибольшую склонность к ингибированию CYP2C19, лансопразол — оказывает промежуточное влияние, а пантопразол или рабепразол меньше всего влияют на метаболизм клопидогреля [162]. В целом развитие тромботических исходов при приеме ИПП и ДАТТ возможно обусловлено большим «бременем» факторов риска, а не лекарственными взаимодействиями. Тем не менее при назначении вместе с ДАТТ лучше отдавать предпочтение препаратам ИПП, отличным от омепразола.

Из всего выше сказанного можно сделать вывод, что, несмотря на имеющиеся противоречивые данные о «побочных эффектах» и лекарственных взаимодействиях при приеме ИПП у пациентов на фоне антитромботической

терапии, эффективность профилактики рецидивов ЖКК и улучшение прогноза при приеме данной терапии не вызывает сомнения. В связи с этим по мнению всех международных экспертных сообществ назначение ИПП, в особенности у пациентов высокого риска, несомненно обосновано и крайне желательно.

1.9 Прогностические шкалы оценки риска кровотечений

В настоящее время существует несколько вариантов оценки риска развития кровотечений (в т.ч. ЖКК) у пациентов с ИБС, принимающих антитромботическую терапию. Так, изначально вероятность развития тех или иных геморрагических осложнений учитывалась на основании оценки тяжести состояния пациента в зависимости от сопутствующих факторов риска и заболеваний.

Часто в клинической практике применяются шкалы GUSTO и TIMI. Данные шкалы в основном используются для определения тяжести кровотечения при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с использованием тромболиза [163, 164]. Позже, на основании результатов крупных наблюдательных исследований (CURE, PLATO, HORIZONS-AMI, ACUITY, OASIS, STEEPLE) были разработаны новые алгоритмы оценки тяжести кровотечений у пациентов с ОКС, учитывающие используемые ранее классификации, которые были дополнены некоторыми клиническими и лабораторными факторами риска [165-170]. Для оценки риска развития кровотечений у пациентов с ОКС без подъема ST в стационаре иногда используется шкала CRUSADE, которая также учитывает клинические факторы риска и некоторые сопутствующие заболевания, непосредственно влияющие на прогноз пациента [171].

В отношении больных, подвергнутых плановым ЧКВ, также разработаны шкалы риска развития геморрагических осложнений в связи с инициацией многокомпонентной антитромботической терапии. Шкалу PARIS или DAPT следует применять у больных после ЧКВ с установкой стентов с лекарственным покрытием [172].

В последние годы, в связи с расширением показаний к назначению антитромботической терапии были представлены новые шкалы риска: PRECISE-DAPT [173] и ARC-HBR [174]).

Еще один описанный ранее подход заключается в оценке и возможности коррекции имеющихся факторов риска со стороны ЖКТ, который был изначально предложен Европейским обществом эндоскопистов и рекомендован к применению в отношении пациентов с ИБС Европейским обществом кардиологов в 2015г. [6].

Подробнее следует остановиться на оригинальной шкале PRECISE-DAPT, как наиболее изученной в отношении больных, страдающих ИБС, и оценки риска кровотечения у них на фоне приема ДАТТ. Так, в исследовании PRECISE-DAPT принимали участие 14963 пациента со стабильными проявлениями ИБС, получающих ДАТТ после плановых ЧКВ [173]. На основании анализа данных была разработана одноименная шкала оценки риска внебольничных кровотечений с учетом основных клинических и лабораторных факторов риска: возраст, уровень клиренса креатинина, гемоглобина и лейкоцитов, а также анамнез спонтанных кровотечений. Стоит отметить, что в исследовании учитывались любые крупные и малые кровотечения по шкале TIMI и/или крупные кровотечения в соответствии с классификацией BARC. К группе высокого риска развития кровотечений на фоне приема ДАТТ были отнесены больных, набравшие ≥ 25 баллов. Однако, различия в отношении кровотечений отмечались уже при 17 баллах, что соответствовало границе первого терциля распределения признака. Валидизация шкалы проводилась на когортах пациентов из исследования PLATO и регистра Bern PCI [175, 176]. Также PRECISE-DAPT обладала более высокой предсказательной ценностью по сравнению со шкалой PARIS в обеих валидационных когортах [177].

К наиболее очевидным достоинствам шкалы PRECISE-DAPT следует отнести то, что она учитывает показатели, характеризующие исключительно геморрагический риск (уровень гемоглобина и анамнез кровотечения любой локализации). Указанные лабораторные показатели также обладали наилучшей предсказательной ценностью и в исследовании PEGASUS [178].

Таким образом, на сегодняшний день шкалу PRECISE-DAPT можно рассматривать как наиболее исследованную в отношении оценки риска кровотечений (в т.ч. ЖКК) среди больных на ДАТТ.

В каждой из описанных выше шкал имеются свои особенности и ограничения, а также отсутствуют крупные рандомизированные исследования в отношении наиболее частого геморрагического осложнения – ЖКК, вследствие чего объединение различных прогностических факторов риска в единую модель и создание новой шкалы позволит в лучшей степени предсказывать развитие данного геморрагического осложнения.

1.10 Соотношение риска и пользы при приеме антитромботической терапии

Общность факторов риска атеротромботических осложнений и кровотечений, в том числе – из верхних отделов ЖКТ, не вызывает сомнений. В большей степени развитие ЖКК вероятно среди больных, имеющих достаточно высокий риск атеротромботических осложнений и соответственно наибольшую потребность в назначении антитромботических препаратов на неопределенно долгий срок.

Достаточно показательным в данном случае являются результаты масштабного регистра REACH, в котором наблюдалось более 65000 больных со стабильными проявлениями атеротромбоза в различных сосудистых бассейнах [59]. Из всего регистра ретроспективно был проведен анализ когорты больных с высоким риском осложнений, который определялся основными клиническими факторами риска ССЗ и коморбидными состояниями, влияющими на прогноз: возраст старше 65 лет, курение, сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, анамнез ишемического инсульта, атеросклероз периферических артерий и бессимптомное стенозирование сонных артерий (> 70%). По результатам 4-х летнего наблюдения с увеличением числа указанных факторов риска отмечался и значительный прирост частоты любых неблагоприятных исходов [179]. Суммарная частота тромботических событий увеличивалась в три раза – с 7% у пациентов с одним ФР до 22,6% у больных,

имевших ≥ 4 ФР. При этом значимого прироста крупных кровотечений в обсуждаемых группах не отмечалось - 1,5% против 3,5% [179]. В 2019 году в отношении таких больных с многососудистым поражением коронарного русла в сочетании с одним и более ФР эксперты ЕОК рассматривали возможность интенсификации антитромботической терапии посредством добавления низкой дозы антикоагулянтов [78].

Другим вариантом усиления антитромботической терапии является увеличение сроков приема ингибиторов P2Y₁₂ более чем на 12 месяцев у пациентов после плановых ЧКВ. В 2019 году был опубликован мета-анализ, в котором анализировалось 8 крупных исследований (n=40218), включающих больных со стабильной ИБС, подвергшихся плановым ЧКВ. В соответствии с анализируемыми данными авторы убедительно продемонстрировали отсутствие увеличения частоты значимых кровотечений в группе высокого риска как у пациентов, принимающих ингибиторы P2Y₁₂ менее года, так и при продолжении указанной терапии (ОШ 1,26; 95% ДИ 0,93-1,70; p = 0,14) [180].

Очевидно, что чем больше потребность в длительном приеме антитромботической терапии, тем выше вероятность развития геморрагических осложнений (в т.ч. ЖКК). Именно такие пациенты были хорошо изучены в исследовании COMPASS (n=18,278) [38]. На примере данной когорты можно рассмотреть вопрос об усилении антитромботической терапии. Итак, «добавление ривароксабана к аспирину привело к увеличению относительного риска крупных кровотечений, определенных в соответствии с модифицированными критериями международной ассоциации по тромбозу и гемостазу (ISTH): ОР за весь период наблюдения составил 1,70 (95% ДИ 1,40 – 2,05)» [53]. Большая часть этих кровотечений приходилась на долю ЖКК. При этом уже в течение первого года среди пациентов на многокомпонентной терапии было выявлено значительное увеличение доли кровотечений в сравнении с монотерапией аспирином, что было связано, вероятнее всего, с обнаружением скрытых источников кровопотери [96]. Однако частота фатальных геморрагических осложнений не изменилась.

В целом тромботические осложнения ассоциируются с более плохим прогнозом, нежели геморрагические. В связи с этим следует отдавать предпочтение в пользу продолжения проводимой ранее антитромботической терапии. А также «есть все основания считать, что чистая клиническая выгода от интенсификации терапии будет в первую очередь определяться исходным «бременем» атеротромботического процесса» [53].

1.11 Заключение

Несмотря на модификацию подходов к стратификации риска, частота как тромботических, так и геморрагических осложнений больных стабильной ИБС, в том числе после плановых ЧКВ, остается на относительно высоком уровне. В частности, ЖКК является наиболее частым осложнением длительной антитромботической терапии. Известно также, что перенесенный эпизод ЖКК ассоциируется со значительным увеличением смертности.

Есть основания полагать, что традиционные панели клинических факторов риска кровотечений из верхних отделов ЖКК учитывают далеко не все показатели и сопутствующие патологические состояния. Так, вероятность развития ЖКК возможно ассоциируется не только с традиционными факторами риска, но и с «бременем» атеротромботического процесса и вовлечением брюшного отдела аорты, что потенциально может быть связано с сопутствующей ишемией и нарушением репарации слизистой желудка. Учитывая противоречивые литературные данные и тесную взаимосвязь между тромбозами и кровотечениями, изучение прогностической ценности таких маркеров эндотелиальной дисфункции, как Д-димер или фактор фон Виллебранда, в отношении развития ЖКК у больных стабильной ИБС представляется актуальной и важной проблемой.

Также стоит отметить, что единого подхода для стратификации риска развития ЖКК у больных стабильной ИБС нет. На сегодняшний день существующая шкала оценки риска ЖКК включает относительно небольшое число факторов риска и первоначально разрабатывалась для пациентов с ОКС. Кроме

того, хорошо организованных исследований по валидации предложенных шкал риска ЖКК также не существует. Адекватная шкала оценки риска кровотечений у пациентов со стабильными проявлениями ИБС позволит лучше прогнозировать исходы, планировать активный скрининг и проводить профилактику ЖКК, в т.ч. тщательнее выбирать тактику назначения антитромботической терапии.

Все вышеизложенные проблемы и определили актуальность данной диссертационной работы.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Структура исследования

Исследование проводили в рамках регистра длительной антитромботической терапии, REGATTA-1 (ClinicalTrials.gov NCT04347200), в который включались больные стабильной ИБС, $n=934$, наблюдавшиеся в отделе клинических проблем атеротромбоза (руководитель проф. Панченко Е.П.) в период с 2003 по 2020 г. Всеми участниками исследования перед включением в регистр были подписаны информированные согласия.

Критерии отбора больных

В исследование включались пациенты в возрасте ≥ 18 лет со стабильными проявлениями ИБС, диагноз которой устанавливался при наличии хотя бы одного критерия:

- документированной ишемии миокарда при выполнении корографики или нагрузочных проб
- стенозе коронарной артерии $\geq 50\%$ по данным ангиографии,
- предшествующей реваскуляризации миокарда (ЧКВ или КШ)
- перенесенном эпизоде острого коронарного синдрома (>12 мес. до включения).

Критерии исключения:

1. Острый коронарный синдром давностью менее 1 года
2. Транзиторная ишемическая атака и/или инсульт менее 1 месяца
3. ЖКК и/или острая язва ЖКТ менее 1 месяца
4. Противопоказания к приему антитромбоцитарных препаратов (аспирина и/или блокатора P2Y₁₂-рецепторов)
5. Потребность в длительном приеме антикоагулянтов (в т.ч. «Венозные тромбоэмболические осложнения давностью менее 6 месяцев» [181] и известный анамнез фибрилляции предсердий*)
6. Известная потребность в хроническом приеме НПВС / ГКС (≥ 7 дней и более в течение месяца)*

7. Наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, а также «выраженные нарушения функции органов дыхания, почек, печени, способные оказывать самостоятельное влияние на прогноз» [182] (в т.ч. активный рак, анемия с доказанной кровопотерей из ЖКТ, тяжелая почечная и печеночная недостаточность и т.д.).

* При появлении потребности в приеме НПВС / ГКС и ОАК наблюдение за больными продолжалось и факт такого лечения учитывался при анализе исходов.

Конечные точки

Первичная конечная точка включала все случаи крупных и клинически значимых кровотечений ($\text{BARC} \geq 2$) из верхних отделов желудочно-кишечного тракта - пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки до уровня связки Трейтца.

Также регистрировались следующие неблагоприятные события: смерть от любых причин (с указанием ее причины), ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ, инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоз периферических артерий, тромбоэмболия легочной артерии.

Оценка состояния слизистой верхних отделов ЖКТ – проводилась у пациентов высокого риска: после пренесенного эпизода ЖКК как минимум через 1 мес. или с известным анамнезом эрозивно-язвенного поражения.

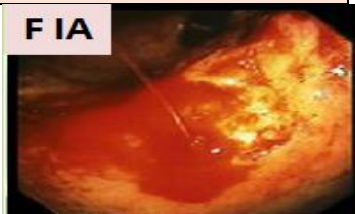
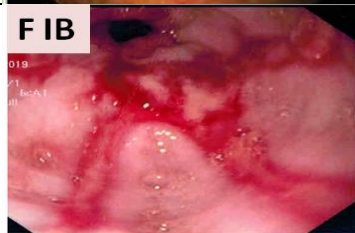
Детальные определения исходов, учитывавшиеся в настоящей работе

Желудочно-кишечные кровотечения

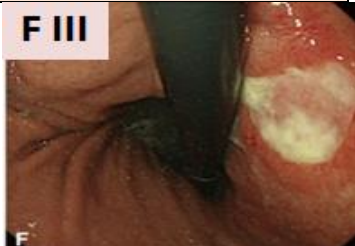
Клиническая значимость кровотечений оценивалась по шкале BARC. [183, 184]. BARC 1 – малые кровотечения (не требующие обращения к врачу), BARC 2 – клинически значимые кровотечения (скрытые и явные кровотечения, обнаруженные при эндоскопическом исследовании и/или КТ и требующие дополнительной диагностики, возможной госпитализации и лечения, за исключением хирургических методов), BARC 3 – большие кровотечения; характеризуются анемией (на 3 г/л и более), необходимостью переливания компонентов крови и/или хирургического лечения, последствия которых могут

стать непосредственной причиной жизнеугрожающих состояний (подтвержденные внутричерепное и интраспинальное кровоизлияния, тампонада сердца, значимое внутриглазное кровоизлияние), BARC 4: кровотечения, связанные с крупными инвазивными операциями (в т. ч с коронарным шунтированием), BARC 5: фатальные кровотечения, которые явились причиной летального исхода. Верификация источника ЖКК и его оценка риска рецидива кровотечения осуществлялась по результатам ЭГДС с использованием классификации Forrest, представленной в таблице 3 [12, 13].

Таблица 3. - Эндоскопическая классификация ЖКК по Forrest [12, 13].

Тип кровотечения	Классификация по Forrest	Эндоскопическая картина	Клинический пример
Активное (продолжающееся) кровотечение	Forrest I (FIA)	Струйное кровотечение из язвы	
	Forrest IB (FIB)	Капиллярное или диффузное кровотечение из язвы	
Состоявшееся кровотечение	Forrest IIA (FIIA)	Видимый тромбированный сосуд в дне язвы	
	Forrest IIB (FIIB)	Фиксированный ко дну язвы тромб или сгусток	
	Forrest IIC (FIIC)	Мелкоточечные сосуды (геморрагическое пропитывание) в дне дефекта – плоское черное пятно	

Продолжение таблицы 3

Тип кровотечения	Классификация по Forrest	Эндоскопическая картина	Клинический пример
Состоявшееся кровотечение	Forrest III (FIII)	Язвенный дефект слизистой оболочки без признаков кровотечения на момент исследования	

При отсутствии установленного источника диагноз кровотечения ставился, исходя из типичной клинической картины (мелены, рвоты с кровью или их сочетания).

Другие неблагоприятные исходы:

1. Критерием внезапной сердечно-сосудистой смерти является непредсказуемый смертельный исход, который был зафиксирован в течение 1 часа с момента развития соответствующей кардиальной клинической симптоматики, в присутствии свидетелей. Информация о смертельных случаях вне стационара была получена от родственников умерших больных на основании официальной документации (свидетельство о смерти).

2. Критерии острого коронарного синдрома

А) Инфаркт миокарда (ИМ). В соответствии с 4-м универсальным определением, для подтверждения диагноза хотя бы в одном анализе крови должно быть зафиксировано повышение или снижение уровня тропонина (>99-ого перцентиля). А также необходимо наличие по меньшей мере одного из следующих признаков ишемии миокарда [185]:

- Клинические проявления ишемии миокарда
- ЭКГ-признаки: ишемии миокарда (значимое смещение сегмента ST-T, впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса) и признаков очагового поражения, в виде появления патологических зубцов Q.

- Указания на частичную потерю жизнеспособности миокарда или выявление новых зон нарушения локальной сократимости по данным инструментального обследования (визуализирующими методами).
- Подтверждение острого тромбоза коронарной артерии по данным коронароангиографии

Б) Нестабильная стенокардия (НС) – это клинические проявления ишемии миокарда (учащение ангинозных приступов или усугубление имеющейся ранее стабильной стенокардии, впервые возникшая и ранняя постинфарктная стенокардия), возникающие в покое и/или при минимальной физической нагрузке при отсутствии подтвержденного некроза кардиомиоцитов [186].

3. Диагностика ишемического инсульта основывается на клинической картине (спонтанное развитие стойкой очаговой и общемозговой симптоматики вследствие цереброваскулярной недостаточности, длительностью более 24 часов с возможным летальным исходом в раннем постинсультном периоде) и на объективных данных, полученных при нейровизуализации (наличие признаков инфаркта головного мозга при томографическом исследовании) [187].

5. Транзиторная ишемическая атака – это клиническая картина преходящего эпизода неврологической дисфункции, вызванный очаговой ишемией головного, спинного мозга или сетчатки, при отсутствии объективных признаков острого некроза (исключенного при помощи нейровизуализации) [187].

6. Тромбоэмболия легочной артерии.

Критериями ТЭЛА являются наличие типичной клинической картины (шока и гипотонии), высокий балл в соответствии со шкалой Wells (или с модифицированным индексом Geneva), а также верифицированная сегментарная (и более проксимальная) тромботическая окклюзия легочного русла, подтвержденная при помощи инструментальных методов исследования (мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием, перфузионной сцинтиграфии, ангиопульмонографии) [93, 188].

Ход исследования

Все пациенты исходно проходили стандартное клинико-инструментальное обследование, включающее сбор анамнеза, оценку классических факторов риска ИБС, проведение электрокардиографии и эхокардиографии.

Оценка распространенности атеросклеротического поражения.

У всех участников исследования проводилась оценка «распространенного атеросклеротического поражения», критерии которого представлены в таблице 4.

- **Артерии нижних конечностей:** Всем пациентам оценивалась клиническая картина перемежающейся хромоты и с помощью портативного доплеровского датчика определялся лодыжечно-плечевой индекс систолического артериального давления (ЛПИ САД). В большинстве случаев при наличии симптомов ПХ и/или снижения ЛПИ САД $<0,9$ проводилось дуплексное сканирование артерий нижних конечностей.

- **Брахиоцефальные артерии:** с целью выявления атеросклероза экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий на усмотрение лечащих врачей проводилось ультразвуковое дуплексное исследование (табл. 4).

- **Брюшной отдел аорты:** на усмотрение врача проводилось дуплексное сканирование брюшного отдела аорты и ее ветвей и при необходимости с целью уточнения диагноза - мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием.

Таблица 4. - Критерии диагноза «распространенное атеросклеротическое поражение» [82, 83].

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• симптомное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (перемежающаяся хромота), подтвержденное низким ЛПИ$< 0,9$ и/или наличием стеноза магистральных артерий нижних конечностей $\geq 50\%$ по данным любого визуализирующего метода• атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, ветвей брюшного отдела аорты (почечных артерий, чревного ствола и т.п.) со стенозом $\geq 50\%$ по данным любого визуализирующего метода• предшествующая реваскуляризация во всех перечисленных выше сосудистых бассейнах |
|---|

Данные опубликованы в статье «Шахматова, О. О. и др. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА)// Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 9. – С. 30-38».

Оценка факторов риска ЖКК

Проводился анализ медицинской документации на предмет наличия факторов риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в соответствии со шкалой, предложенной европейским обществом кардиологов в 2015 г (табл. 5).

Таблица 5. - Пример шкалы оценки риска развития ЖКК в соответствии с ЕОК 2015 года. [6]

Факторы риска (ЕОК, 2015 г)	Балл
Возраст ≥ 65 лет	1
Диспепсия	1
Рефлюксная болезнь	1
<i>Helicobacter pylori</i> инфекция	1
Хроническое употребление алкоголя	1
Пептическая язва без кровотечения (анамнез)	2
ЖКК (анамнез)	2
НПВС	2
«Полная» доза АК (ФП, ВТЭО)	2
Стероиды	2
Высокий риск $\Sigma \geq 2$ баллов	

Данные опубликованы в статье «Комаров А.Л. и др. Баланс пользы и риска при назначении антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца. Как относиться к проблеме желудочно-кишечных кровотечений?// Кардиология. – 2020. – Т. 60. – №. 7. – С. 115-124».

У 408 больных были собраны и банкированы образцы плазмы крови с целью определения уровня Д-димера и фактора фон Виллебрандта.

Запланированная длительность наблюдения составляла не менее 2 лет от момента включения. Визиты в клинику проводились каждые 6 месяцев в первые 1,5 года, на момент завершения наблюдения, а также по потребности пациента. Телефонные контакты осуществлялись каждые 3 месяца.

Медикаментозная терапия.

«Все больные получали стандартное лечение согласно актуальным рекомендациям Российского кардиологического общества и ЕОК по ИБС и реваскуляризации миокарда. Всем пациентам назначался аспирин 75–100 мг в сутки. После ЧКВ пациенты также дополнительно получали клопидогрел в течение 6–12 месяцев (продолжительность определялась лечащим врачом). Проводился контроль приверженности к лечению антиагрегантами, статинами и другими препаратами, оказывающими влияние на сердечно-сосудистый прогноз.

На усмотрение лечащих врачей назначалась профилактическая терапия ИПП, факт назначения которых устанавливали на основании анализа медицинской документации» [80]. Выполнение ЭГДС, скрининга и эрадикационной терапии *H. Pylori* специально не регламентировалось.

Больные, перенесшие ЖКК после включения в регистр, наблюдались командой врачей, включавшей кардиолога и гастроэнтеролога. Решение вопроса о тактике антитромбоцитарной терапии после ЖКК принималось исходя из соотношения риска рецидива кровотечения (ориентируясь на классификацию Forrest) и риска тромботических осложнений. У всех больных, переживших ранний период после ЖКК, не связанного с онкологическим заболеванием или варикозным расширением вен пищевода, осуществлялся комплекс мероприятий вторичной профилактики, включавший неопределенно долгий прием ИПП и коррекцию устранимых факторов риска (ограничение НПВС/ГКС, алкоголя и т.п.). В соответствии с актуальными на момент развития ЖКК рекомендациями [12, 13], предполагалось обязательное контрольное эндоскопическое исследование (оптимально - спустя месяц от момента ЖКК) с выполнением, при отсутствии противопоказаний, биопсии слизистой оболочки желудка на предмет поиска *H*

*Pylo*i. Одновременно с инвазивным скринингом выполнялся дыхательный уреазный тест, основанный на измерении количества выделяемого *H. Pylori* фермента уреазы. Использовали радиофармацевтический препарат Уреакапс-14С, представляющий собой раствор мочевины, меченной углеродом-14.

При выявлении *H. Pylori* предполагалось обязательное назначение эрадикационной терапии в соответствии с рекомендациями Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции [132]. Назначался курс терапии на 14 дней антибиотиками (Кларитромицин в дозировке 500 мг 2 р/сут и Амоксициллин+Клавиуроновая кислота по 1000 мг 2 р/сут) и обязательным сопутствующим приемом лечебных доз ИПП (Омепразол или Пантопразол) в дозировке 40 мг 2 раза в день.

2.2 Клиническая характеристика больных.

Всего в исследование было включено 934 больных, преимущественно мужчин (78,6%), медиана возраста составила 61год [53-68]лет. На этапе включения все больные получали оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с действовавшими на тот момент кардиологическими рекомендациями. Период наблюдения составил не менее 2 лет. Как уже говорилось выше, у всех пациентов при включении в регистр оценивались стандартные клинические факторы риска в соответствии с «традиционной» панелью, предложенной экспертами ЕОК в 2015 году.

Дизайн исследования представлен ниже на рисунке 2.



Рисунок 2. - Дизайн исследования. Примечания - *Факторы риска ЖКК в соответствии со шкалой ЕОК 2015г [6].

Включенные в исследование больные характеризовались относительно высокой частотой классических факторов риска развития ССЗ (табл. 6) - артериальной гипертензии (86,4%), курения на момент включения (22,2%), ожирения (42,8%), сахарного диабета (20,3%), нецелевого уровня липопротеинов низкой плотности - ЛПНП (до 51,7%), наличия хронической болезни почек ≥ 3а ст. (10,4%). У большинства больных (83,0%) имелась клиника стабильной стенокардии II-III ФК, 57,5% больных ранее переносили инфаркты миокарда (ИМ). Почти у 8% больных имелась сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (в большинстве случаев как следствие ИМ). У 176 (18,8%) пациента были выявлены признаки периферического атеросклероза как минимум в одном сосудистом бассейне, аневризма брюшного отдела аорты диагностирована в 2,4% случаев. На этапе включения 707 больных (76%) было подвергнуто плановым ЧКВ.

У 48 пациентов в течение периода наблюдения возникла потребность в приеме пероральных антикоагулянтов в связи с развитием фибрилляции предсердий или венозной тромбоэмболии (в том числе, 23 пациента в течение некоторого времени получали комбинацию антикоагулянта и антиагрегантов).

Четверо пациентов длительно принимали НПВС/ГКС более 7 дней в течение 1 месяца в связи с прогрессированием остеоартроза.

Таблица 6. - Клиническая характеристика больных ИБС, включенных в регистр РЕГАТА.

ВСЕГО, n (%)	934 (100)
Социально-демографические факторы:	
Возраст, медиана [25-95%ИР], лет	61[53-68]
- до 70 лет, n (%)	762 (81,6)
- 70-79 лет, n (%)	152 (16,3)
- ≥ 80 лет, n (%)	20 (2,1)
Мужчины, n (%)	723 (78,6)
Одинокое проживание, n (%)	68 (7,0)
Отсутствие высшего образования, n (%)	357 (38,2)
Неполная рабочая занятость, n (%)	505 (54,1)
Факторы риска ССЗ:	
Артериальная гипертония, n (%)	807 (86,4)
Сахарный диабет, n (%)	190 (20,3)
Курение	534 (51,2)
• в настоящее время, n (%)	207 (22,2)
• в анамнезе, n (%)	327 (35,0)
Отсутствие целевых значений ХС ЛПНП на момент включения, n (%)	483 (51,7)
Ожирение 1-3 степени, n (%)	390 (42,8)
ХБП ≥ 3 а стадии, n (%)	97 (10,4)
Сердечно-сосудистые заболевания:	
Стабильная стенокардия ФК II-III, n (%)	775 (83,0)
ИМ в анамнезе, n (%)	538 (57,5)
ХСНнФВ* (NYHA II-III), n (%)	73 (7,8)
*у 90% больных после перенесенного ИМ)	
ЧКВ/коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	464 (49,7)/103(11,0)
ЧКВ в течение 12 месяцев до включения	707 (75,7)
Ишемический инсульт / ТИА в анамнезе, n (%)	53 (4,2)/25 (2,7)
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	176 (18,8%)
Аневризма брюшного отдела аорты, n (%)	22 (2,4%)
Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений	
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, n (%)	164 (17,6)
Эрозивный эзофагит/гастрит/дуоденит в анамнезе, n (%)	238 (25,5)
Желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, n (%)	6 (0,6)
Обострение эрозивно-язвенного поражения после ЧКВ, n (%)	138 (14,8)

Продолжение таблицы 6

ВСЕГО, n (%)	934 (100)
Медикаментозная терапия	
Двойная антитромбоцитарная терапия	722 (77,3%)
Антикоагулянты	48 (5,1)
Ингибиторы протонной помпы	264 (28,3)
• Омепразол	152 (16,3)
• Пантопразол	106 (11,4)
• Другие препараты	6 (0,6)
Длительный прием НПВС/ГКС ≥ 7 дней	4 (0,4)

Данные опубликованы в статье «Шахматова, О. О. и др. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА)// Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 9. – С. 30-38».

Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ в анамнезе имело место у 25,5% пациентов, ЖКК в анамнезе – у 0,6 % пациентов. Ингибиторы протонной помпы на длительной основе (не менее 30 дней) назначались в 28,3% случаев (из них в 7,3% - профилактически, в отсутствие анамнеза эрозивно-язвенного поражения ЖКТ или желудочно-кишечного кровотечения). Во всей когорте чаще всего (16,3% пациентов) назначался омепразол, несколько реже – пантопразол (11,4%). Назначение ИПП (выбор препаратов, доз и длительность применения) оставались на усмотрение врача. На рисунке 3 отражена динамика назначения ИПП за весь период включения пациентов в регистр: отмечался неуклонный прирост числа пациентов, которым назначали эти препараты с профилактической целью, причем доля пантопразола все время увеличивалась.

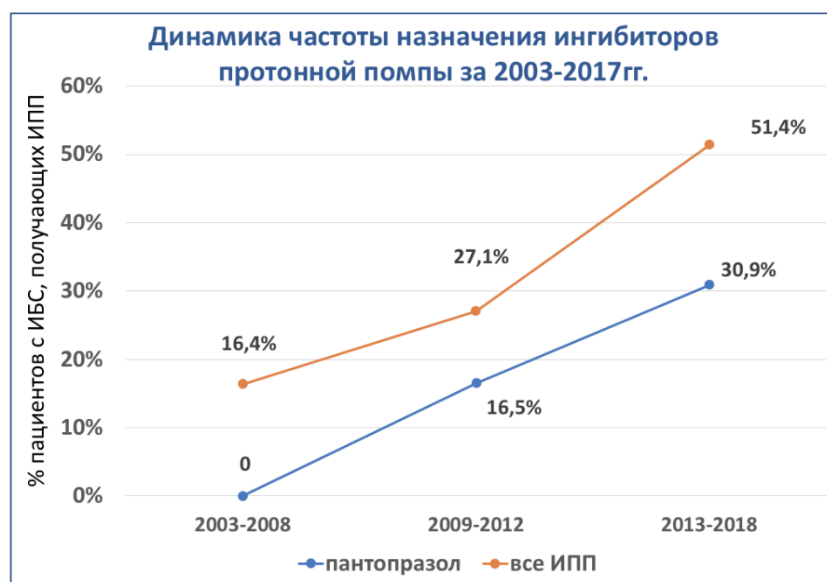


Рисунок 3. - Динамика профилактического назначения ингибиторов протонной помпы за 2003-2017гг.

2.3 Ангиографическая характеристика больных, подвергнутых ЧКВ.

Как было отмечено, большинство – 76% (n=707) больных были подвергнуты ЧКВ в течение года, предшествующего включению в регистр. Ниже приводим некоторые характеристики процедуры ЧКВ (рис. 4). Одно-, двух- и трех-сосудистое поражение имелось соответственно у 43,0%, 34,8% и 22,2% пациентов. Наиболее часто устанавливались стенты новых поколений (Everolimus и Zotarolimus) – 52,0%. Немного реже применялись стенты с лекарственным покрытием первого поколения (сиролимус или паклитексел) – у 44,9% больных. В редких случаях были установлены биорастворимые (2,1%) и голометаллические стенты (1,0%). Медиана протяженности стентирования составила 28 мм [ИР 20-46], на долю множественного стентирования (с установкой ≥ 2 стентов) приходилось 34,9% случаев, при этом у значительной части больных (35,2%) после завершения операции отсутствовала полная реваскуляризация миокарда.

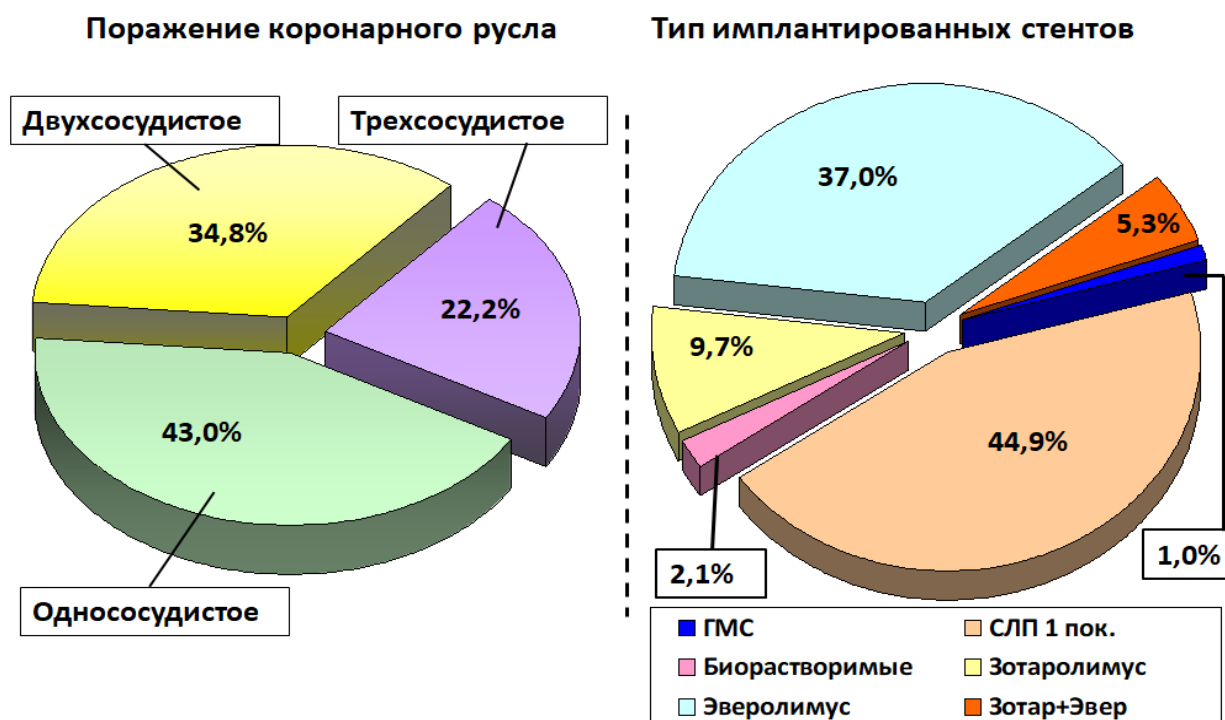


Рисунок 4 - Ангиографическая характеристика и тип имплантированных стентов у больных, подвергнутых плановым ЧКВ (n=707). Примечание – использовались стенты с лекарственным покрытием 1 поколения (сиролимус, паклитексел).

2.4 Специальные методы исследования

Дуплексное сканирование брюшного отдела аорты и ее ветвей:

Исследование брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей – верхней брыжеечной артерии (ВБА), чревного ствола (ЧС), выполнялось на УЗ системах EnVisor HD (Philips) и Voluson E8 (GE) конвексными датчиками с частотой 2-5 МГц. В двумерном В-режиме с использованием визуализации с кодированием гармоник (HD) были измерены диаметры супраренального, интравенального и инфрааренального отделов аорты на уровне отхождения верхней брыжеечной артерии, почечных артерий и бифуркации. Проводилась оценка стенок и состояние внутреннего контура аорты (в т.ч. степени стенозирования атеросклеротическими бляшками и поиск участков диссекции интимы). С использованием импульсно-волнового доплеровского режима оценивалось состояние кровотока в аорте – качественные и количественные характеристики кровотока, равномерность

окрашивания просвета аорты при исследовании в цветовом доплеровском режиме. При удовлетворительной визуализации оценивались диаметры ВБА и ЧС. Определение качественных и количественных характеристик кровотока в устьях и дистальных отделах ВБА и ЧС проводилось при помощи цветового и энергетического, импульсно-волнового доплеровских режимов.

Исследование сосудов на предмет периферического атеросклероза проводились в отделении ультразвуковой диагностики (руководитель сосудистых исследований, д.м.н., проф., г. н.с. Балахонова Татьяна Валентиновна), а оценка скоростных показателей тока крови и состояния стенок брюшной части аорты и ее ветвей на предмет аневризм и сужений (под руководством научного сотрудника, к.м.н. Андреевской М. В.).

2.5 Обследование желудочно-кишечного тракта

Эзофагоастродуоденоскопия

Для оценки состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) использовались гибкие эндоскопы «Olympus GIF- V70» и «Olympus GIF-N180». Исследование проводилось строго натощак с предварительной анестезией глотки раствором Лидокаина 10% или в условиях внутривенной седации с индивидуально подобранной дозой Пропофола. Для оценки степени обострения эрозивно-язвенного поражения слизистой желудка/ДПК применялись режимы NBI, Zoom и КЛЭМ. Визуальная оценка повреждений слизистой оболочки (эрозии и язвы) выполнялась по модифицированной шкале Ланца.

В случае выявления на момент исследования признаков активного ЖКК, для его остановки применялся один из следующих эндоскопических методов гемостаза (или их комбинация): инъекционный метод, диатермокоагуляция, криотерапия, лазерная и аргоноплазменная коагуляции, полисахаридная система EndoClot или клипирование.

Биопсия слизистой желудка.

С целью оценки морфологической картины и степени инфицирования НР через инструментальный канал эндоскопа при помощи биопсийных щипцов проводилась прицельная биопсия слизистой желудка. Для морфологического исследования фрагменты слизистой оболочки помещали в пробирки с раствором 10% формалина. После обезвоживания проб биоптаты заливались в парафин и нарезались на микротоме. После депарафинизации, для исследования на световом микроскопе срезы фиксировались на предметных стеклах и окрашивались гематоксилином и эозином.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой желудка определяли наличие *H. Pylori*, а также оценивали состояние слизистой желудка в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией на: гиперпластические изменения, кишечные метаплазии (с или без очагов дисплазии), наличие хронического или атрофического гастрита, хронических или острых эрозий, полипов и злокачественных новообразований.

Помимо *H. Pylori* изучали другие инфекционные агенты, потенциально способные оказывать повреждающее действие на слизистую желудка. Наше внимание было сфокусировано на вирусах семейств *Herpes 1* и *2* типов и Эпштейн-Барра, способных инфицировать различные типы клеток, включая эпителиальные клетки слизистых оболочек. Для выявления вирусной инвазии проводилось иммуногистохимическое исследование образцов слизистой, полученных в ходе биопсий (см выше). В момент забора биоптаты помещались в 10% раствор фосфатного буфера формалина по Лили, через сутки подвергались парафинизации, нарезке и обработке моноклональными антителами к компонентам соответствующих вирусов (антигену цитомегаловируса, мембранному протеину вируса Эпштейн-Барра и поликлональными антителами вируса простого герпеса 1 и 2 типов).

Плановые эзофагогастродуоденоскопии выполнялись в эндоскопическом отделе (заведующая отделением - д. м. н., профессор Шулешова А. Г.) Исследование биопсийного материала из желудка проводилось патологоанатомическим отделением (заведующая, врач-патанатом - Курилина Э. В.)

Дыхательный уреазный тест

Неинвазивный дыхательный уреазный тест проводился при помощи радиофармацевтического препарата Уреакапс-14С, представляющий собой раствор карбамида (мочевины), меченной углеродом-14. Метод основан на измерении количества выделяемого *H. Pylori* фермента уреазы.

Необходимыми условиями для дыхательного уреазного теста были:

- голод за 6 часов до теста; непосредственно перед тестом запрещено курить и пить воду
- запрещено принимать антибиотики и препараты висмута за 1 мес. до проведения исследования.
- пациенту не следует принимать ИПП, сукралфаты и/или проводить лечение радиофармпрепаратами за 14 дней до тестирования.

Тест считался положительным, если радиоактивность пробы превышала 200 распадов в минуту (р/мин, DPM), отрицательным – <50. Результат 50 -200 р/мин считался неопределенным и требовал повторного исследования не ранее чем через сутки.

Дыхательный уреазный тест выполнялся на базе отдела радионуклеидной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (руководитель отдела - д. м. н., профессор Сергиенко В. Б.).

2.6 Лабораторные методы исследования

Всем больным были выполнены клинический, биохимический анализы крови с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофт-Голт, оценка липидного профиля (уровень общего холестерина (ОХ), ХС ЛПНП, триглицеридов) перед выполнением ЧКВ.

Исследование показателей системы гемостаза. Взятие венозной крови проводилось в вакутейнеры с раствором 3,2% цитрата натрия в соотношении 9 частей крови и 1 часть консерванта. Исследование выполнялось сотрудниками отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ. д.б.н., проф. Добровольским А.Б., к.м.н. Титаевой Е.В.

Уровень Д-димера определяли при помощи иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора Asserachrom D-Di (диапазон калибровки: 50 – 2000 нг/мл.), с использованием реактивов производства «Diagnostica Stago Франция).

Количественное определение фактора Виллебранда проводилось методом иммунотурбидиметрии (при помощи набора 00518 STAR-Liatests vWF (Ag) на анализаторе STA-compact, Stago, Франция).

2.7 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов программ Statistica 10.0, SPSS 20 и MedCalc 18.11. Для оценки типа распределения непрерывных переменных использовали тест Колмогорова-Смирнова. Для непараметрических количественных признаков, распределение которых отклонялось от нормального, приведены медиана, интерквартильный размах, максимальное и минимальное значения. Параметрические признаки описаны в виде среднего значения (Mcp), среднеквадратического отклонения (SD).

При сравнительном анализе для показателей с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовали критерии Манна-Уитни, Хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (двусторонний вариант). С целью оценки связи между переменными был выполнен корреляционный анализ по Спирмену.

Поиск оптимального значения, предсказывающего риск развития конечных точек, проводился с помощью ROC-анализа. Метод основан на построении и вычислении площади ROC-кривой, значение (AUC) которой определяет качество модели: 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – высокое; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; 0,5-0,6 – плохое. Отрезное значение для исследуемого параметра выбиралось на основании максимальных показателей чувствительности и специфичности. Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплан-Мейера и их сравнение проведено с использованием логарифмического рангового критерия. Для выявления признаков, определяющих конечные точки, применялись модели многофакторной бинарной логистической регрессии и для них приводилось отношение шансов (ОШ) и их 95%-ые доверительные интервалы. Для каждой из проверяемых гипотез статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Для моделирования выживаемости и выявления прогностически значимых показателей использовалась регрессионная модель пропорционального риска Кокса. При построении модели использовался прямой метод пошагового включения переменных (Forward). В качестве выходного параметра модель возвращала значение отношения рисков (ОР) и его 95%-ный доверительный интервал. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

Процедура многофакторного анализа написана доцентом кафедры теории вероятностей механико-математического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова доктором физико-математических наук Яровой Е.Б.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Частота развития и источники кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Всего в исследование было включено 934 пациента со стабильной ИБС, медиана длительности проспективного наблюдения за которыми составила 2,5 года [1,1-14,7 лет].

За время наблюдения крупные и клинически значимые кровотечения из верхних отделов ЖКТ (как минимум $\geq$ BARC 2) возникали относительно нечасто - 1,9 случаев на 100 человек в год. Всего был зарегистрирован 51 случай ЖКК. Триггером для ЖКК стал старт или усиление антитромботической терапии. В отличие от аспирина, установить начало приема которого не представлялось возможным, достаточно точно были известны сроки ДАТТ, определявшиеся выполнением ЧКВ на этапе включения (напомним, что больные после ЧКВ превалировали в нашем регистре). Большинство кровотечений развилось именно в начале ДАТТ (медиана времени до кровотечения 3,3 [ИКР 1,3-6,1] мес). (рис. 5).

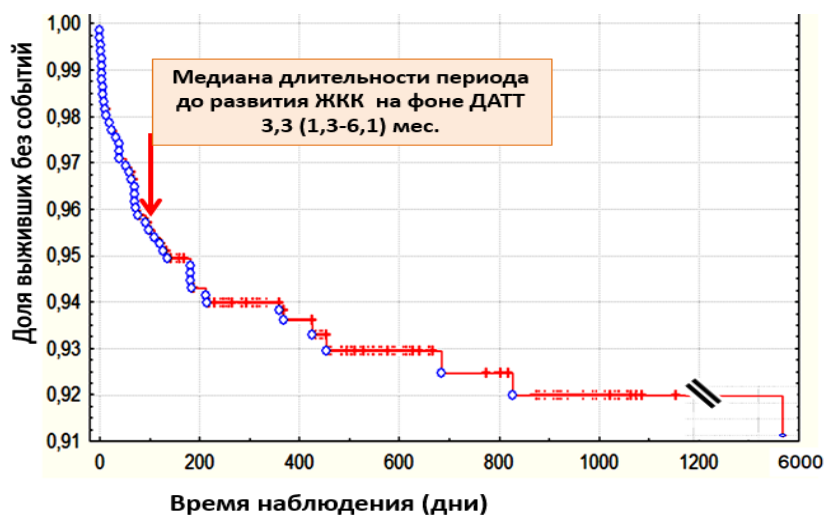


Рисунок 5. - Накопительная частота развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС (кривая Каплана-Мейера).

Наиболее частыми источниками кровотечений являлись пептические язвы (35,3%) и эрозии (11,8%) желудка и/или 12-ти перстной кишки, реже встречались: синдром Мэлори-Вейса (5,7%) и злокачественные новообразования (3,9%) (рис. 6).

У 43,3% больных источник кровотечения достоверно установлен не был, и диагноз ставился исходя из клинической картины, однозначно указывающей на наличие ЖКК (рвота «кофейной гущей», мелена, снижение гемоглобина).

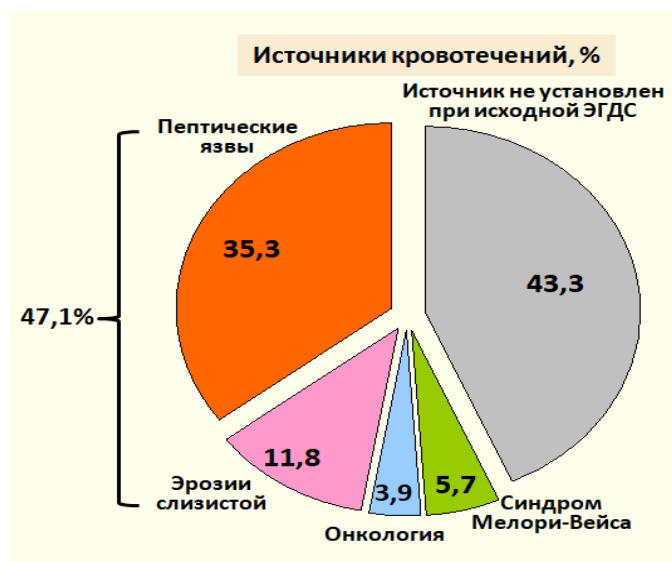


Рисунок 6. - Характеристика источников кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

3.2. Факторы риска развития ЖКК

Клинические характеристики пациентов в зависимости от перенесенного кровотечения в период наблюдения представлены в таблице 7.

Таблица 7. - Частота факторов риска ЖКК пациентов со стабильной ИБС в зависимости от перенесенного кровотечения в период наблюдения (однофакторный анализ).

Всего, n (%)	Все больные n= 934	Перенесшие ЖКК (1) n= 51	Без ЖКК (2) n= 883	p1-2
Пол Мужской Женский	723 (78,6%) 211 (21,4%)	42 (78,1%) 9 (21,9%)	681 (77,9%) 202 (22,5%)	0,386
Возраст до 70 лет 70-79 лет ≥ 80 лет	762 (81,6%) 152 (16,3%) 20 (2,1%)	32 (58,8%) 12 (23,5%) 7 (13,7%)	730 (82,7%) 140 (15,9%) 13 (1,5%)	<0,001 0,149 <0,001
Клинические факторы риска:				
• ИМТ >30 кг/м ²	544 (58,2%)	36 (70,6%)	375 (57,5%)	0,073
• Сахарный диабет	190 (20,3%)	11 (21,6%)	179 (20,3%)	0,823
• Хроническая болезнь почек ≥3а ст.	97 (10,4%)	12 (23,5%)	85 (9,6%)	0,002
• ИМ в анамнезе	538 (57,6%)	29 (56,9%)	509 (57,6%)	0,701

Продолжение таблицы 7

Всего, n (%)	Все больные n= 934	Перенесшие ЖКК (1) n= 51	Без ЖКК (2) n= 883	p1-2
• ЧКВ в течение 12 месяцев до включения	707 (75,7%)	25 (49,0%)	682 (60,2%)	<0,001
• ХСНнФВ (НУНА II-III)*	73 (7,8%)	17 (33,3%)	56 (6,3%)	<0,001
• Ишемический инсульт + ТИА в анамнезе	72 (7,7%)	5 (9,8%)	67 (7,6%)	0,564
• Распространенное атеросклеротическое поражение	198 (21,2%)	28 (54,9%)	170 (19,3%)	<0,001
Состояние верхних отделов ЖКТ:				
• Эрозии слизистой в анамнезе	238 (25,5%)	29 (56,9%)	209 (23,7%)	<0,001
• Язвы слизистой в анамнезе	164 (17,6%)	23 (45,1%)	141 (16,0%)	<0,001
• Обострение эрозий после ЧКВ	138 (14,8%)	11 (21,6%)	127 (14,4%)	0,162
• ЖКК в анамнезе	6 (0,64%)	6 (11,8%)	0	<0,001
Медикаментозная терапия:				
• Прием НПВС/ГКС ≥ 7 дней	4 (0,43%)	4 (7,8%)	0	<0,001
• Прием антикоагулянтов (в сост. двойной или тройной терапии)	48 (5,1%)	12 (23,5%)	36 (4,1%)	<0,001
• Прием ИПП	264 (28,3%)	51 (100%)	213 (54,1%)	<0,001

Примечание – *у 90% больных ХСНнФВ развилось после перенесенного ИМ

Данные опубликованы в статье «Комаров А. Л. и др. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1// Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – №. 6. – С. 51-60».

По данным однофакторного анализа (табл. 7), связь с развитием ЖКК была обнаружена для ранее известных факторов риска: анамнеза язвенной болезни, анамнеза ЖКК, а также приема НПВС/ГКС и антикоагулянтов. Значимым оказался и еще один признак (эрозивное поражение), характеризующий компрометацию слизистой оболочки, и, к сожалению, не учитывавшийся в известных шкалах риска.

Три других «локальных» фактора – диспепсия, гастроэзофагеальная рефлексная болезнь и хеликобактерная инфекция, традиционно ассоциирующихся с риском ЖКК, нами не учитывались в связи с отсутствием достаточной информации об их представленности у больных, включенных в регистр. Так, «диспепсия» - субъективный показатель, не имеющий четких критериев, и как правило не отражающийся в терапевтической и кардиологической медицинской

документации. Инструментальное подтверждение/исключение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и контаминации хеликобактером также отсутствовало у подавляющего числа больных.

Возраст как один из ведущих факторов риска ЖКК анализировался по группам (до 70 лет, 70-79 лет и ≥ 80 лет); критерии деления пациентов на группы по возрасту были заимствованы из крупных наблюдательных исследований, выполненных в 2017-19 гг. Как видно, частота ЖКК увеличивалась, начиная с возраста ≥ 70 лет, а наиболее значимые различия были обнаружены в подгруппах старше 80 лет.

«Помимо традиционных для ЖКК факторов риска нами анализировались и иные показатели, отражающие, в том числе, функцию почек, «бремя атеротромбоза», перенесенные сосудистые осложнения и развитие сердечной недостаточности как финального этапа сердечно-сосудистого континуума» [80]. В частности, обнаружено, увеличение риска ЖКК у пациентов с распространенным атеросклеротическим поражением (периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты).

Обращает внимание высокая исходная частота назначения ИПП у больных, перенесших впоследствии ЖКК. Этот факт отражает, прежде всего, наличие сопутствующих клинических факторов риска, давших врачам основание для такого лечения. Действительно, ИПП были назначены всем пациентам с анамнезом ЖКК, а также всем пациентам, принимающим НПВС/ГКС или антикоагулянты. Частота назначения ИПП у пациентов с язвой в анамнезе составила 51,8%, с эрозивным поражением верхних отделов ЖКТ в анамнезе – 49,6%, у принимающих ДАТТ – 30,1%. В итоге оказалось, что ИПП были назначены всем больным, перенесшим в дальнейшем ЖКК. Следует отметить, что все расчеты строились исключительно на основании анализа исходной медицинской документации, приверженность к терапии, в том числе непосредственно перед кровотечением, не известна. С учетом всего вышеизложенного, адекватно оценить взаимосвязь между ИПП и развитием ЖКК не представлялось возможным.

Для выявления независимых предикторов ЖКК был выполнен регрессионный анализ. В модель многофакторного риска были включены все факторы, продемонстрировавшие значимость в однофакторном анализе ($p < 0,2$). Как видно из таблицы 8, независимой прогностической значимостью в отношении развития ЖКК обладали пожилой возраст, периферический атеросклероз, ХСНнФВ, анамнез эрозивно-язвенного поражения и ЖКК, а также сопутствующий прием НПВС/ГКС и антикоагулянтов.

Таблица 8. - Предикторы развития ЖКК (модель множественной регрессии).

Факторы риска	ОШ [25% ДИ]	p
Возраст: - 70-79 лет - ≥ 80 лет	1,2 [0,5-2,9] 4,8 [1,2-18,7]	0,616 0,024
Распространенное атеросклеротическое поражение (аневризма брюшного отдела аорты и/или периферический атеросклероз)	3,4 [1,7-6,9]	0,0005
Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса* *у 90% после перенесенного ИМ	4,4 [1,9-10,3]	0,0007
Эрозии желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе	5,6 [2,7-11,3]	0,000002
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе	4,9 [2,4-10,1]	0,00002
Анамнез ЖКК	2,2 [1,5 – 35,7]	$<0,0001$
НПВС/ГКС ≥ 7 дней	8,16 [3,4 – 124,7]	$<0,0001$
Прием антикоагулянтов (в составе двойной и тройной терапии)	164,8 [15,5-1755,6]	0,00002

Данные опубликованы в статье «Комаров А. Л. И др. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1// Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – №. 6. – С. 51-60».

3.3. Прогностические шкалы, используемые для оценки риска развития ЖКК.

3.3.1. Шкала «РЕГАТА»

Оптимальный подход к оценке вероятности развития того или иного неблагоприятного события предполагает объединение независимых предикторов факторов риска в единую прогностическую модель. Именно такой подход был реализован в нашей работе применительно к желудочно-кишечным кровотечениям. На основании величины отношения шансов по результатам многофакторного анализа каждому из обнаруженных нами ФР было присвоено определенное количество баллов (рис. 7): факторам со значениями ОШ $<1,5$ был присвоен 1 балл, $1,5 \leq \text{ОШ} < 4,5$ – 2 балла, $4,5 \leq \text{ОШ} < 10$ – 3 балла, ≥ 10 – 4 балла. Для редко встречающихся у пациентов нашей когорты признаков (анамнез ЖКК), а также для возраста 70-79 лет значение баллов было скорректировано в соответствии с литературными данными (в первую очередь, мы опирались на аналогичные показатели в шкале ЕОК 2015 г.

Правило для присвоения числа баллов факторам риска:	
Значение отношения шансов	Число присвоенных баллов
1-1,5	1
$1,5 \leq \text{ОШ} < 4,5$	2
$4,5 \leq \text{ОШ} < 10$	3
≥ 10	4

Для редко встречающихся признаков (анамнез ЖКК, НПВС/ГКС) и для возраста 70-79 лет значение баллов было скорректировано в соответствии с литературными данными (в первую очередь, шкала ЕОК 2015 г.)

Рисунок 7. - Формирование шкалы оценки риска ЖКК «РЕГАТА».

Согласно указанной методике, была разработана новая шкала оценки риска ЖКК у пациентов со стабильной ИБС - РЕГАТА (табл. 9).

Таблица 9. - Шкала оценки риска ЖКК «РЕГАТА»: факторы риска и их относительный вклад в риск развития ЖКК.

Факторы риска	Балл	ОШ [25% ДИ]	p
Возраст: - 70-79 лет - ≥ 80 лет	1* 3	1,2 [0,5-2,9] 4,8 [1,2-18,7]	0,616 0,024
Распространенное атеросклеротическое поражение (аневризма брюшного отдела аорты и/или периферический атеросклероз)	2	3,4 [1,7-6,9]	0,0005
Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса* *у 90% после перенесенного ИМ	2	4,4 [1,9-10,3]	0,0007
Эрозии желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе	3	5,6 [2,7-11,3]	0,00000 2
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе	3	4,9 [2,4-10,1]	0,00002
Анамнез ЖКК	3*	2,2 [1,5 – 35,7]	<0,0001
НПВС/ГКС ≥ 7 дней	3	8,16 [3,4 – 124,7]	<0,0001
Прием антикоагулянтов (в т. ч. в комбинации с антиагрегантами)	4	164,8 [15,5-1755,6]	0,00002

Примечания - присвоенное число баллов скорректировано в соответствии с литературными данными; цветом помечены факторы риска, отсутствующие в шкале ЕОК 2015г.

Данные опубликованы в статье «Комаров А. Л. И др. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1// Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – №. 6. – С. 51-60».

Для оценки предсказательной ценности, созданной нами шкалы, использовался ROC-анализ с определением площади под кривой (ROC AUC), а также чувствительности и специфичности данного метода оценки риска ЖКК (рис. 8). «В качестве отрезной точки для числа баллов, определяющих высокий риск ЖКК, выбиралось значение, для которых чувствительность и специфичность наиболее близки» [80]. Оптимальной отрезной точкой, определяющей высокий

риск кровотечений, для шкалы РЕГАТА оказалось значение в 4 балла. При такой отрезной точке показатели чувствительности с специфичности шкалы «РЕГАТА» составили соответственно, 80,4% и 84,5%.

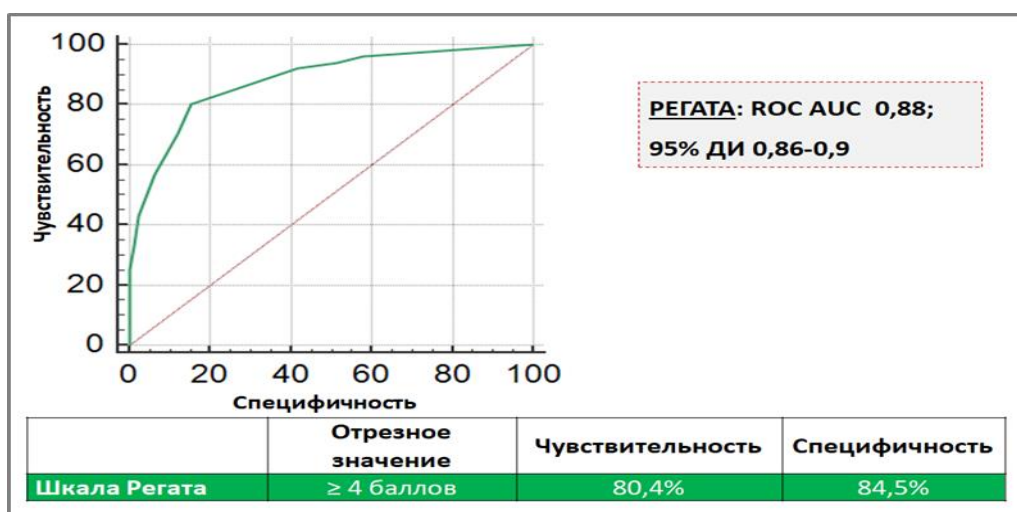


Рисунок 8. - Предсказательная ценность шкалы риска развития ЖКК – «РЕГАТА» (ROC-анализ).

Мы сочли необходимым определить, насколько рассчитанное при анализе операционных кривых «отрезное значение» может реально характеризовать высокий риск ЖКК.

«Для оценки адекватности полученного значения отрезной точки частота ЖКК для подгрупп пациентов, выделенных в соответствии с числом баллов, сравнивалась с теоретически рассчитанной нами частотой ЖКК, которая может быть расценена как высокая. В основе расчета лежали следующие данные:

- 1) эксперты Academic Research Consortium предложили отрезную точку 4% в год как критерий высокого риска для всех крупных кровотечений (BARC 3-5) после ЧКВ;
- 2) Среди всех таких кровотечений доля ЖКК составляет $\approx 60\%$,
- 3) Среди всех ЖКК больше половины (64,4%) приходится на верхние отделы ЖКТ.

Таким образом, отрезная граница высокого риска для крупных кровотечений из верхних отделов ЖКТ составляет $4\% \times 0,6 \times 0,64 = 1,536\%$.

Данный расчет учитывает только крупные кровотечения. Известно, что на 3 случая крупных ЖКК (BARC 3-5) приходится 1 дополнительное кровотечение типа BARC 2. В связи с вышесказанным, отрезная граница высокого риска для крупных и клинически значимых кровотечений из верхних отделов ЖКТ была увеличена на треть и составила 2,06%. Таким образом, в качестве критерия высокого риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ BARC 2-5 была выбрана частота более 2 событий на 100 человек в год» [80].

Как показано на рисунке 9 «все пациенты были разделены на 8 групп в соответствии с количеством набранных баллов по шкале РЕГАТА. Для каждой группы была оценена частота ЖКК. Частота ЖКК у пациентов, набравших 3 балла (наибольшая сумма баллов, попавшая в категорию низкого риска), составила 2,5 случая на 100 пациентов в год. Данный показатель оказался очень близок к теоретически рассчитанному нами значению 2% в год, что является дополнительным критерием высокой предсказательной ценности, разработанной нами шкалы. У 19,1% больных, включенных в исследование, риск ЖКК был определён как высокий по шкале РЕГАТА» [80].

По данным регрессионного логистического анализа «частота ЖКК в подгруппе пациентов с высоким риском по шкале РЕГАТА (≥ 4 баллов) оказалась достоверно выше частоты ЖКК у пациентов с низким риском по шкале РЕГАТА (1-3 балла): 23% vs 1,3% ($p = 0,000001$)» [80].

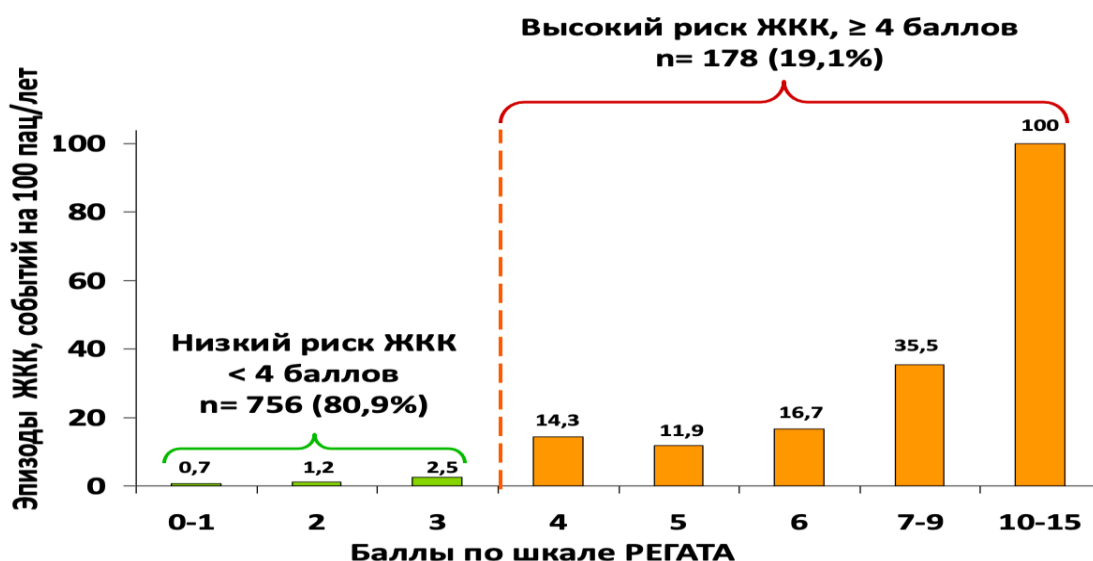


Рисунок 9. - Частота ЖКК в зависимости от числа баллов по шкале РЕГАТА.

Аналогичные данные были получены при анализе кривых Каплана-Мейера (рис. 10), отражающих накопительную частоту кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов низкого и высокого риска кровотечений по шкале РЕГАТА.

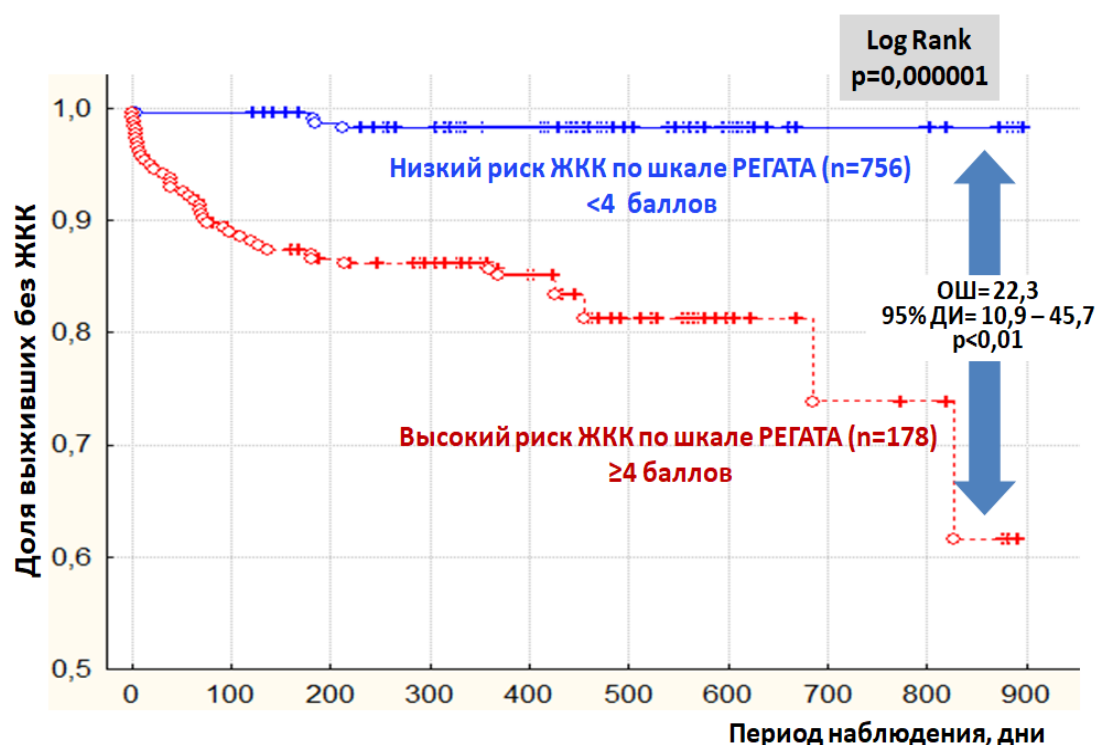


Рисунок 10. - Дожитие без развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в группах высокого и низкого риска ЖКК по шкале РЕГАТА.

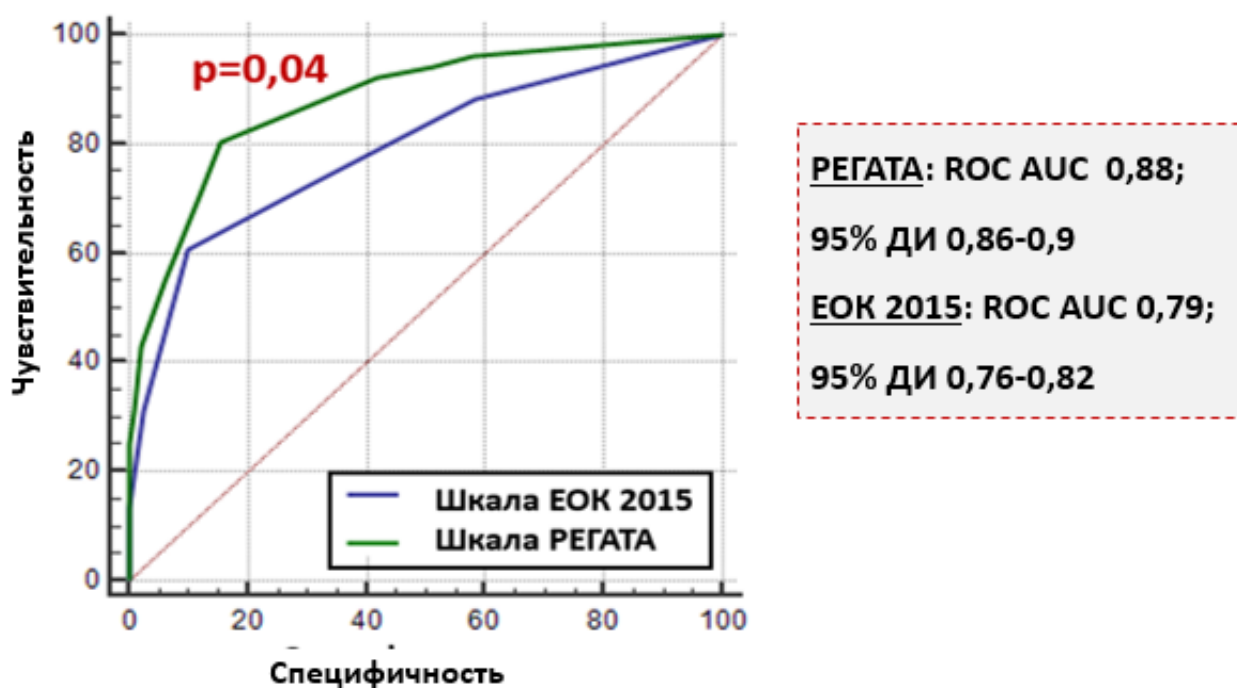
Как видно, в группе низкого риска дожитие без ЖКК ожидается более, чем у 95% больных, в то время, как у больных высокого риска данный показатель приближается к 60%.

Сопоставление предсказательной ценности шкалы РЕГАТА и шкалы, рекомендованной ЕОК (2015 г).

Напомним, что, рекомендованное экспертами ЕОК отрезное значение шкалы, характеризующее высокий риск ЖКК, составляет 2 балла. Такое же значение было получено при валидации шкалы ЕОК в нашем регистре, что отражает, прежде всего корректность отбора больных и сходство регистра РЕГАТА с другими крупными исследованиями и регистрами длительной антитромботической терапии. Шкала ЕОК продемонстрировала относительно высокую

предсказательную способность в отношении ЖКК с чувствительностью 72,6% и специфичностью 69,3% (рис. 11).

При сравнении ЕОК и РЕГАТА оказалось, что показатели чувствительности и специфичности выше у последней шкалы. Площадь под операционной кривой (ROC AUC) у шкалы РЕГАТА оказалась больше. Значения ROC AUC составили соответственно 0,88 (95% ДИ 0,86-0,9) против 0,79 (95% ДИ 0,76-0,82), $p=0,04$.



	Отрезное значение	Чувствительность	Специфичность
Шкала ЕОК 2015г	≥ 2 баллов	72,6%	69,3%
Шкала Регата	≥ 4 баллов	80,4%	84,5%

Рисунок 11. - Сравнение предсказательной ценности шкал риска развития ЖКК – ЕОК 2015 и РЕГАТА.

Таким образом, учет новых факторов риска, отражающих распространенность и тяжесть атеротромботического процесса, а также состояние слизистой оболочки желудка, позволил нам улучшить прогнозирование ЖКК. Чувствительность и специфичность разработанной нами шкалы «РЕГАТА» оказалась достоверно выше, нежели, чем шкалы оценки риска ЕОК. Мы полагаем,

что шкала REGATA сможет успешно использоваться у больных ИБС, длительно получающих антитромбоцитарную терапию.

3.3.2. Шкала «PRECISE DAPT»

Как известно, шкала Precise-DAPT разрабатывалась для прогнозирования кровотечений любой локализации у больных, получавших ДАТТ после процедур ЧКВ. Критерием высокого риска являлась сумма баллов ≥ 25 . Предсказательная ценность шкалы применительно к ЖКК не изучалась, что и определило актуальность настоящего фрагмента исследования.

На момент включения больных в регистр и внесения информации в базу данных не все показатели, необходимые для расчета PRECISE DAPT были учтены (прежде всего, речь идет о количестве лейкоцитов). Ретроспективно при анализе имеющейся медицинской документации нам удалось восполнить недостающие данные у 434 больных. Именно на этой когорте и был выполнен дальнейший анализ предсказательной ценности изучаемой шкалы.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 10 В целом, отобранная когорта отвечала основным «требованиям» шкалы, так практически все больные (94,0%), в течение предшествующих 12 мес. были подвергнуты плановым ЧКВ, в связи с чем получали начальную ДАТТ с переходом на монотерапию аспирином через 6-12 мес. Подавляющее большинство (77,4%) больных в анализируемой когорте составляли мужчины с медианой возраста 61 [ИР 55-69] лет.

Практически все пациенты отмечали клинику стенокардии напряжения, больше половины (57,4%) ранее перенесли ИМ, каждый пятый страдал сахарным диабетом. Эпизоды кровотечений в анамнезе отмечались в 10% случаев. Также у трети больных (38,3%) имелись эрозии верхних отделов ЖКТ в анамнезе, язвенной болезнью страдали 18,9% пациентов.

Таблица 10. - Клиническая характеристика больных с известным баллом по шкале «Precise-DAPT».

ВСЕГО, n (%)	434 (100)
Возраст, медиана [25-95%ИР], лет	61[55-69]
Мужчины, n (%)	336 (77,4)
Клинические факторы риска:	
Артериальная гипертония, n (%)	383 (88,2)
Сахарный диабет, n (%)	97 (22,3)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	38 (8,7)
Хроническая болезнь почек ≥ 3 а стадии, n (%)	41 (9,4)
ЧКВ индексная	408 (94,0)
Стабильная стенокардия I-III ФК, n (%)	400 (92,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	249 (57,4)
Ишемический инсульт / ТИА в анамнезе, n (%)	28 (6,4)
Кровотечения в анамнезе, n (%)	47 (10,0)
Лабораторные показатели (при вкл. в исследование):	
Гемоглобин, медиана [25-95%ИР], г/дл	14,3 [13,4-15,1]
Лейкоциты, медиана [25-95%ИР], $10^9/\text{л}$	7,2 [6,0-8,5]
Клиренс креатинина, медиана [25-95%ИР], мл/мин	91 [77-101]
Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений	
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, n (%)	82 (18,9)
Эрозивный эзофагит/гастрит/дуоденит в анамнезе, n (%)	166 (38,3)
Медикаментозная терапия	
Двойная антитромбоцитарная терапия	406 (93,6)
Антикоагулянты (в т.ч. в комбинациях с антиагрегантами)	22 (5,1)
Монотерапия аспирином	13 (3,0)
Длительный прием НПВС/ГКС ≥ 7 дней	4 (0,9)

Медиана оценки по шкале «PRECISE-DAPT» составила 12 [ИР 6-20] баллов. При помощи ROC-анализа (рис. 12) было определено оптимальное отрезное значение равное 16 баллам, достоверно отражающее риск развития ЖКК у больных стабильной ИБС (ROC AUC = 0,732, $p = 0,0001$, 95% ДИ 0,367-0,827). При такой отрезной точке показатели чувствительности с специфичности шкалы «PRECISE-DAPT» составили соответственно, 70,2% и 71,1%.

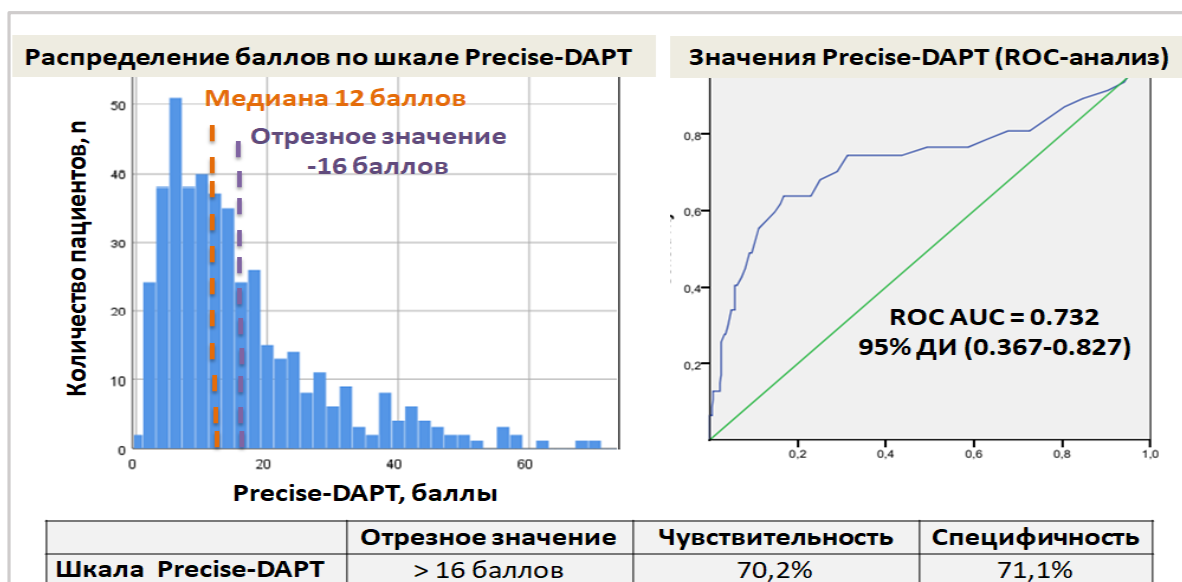


Рисунок 12. - Предсказательная ценность шкалы «PRECISE-DAPT» в отношении развития ЖКК у больных стабильной ИБС, n=434.

По результатам логистической регрессии (рис.13), вероятность ЖКК в подгруппе пациентов с высоким баллом по шкале «PRECISE-DAPT» (>16 баллов) оказалась почти в три раза выше в сравнении с больными, имевшими более низкий балл «PRECISE-DAPT»: 22,8% против 4,8% (ОШ 2,79; 95% ДИ 1,07-7,29; p=0,002).

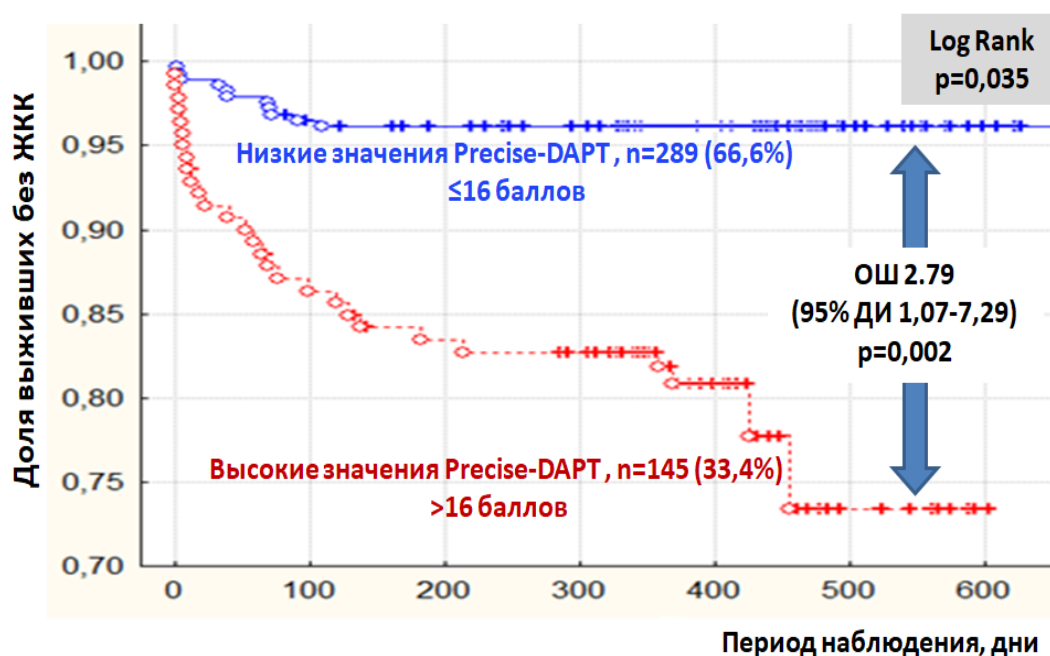


Рисунок 13. - Взаимосвязь высокого и низкого риска по шкале «PRECISE-DAPT» в отношении развития ЖКК у больных стабильной ИБС, n=434.

Таким образом, у больных, получавших ДАТТ после плановых процедур ЧКВ, шкала «PRECISE-DAPT» обладала хорошей предсказательной ценностью не только в отношении любых кровотечений (как показано в предшествующих исследованиях), но и в отношении развития ЖКК. Отрезное значение, характеризующее высокий геморрагический риск применительно к ЖКК составило 16 баллов.

Предпринятое ниже сопоставление прогностической ценности 3-ех изученных в настоящей работе шкал риска кровотечений: «РЕГАТА», «PRECISE-DAPT» и ЕОК 2015 года имело известные ограничения, связанные с тем, что подобный анализ мог быть осуществлён всего лишь у 434 больных с рассчитанным баллом «PRECISE-DAPT», что составляло менее 50% от всего больного регистра РЕГАТА. В этих условиях более привлекательно выглядели две новые шкалы – «РЕГАТА» и «PRECISE-DAPT», а наихудшая предсказательная ценность оказалась у шкалы ЕОК 2015 (рис. 14). Весьма перспективным могла бы быть интеграция всех шкал с выделением наиболее значимых факторов риска, однако значительное снижение статистической мощности исследования не позволило нам это сделать.

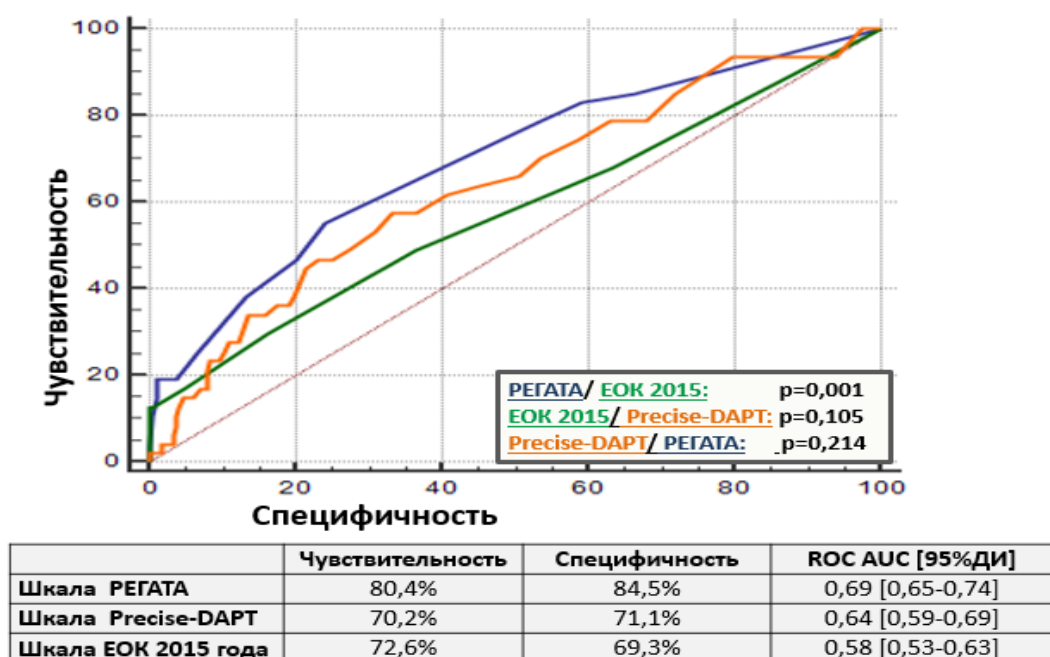


Рисунок 14. - Сравнение предсказательной ценности шкал риска геморрагических осложнений (в т.ч. ЖКК) у пациентов стабильной ИБС.

3.4. Коагуляционные факторы риска развития ЖКК

Повышенный уровень маркеров активации системы гемостаза традиционно ассоциируется с увеличением вероятности развития тромботических осложнений. Одними из наиболее изученных маркеров являются фактор Виллебранда и Д-димер, отражающие разные этапы атеротромботического процесса - повреждение эндотелия и активацию внутрисосудистого свертывания крови. Учитывая общность факторов риска тромбозов и геморрагий, можно предполагать наличие прогностических ассоциаций между указанными коагулологическими показателями и кровотечениями у больных, имеющих потребность в анти тромботической терапии.

3.4.1. Д-димер и риск развития ЖКК

Для определения уровня Д-димера были использованы исходные образцы крови больных (n=408), среди которых 36 человек перенесли ЖКК, а остальные 372 человека пережили период наблюдения без кровотечений. В целом, клинические характеристики групп больных, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия ЖКК, не отличались от таковых во всем исследовании.

Как уже было отмечено, больные в группе ЖКК характеризовались большей частотой классических факторов риска и тяжестью атеротромботического поражения, а также исходной компретацией слизистой ЖКТ – таблица 11.

Таблица 11. - Клиническая характеристика больных с известным уровнем Д-димера.

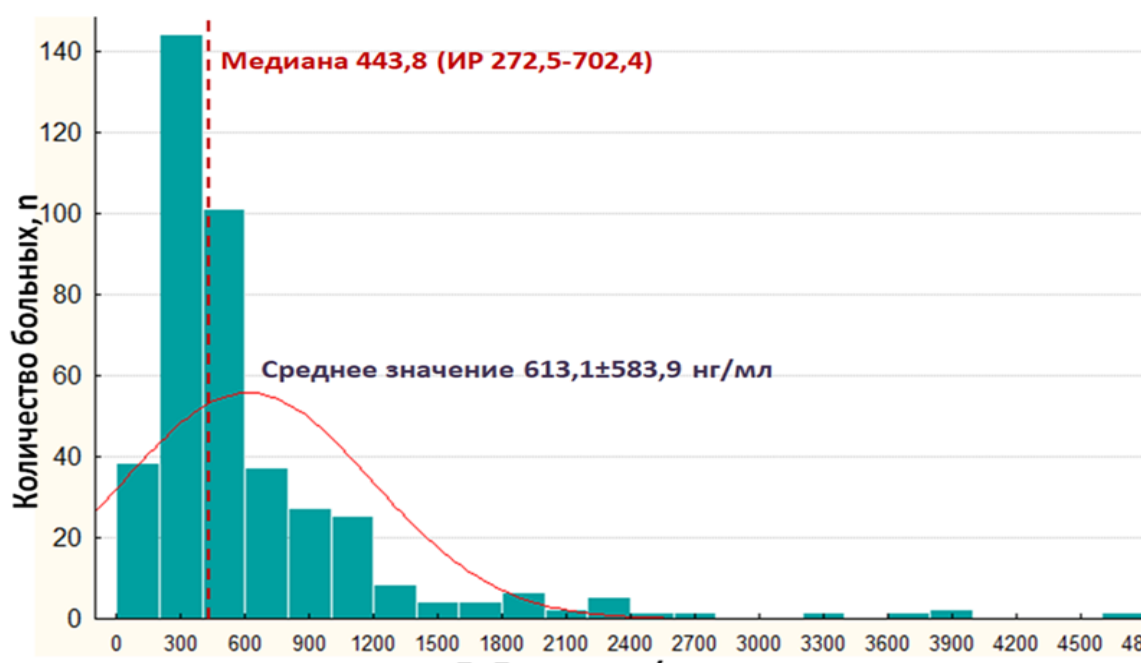
Признак	Все пациенты n= 408	Перенесли ЖКК (1) n=36	Без ЖКК(2) n=372	Значение р (1 vs 2)
Пол Мужской	316 (77,5%)	30 (83,3%)	286 (76,9%)	0,377
Женский	92 (22,6%)	6 (16,7%)	86 (23,1%)	
Возраст, М $\pm$ SD:	61,3 $\pm$ 10,8			
< 70 лет	319 (78,2%)	23 (63,9%)	297 (79,8%)	0,027
70-79 лет	74 (18,1%)	8 (22,2%)	66 (17,7%)	0,506
> 80 лет	15 (3,7%)	5 (13,9%)	10 (2,7%)	<0,001

Продолжение таблицы 11

Признак	Все пациенты n= 408	Перенесли ЖКК (1) n=36	Без ЖКК(2) n=372	Значение p (1 vs 2)
Факторы риска и основная патология сердечно-сосудистой системы				
• Артериальная гипертония	359 (88,0%)	32 (88,9%)	327 (87,9%)	0,863
• ИМТ >30 кг/м ²	192 (47,1%)	12 (33,3%)	180 (48,4%)	0,085
• Сахарный диабет	89 (21,8%)	8 (22,2%)	81 (21,8%)	0,951
• Хроническая болезнь почек ≥3а ст.	35 (8,6%)	8 (22,2%)	27 (7,3%)	0,003
• ИМ в анамнезе	229 (56,1%)	17 (47,2%)	212 (57,0%)	0,260
• ЧКВ в течение индексной госпитализации или <12 мес до нее	388 (95,1%)	16 (44,4%)	372 (100%)	<0,001
• Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе	24 (5,9%)	2 (5,6%)	22 (5,9%)	0,931
• ХСНнФВ(NYHA II-III)	31 (7,6%)	11 (30,6%)	20 (5,4%)	<0,001
• Распространенное атеросклеротическое поражение	93 (22,8%)	19 (52,8%)	74 (19,9%)	<0,001
Состояние верхних отделов ЖКТ:				
Эрозии слизистой в анамнезе	148 (36,3%)	19 (52,8%)	129 (34,7%)	0,032
Язвы слизистой в анамнезе	73(17,9%)	18 (50,0%)	55 (14,8%)	<0,001
ЖКК в анамнезе	4 (0,98%)	4 (100 %)	0	<0,001
Медикаментозная терапия:				
Прием НПВС/ГКС ≥ 7 дней	4 (0,98%)	4 (11,1%)	0	<0,001
Прием антикоагулянтов (в сост. двойной или тройной терапии)	23 (5,6%)	9 (25,0%)	14 (3,8%)	<0,001
Профилактический прием ИПП	49 (12,0%)	5 (13,9%)	44 (11,8%)	0,717

Данные опубликованы в статье «Шахматова О.О. и др. Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора Виллебранда с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — Т. 20. — №. 7. — С. 67-76».

Как показано на рисунке 15, распределение уровней Д-димера было неправильным, резко скошенным влево. Медиана значений уровня Д-димера составила 443,8 нг/мл, минимум - 20,0 нг/мл, максимум – 4776,9 нг/мл. Превышение принятой верхней границы нормы (500 нг/мл) было отмечено в 43,1% случаев.



Квинтили распределения	Q1 n=81	Q2 n=82	Q3 n=82	Q4 n=82	Q5 n=81	p Q1-4 vs Q5 Отрезное значение 928 нг/мл
ДД, нг/мл	20-248	249-359	360-521	522-870	871-4777	
Частота ЖКК	7,4	4,9	6,1	4,9	21,0	<0,001
	$\Sigma = 5,8\%$				$\Sigma = 21,0\%$	

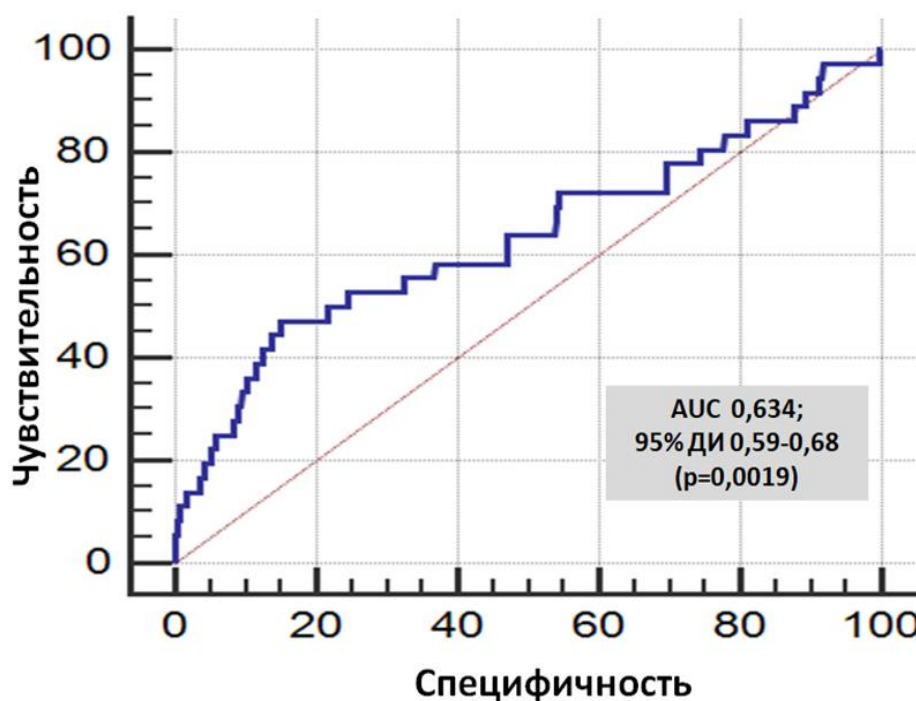
Рисунок 15. - Распределение концентрации Д-димера и частота ЖКК в зависимости от его уровня – квинтильный анализ.

Среднее значение уровня ДД у больных, перенесших ЖКК, оказалось почти в два раза выше по сравнению с больными без кровотечений: $1065,9 \pm 1094,6$ нг/мл против $569,3 \pm 489,0$ нг/мл, $p=0,008$.

Поиск отрезного значения уровня Д-Димера, характеризующего высокий риск ЖКК, был выполнен с помощью квинтильного анализа. Как показано на рисунке 15, повышение частоты ЖКК отмечалось, начиная с верхнего квинтиля распределения признака (Q5 >871 нг/мл). Суммарная частота ЖКК в верхнем в сравнении с четырьмя нижними квинтилями составила: 21,0% против 5,8%, $p<0,001$.

Анализ операционных кривых также продемонстрировал достоверную связь уровня Д-димера с ЖКК при сходном отрезном значении: площадь под ROC-

кривой (AUC) составила 0,63 (95% ДИ 0,59-0,68), чувствительность— 47,2%, специфичность— 85,0% (рис. 16).



	Отрезное значение	Чувствительность	Специфичность
Д-димер (ДД), нг/мл	>928	47,2%	85,0%

Рисунок 16. - Оценка значений Д-димера по отношению к развитию ЖКК у пациентов со стабильной ИБС, n=408.

На следующем этапе мы провели анализ выживаемости для групп больных с высоким (>928 нг/мл) и низким ($\leq$ 928 нг/мл) уровнем Д-димера с помощью критерия Log-Rank (рис. 17). Как видно, доля больных без ЖКК в группе с высоким и низким уровнем Д-димера к концу периода наблюдения составила соответственно 17,9% против 82,1%, $p < 0,001$.

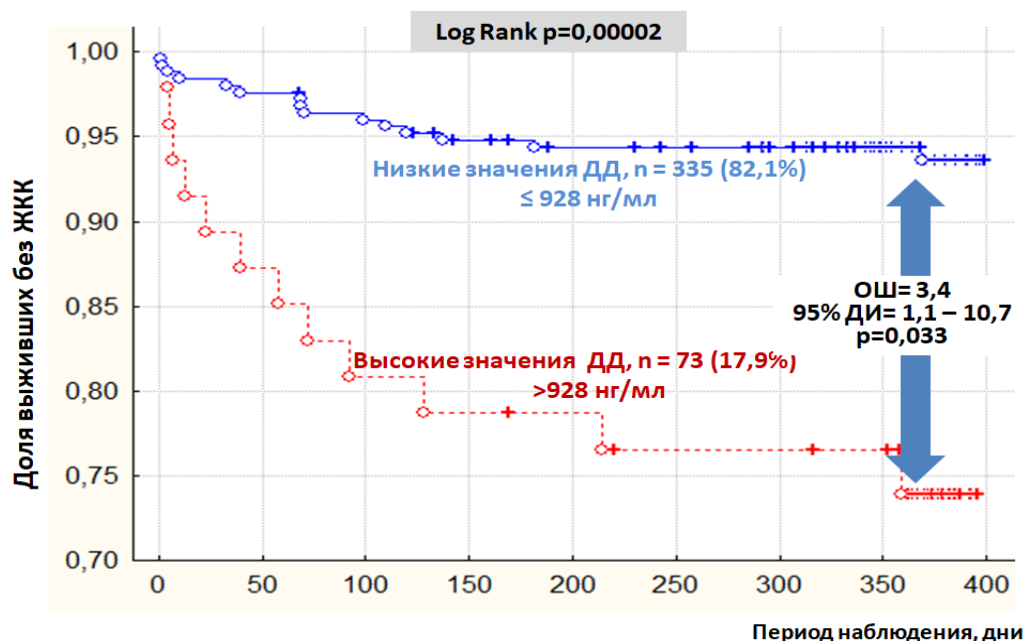


Рисунок 17. - Взаимосвязь высоких и низких значений Д-димера с развитием ЖКК у пациентов со стабильной ИБС, n=408.

Как известно, уровень Д-димера обнаруживает сильную зависимость от возраста и факторов, определяющих «бремя» атеротромботического процесса. Выше нами было показано, что именно эти клинические факторы вносили существенный вклад в развитие ЖКК. Для оценки взаимосвязи между уровнем Д-димера и развитием ЖКК был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, включающий все показатели, определяющие различия между группами больных, перенесших и не перенесших кровотечения. Высокая прогностическая значимость Д-Димера сохранялась и в многофакторном анализе (ОШ 3,4; 95% ДИ 1,1-10,7; $p=0,033$), что позволяет рассматривать данный показатель в качестве независимого коагуляционного предиктора ЖКК.

3.4.2. Фактор фон Виллебрандта и риск развития ЖКК

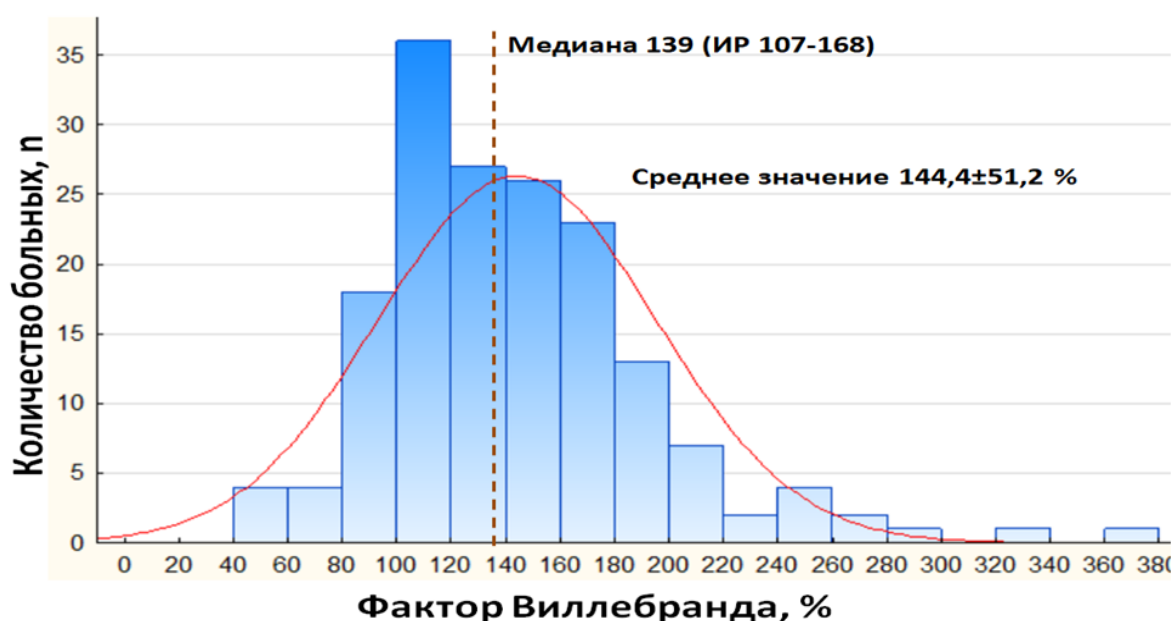
Фактор фон Виллебрандта был определен у меньшего числа больных ($n=169$), из них 28 перенесли ЖКК. Коротко отметим, что и в этой относительно небольшой выборке профиль факторов риска у больных, перенесших и не перенесших ЖКК не отличался от такового во всем исследовании.

Таблица 12. - Клиническая характеристика больных с известным уровнем фактора Виллебрандта.

Признак, n (%)	Все пациенты n= 169	Перенесли ЖКК (1) n=28	Без ЖКК (2) n=141	Значение p (1 vs 2)
Пол Мужской	136 (80,5 %)	24 (85,7%)	112 (79,4%)	0,444
Женский	33 (19,5%)	4 (14,3%)	29 (20,6%)	
Возраст, М ср±SD:	61,4±10,8			
< 70 лет	135 (79,9%)	21 (75,0%)	114 (80,9%)	0,481
70-79 лет	28 (16,6%)	4 (14,3%)	24 (17,0%)	0,723
≥ 80 лет	6 (3,6%)	3 (10,7%)	3 (2,1%)	0,025
Факторы риска и основная патология сердечно-сосудистой системы				
• Артериальная гипертензия	143 (84,6%)	25 (89,3%)	118 (83,7 %)	0,454
• ИМТ >30 кг/м ²	75 (44,4 %)	8 (28,6 %)	67 (47,5%)	0,057
• Сахарный диабет	38 (22,5%)	6 (21,4 %)	32 (22,7%)	0,884
• Хроническая болезнь почек ≥3а ст.	14 (8,3%)	3 (10,7%)	11 (7,8%)	0,610
• ИМ в анамнезе	87 (51,5%)	14 (50,0%)	73 (51,8%)	0,864
• ЧКВ в течение индексной госпитализации или <12 мес до нее	157 (92,9%)	16 (57,1%)	141 (100%)	<0,001
• Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе	5 (3,0%)	0	5 (3,6%)	0,312
Хроническая сердечная недостаточность	12 (7,1%)	8 (28,6%)	4 (2,8%)	<0,001
• Распространенное атеросклеротическое поражение	44 (26,0%)	16 (57,1%)	28 (19,9%)	<0,001
Состояние верхних отделов ЖКТ:				
Эрозии слизистой в анамнезе	79 (46,7 %)	16 (57,1 %)	63 (44,7 %)	0,228
Язвы слизистой в анамнезе	32 (18,9%)	11 (39,3%)	21 (14,9 %)	0,003
ЖКК в анамнезе	3 (1,8 %)	3 (10,7 %)	0	<0,001
Медикаментозная терапия:				
Прием НПВС/ГКС ≥ 7 дней	1 (0,59%)	1 (3,6%)	0	0,025
Прием ДАТТ	156 (92,3%)	15 (53,6%)	141 (100%)	<0,001
Прием антикоагулянтов (в сост. двойной или тройной терапии)	13 (7,7%)	7 (21,4%)	6 (4,3%)	<0,001
Профилактический прием ИПП	21 (12,4%)	5 (17,9%)	16 (11,4%)	0,341

В отличие от Д-димера, распределение уровней vWF было ближе к нормальному. Медиана значений vWF составила 139%, минимум – 107%,

максимум – 168% (рис. 18). Превышение принятой верхней границы нормы (150%) было отмечено в 40,8% случаев.



Квинтили распределения	Q1 n=39	Q2 n=33	Q3 n=33	Q4 n=31	Q5 n=33	p Q1 vs Q2-5 Отрезное значение 105%
vWF, %	48-105	106-127	129-153	154-179	180-368	
Частота ЖКК	2,6	18,2	18,2	16,1	30,3	0,008
	Σ=2,6%	Σ=20,8%				

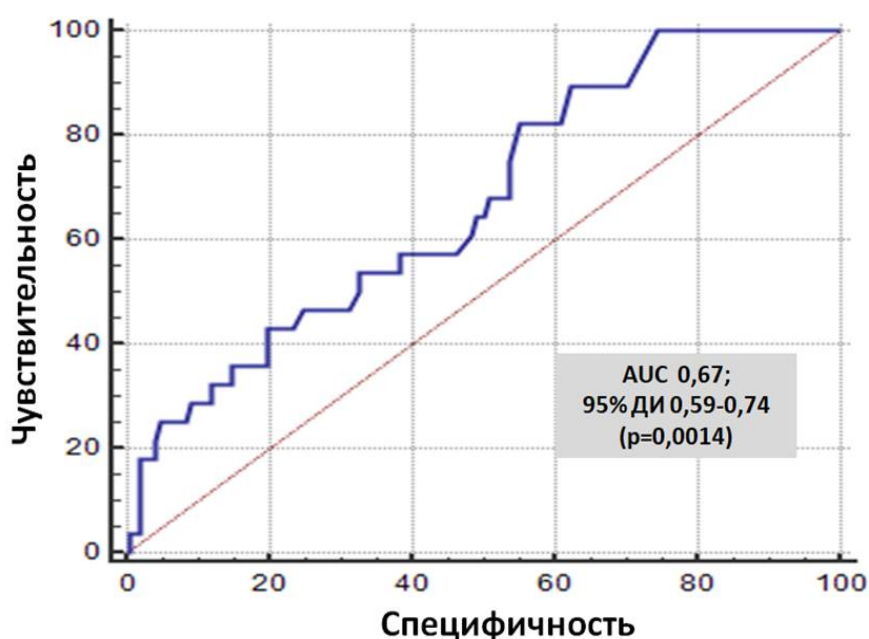
Рисунок 18. - Распределение уровней фактора Виллебрандта и частота ЖКК в зависимости от его уровня – квинтильный анализ.

Средний уровень vWF у больных, перенесших ЖКК, оказалась достоверно выше по сравнению с больными без кровотечений: $172,0 \pm 58,9\%$ против $138,9 \pm 47,9\%$, $p=0,008$.

Поиск отрезного значения уровня vWF, характеризующего высокий риск ЖКК, был выполнен с помощью квинтильного анализа. Как показано на рисунке 18, повышение частоты ЖКК отмечалось, начиная со второго квинтиля распределения признака ($Q2 > 105\%$). Суммарная частота ЖКК в четырех верхних квинтилях в сравнении с нижним составила: 20,8% против 2,6%, $p=0,008$. За

отрезное значение, определяющее повышенный риск ЖКК, был принят уровень фактора Виллебранда >105%.

Анализ операционных кривых также продемонстрировал достоверную связь уровня vWF с ЖКК при сходном отрезном значении: площадь под ROC-кривой (AUC) составила AUC 0,67 (95% ДИ 0,59-0,74, $p=0,0014$). Следует, однако, обратить внимание, что при очень высокой чувствительности теста в отношении ЖКК, приближающейся к 100%, специфичность была весьма невысокой – всего 27% (рис. 19).



	Отрезное значение	Чувствительность	Специфичность
Фактор Виллебранда (vWF)	>105%	96,4%	27,0%

Рисунок 19. - Оценка значений фактора Виллебранда по отношению к развитию ЖКК у пациентов стабильной ИБС, $n=169$.

На следующем этапе мы провели анализ выживаемости для групп больных с высоким (>105%) и низким ($\leq 105\%$) уровнем vWF с помощью критерия Log-Rank (рис. 20). Как видно, доля больных без ЖКК в группе с высоким и низким уровнем vWF к концу периода наблюдения составила соответственно 76,9% против 23,1% ($p=0,039$ для всей модели).

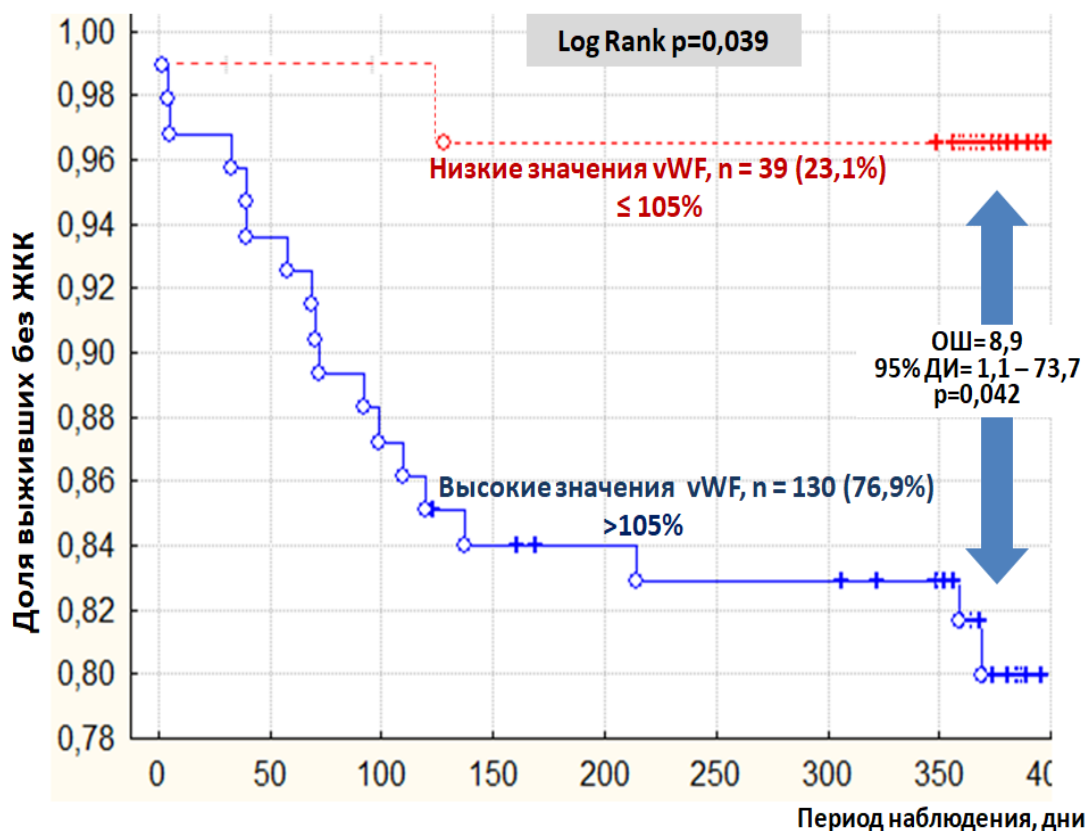


Рисунок 20. - Взаимосвязь высоких и низких значений фактора Виллебранда с развитием ЖКК у пациентов стабильной ИБС.

Хорошо известно, что vWF, как и Д-димер, зависит от множества факторов, потенциально связанных с повреждением эндотелия. Этим, вероятно, и объясняется относительно невысокая специфичность показателя, обнаруженная при анализе ROC-кривой. Все изложенное послужило основанием для проведения многофакторного логистического регрессионного анализа, включавшего помимо vWF все показатели, определяющие различия между группами больных, перенесших и не перенесших кровотечения. Значимость vWF как независимого предиктора ЖКК сохранялась и в многофакторном анализе, однако при высоком значении отношения шансов - 8,9; доверительный интервал, отражающий надежность результата, оказался весьма широким (95% ДИ 1,1-73,7; $p=0,042$).

3.4.3. Анализ потенциальных взаимодействий между исследованными показателями системы гемостаза.

Был проведен корреляционный анализ, обнаруживший статистически достоверную взаимосвязь между уровнями vWF и Д-Димера (рис. 21).

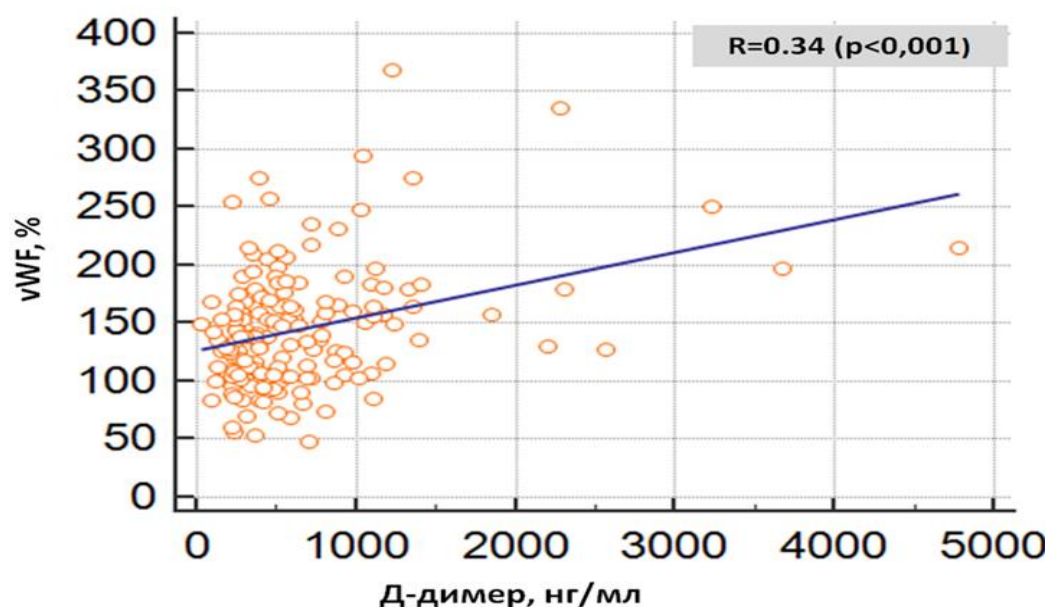


Рисунок 21. - Связь фактора Виллебранда с уровнем Д-димер у больных стабильной ИБС, n=169.

Данный факт отражает наличие сложных физиологических взаимодействий в системах, отвечающих за целостность сосудистой стенки и гемостаз. Закономерно предположить, что в большинстве случаев триггером для активации данных систем является повреждение эндотелия, реализующееся в дальнейшем запуском каскада коагуляции (последнее происходит далеко не во всех случаях). Логично, что одновременное повышение двух изучаемых маркеров характеризует наиболее тяжелых пациентов, у которых повреждение сосудистой стенки было столь выражено, что приводило к внутрисосудистой активации свертывания крови и образованию фибрина.

В пользу нашего предположения говорит тот факт, что «изолированное» повышение Д-димера (при нормальных значениях vWF) практически отсутствовало, в то время как обратная ситуация встречалась весьма часто (рис. 22

А и Б). Как и следовало ожидать, наиболее неблагоприятным оказалось одновременное повышение vWF и ДД. Отношение шансов развития ЖКК для таких больных, рассчитанное с поправкой на пол, возраст и клинические факторы, составило 4,1 (95% ДИ 1,6-10,3, $p=0,003$).

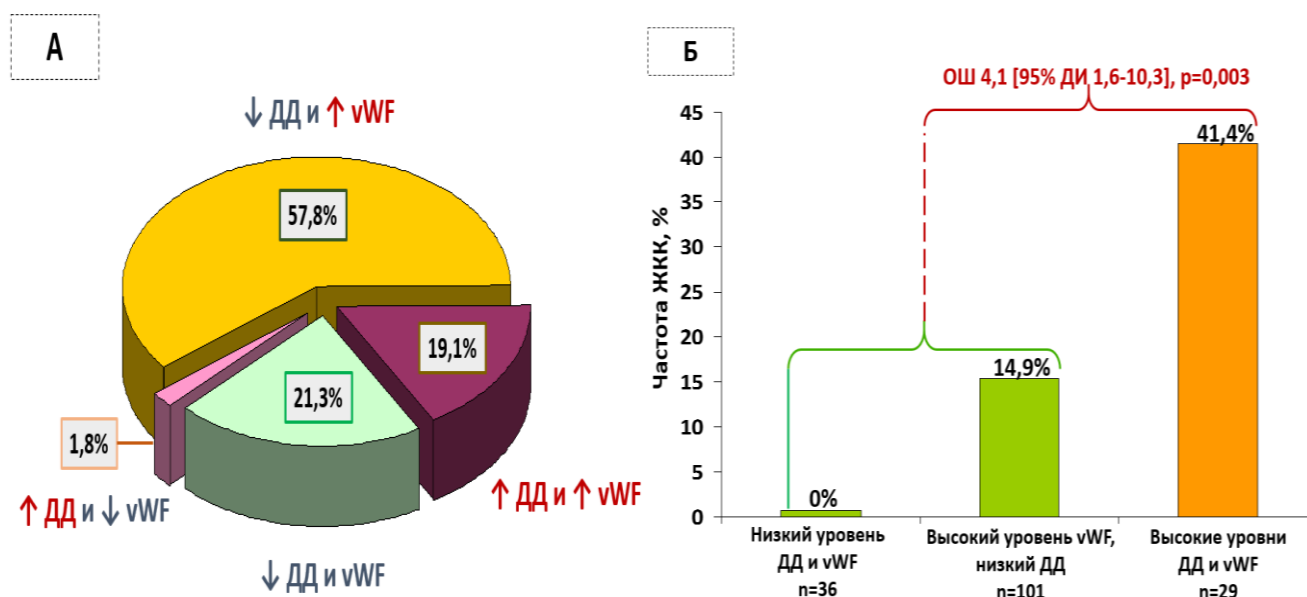


Рисунок 22 (А и Б). - Сочетанное повышение уровней Д-димера и фактора Виллебранда: частота встречаемости (А) и связь с развитием желудочно-кишечных кровотечений (Б). Примечание - «высокий» уровень vWF > 105%; «высокий» уровень ДД > 928 нг/мл.

3.5. Состояние слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных ИБС с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений, продолжающих антитромбоцитарную терапию

Как уже было отмечено, больные, пережившие ранний период после ЖКК, не связанного с онкологическим заболеванием или варикозным расширением вен пищевода, в обязательном порядке наблюдались совместно с гастроэнтерологом. Помимо назначения и контроля приверженности терапии ИПП и коррекции устранимых факторов риска (ограничение НПВС/ГКС, алкоголя и т.п.), предполагалась эндоскопическая и гистологическая оценка состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и поиск *H. Pylori*. Еще раз

подчеркнем, что такой подход рекомендован ведущими экспертными сообществами для всех больных, перенесших ЖКК. Также была дополнительно сформирована группа больных стабильной ИБС с факторами риска ЖКК, прежде всего, с острыми эрозиями и/или язвами желудка и ДПК, развившимися в процессе наблюдения. В связи с чем врачи приняли решение о выполнении ЭГДС и инвазивного скрининга *H. Pylori* в данной группе больных, клиническая характеристика которых представлена в табл. 13.

Таблица 13. - Клиническая характеристика больных.

Признак	Все больные n= 44	Группа: ЖКК n= 20 (1)	Группа: острые эрозии\язвы n= 24 (2)	p (1-2)
Пол Мужской, n (%)	33 (75,0%)	18 (90,0%)	15 (62,5%)	0,036
Возраст: Медиана [ИР 25-75%]	67 [57,5-77]	59 [49,5-68,5]	70 [61,5-80]	0,005
Клинические факторы риска:				
• ИМТ >30 кг/м ²	12 (27,3%)	6 (30,0%)	7 (29,2%)	0,952
• Сахарный диабет	11 (25,0%)	5 (25,0%)	6 (25,0%)	1,000
• Клиренс креатинина, Медиана [ИР 25-75%]	79 [60-110]	110 [78,8-119]	65 [47,6-81,3]	0,0003
• ИМ в анамнезе	22 (50,0%)	10 (50,0%)	12 (50,0%)	1,000
• ЧКВ любая	30 (68,2%)	15 (75,0%)	15 (62,5%)	0,376
• ХСНнФВ (I-III ФК по NYHA)	15 (34,1%)	7 (35,0%)	8 (33,3%)	0,908
• Ишемический инсульт + ТИА в анамнезе	0	0	0	NA
• Распространенное атеросклеротическое поражение	23 (52,3%)	11 (55,0%)	12 (50,0%)	0,741
Анамнез эрозивно-язвенного повреждения ЖКТ:				
• Эрозии слизистой в анамнезе	21 (47,7%)	10 (50,0%)	11 (45,8%)	0,783
• Язвы слизистой в анамнезе	17 (38,6%)	9 (45,0%)	8 (33,3%)	0,429
• ЖКК в анамнезе	3 (6,8%)	3 (15,0%)	0	0,050
Медикаментозная терапия на момент индексной ЭГДС:				
Антитромботическая терапия	44 (100%)	20 (100%)	24 (100%)	NA
• Аспирин монотерапия	20 (45,5%)	10 (50,0%)	10 (50,0%)	0,581
• Аспирин+Клопидогрел	9 (20,5%)	3 (15,0%)	6 (25,0%)	0,413
• Антикоагулянт+антиагрегант	15 (34,0%)	7 (35,0%)	8 (33,3%)	0,908
• Прием ИПП	36 (81,8%)	19 (95,0%)	17 (70,8%)	0,039

Данные опубликованы в статье «Комаров А.Л. и др. Состояние слизистой оболочки желудка у пациентов с ишемической болезнью сердца и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (РЕГАТА регистра-1)// Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93. — №. 12. — С. 1457-1462».

Группа больных, перенесших ЖКК, состояла преимущественно из мужчин и характеризовалась более молодым возрастом и более высокими значениями клиренса креатинина. По остальным характеристикам больные сравниваемых групп не различались. Около трети пациентов имели сопутствующие факторы риска – ожирение, сахарный диабет и распространенное атеросклеротическое поражение. Половина больных в обеих группах переносили в прошлом эпизод ОКС, а 68,2% подвергались процедурам ЧКВ. Следует обратить внимание на значительную анамнестическую отягощённость в отношении эрозивно-язвенного поражения ЖКТ. Для больных, перенесших ЖКК, данный факт представляется совершенно логичным. У больных без анамнеза ЖКК «скрининговое» выполнение ЭГДС и биопсии слизистой было обусловлено теми или иными исходными проблемами (см. критерии формирования групп). Соответственно, наличие у них в прошлом эрозий и язв, сопоставимое по частоте с группой ЖКК, представляется вполне закономерным.

Напомним (раздел 3.1), что во всем регистре был зарегистрирован 51 эпизод крупного или клинически значимого ЖКК, закончившийся фатально в семи случаях в течение ближайшей недели. Нами был предпринят дополнительный анализ 44 пациентов высоким риском ЖКК, в отношении которых гастроэнтерологами было принято решение о выполнении ЭГДС с дополнительной гистологической оценкой состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и инвазивным поиском *H. Pylori*. Среди сорока четырех больных, двадцать человек перенесли ЖКК, а 24 больных имели признаки острых эрозий и язв верхних отделов ЖКТ, развившихся в период проспективного наблюдения. Как видно из рисунка 23 контрольная ЭГДС у них была выполнена в сроки от 1 недели до 15 месяцев (медиана составила 12 месяцев).

В описываемой когорте пациентов (рис. 23) высокого риска ЖКК в т.ч. «после эпизода кровотечения больные наблюдались как кардиологом, так и гастроэнтерологом. Осуществлялся комплекс мероприятий, направленных на вторичную профилактику ЖКК, включая неопределенно долгий прием ИПП и

коррекцию устранимых факторов риска» [80] (ограничение НПВС/ГКС, алкоголя, по показаниям - эрадикация *H.pylori* и т.п.).

Экспертные сообщества говорят о том, что у большинства больных нужно довольно быстро возобновить в том или ином объеме антитромбоцитарную терапию, а у больных без высокого риска рецидива ЖКК вообще стоит продолжать, по крайней мере, монотерапию аспирином, без отмены препарата [13, 133]. Такой подход был рекомендован больным и в нашем проспективном исследовании. В течение 1-ой недели большинству больных антиагреганты отменялись, а вот потом всем больным было рекомендовано возобновление, в том или ином объеме, антитромботической терапии. Хотя, это возобновление проводилось исключительно на усмотрение лечащего врача, который в тот момент осуществлял наблюдение и лечение больного.

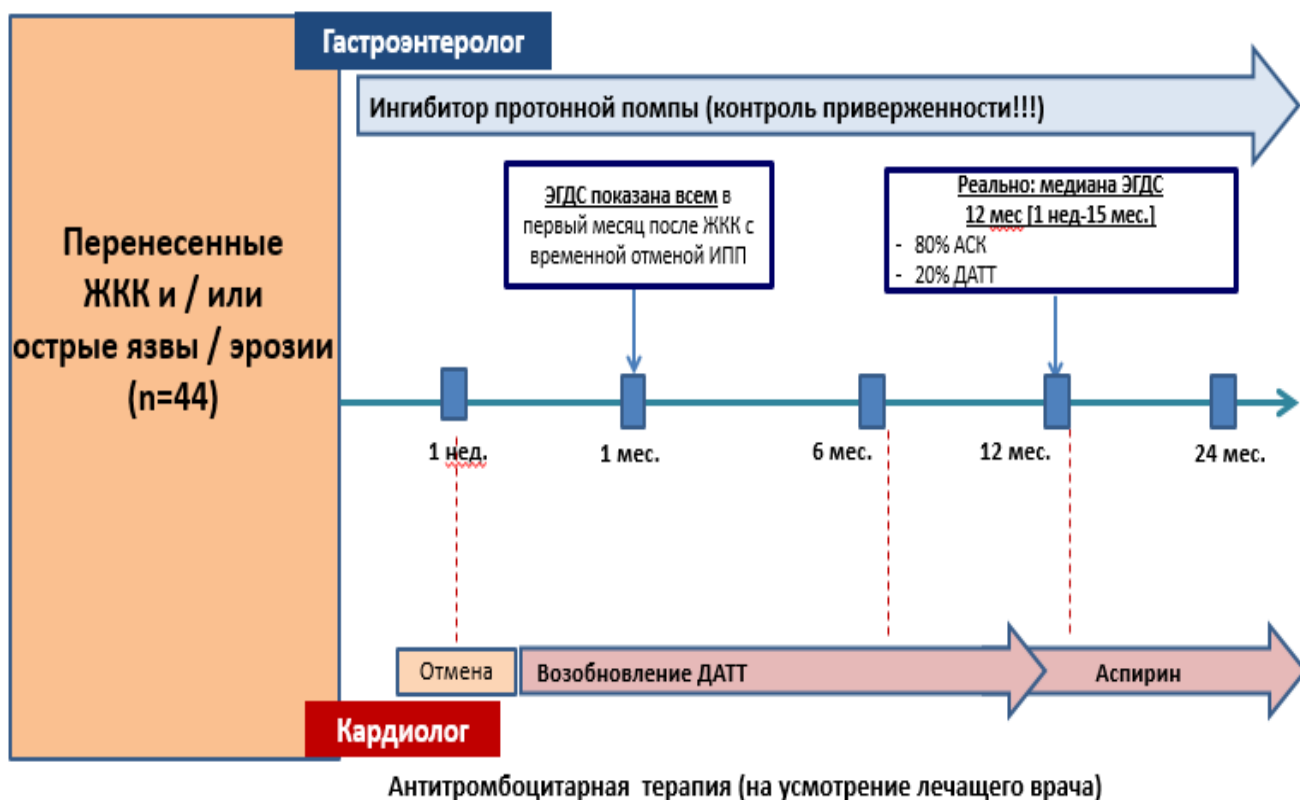


Рисунок 23. - Тактика лечения и обследования больных, с высоким риском ЖКК.

Формально активный скрининг *H. Pylori* с отменой ИПП нужно было осуществить быстро и всем больным включенным в исследование. На практике же, несмотря на настояние кардиологов и гастроэнтерологов, только 50% было

подвергнуто скринингу, который был осуществлен лишь к концу первого года. Возможными причинами были: отсутствие комплаентности со стороны пациентов, а также опасения лечащих врачей как в отношении инвазивной диагностики хеликобактера, так и нежелание отменять двойную антитромбоцитарную терапию (хотя это и необязательно). Но как факт мы видим, что лишь 50% больных было подвергнуто поиску инфекции *H. Pylori*.

В соответствии с таблицей 14 все больные, как в группе ЖКК, так и в группе эрозивно-язвенным поражением, получали тот или иной вариант антитромботической терапии на момент индексной ЭГДС – аспирин (45,5%), ДАТТ (20,5%) или пероральный антикоагулянт в комбинации с аспирином (34,0%). Подавляющее большинство пациентов (95% среди лиц, перенесших ЖКК, и 70% - в группе эрозивно-язвенным поражением) получали длительную профилактическую терапию различными ингибиторами протонной помпы.

У значительного числа больных сохранялись бессимптомные признаки повреждения слизистой оболочки ЖКТ (крупные эрозии – у 45,5%, язвы – у 18,2%), определявшие «готовность» к ЖКК, потенциальная реализация которых была возможна под воздействием дополнительных триггеров, включающих в т.ч. и усиление антитромботического лечения (табл.14). Это логично объясняет приведенные нами данные о возникновении большинства кровотечений в ближайшие месяцы от начала ДАТТ. Прием антиагрегантов нельзя рассматривать в качестве единственного триггера ЖКК. Уместно предполагать сопутствующее нарушение репаративных процессов, обусловленных, по крайней мере отчасти, хронической ишемией на фоне распространенного атеросклеротического процесса. Маркером данного процесса могут являться атрофические изменения слизистой, обнаруженные почти в 60% больных.

Таблица 14. - Эндоскопические характеристики и результаты гистологического исследования образцов слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

Гастроэнтерологический признак	Все больные n=44	Группа: ЖКК n=20	Группа: острые эрозии\язвы n=24	P
Желудок				
Множественные / крупные эрозии (балл Lanza >2)	20 (45,5%)	10 (50,0%)	10 (41,7%)	0,581
Язвы	8 (18,2%)	3 (15,0%)	5 (20,8%)	0,618
Гастрит	41 (93,2%)	20 (100%)	21 (87,5%)	0,102
Атрофия / кишечная метаплазия	26 (59,1%)	13 (65,0%)	13 (54,2%)	0,467
НР+ (биопсия)	40 (90,9%)	19 (95,0%)	21 (87,5%)	0,389
Вирусы	19 (43,2%)	9 (45,0%)	10 (41,6%)	0,825
- ВПГ (1 и 2 тип)	- 9 (20,4%)	- 4 (20,0%)	- 5 (20,8%)	0,946
- ВЭБ	- 5 (11,4%)	- 2 (10,0%)	- 3 (12,5%)	0,795
- ЦМВ	- 5 (11,4%)	- 3 (15,0%)	- 2 (8,3%)	0,488
12-ти перстная кишка				
Множественные / крупные эрозии (балл Lanza >2)	3 (6,8%)	1 (5,0%)	2 (8,3%)	0,663
Язвы	3 (6,8%)	1 (5,0%)	2 (8,3%)	0,663

Данные опубликованы в статье «Комаров А.Л. и др. Состояние слизистой оболочки желудка у пациентов с ишемической болезнью сердца и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (РЕГАТА регистра-1)// Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93. — №. 12. — С. 1457-1462».

Интересно, что использование ИПП фактически не смогло предотвратить формирование крупных/множественных эрозий или язв соответственно у 45,5% и 18,2% больных. При этом эрозивно-язвенное поражение обнаруживалось с одинаковой частотой в группах с анамнезом ЖКК или без такового.

Одним из патогенетических механизмов, поддерживающих повреждение слизистой оболочки ЖКТ, являлась сопутствующая инфекция *H. Pylori*, обнаруженная в образцах слизистой подавляющего большинства больных обеих групп. Заметим, что неинвазивная диагностика *H. Pylori* оказалась менее успешной: среди сорока больных с эндоскопически подтвержденной инфекцией положительный дыхательный тест был зарегистрирован только в одном случае.

Поисковый фрагмент нашей работы был направлен на обнаружение в материале биоптатов вирусных агентов, тропных к эпителиальным тканям, в т.ч. - слизистой оболочки желудка. Частота обнаружения вирусных антигенов при иммуногистохимическом обследовании была относительно невелика и не различалась в сравниваемых группах больных.

Таким образом, значительная часть больных ИБС, подвергнутых эндоскопическому обследованию, характеризовалась одновременным наличием нескольких признаков, отражающих неблагоприятное состояние слизистой оболочки, а именно - атрофии, эрозий и текущей инфекции *H. Pylori* (рис. 24).

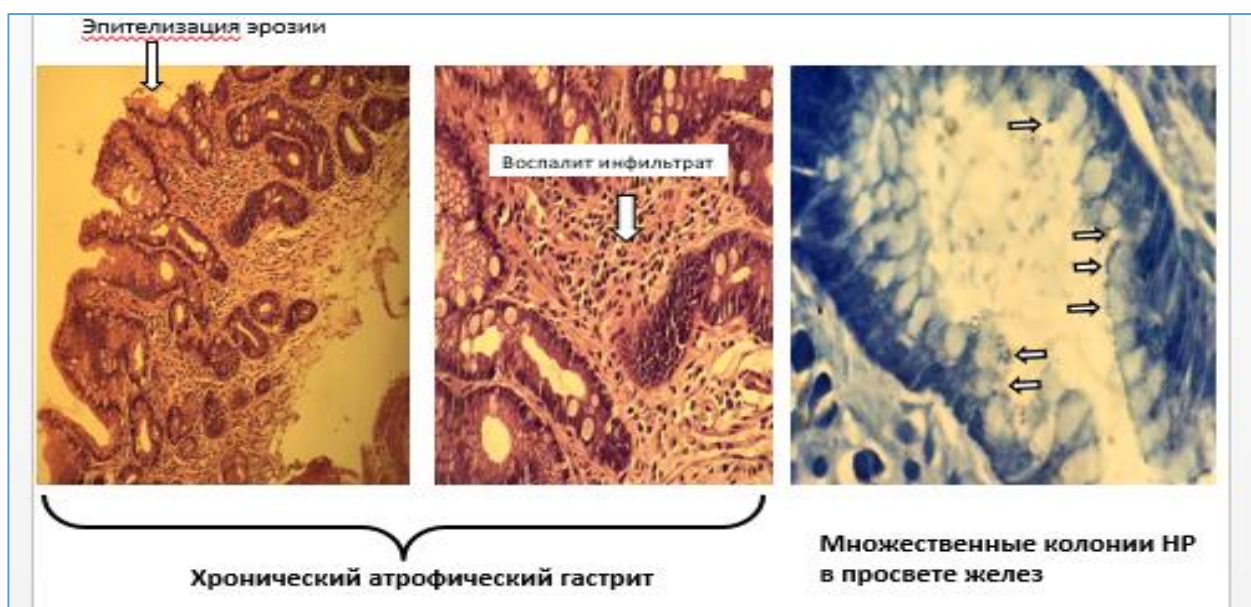


Рисунок 24. - Биопсия слизистой желудка у больного с перенесенным эпизодом ЖКК (из собственного архива авторов).

Обнаружение инфекции *H. Pylori* при наличии эрозий и язв, особенно в случае предшествующего ЖКК, являлось показанием к эрадикационной терапии. Тематика настоящей работы не предполагала сопоставление тех или иных протоколов эрадикации. Вопреки действующим рекомендациям эндоскопический контроль элиминации возбудителя не проводился. Тем не менее, следует отметить относительно невысокую частоту рецидивов ЖКК у пациентов, наблюдавшихся и лечившихся подобным образом. Так из 20 лишь у 4 пациентов развились повторные кровотечения.

3.6 Прогноз больных, перенесших эпизод ЖКК

Больные, перенесшие эпизод ЖКК, характеризовались высокой смертностью. Накопительная частота смертельных исходов неуклонно нарастала с течением времени, достигнув 17,7% к концу первого месяца, 19,4% к концу 1 года, и, наконец - 35,3% за весь период наблюдения. (рис. 25). Медиана до развития смертельного исхода составила 1,7 [0,5-3,7] года, что косвенным образом могло указывать на тот факт, что у большинства умерших кровотечение не являлось непосредственной причиной смерти.

При дальнейшем анализе причин летальных исходов оказалось, что неконтролируемое желудочно-кишечное кровотечение было ответственно лишь за 5% смертей, а лидирующие позиции занимали тромботические осложнения в любом артериальном бассейне, на долю которых пришлось почти 40% от всех смертей.

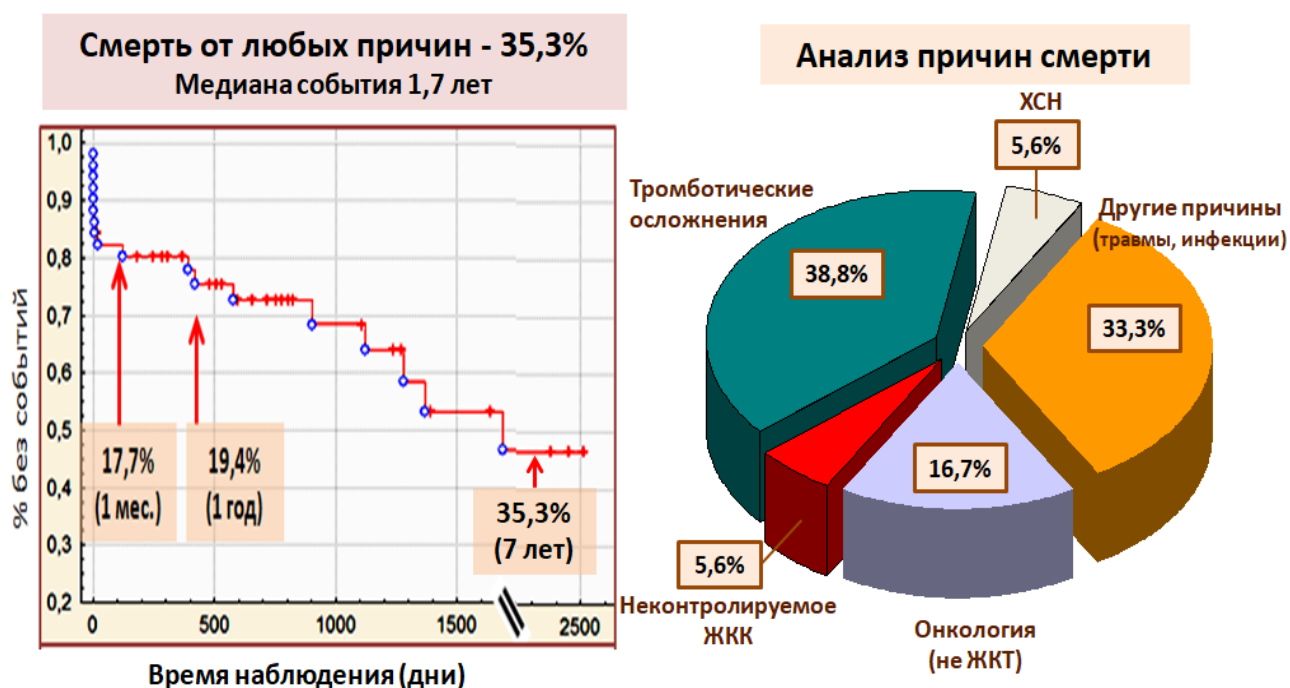


Рисунок 25. - Накопительная кривая выживших после эпизода ЖКК пациентов и анализ причин смертельных исходов.

Суммарная частота фатальных и нефатальных тромботических осложнений (рис. 26 А) в указанный период наблюдения – 5000 дней - после эпизода ЖКК

достигла 33,3% больных (для сравнения, частота ТО у пациентов без ЖКК составила 15,6%, $p < 0,001$). Структура этих осложнений отражена в таблице 15. Как видно, тромбозы могли иметь отношение не только к коронарному, но и к любому периферическому сосудистому бассейну, что еще раз подчеркивает высокую исходную частоту встречаемости распространенного атеросклеротического поражения у больных, перенесших ЖКК.

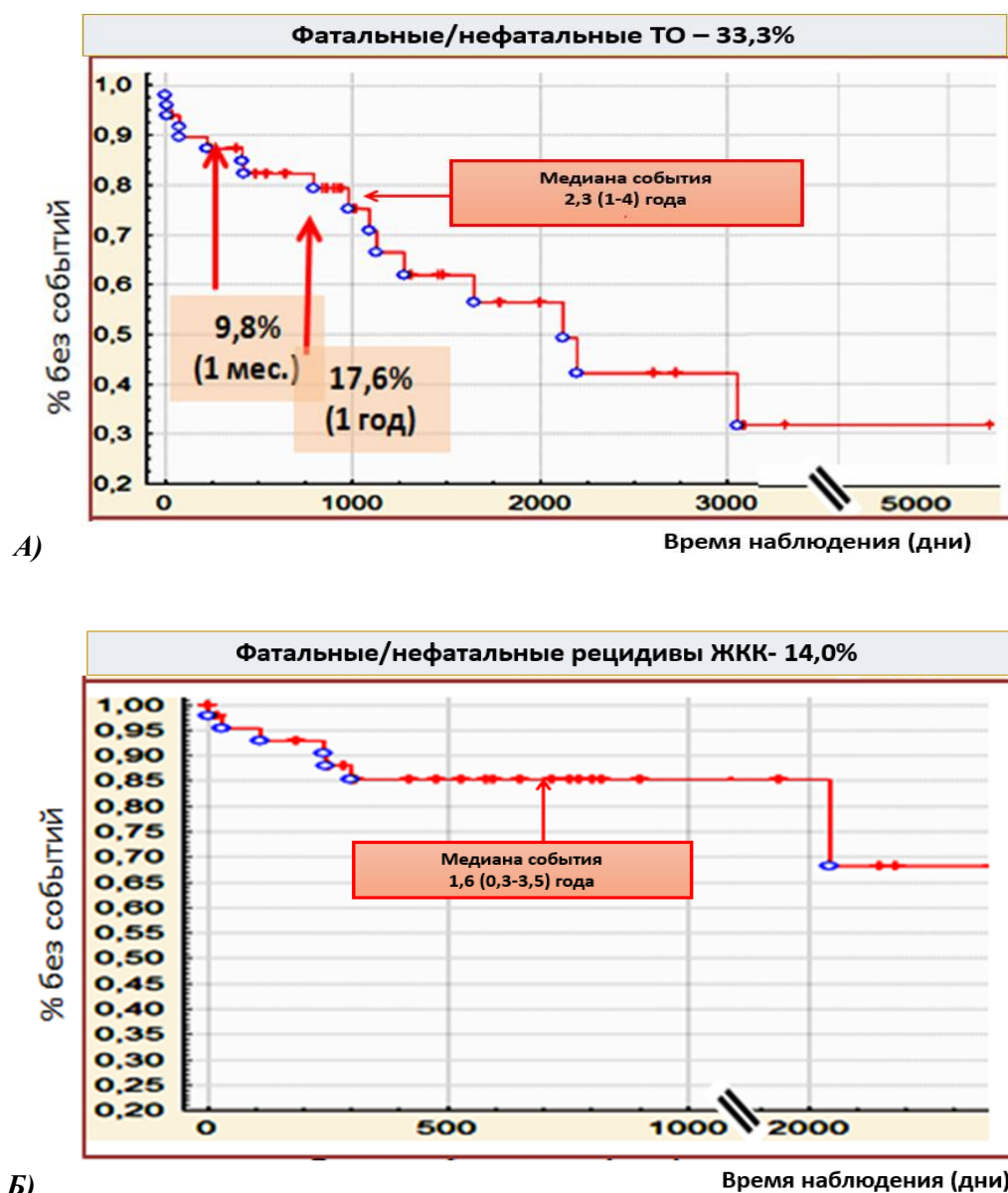


Рисунок 26 (А и Б). - Накопительная частота фатальных и нефатальных ТО (А) и рецидивов кровотечения из верхних отделов ЖКТ (Б) у больных, перенесших эпизод ЖКК.

Таблица 15. - Структура тромботических осложнений у пациентов с ИБС, перенесших кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, n= 17

Фатальные осложнения	
Инфаркт миокарда	5 (9,8%)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (2,0%)
Тромбоз периферических артерий	1 (2,0%)
Нефатальные осложнения	
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	1 (2,0%)
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	4 (7,8%)
Нестабильная стенокардия	2 (3,9%)
Ишемический инсульт	2 (3,9%)
Тромбоз периферических артерий	1 (2,0%)

Данные опубликованы в статье «Шахматова, О. О. и др. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА)// Терапевтический архив – 2020 – Т. 92. – №. 9. – С. 30-38».

По сравнению с тромбозами ситуация с кровотечениями выглядела более оптимистично. Так, рецидив ЖКК за последующий период наблюдения (2000 дней) был выявлен всего в 14% случаев (рис. 26 Б), при этом ни один из пациентов не умер непосредственно от кровопотери.

В целом, любой эпизод тромбоза или рецидива кровотечения негативным образом сказывались на отдаленной выживаемости больных. Влияние на прогноз каждого из этих событий было примерно одинаковым, а наибольшая смертность была зарегистрирована в относительно немногочисленной подгруппе больных, у которых за период наблюдения были зарегистрированы оба прогноз-определяющих негативных исхода (рис. 27).

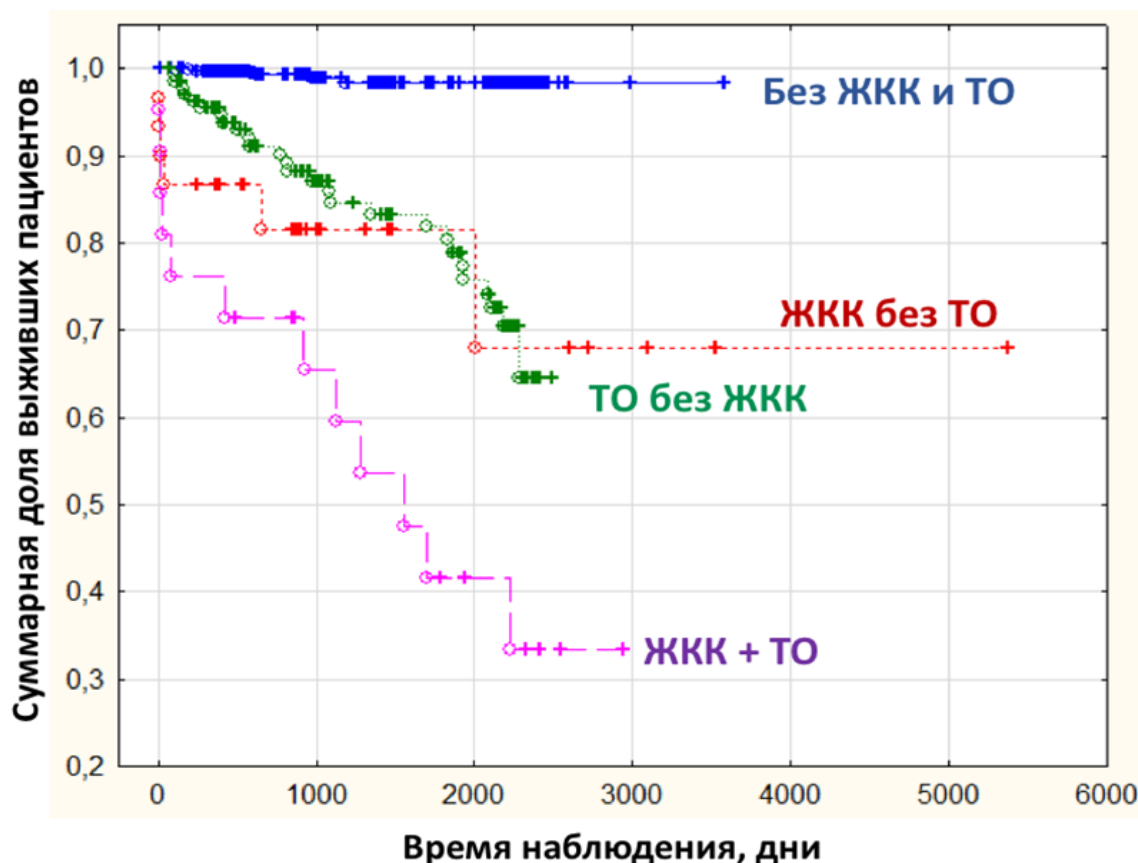


Рисунок 27. - Кривые выживаемости Капланы-Мейера в подгруппах пациентов в зависимости от перенесённых неблагоприятных событий (смерть от всех причин). Примечание - синяя кривая отражает выживаемость пациентов без неблагоприятных событий, красная кривая – выживаемость у перенесших только желудочно-кишечные кровотечения, зеленая кривая – выживаемость у перенесших тромботические осложнения, фиолетовая кривая – выживаемость пациентов, перенесших и ЖКК и ТО.

Мы провели поиск предикторов смертельных исходов у больных, перенесших эпизод ЖКК. По данным множественного регрессионного анализа (рис. 28) вероятность развития смертельного исхода независимо определялась такими клиническими факторами, как аневризма брюшного отдела аорты (ОШ 92,5; ДИ 7,7–107,9, $p < 0,0001$), периферический атеросклероз (ОШ 4,2; ДИ 1,03–17,2, $p = 0,045$) и хроническая сердечная недостаточность (ОШ 34,5; ДИ 8,5–140,6, $p < 0,0001$).

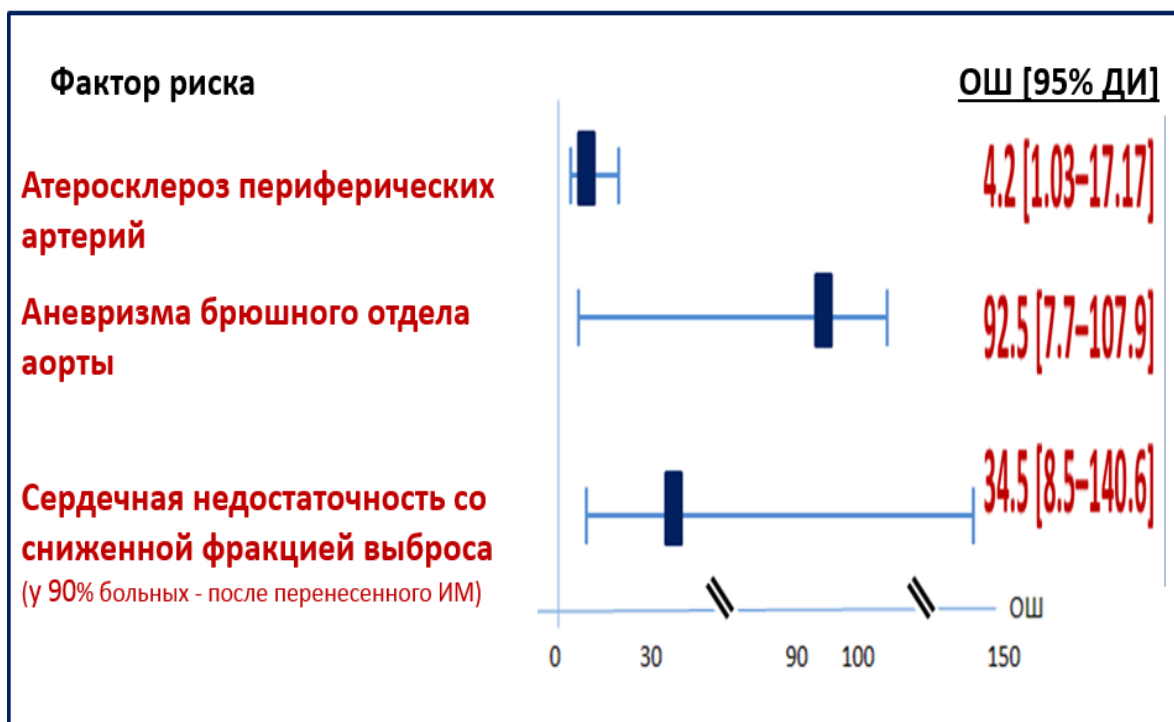


Рисунок 28. - Предикторы смерти у пациентов со стабильной ИБС, перенесших кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

3.7. Исходы больных, подвергнутых ЧКВ, в зависимости от риска ЖКК и проводимой антитромбоцитарной терапии

Результаты нашего исследования убедительно продемонстрировали тот факт, что у больных ИБС развитие ЖКК и прогноз после данного осложнения во многом определяется клиническими факторами, характеризующими «бремя» атеротромботического процесса, в том числе — распространенным атеросклеротическим поражением с вовлечением периферических артерий и брюшного отдела аорты. Данные факторы одновременно определяют высокий риск кровотечений и ишемических событий. В это связи крайне актуальным является анализ эффективности и безопасности антитромботической терапии у больных, перенесших ЖКК или имеющих высокий риск такого осложнения.

Прежде всего, мы предположили, что обнаруженный нами факт увеличения ТО после ЖКК может быть обусловлен отменой или снижением интенсивности лечения антитромботическими препаратами. Для того, чтобы подтвердить данное

предположение был проведен анализ исходов больных, перенесших ЖКК, в зависимости от выбранной лечащими врачами тактики антитромботической терапии. Среди 51 пациента, перенесшего ЖКК, 7 человек умерли в ближайшую неделю, пятеро умерло в течение года от причин, не связанных с тромбозами и кровотечениями, 39 пациентов выжили после первого эпизода ЖКК.

К сожалению, мы не имеем информации обо всех факторах, повлиявших на выбор режима антитромботической терапии после эпизода ЖКК у этих тридцати девяти пациентов. Тем не менее, следует обратить внимание, что у большинства из них (n=30) лечащие врачи все же сочли возможным возобновить антитромботическую терапию в объеме, имевшем место до эпизода кровотечения (рис. 29). Очевидно, решение вопроса о возобновлении терапии принималось коллегиально, вместе с гастроэнтерологом, который должен был предоставить информацию об обеспечении контроля за источником кровотечения. У остальных девяти человек исходная антитромботическая терапия не возобновлялась. Принимая во внимание все возможные ограничения, связанные в тч, с малочисленностью групп, следует констатировать факт в два раза меньшей частоты ТО в случае возобновления прежней терапии спустя неделю от момента ЖКК (26,7% против 55,6%).

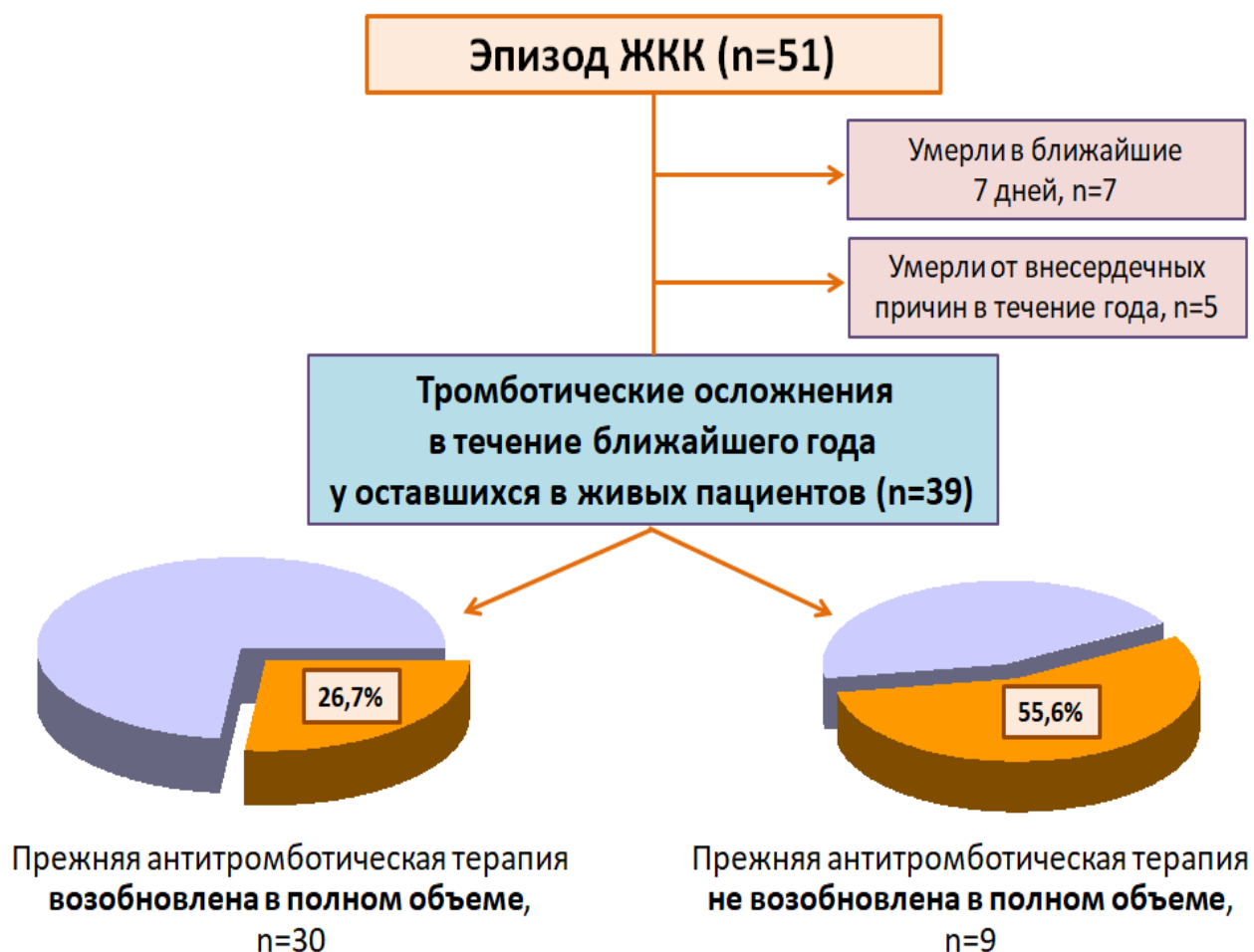


Рисунок 29. - Частота тромбозов в зависимости от возобновления или отказа от прежней антитромботической терапии. Примечание - среди больных, исходно получавших тройную антитромботическую терапию (n=3), критерием возобновления терапии в полном объеме считали комбинацию антиагреганта с антикоагулянтом (n=2).

На следующем этапе мы проанализировали определяющие прогноз негативные исходы (ТО и ЖКК) в зависимости от исходного риска желудочно-кишечных кровотечений, который был рассчитан в соответствии с разработанной нами шкалой РЕГАТА. Для «унификации» начальной антитромботической терапии настоящий анализ был проведен в выборке из 707 больных (рис. 30 А и Б), подвергнутых недавним процедурам ЧКВ и получавшим в связи с этим обязательную комбинацию аспирина с блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов

– клопидогрелом в подавляющем большинстве случаев (длительность такого лечения определялась лечащими врачами и ее медиана составила 12 мес). Высокий риск ЖКК был у 125 (17,7%) больных.

Как и во всем регистре, шкала РЕГАТА продемонстрировала хорошую предсказательную ценность в отношении ЖКК (рис. 30 А) и в подгруппе больных, подвергнутых ЧКВ. Вероятность развития ЖКК у больных, имевших высокий балл по шкале РЕГАТА, увеличивалась в одиннадцать раз (ОШ 11,3; 95% ДИ 4,8-26,9; $p<0,001$).

Шкала, исходно разрабатывавшаяся нами для оценки риска ЖКК, обладала высокой предсказательной ценностью и в отношении риска ТО (рис. 30 Б). Как видно, частота ТО за весь период наблюдения оказалась почти в два с половиной в два раза выше у больных с высоким баллом по шкале РЕГАТА (ОШ = 2,3; 95% ДИ 1,4-3,8; $p<0,001$).

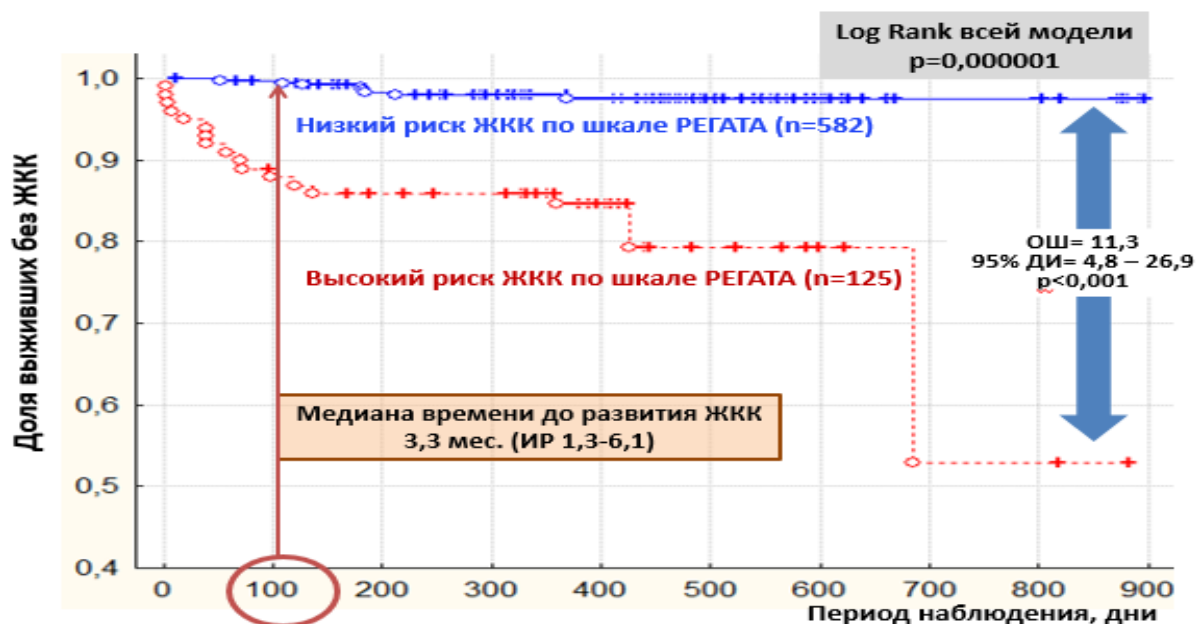
Структура ТО, возникших в период проспективного наблюдения, отражает системный характер атеротромботического процесса и потенциальную возможность обострения заболевания в различных сосудистых бассейнах, в т.ч., не имевших отношение к сосуду, подвергнутому реваскуляризации (табл. 16). Так при медиане наблюдения 1,5 года (ИР 25–75 %: 5,6–26,7) тромботические осложнения у больных после ЧКВ в различных сосудистых бассейнах регистрировались в 13,2% ($n=93$). Среди всех тромботических осложнений доля фатальных составила 18,3 % (13 случаев инфаркта миокарда, 2 случая внезапной смерти от ССЗ, по 1 случаю ТЭЛА и ОНМК). Самым частым нефатальным осложнением был ОКС (35,5 % от всех тромботических осложнений). Почти треть (23,7 %) тромботических осложнений относилась к некоронарным сосудистым бассейнам: ИИ/ТИА – 7,5 %/11,7 %, ТЭЛА и тромбоз периферических артерий – по 2,2 %.

Таблица 16. - Структура тромботических осложнений у пациентов с ИБС, подвергнутых недавним процедурам ЧКВ на фоне ДАТТ, n= 93.

Фатальные осложнения (% от всех ТО)	
Внезапная смерть	2 (2,1%)
Инфаркт миокарда	13 (14,0%)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (1,1%)
Ишемический инсульт	1 (1,1%)
Нефатальные осложнения	
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	16 (17,2%)
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	17 (18,3%)
Нестабильная стенокардия	21 (22,6%)
Ишемический инсульт	7 (7,5%)
Транзиторная ишемическая атака	11 (11,7%)
Тромбоэмболия легочной артерии	2 (2,2%)
Тромбоз периферических артерий	2 (2,2%)

Можно отметить (рис. 30 А и Б), что структура исходов менялась в период проспективного наблюдения. Так, наибольшее число случаев кровотечений приходилось на начало ДАТТ в то время, как расхождение накопительных кривых ТО в группах высокого и низкого риска стало заметным к концу первого года от момента ЧКВ.

А. Большие и клинически значимые ЖКК



Б.Тромботические осложнения

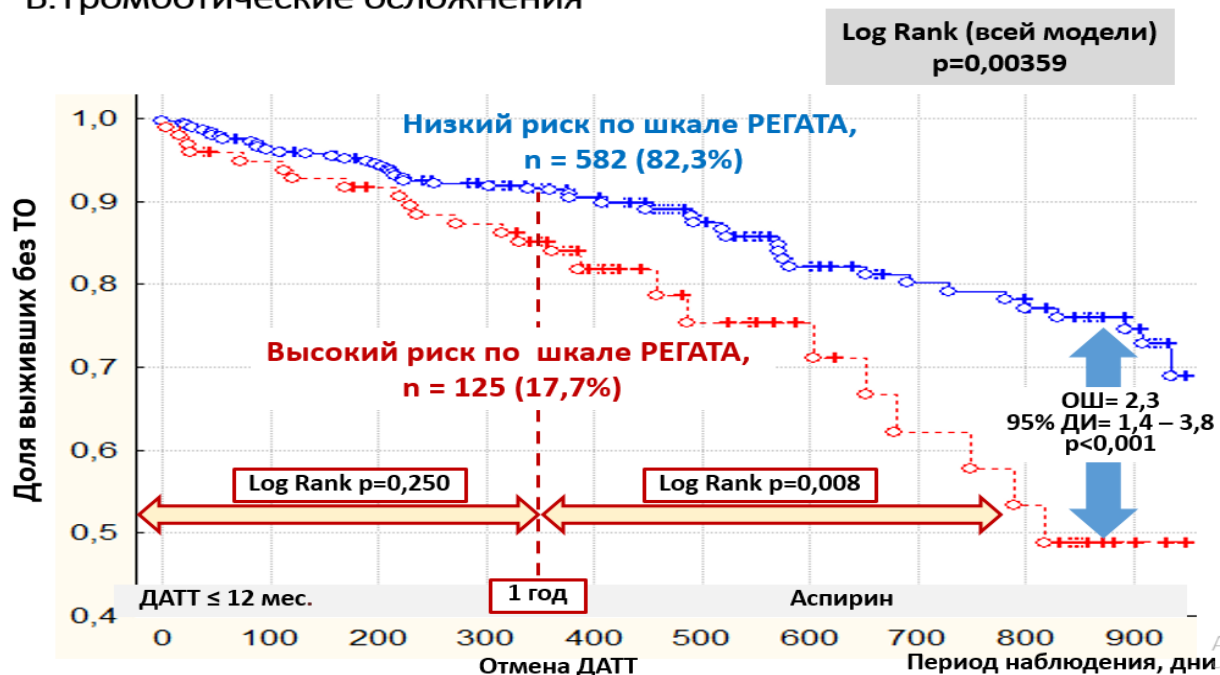
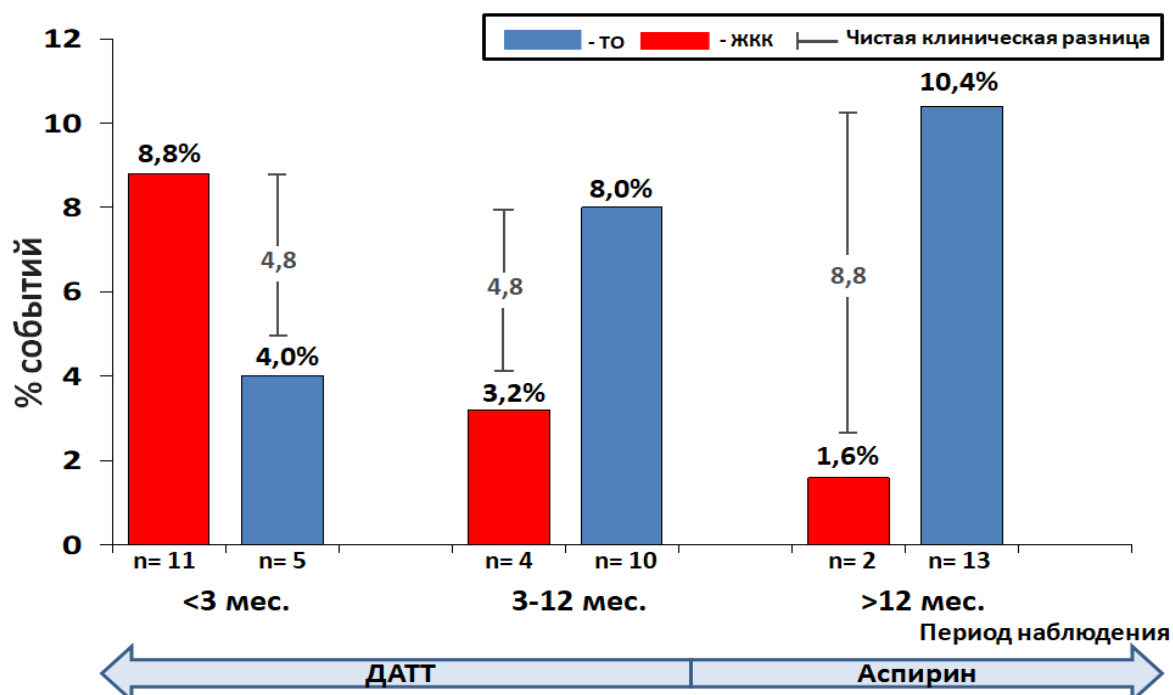


Рисунок 30 (А и Б). - Дожитие без развития ЖКК (А) и тромботических осложнений (Б) в группах высокого и низкого риска по шкале РЕГАТА у пациентов после плановых ЧКВ (кривые Каплана-Мейера).

В этой связи мы сочли правильным провести анализ соотношения риска и пользы, проводимой анти тромботической терапии в различные промежутки времени от момента индексного ЧКВ (рис. 31 А и Б).

А. Подгруппа высокого риска ЖКК (n=125)



Б. Подгруппа низкого риска ЖКК (n=582)

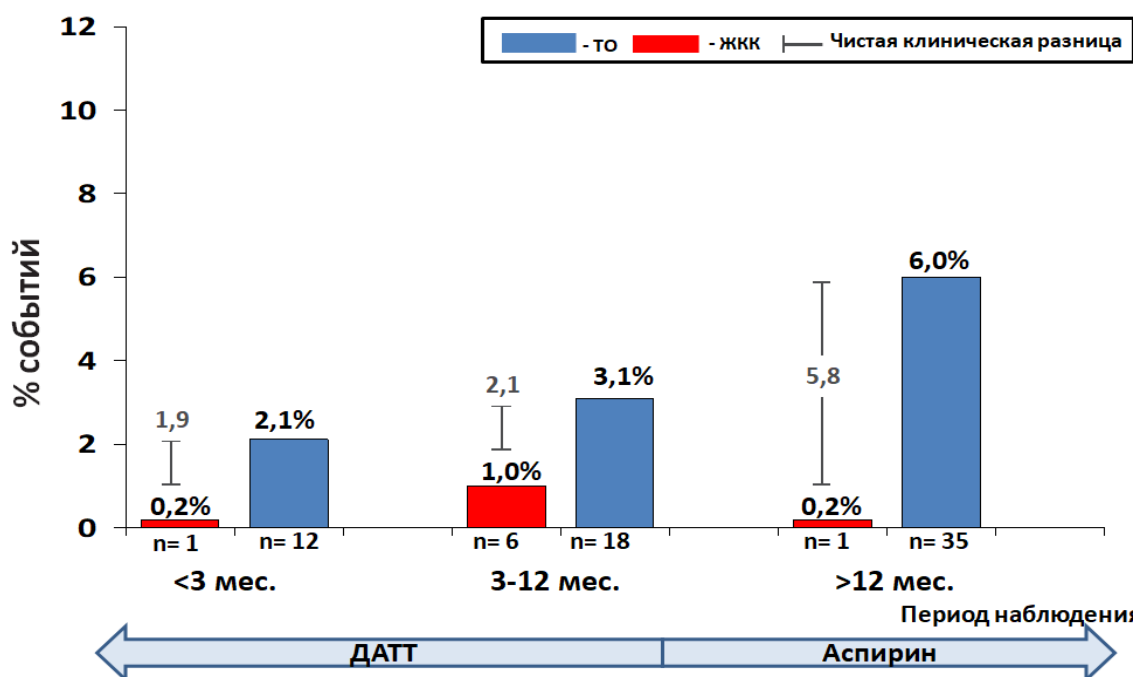


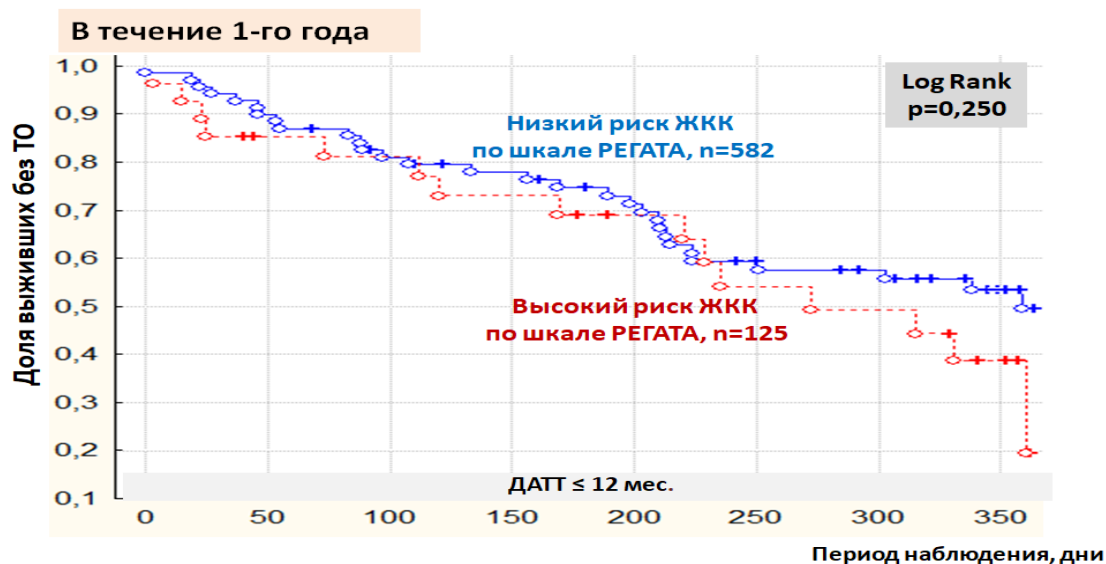
Рисунок 31 (А и Б). - Риск ишемических событий vs риск кровотечений в группах высокого (А) и низкого (Б) риска по шкале РЕГАТА у больных ИБС после плановых ЧКВ.

Первой отрезной точкой были три месяца от начала ДАТТ, соответствовавшие медиане времени до развития ЖКК у всех больных, подвергнутых ЧКВ. В подгруппе высокого риска за этот период времени произошло две трети от всех зарегистрированных ЖКК (рис. 31 А). Можно предполагать, что начало терапии ассоциировалось с проявлением на фоне ДАТТ «скрытых» источников кровопотери, в первую очередь, пептических язв и эрозий, являвшихся основными причинами кровотечений. В первые три месяца различия по частоте ЖКК в подгруппах высокого и низкого риска были самыми сильными - 8,8% против 0,2%, $\chi^2 = 45,9$, $p < 0,001$.

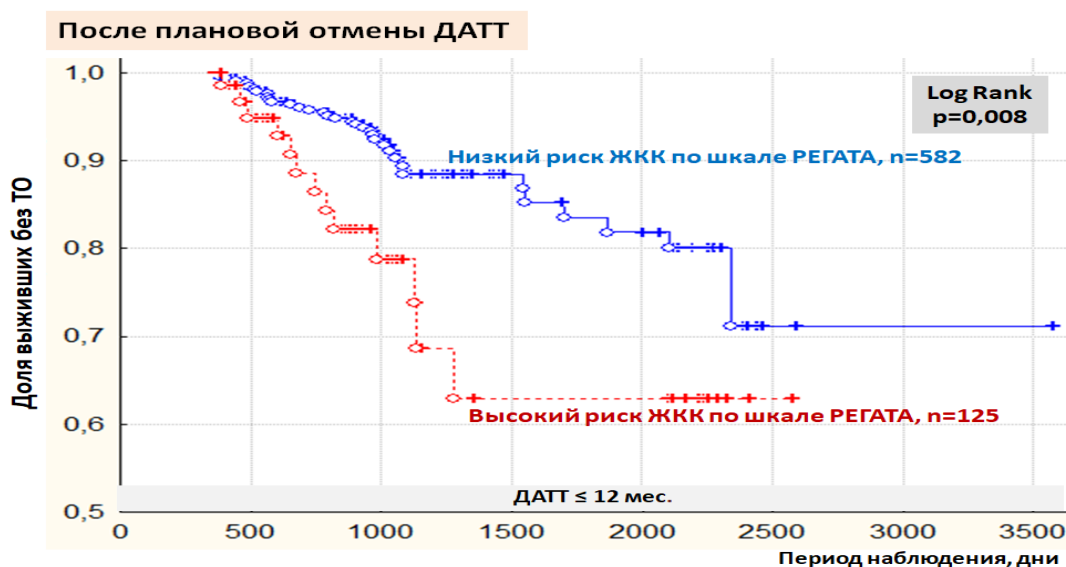
Следующей отрезной точкой были 12 месяцев – срок, по прошествии которого у большинства больных произошла плановая отмена ДАТТ. В период от 3 до 12 месяцев (на фоне продолжающейся ДАТТ) частота новых случаев ЖКК в подгруппе высокого риска существенно уменьшилась, хотя разница с подгруппой низкого риска оставалась статистически достоверной - 3,2% против 1% $\chi^2 = 4,5$, $p = 0,035$.

По прошествии 12 месяцев от момента ЧКВ количество ЖКК было минимальным – 2 случая в группе высокого и 1 случай в группе низкого риска, хотя статистическая разница между группами все же сохранялась - $p = 0,025$.

Следует обратить внимание на относительно высокую по сравнению с ЖКК частоту развития тромботических осложнений. В отличие от кровотечений, наиболее опасным периодом для возникновения которых были ближайшие три месяца от начала ДАТТ, накопительная частота ТО продолжала неуклонно нарастать, не имея явной тенденции к «стабилизации». Соответственно, неуклонно увеличивалась «чистая клиническая разница» между случаями тромбозов и ЖКК, более заметная с течением времени в подгруппе высокого риска.



А)



Б)

Рисунок 32 (А и Б). - Отрезные точки кривых дожития без развития ТО в течение 1-го года (А) и после года до 3500 дней наблюдения (Б) в группах высокого и низкого риска по шкале РЕГАТА у пациентов после плановых ЧКВ.

Анализ кривых Каплана-Майера, учитывающий исходы за разные промежутки времени, показал, что увеличение ТО в подгруппе высокого риска по сравнению с низким произошло после 12 месяцев от момента ЧКВ (рис. 32 А и Б). Эти сроки очевидным образом соответствовали отмене ДАТТ у всех пациентов. Интересно, что в когорте «высокого риска ЖКК» доля лиц с анамнезом язв / ЖКК (в отношении которых по современным правилам можно было бы рассматривать ограничение ДАТТ), не превышала 17%. В остальных случаях речь шла о других

факторах риска, в т.ч., о распространенном атеросклерозе или ХСН ишемического генеза, встречавшихся у каждого четвертого больного.

Принимая во внимание превалирование тромботических осложнений в структуре исходов, можно говорить скорее о потенциальной потребности в длительной многокомпонентной антитромботической терапии, что находится в полном соответствии с действующими рекомендациями в отношении больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением.

Кроме того, по данным многофакторного анализа мы подтвердили, что у больных высокого риска ЖКК высокий риск тромботических осложнений обуславливался теми же факторами риска: сопутствующим распространенным атеросклеротическим поражением (ОШ = 2,1; 95% ДИ 1,05 – 4,21; $p=0,034$), и перенесенным ИМ в анамнезе (ОШ = 2,6; 95% ДИ 1,19 – 5,63, $p=0,016$) - рис. 33.

Анализ ТО в течение всего периода наблюдения	ОШ (95% ДИ)	p
Распространенное атеросклеротическое поражение (аневризма брюшного отдела аорты и/или периферический атеросклероз)	2,10 (1,05-4,21)	0,034
Перенесенный ИМ (> 1 года назад)	2,59 (1,19-5,63)	0,016
Значимость модели в целом: $X^2 = 16,5$, $p=0,011$		

Рисунок 33. - Клинические предикторы тромботических осложнений после плановых ЧКВ, $n=707$ (многофакторная логистическая регрессия).

Таким образом, логично предположить, что при наличии соответствующих показаний продление сроков двойной антитромботической терапии обеспечивало бы защиту от ТО без дальнейшего прироста кровотечений (как это происходило в период от 3 до 12 месяцев ДАТТ).

Резюмируя настоящий раздел, считаем нужным еще раз подчеркнуть, что у большинства больных ИБС (в т.ч., подвергаемых ЧКВ) случаи обострений

атеротромбоза превалируют над ЖКК. Таким образом, сам по себе высокий риск ЖКК у больных ИБС (одновременно отражающий и риск обострений атеротромбоза) не является рутинным основанием для отказа от патогенетически обоснованной антитромботической терапии. Подобное положение может, вероятно, распространяться и на больных, недавно перенесших эпизод кровотечения.

Мы показали, что у больных, получавших ДАТТ, наиболее опасным периодом в отношении развития ЖКК являются первые три месяца от начала лечения, а в последующем вероятность кровотечений существенно уменьшается. Таким образом, можно обсуждать продление многокомпонентной антитромботической терапии свыше стандартного срока после ЧКВ при наличии клинических показаний (напр, распространенном атеросклеротическом поражении) и хорошей переносимости начального периода ДАТТ даже у больных, относящихся к категории высокого риска ЖКК. В свою очередь, обеспечение безопасности на старте ДАТТ у больных высокого риска должно включать поиск скрытых источников кровопотери, которые могут проявиться на фоне усиления антитромботической терапии.

Глава 4. Обсуждение

Кровотечения являются ведущим осложнением, ограничивающим применение антиагрегантных препаратов. Как известно, наиболее частым источником крупных и клинически значимых кровотечений является желудочно-кишечный тракт, в первую очередь – его верхние отделы, включающие пищевод, желудок и начальные отделы тонкого кишечника, дистально ограниченные связкой Трейтца. Кровотечения из этих отделов чаще всего имеют общий патогенетический субстрат в виде пептических эрозий и язв, роль антиагрегантов в развитии которых не вызывает сомнений. Логично, что фокус настоящей диссертационной работы, основанной на регистре длительной антитромбоцитарной терапии у больных стабильной ИБС, был направлен именно на проблему кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Частота крупных и клинически значимых ЖКК оказалась относительно невелика - около 2 случаев на 100 человек в год, и лишь мощность регистра, включившего почти 1000 больных, позволила нам выявить достаточное для дальнейшего статистического анализа число случаев кровотечений. Показатель, характеризующий частоту ЖКК, оказался в целом сопоставим с результатами других регистров, включавших больных, подвергаемых ЧКВ и получающих двойную антиагрегантную терапию. Так, по данным одного из крупных метаанализов [189], объединившего ранние исследования – CAPRIE, MATCH, CURE и др., частота ЖКК колебалась в пределах 1-2%, закономерно увеличиваясь до 4-8% у лиц с сопутствующими факторами риска в виде анамнеза язвенной болезни или предшествующего эпизода ЖКК. Анализ современных данных Датского регистра [4], включавшего свыше 46 000 больных ОКС, дает еще более низкие цифры – около 1% в течение 1 года наблюдения. Таким образом, есть основания утверждать, что в течение последнего десятилетия глобальная ситуация с развитием ЖКК имеет очевидную тенденцию к улучшению. По мнению многих авторов, одна из причин этого – использование ингибиторов протонного насоса,

показания к назначению которых были значительно расширены. Действительно, и в Датском регистре [4], и в нашем регистре «РЕГАТА» доля больных, имевших в медицинской документации предписания о назначении ИПП, существенно увеличилась в течение последних лет.

Обращает внимание четкая хронологическая взаимосвязь между стартом антитромботической терапии и развитием ЖКК, отмеченная в подавляющем большинстве исследований. Считается, что старт, либо интенсификация лечения является своеобразным стресс-тестом, проявляющим скрытые источники кровопотери. Что касается источников ЖКК, то в нашем исследовании они были весьма типичны для больных, получающих антиагрегантные препараты. Важно, что в развитии ЖКК играли роль не только пептические язвы, но и эрозии, наличие которых обычно не принято рассматривать в качестве серьезного неблагоприятного фактора риска. Вопреки ожиданиям, лиц с выявленной онкологией ЖКТ, как источником кровотечения было немного. Создается впечатление, что скрытый рак при кровотечении со слизистых оболочек чаще обнаруживается у лиц, начавших использование антикоагулянтов (например, в исследованиях COMPASS и RE-LY), что отражает иной патогенетический механизм развития данного осложнения. Тебует отдельного комментария факт отсутствия явного источника кровотечения у значительного числа больных в нашем регистре. Диагноз ЖКК в этом случае ставился на основании типичных клинических признаков, указывающих на кровопотерю из верхних отделов ЖКТ, в комбинации со снижением уровня гемоглобина. Подобная ситуация с трудностью диагностики не является экстраординарной. Как подчеркивается в ключевых гастроэнтерологических экспертных документах, источник ЖКК может оказаться невыясненным у каждого четвертого больного, и еще у 16-20% больных при индексной ЭГДС выявляется несколько «конкурирующих» поражений, ответственных за возможное кровотечение.

Таким образом, полученные нами статистические данные о частоте развития и источниках ЖКК полностью соответствуют ключевым исследованиям, посвященным данной проблеме. Несмотря на относительно невысокую частоту

встречаемости, актуальность проблемы ЖКК трудно переоценить, учитывая значительное число больных, имеющих показания к тому или иному варианту антитромбоцитарного лечения, а также высокую смертность, ассоциированную с данным осложнением (последнее было убедительно продемонстрировано как в регистре РЕГАТА, так и в других крупных исследованиях и регистрах).

В связи с вышеизложенным крайне актуальным представляется адекватная оценка риска развития ЖКК, чему и был посвящен один из ключевых фрагментов диссертационного исследования. Кажется странным, но существующий в настоящее время подход к оценке вероятности ЖКК основан исключительно на мнении экспертов, объединивших общепризнанные факторы риска [6] в общую шкалу, не проходившую, однако, какой-либо валидации. Высокий риск ЖКК, определяемый в соответствии с данной шкалой, является формальным показанием для назначения ИПП. Тем не менее, убедительно продемонстрировать целесообразность указанного способа профилактики пока тоже не удалось [190].

Результаты регистров последних лет показали, что «классические факторы» [6] не способны в полном объеме охарактеризовать ожидаемую вероятность ЖКК. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что у больных ИБС вклад в развитие любых кровотечений, в т.ч. – ЖКК, вносят показатели, характеризующие тяжесть атеротромботического процесса. Все изложенное выше определяло необходимость хорошо организованных наблюдательных исследований и регистров, направленных, как на оценку предсказательной ценности «классической шкалы», так и на поиск новых факторов риска ЖКК. В нашей работе был выбран именно такой подход, позволивший интегрировать «старые» и вновь обнаруженные факторы в единую прогностическую модель.

Была изменена стратификация применительно к одному из ключевых факторов риска, каким является возраст. По нашим данным, принятое ранее разделение больных на группы старше и младше 65 лет не является оптимальным: существенное повышение риска ЖКК отмечалось у лиц старшего возраста, что нашло логичное отражение в видоизмененной балльной оценке шкалы РЕГАТА.

Похожее изменение стратификации риска с акцентом на старшие возрастные группы предлагалось в последние годы и другими авторами [4,8].

К сожалению, имелись определенные ограничения, не позволившие полностью валидировать шкалу риска ЖКК, предложенную ЕОК в 2015 году, применительно к больным, составившим регистр РЕГАТА. Наша когорта больных характеризовалась относительно невысокой частотой сопутствующего приема НПВС/ГКС и антикоагулянтов. Кроме того, в регистр не включались лица, имевшие потребность в хроническом приеме кортикостероидных препаратов. Квалифицировано оценить факт злоупотребления алкоголем (исключительно ориентируясь на ответы больного о суточной дозе алкоголя) также было затруднительно. Рутинный скрининг на предмет рефлюксной болезни и инфекции *H. Pylori* не проводился (более подробно этот вопрос обсуждается ниже). Впрочем, отсутствие данных о контаминации *H. Pylori* характерно для большинства регистров (как в РФ, так и за рубежом) и отражает, таким образом, реальную практику обследования больных, получающих антитромботическую терапию [191].

Еще одной проблемой была регистрация симптомов диспепсии. Четких критериев диспепсии нет, что определяет известный субъективизм при подсчете баллов в шкале риска ЖКК ЕОК. Мы в свою очередь обратили внимание на другой, более объективный критерий, связанный с теми или иными симптомами «диспепсии», а именно – с эрозивным поражением ЖКТ. Известно, что такое поражение характерно для инфекции *H. Pylori* [72], что логично объясняет значимость обнаруженного фактора риска в отношении развития ЖКК. Как мы уже упоминали, сам факт наличия такого поражения традиционно игнорировался гастроэнтерологами, тем не менее значительная часть кровотечений как в нашем регистре, так и в других имело источником именно эрозии слизистой [191].

Наличие эрозий может свидетельствовать не только о хеликобактерной инфекции, но и о нарушении репаративных процессов, в т.ч. - вследствие ишемии слизистой ЖКТ. В этой связи логичным представляется подчеркнуть значимость

обнаруженных нами новых факторов риска, характеризующих «бремя» атеротромботического процесса, а именно – поражение периферических артерий и брюшного отдела аорты, а также сердечную недостаточность, развивавшуюся, в большинстве случаев после ИМ (табл. 6). Связь распространенного атеросклеротического поражения с развитием ЖКК была продемонстрирована и другими авторами [9, 79, 87]. По понятным причинам, ни в одной работе не анализировалось состояние артерий, непосредственно кровоснабжающих верхние отделы ЖКТ. Тем не менее, учитывая системный характер атеротромботического процесса, логично предположить ишемию в обсуждаемом сосудистом бассейне как за счет анатомических препятствий кровотоку, так и за счет дистальной эмболии фрагментами поврежденных бляшек и тромбами, источником которых с большой долей вероятности является брюшной отдел аорты.

Таким образом, учет новых факторов риска позволил нам улучшить прогнозирование ЖКК и разработать оригинальную шкалу оценки риска. Чувствительность и специфичность разработанной нами шкалы «РЕГАТА» оказалась достоверно выше, нежели, чем шкалы оценки риска ЕОК.

Еще один подход к прогнозированию ЖКК был связан с использованием оригинальной шкалы PRECISE-DAPT. Как известно, шкала хорошо зарекомендовала себя в отношении оценки риска кровотечений у больных ИБС, получающих ДАТТ. Есть основание говорить о возможной универсальности шкалы, позволяющей использовать ее у других категорий больных, напр., принимающих пероральные антикоагулянты [192]. Во всех исследованиях с данной шкалой учитывались кровотечения любой локализации, ЖКК отдельно не изучались, что и определяло актуальность настоящего фрагмента нашей работы, изучившей предсказательную способность PRECISE-DAPT применительно к крупным и клинически значимым ЖКК. Предсказательная ценность PRECISE-DAPT в нашем регистре оказалась сопоставима с таковой в оригинальном исследовании [193], учитывавшем все случаи крупных и малых кровотечений TIMI, а также крупные кровотечения BARC.

В нашем исследовании отрезное значение PRECISE-DAPT, характеризующее высокий риск ЖКК (16 баллов) оказалось ниже, чем официально принятая оценка высокого риска кровотечений, превышающая 25 баллов [194]. Следует, однако, отметить, что и в оригинальном исследовании различия в отношении кровотечений начали обнаруживаться при очень близких отрезных значениях – 17 баллов, соответствовавших границе первого терциля распределения признака.

Как известно, факторы риска кровотечений и тромбозов тесно связаны между собой. В этом контексте следует отметить важное достоинство шкалы PRECISE-DAPT, учитывающей показатели, характеризующие исключительно геморрагический риск. Речь идет об уровне гемоглобина и предшествующем эпизоде кровотечения любой локализации. Именно эти два фактора имели наилучшую предсказательную ценность и в других исследованиях, например, в исследовании PEGASUS [178]. Очевидно, что снижение уровня гемоглобина могло отражать наличие источника скрытой кровопотери, в т.ч. – в верхних отделах ЖКТ, который, как уже говорили, проявлялся именно в начале лечения. Предшествующий анамнез кровотечений, в свою очередь, неспецифическим образом характеризовал «хрупкость пациента» и склонность повторным геморрагическим эпизодам, совершенно необязательно связанным с исходным местом кровопотери.

Таким образом, шкала PRECISE-DAPT вполне может претендовать на универсальность в т.ч., применительно к ЖКК. К сожалению, на момент планирования регистра и формирования базы данных регистрировались не все показатели, включавшиеся в данную шкалу. Речь идет, в частности, об исходном уровне лейкоцитов и гемоглобина. В этой связи ретроспективный расчет балльной оценки PRECISE-DAPT был выполнен лишь у половины участников, что, безусловно снизило статистическую мощность и не позволило нам сопоставить три изучаемых шкалы в «равных» условиях.

Нами впервые было установлено, что повышенные уровни фактора фон Виллебранда (>105%) и Д-димера (>928 нг/мл), в особенности их одновременное

увеличение, ассоциируются с риском развития ЖКК у пациентов со стабильной ИБС. Интересно, что изолированное повышение Д-димера при нормальных значениях фактора фон Виллебрандта практически не встречается. Мы полагаем, что начальное повреждение эндотелия проявляется повышением только фактора фон Виллебрандта, а при выраженном повреждении с последующим тромбообразованием отмечается повышение уровня Д-димера, что определяет наиболее высокий риск ЖКК. Интересно, что изолированное повышение Д-димера при нормальных значениях фактора фон Виллебрандта практически не встречается.

Связь между повышением уровня Д-димера и развитием кровотечений была выявлена для различных групп пациентов: с венозными тромбозами [121], с ОКС и последующей ЧКВ [125], у больных с фибрилляцией предсердий [122], а также является предиктором геморрагического инсульта [123].

Следует отметить еще один важный факт, что отрезное значение ДД, ассоциирующееся в нашем исследовании с ЖКК, в два раза превышало принятые для него стандартные границы, которые рассматриваются как отрезное значение при оценке вероятности тромбозов (по крайней мере венозных). Эти данные сопоставимы с результатами уже упомянутого нами исследования HORIZONS-AMI [125], где отрезным значением ДД в отношении развития кровотечений у больных с ОКС являлось 710 нг/мл. Вероятно, повышенные значения Д-димера могут быть маркером более глубоких нарушений в системе гемостаза, возможно включающих в себя усиление активности фибринолиза. То, что у пациентов с атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией гиперкоагуляция носит хронический характер, скорее всего, увеличивает вероятность нарушения регуляции процессов гемостаза с увеличением риска кровотечений.

Если говорить о проблеме кровотечений и факторе фон Виллебрандта, то до последнего времени оценивалось только снижение его концентрации и/или нарушение функции у пациентов с болезнью Виллебрандта. В последнее время появились единичные работы, в которых имеются указания на связь высокого

уровня vWF и риска развития геморрагического инсульта [109], однако каких-либо пояснений данному факту авторы не дают.

Патогенез ЖКК при хроническом повышении содержания vWF может иметь несколько объяснений. Мы уже говорили, что уровень vWF характеризует тяжесть повреждения эндотелия, закономерно связанную с последующим развитием геморрагий. Известно также, что высокие концентрации vWF могут подавлять неоангиогенез [112] через ингибирование известного сигнального белка - фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Таким образом, можно обсуждать негативное влияние высокого уровня vWF на неореваскуляризацию тканей (в т.ч., верхних отделов ЖКТ) и, соответственно, потенциальное ухудшение их репарации, реализующееся развитием ЖКК. Прямых доказательств этого нет, однако известно, что подавление фактора роста эндотелия на фоне терапии анти-VEGF препаратами ассоциируется с увеличением частоты геморрагических осложнений у онкольных [113].

Повышенные уровни vWF с Д-димера могут отражать и активацию воспалительных реакций на фоне распространенного атеротромботического процесса. В свою очередь, известно, что системное воспаление играет важную роль в развитии кровотечений у различных категорий больных. В частности, подобная взаимосвязь была продемонстрирована у пациентов, получающих антикоагулянты в связи с фибрилляцией предсердий (ФП) [195].

Таким образом повышение уровня маркеров гиперкоагуляции и дисфункции эндотелия – фактора фон Виллебранда и Д-димера – являются независимым фактором риска развития ЖКК. Полученные нами результаты подтверждают вклад эндотелиального повреждения с последующим нарушением процессов гемостаза в развитие кровотечений у больных с ИБС.

Безопасность антитромботической терапии может быть сохранена лишь при условии «командного подхода к лечению» с участием кардиолога и гастроэнтеролога, что позволяет осуществить активный поиск и коррекцию всех

модифицируемых факторов риска, а также обеспечить правильную «защиту желудка». В этой связи считаем нужным отдельно обсудить фрагмент нашей работы, посвященный эндоскопическому контролю состояния слизистой ЖКТ у больных, перенесших эпизод ЖКК или имевших высокий риск данного осложнения. Подчеркнем, что в соответствии с текущими рекомендациями, большинство больных с высоким риском ЖКК должно подвергаться эндоскопическому скринингу, включающему биопсию слизистой на предмет поиска хеликобактерной инфекции. К сожалению, такой подход далеко не всегда положительно воспринимается как пациентами, так и лечащими врачами, и нам удалось проанализировать эндоскопические и гистологические данные лишь у 44 больных высокого риска.

Интересно, что эндоскопические признаки повреждения слизистой оболочки желудка (чаще всего - крупные / множественные эрозии, реже – пептические язвы), обнаруживались у половины обследованных больных (все получали антиагреганты) [191]. Высокая частота эрозивного поражения верхних отделов ЖКТ, достигающая 40-50%, описана и в других относительно немногочисленных исследованиях эндоскопического скрининга у лиц, лечившихся антиагрегантными препаратами [56]. Указанные изменения слизистой оболочки обычно выявлялись на старте антиагрегантной терапии, часто проходили самостоятельно и не имели каких-либо неблагоприятных последствий. В нашем исследовании, напротив, эрозии и язвы обнаруживались в условиях продолжительного обеспечения «противокислотной защиты», что может свидетельствовать о сохранении потенциального источника кровотечения.

Очевидно, что прием антиагрегантов нельзя рассматривать в качестве единственного провоцирующего фактора для развития эрозивно-язвенного поражения и последующих кровотечений. Логично предполагать сопутствующее нарушение репаративных процессов, обусловленных возможной ишемией слизистой оболочки на фоне распространенного атеротромботического процесса [150]. В этой связи уместно упомянуть осаждавшуюся выше связь клинических

факторов риска, характеризующих «бремя атеротромбоза», с развитием ЖКК [80, 196, 197].

Атрофия, выявляемая при ЭГДС, тоже может служить своеобразным «маркером» нарушения кровоснабжения и, соответственно, плохого восстановительного потенциала слизистой оболочки. Показательно, что в нашей работе атрофические изменения обнаруживались у 60% больных – втрое чаще, чем в эндоскопических исследованиях, включавших разнообразные категории пациентов с очевидно более низкой представленностью ИБС и других заболеваний, имеющих в основе атеротромботическое поражение сосудов [133].

Не стоит забывать и о других важных причинах развития атрофии слизистой, а именно – длительном приеме ИПП и контаминации *H. Pylori* [133]. Несмотря на потенциальные местные и системные побочные эффекты ИПП, отказаться от их назначения не представляется возможным. Выбор наиболее оптимальных с позиций эффективности и безопасности лекарственных форм ИПП и их дозировок может, вероятно, улучшить результаты лечения, однако обсуждение этого вопроса выходит за рамки настоящей работы.

Инфицирование *H. pylori* является признанным фактором риска, поддерживающим хроническое воспаление слизистой верхних отделов ЖКТ, следствием которого является не только атрофия, но и рецидивирующие эрозии и язвы [12, 13, 132, 133]. Высокая распространённость обсуждаемого инфекционного агента в целом характерна для развивающихся стран [132, 134]. Многие отечественные исследователи говорят о такой же ситуации в Российской Федерации [135], что полностью подтверждается нашими данными о присутствии возбудителя практически у всех больных, подвергнутых инвазивному скринингу. Интересно, что дыхательное тестирование оказалось намного менее эффективным в обнаружении *H. pylori*. Данный факт хорошо известен, и ведущие экспертные организации рекомендуют отдавать предпочтение именно первому тесту [12, 13, 132, 133].

Не вызывает сомнений, что большинство больных должно подвергаться активному скринингу *H. pylori* в относительно короткие сроки (оптимально – через

месяц) после эпизода ЖКК. Результаты нашего исследования заставляют с сожалением констатировать очевидный диссонанс между рекомендациями экспертных сообществ и реальной практикой. Так, ЭГДС и биопсии было подвергнуто не более половины больных, а период от эпизода кровотечения до обследования длился около года. Не осуществлялись и контрольные обследования, призванные оценить эффективность эрадикационного лечения. Справедливо при этом отметить, что подобная негативная ситуация отмечалась во многих зарубежных опросниках и регистрах [141, 142]. Проявляя хорошую осведомленность в отношении патогенетической роли *H. pylori* в развитии подавляющего большинства желудочно-кишечных проблем (начиная от хронического гастрита и немотивированной анемии до рака желудка), многие врачи парадоксальным образом отказывались от выполнения сложных и трудоемких лечебно-диагностических мероприятий. В нашем регистре никаких организационных препятствий для гастроэнтерологического скрининга, напротив, не было, а основной проблемой являлась крайне низкая комплаентность больных, отказывавшихся от неприятной и «опасной» с их точки зрения процедуры поверхностной биопсии, которая, как известно, не влечет за собой каких-либо существенных геморрагических рисков и не требует продолжительной отмены антитромботических препаратов [198]. Формальные правила проведения инвазивного скрининга хеликобактерной инфекции предполагают отмену ИПП за 2 недели до исследования [132]. Кроме того, более половины пациентов, перенесшие ЖКК, получали двойную антитромботическую терапию в связи с недавно выполненным ЧКВ. Возможно, именно боязнь надолго отменять ИПП или уменьшать интенсивность антитромботической терапии вскоре после ЖКК и ЧКВ явились причиной отсроченных биопсий в нашем исследовании.

Наконец, обращает на себя внимание очень высокая частота выявления *H. pylori* в подгруппе пациентов с высоким риском ЖКК, не перенесших геморрагические осложнения (87,5%) [191]. Учитывая, что хеликобактерная инфекция является дополнительным фактором риска, целесообразным может быть проведение рутинного скрининга и эрадикационной терапии и у этой категории

пациентов, по крайней мере, в популяциях с высокой распространенностью хеликобактера.

Таким образом, у больных стабильной ИБС, принимающих антитромбоцитарные препараты и имеющих сопутствующие факторы риска ЖКК (анамнез эрозивно-язвенного поражения или перенесенный эпизод кровотечения), эндоскопические признаки повреждения слизистой оболочки сохраняются несмотря на длительную защитную терапию ИПП. Факт сохранения/рецидивирования эрозий и язв обуславливает необходимость длительного приема ИПП несмотря на все потенциально возможные побочные эффекты лекарств [153-156]. В основе указанных изменений может лежать контаминация *H. Pylori*, что указывает на необходимость дополнительного воздействия на данный фактор риска.

Предсуществующая «компрометация» слизистой оболочки логично объясняет связь кровотечений с моментом начала / усиления антитромбоцитарной терапии (прежде всего, речь идет о ДАТТ). В этой связи крайне актуальным является осуществление скрининговых мероприятий, направленных на оценку «местных» факторов риска. По понятным причинам, рутинный эндоскопический (и гистологический - *H.pylori*) скрининг трудно реализуем в отношении всех пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию. В связи с чем разумно обсуждать «сужение» спектра больных, подлежащих таким процедурам. Разработанная нами шкала оценки риска кровотечений позволит более тщательно отбирать пациентов, имеющих показания к активному скринингу, включающему как процедуры ЭГДС, так и неинвазивный поиск возможной скрытой кровопотери (динамика уровня гемоглобина и анализы кала на скрытую кровь).

Как мы уже упоминали, актуальность проблемы ЖКК у больных, получающих антитромботическую терапию, определяется плохим прогнозом, ассоциированным с данным осложнением. Мы обратили внимание на высокую частоту летальных исходов у больных, перенесших ЖКК – как в раннем периоде, так в течение всего проспективного наблюдения. Подобные результаты отмечены в подавляющем большинстве исследований. Так, метаанализ, объединивший опыт

раннего лечения ЖКК в разных странах, дает значения 30-дневной летальности на уровне 5-6% [11]. Упомянутый выше Датский регистр, анализирувавший случаи ЖКК у больных ИБС, получавших ДАТТ, приводит более высокие цифры – 11% в ближайшие 30 дней. Как и в нашем исследовании, частота смертельных исходов у больных, включенных в указанный регистр, продолжала неуклонно нарастать, достигнув 25,4% к концу двенадцати месяцев.

На первый взгляд, неблагоприятный прогноз после ЖКК в первую очередь должен определяться тяжестью кровопотери и высокой частотой рецидивов кровотечения. Последнее десятилетие ознаменовалось улучшением эндоскопической помощи больным с ЖКК. Фокус на раннее выполнение ЭГДС и совершенствование методик эндоскопического гемостаза [13, 133] обеспечивают контроль видимого источника кровотечения у большинства больных. Действительно, в нашем исследовании всего лишь 5% смертей после ЖКК было обусловлено неконтролируемой кровопотерей. Сходные данные приводят и другие авторы [54]. Относительно невысокой в нашем исследовании была частота рецидивов ЖКК (напомним еще раз, что ни один больной не умер непосредственно от рецидива кровотечения), а среди прогноз-определяющих негативных исходов преобладали ишемические события в различных сосудистых бассейнах – как коронарном, так и любом из периферических.

Международные гастроэнтерологические рекомендации, посвященные проблеме ЖКК, анализируют ближайшую вероятность развития смертельных исходов, используя хорошо валидизированные шкалы риска, закономерно учитывающие тяжесть кровопотери и сопутствующие органические нарушения (Glasgow-Blatchford, Rockall). Между тем, результаты большинства регистров, включавших больных кардиологического профиля, указывают на то, что среди умерших преобладают наиболее тяжелые в соматическом отношении больные – пожилые, с большей отягощенностью в отношении сосудистых факторов риска, большей тяжестью ИБС и с вовлечением периферических сосудистых бассейнов. Нами одними из первых был осуществлен поиск независимых клинических предикторов смертельных исходов у больных кардиологического профиля,

перенесших ЖКК. Обнаруженные нами новые предикторы ЖКК, отражающие «бремя атеротромботического поражения», независимо определяли и риск летального исхода в случае развития кровотечения.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют убедительно констатировать тот факт, что у больных ИБС, получающих длительную антитромбоцитарную терапию, развитие ЖКК и исходы после данного осложнения определяются распространённостью атеросклеротического поражения и высоким риском тромботических осложнений в различных сосудистых бассейнах. В этой связи требует отдельного обсуждения подходы к лечению подобных больных высокого риска, нуждающихся, с одной стороны, в длительной терапии, оптимально – включающей второй антитромботический препарат в дополнение к аспирину, а с другой – угрожаемых в отношении ЖКК.

Наблюдательный характер регистра не позволил нам напрямую сопоставить различные режимы антитромботической терапии. Тем не менее, некоторые представленные нами данные представляют очевидный интерес и требуют обсуждения. Так, анализ когорты больных, подвергнутых плановым ЧКВ и получавших в связи с этим исходную терапию двумя антиагрегантами, продемонстрировал достоверное частоты ТО в группе с высоким риском ЖКК, соответствовавшее срокам отмены ДАТТ. Кровотечений в целом было меньше, кроме того, большинство их возникало в начале лечения. Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что «чистая клиническая выгода» у обсуждаемых больных определяется скорее риском тромбозов, нежели, чем кровотечений. Более того, при исходно хорошей переносимости лечения вероятность ЖКК в последующем уменьшается.

Таким образом, можно обсуждать продление ДАТТ после ЧКВ свыше стандартного срока (или, возможно, замену клопидогреля после 6 мес лечения на другой антитромботический препарат – ривароксабан, назначаемый в сосудистой дозе) при наличии соответствующих оснований (напр, распространенном атеротромботическом поражении) и отсутствии кровотечений в первые месяцы терапии даже у больных, формально относящихся к высокому риску ЖКК.

Данные, полученные в крупных исследованиях, включавших «стабильных» больных ИБС с множественными факторами риска [38, 178, 199], также свидетельствуют о том, что у большинства больных вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в значительно превосходит вероятность кровотечений. При этом увеличение геморрагического риска, как и в нашем случае, ассоциируется со стартом терапии [38], а протективный эффект в отношении ТО сохраняется в течение всего периода наблюдения. Из всего изложенного следует важный практический вывод о том, что риск кровотечений сам по себе не является основанием для рутинного отказа от антитромботической терапии, назначаемой в связи с высокой вероятностью ишемических событий.

Данное положение может распространяться и на наиболее уязвимую категорию больных – недавно перенесших ЖКК. Заметим, что специально организованных исследований, посвященных антитромботической терапии у больных с недавним ЖКК не было. Поэтому приходится ориентироваться на мнения экспертов ведущих кардиологических (ЕОК) [6] и гастроэнтерологических (ESGE) ассоциаций [12, 13], основанные исключительно на здравом смысле и результатах относительно небольших наблюдательных когортных исследований. Есть основания считать, что антитромботическое лечение (по крайней мере, один антиагрегант) предпочтительно сохранить при условии адекватного эндоскопического гемостаза [10]. Наше исследование также продемонстрировало пользу данного подхода. Принимая во внимание все возможные ограничения, связанные с малочисленностью групп, отсутствием данных о факторах, повлиявших на выбор антитромботических препаратов лечащими врачами и т. д., следует констатировать факт меньшей частоты ТО в случае возобновления прежней антитромбоцитарной терапии спустя неделю от момента ЖКК. Примерно такие же сроки возобновления прежнего лечения определены экспертами ЕОК и ESGE.

Заключение

Наше исследование, основанное на данных реальной клинической практики, продемонстрировало важность проблемы ЖКК у больных стабильной ИБС, получающих длительную антиагрегантную терапию. Частота развития ЖКК ($\text{BARC} \geq 2$) у таких больных составила почти 2 случая на 100 человек в год, а наиболее частыми источниками были пептические эрозии или язвы слизистой оболочки желудка. В ходе нашего исследования были обнаружены новые предикторы ЖКК, позволившие оптимизировать клиническую шкалу оценки вероятности развития данного осложнения.

Было показано, что возникновение ЖКК и последующий неблагоприятный прогноз определяется совокупностью факторов, отражающих «бремя атеротромботического процесса». Таким образом, очевидно, что больные с высоким риском ЖКК, одновременно имеют и высокий риск атеротромботических осложнений, определяющий потребность в активной анти тромботической терапии.

Анализ результатов проспективного наблюдения за больными с высоким риском ЖКК, подвергаемых ЧКВ, показал, что в структуре неблагоприятных исходов тромботические осложнения, в целом, превалируют над кровотечениями, а наибольший прирост случаев ТО совпадает с плановым завершением двойной анти тромбоцитарной терапии. Таким образом, при хорошей начальной переносимости лечения и наличии соответствующих показаний (в частности – распространенного атеросклеротического поражения), терапия вторым анти тромботическим препаратом в дополнение к аспирину вполне может быть продолжена по завершении обязательного периода ДАТТ.

Следует иметь в виду, что для таких больных наиболее опасным периодом для развития ЖКК являются ближайшие три месяца от начала ДАТТ. Данный факт заставляет предполагать исходную компрометацию слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, реализующуюся кровотечением после усиления терапии. Эндоскопический фрагмент нашего исследования показал, что эрозивно-язвенное

поражение слизистой и сопутствующая контаминация *H. Pylori* присутствуют у большинства больных высокого риска несмотря на длительную профилактическую терапию ИПП. Таким образом, мероприятия по профилактике ЖКК у больных высокого риска должны предусматривать дополнительную оценку состояния слизистой ЖКТ и коррекцию всех модифицируемых факторов (прежде всего, речь идет об инфекции *H. Pylori*).

Выводы

1. У больных ИБС, получающих различные варианты длительной антитромбоцитарной терапии, частота ЖКК составила 1,9 случаев на 100 пациентов/год. Наиболее частые источники кровотечений – пептические эрозии и язвы слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. У больных, подвергнутых плановым чрескожным коронарным вмешательствам, большинство ЖКК развилось в начале двойной антитромбоцитарной терапии (медиана времени до кровотечения 3,3 [интерквартильный размах 1,3-6,1] мес).
2. Клиническими предикторами ЖКК являются: возраст старше 70 лет, распространенное атеросклеротическое поражение, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, анамнез эрозий или язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта, анамнез ЖКК, хронический прием нестероидных противовоспалительных препаратов/глюкокортикостероидов или антикоагулянтов. Созданная на основе указанных факторов риска клиническая шкала «РЕГАТА» предсказывает развитие ЖКК с чувствительностью 80,4% и специфичностью 84,5%. У обследованных больных ИБС, получающих длительную антитромбоцитарную терапию шкала «РЕГАТА» имеет преимущество перед шкалой европейского общества кардиологов.
3. Коагуляционными предикторами ЖКК у обследованных больных стабильной ИБС, являются высокие уровни Д-димера >928 нг/мл (ОШ = 3,4; 95% ДИ 1,1-10,7; $p<0,033$) и фактора фон Виллебранда $>105\%$ (ОШ = 8,9; 95% ДИ 1,1-73,7, $p=0,042$).
4. Больные ИБС с высоким риском ЖКК, получающие антитромбоцитарную терапию совместно с ингибиторами протонной помпы, характеризуются высокой частотой атрофических изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (65,0%), сохраняющимися эрозиями

(50,0%) и язвами (15,0%), а также значительной (95,0%) контаминацией *H. Pylori*.

5. У больных ИБС, перенесших эпизод ЖКК, в структуре фатальных и нефатальных исходов превалируют тромботические осложнения (13 случаев на 100 пац/лет). Частота фатальных и нефатальных рецидивов ЖКК составляет 5,5 случаев на 100 пац/лет, частота смерти от любых причин - 14 случаев на 100 пац/лет. Независимыми предикторами смерти являются наличие распространенного атеросклеротического поражения, а также СНнФВ после перенесенного инфаркта миокарда.
6. Наличие критериев высокого риска ЖКК у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию после плановых чрескожных коронарных вмешательств, одновременно указывает на высокий риск тромботических осложнений (ОШ = 2,3; 95% ДИ 1,4-3,8; $p < 0,001$). Увеличение риска тромбозов происходит после планового завершения двойной антитромбоцитарной терапии.

Практические рекомендации

- Для оценки риска ЖКК у больных ИБС, получающих различные варианты антиагрегантной терапии, рекомендуется шкала «РЕГАТА», представленная следующими клиническими показателями: возраст 70-79 лет (1 балл) / ≥ 80 лет (3 балла), распространенное атеросклеротическое поражение (2 балла), хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (2 балла), анамнез эрозий (3 балла) или язвы (3 балла) верхних отделов желудочно-кишечного тракта, анамнез ЖКК (3 балла), хронический прием нестероидных противовоспалительных препаратов/глюкокортикостероидов (3 балла) и антикоагулянтов (4 балла). Сумма баллов ≥ 4 указывает на высокий риск ЖКК.
- У больных, подвергаемых чрескожным коронарным вмешательствам и имеющих высокий риск ЖКК, наиболее опасным периодом для развития

кровотечений следует считать ближайшие три месяца от начала двойной антитромбоцитарной терапии. Таким больным помимо профилактической терапии ингибиторами протонной помпы необходим предварительный эндоскопический скрининг, включающий дополнительную диагностику и, в случае необходимости, эрадикацию инфекции *H. Pylori*.

- У больных, подвергаемых чрескожным коронарным вмешательствам и имеющих высокий риск ЖКК, определяемый распространенным атеросклеротическим поражением, следует стремиться к сохранению длительной двойной антитромбоцитарной терапии. Польза от такого подхода может быть получена при условии эндоскопического контроля, устранения модифицируемых факторов риска и хорошей начальной переносимости двойной антитромбоцитарной терапии.

Список литературы

1. Halvorsen, S. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis / S. Halvorsen, R.F. Storey, B. Rocca [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 19. – P. 1455–1462.
2. Collins, R. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Antithrombotic Trialists' Collaboration / R. Collins, R. Peto, C. Hennekens [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – № 9678. – P. 1849–1860.
3. Lanas, A. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations / A. Lanas, L.A. García-Rodríguez, M.T. Arroyo [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – № 12. – P. 1731–8.
4. Sehested, T.S.G. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction / T.S.G. Sehested, N. Carlson, P.W. Hansen [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 24. – P. 1963–70.
5. Khana M.Y. Reduction in postpercutaneous coronary intervention angina in addition to gastrointestinal events in patients on combined proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis / M.Y. Khana, J.S. Waqas, A. Chikezie [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 30. – № 8. – P. 847–853.
6. Roffi, M. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) /

- M. Roffi, C. Patrono, J-P. Collet [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – № 3. – P. 267–315.
7. Crooks, C.J. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Gastroenterology / C.J. Crooks, J. West, T.R. Card // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144. – № 7. – P. 1384–93.
 8. Jensen, B. Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy / B. Jensen, J.M. Hansen, K.S. Larsen [et al.] // European journal of gastroenterology and hepatology. – 2017. – Vol. 29. – № 10. – P. 1118–1125.
 9. Jolobe, O.M.P. The Association of Peptic Ulcer Disease and Abdominal Aortic Aneurysm / O.M.P. Jolobe // American Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 132. – № 9. – P. e724.
 10. Sung, J.J. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial / J.J. Sung, J.Y. Lau, J.Y. Ching [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 152. – № 1. – P. 1–9.
 11. Jairath, V. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies / V. Jairath, M. Martel, R.F. Logan [et al.] // Canadian Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 26. – № 8. – P. 537 – 543.
 12. Barkun, A.N. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group / A.N. Barkun, M. Almadi; E.J. Kuipers [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2019. – Vol. 171. – № 11. – P. 805–822.
 13. Gralnek, I.M. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / I.M. Gralnek, J.-M. Dumonceau, E.J. Kuipers [et al.] // Endoscopy. – 2015. – Vol. 47. – № 10. – P. 1–46.
 14. Чазова, И. Е. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией /

- Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т. 54. – № 10. – С. 4–12.
15. Малков, П. В. Российский статистический ежегодник 2014 статистический сборник. / П.В. Малков, Э.Ф. Баранов, Т.С. Безбородова. – М.: Росстат, 2014. – С. 216-21.
 16. Суринов, А.Е. Российский статистический ежегодник 2019: статистический сборник. / А.Е. Суринов, Э.Ф. Баранов, Н.С. Бугакова. – М.: Росстат, 2019. – 226-227 с.
 17. Карпов, Ю.А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Стратегия и тактика лечения: клинические рекомендации / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательство: Медицинское информационное агентство, 2012. – 271 с.
 18. Шляхто, Е.В. Кардиология: национальное руководство/ Е.В.Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.
 19. Hueb, W. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease / W Hueb, N Lopes, B.J. Gersh [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – № 10. – P. 949–957.
 20. Pfisterer, M. Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial / M Pfisterer, P Buser, S Osswald [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – № 9. – P. 1117–23.
 21. Sorbets, E. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome: worldwide insights from the international CLARIFY registry / E. Sorbets, K.M. Fox, Y. Elbez [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – № 3. – P. 347–356.
 22. Boden, W.E. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease / W.E. Boden, R.A. O'Rourke, K.K. Teo [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356. – № 15. – P. 1503–16.

23. Wasilewski, J. Who is eligible for randomized trials? A comparison between the exclusion criteria defined by the ISCHEMIA trial and 3102 real-world patients with stable coronary artery disease undergoing stent implantation in a single cardiology center / J. Wasilewski, L. Poloński, A. Lekston [et al.] // *Trials*. – 2015. – № 16. – P. 411.
24. Schulz-Schüpke, S. ISAR-SAFE: a randomized, double blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting / S. Schulz-Schüpke, S. R.A. Byrne, J.M. Ten Berg [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – № 20. – P. 1252–1263.
25. Ndrepepa, G. Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention / G. Ndrepepa, E. Guerra, S. Schulz [et al.] // *The Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2015. – Vol. 39. – № 1. – P. 35–42.
26. Ohman, E.M. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design / E.M. Ohman, D.L. Bhatt, P.G. Steg [et al.] // *The American Heart Journal*. – 2006. – Vol. 151. – № 4. – P. 786.e1–10.
27. Mehran, R. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium / R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – № 23. – P. 2763–47.
28. Ducrocq, G. REACH Investigators. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis / G. Ducrocq, J.S. Wallace, G. Baron [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – № 10. – P. 1257–65.
29. Lemesle, G. Clopidogrel Use as Single Antiplatelet Therapy in Outpatients with Stable Coronary Artery Disease: Prevalence, Correlates and Association with Prognosis (from the CORONOR Study) / G. Lemesle, G. Schurtz, T. Meurice [et al.] // *Cardiology*. – 2016. – Vol. 134. – № 1. – P. 11–8.

30. Palmerini, T. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients / T. Palmerini, D. Della Riva, U. Benedetto [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 14. – P. 1034–1043.
31. Ndrepepa, G. Procedure-related bleeding in elective percutaneous coronary interventions / G. Ndrepepa, T. Stephan, K.A. Fiedler [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2015. – Vol. 45. – № 3. – P. 263 – 273.
32. Aronow, H.D. CREDO investigators. Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial / H.D. Aronow, S.R. Steinhubl, D.M. Brennan [et al.] // *The American Heart Journal*. – 2009. – Vol. 157. – № 2. – P. 369–74.
33. Ben-Dor, I. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents / I. Ben-Dor, R. Torguson, M. Scheinowitz [et al.] // *The American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 159. – № 5. – P. 871 – 875.
34. Nagata, N. Acute severe gastrointestinal tract bleeding is associated with an increased risk of thromboembolism and death / N. Nagata, T. Sakurai, T. Shimbo [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 15. – № 12. – P. 1882–1889.
35. Laursen, S.B. The excess long-term mortality in peptic ulcer bleeding is explained by nonspecific comorbidity / S.B. Laursen, J.M. Hansen, J. Hallas [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 50. – № 2. – P. 145–152.
36. Bogana, S.V. Bleeding outcomes after non-emergency percutaneous coronary intervention in the very elderly / S.V. Bogana, D.T. Wong, H. Rashid [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2017. – Vol. 14. – № 10. – P. 624–631.
37. Koskinas, K.C. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions / K.C. Koskinas, L. Räber, T. Zanchin [et al.] // *Circulation Cardiovascular Interventions*. – 2015. – Vol. 8. – № 5. – P. e002053.

38. Eikelboom, J.W. (COMPASS) Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease / J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377. – № 14. – P. 1319–30.
39. Agewall, S. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy / S. Agewall, M. Cattaneo, J.P. Collet [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – № 23. – P. 1708–13, 1713a-1713b.
40. Lanas, A. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding / A. Lanas, J.M. Dumonceau, R.H. Hunt [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 18020.
41. Wuerth, B.A. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis / B.A. Wuerth, D.C. Rockey // Digestive Diseases and Sciences. – 2018. – Vol. 63. – № 5. – P. 1286–1293.
42. Van Leerdam, M. E. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000 / M.E. Van Leerdam, E.M. Vreeburg, E.A. Rauws [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2003. – Vol. 98. – № 7. – P. 1494–1499.
43. Lanas, A. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use / A. Lanas, M.A. Perez-Aisa, F. Feu [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 100. – № 8. – P. 1685–1693.
44. Ahsberg, K. Hospitalisation of and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: a nationwide time-trend analysis / K. Ahsberg, W. Ye, Y. Lu [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2011. – Vol. 33. – № 5. – P. 578–584.
45. Cavallaro, L. G. Time trends and outcome of gastrointestinal bleeding in the Veneto region: a retrospective population based study from 2001 to 2010. / L.G. Cavallaro, F. Monica, B. Germanà [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2014. – Vol. 46. – № 4. – P. 313–317.

46. Hallas, J. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study / J. Hallas, M. Dall, A. Andries [et al.] // *British Medical Journal*. – 2006. – Vol. 333. – № 7571. – P. 726.
47. Lanas, A. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants / A. Lanas, L.A. García-Rodríguez, M.T. Arroyo [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 102. – № 3. – P. 507–15.
48. Zhu, P. Predictors and consequences of postdischarge gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention / P. Zhu, X. Tang, J. Xu [et al.] // *Cardiovascular Therapy*. – 2018. – Vol. 36. – № 5. – P. e12440.
49. Wiviott, S.D. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / S.D. Wiviott, E. Braunwald, C.H. McCabe [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357. – № 20. – P. 2001–2015.
50. Becker, R.C. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial / R.C. Becker, J.P. Bassand, A. Budaj [et al.] // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – № 23. – P. 2933–2944.
51. Miller, C.S. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C.S. Miller, S.M. Grandi, A. Shimony [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 110. – № 3. – P. 453–460.
52. Huang, K.W. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel / K.W. Huang, J.C. Luo, H.B. Leu [et al.] // *Journal of the Chinese Medical Association*. – 2013. – Vol. 76. – № 1. – P. 9–14.
53. Комаров, А.Л. Баланс пользы и риска при назначении антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца. Как относиться к проблеме желудочно-кишечных кровотечений? / А.Л. Комаров, О.О.

- Шахматова, В.В. Коробкова // Кардиология. – 2020. – Vol. 60. – № 7. – P. 115–124.
54. Sung, J.J. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases / J.J. Sung, K.K. Tsoi, T.K. Ma [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 105. – № 1. – P. 84–89.
55. Abraham, N.S. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients / N.S. Abraham, C. Hartman, P. Richardson [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – № 17. – P. 1869–1877.
56. Mahady, S.E. Major GI bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial / S.E. Mahady, K.L. Margolis, A. Chan [et al.] // Gut. – 2021. – Vol. 70. – № 4. – P. 717–724.
57. Girardin, M. Use of Glasgow-Blatchford bleeding score reduces hospital stay duration and costs for patients with low-risk upper GI bleeding. / M. Girardin, D. Bertolini, S. Ditisheim [et al.] // Endoscopy International Open. – 2014. – Vol. 2. – № 2. – P. E74–E79.
58. Shima Y. Impact of ischemic risk factors on long-term outcomes in patients with and without high bleeding risk / Shima Y, Miura K, Shimada T [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2021. – Vol. 326. – P. 12–18.
59. Bhatt, D.L. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D.L. Bhatt, P.G. Steg, E.M. Ohman [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – № 2. – P. 180–189.
60. Simonsson, M. Association of Ischemic and Bleeding Events With Mortality Among Patients in Sweden With Recent Acute Myocardial Infarction Receiving Antithrombotic Therapy / M. Simonsson, J. Alfredsson, K. Szummer [et al.] // JAMA. – 2022. – Vol. 5. – № 8. – P. e2220030.
61. Neumann, F-J. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization / F-J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40. – № 2. – P. 87–165.

62. Lip, GYH. 2018 joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the EHRA, European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, EAPCI and ACCA endorsed by HRS, APhRS, LAHRS, CASSA / GYH. Lip, J-P. Collet, M. Haude [et al.] // *Europace*. – 2019. – Vol. 21. – № 2. – P. 192–193.
63. Ducrocq, G. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and longterm mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial / G. Ducrocq, P.J. Schulte, R.C. Becker [et al.] // *EuroIntervention*. – 2015. – Vol. 11. – № 7. – P. 737–745.
64. Sorrentino, S. Dual Antiplatelet Therapy Cessation and Adverse Events After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients at High Risk for herothrombosis (from the PARIS Registry) / S. Sorrentino, G. Giustino, U. Baber [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 122. – № 10. – P. 1638–1646.
65. Sostres, C. Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users / C. Sostres, B. Marcén, V. Laredo [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2019. – Vol. 50. – № 8. – P. 919–929.
66. Pollack C.V. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. / C.V. Pollack, P.A. Reilly, J. van Ryn [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377. – № 5. – P. 431–441.
67. Connolly, S.J. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors / S.J. Connolly, M. Crowther, J.W. Eikelboom [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380. – № 14. – P. 1326–1335.
68. Krill, T. Patients with cirrhosis who have coronary artery disease treated with cardiac stents have high rates of gastrointestinal bleeding, but no increased mortality / T. Krill, G. Brown, R.A. Weideman [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2017. – Vol. 46. – № 2. – P. 183–192.

69. Abraham, N.S. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use / N.S. Abraham, M.A. Hlatky, E.M. Antman [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 56. – № 24. – P. 2051–2066.
70. Généreux, P. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention / P. Généreux, G. Giustino, B. Witzenbichler // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 66. – № 9. – P. 1036–45.
71. Marlicz, W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine / W. Marlicz, I. Loniewski, D.S. Grimes [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2014. – Vol. 89. – № 12. – P. 1699–1709.
72. Crowe, S.E. Helicobacter pylori Infection / S.E. Crowe // The New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 380. – № 12. – P. 1158–1165.
73. Dormandy, J. Fate of the patient with chronic leg ischemia / J. Dormandy, H. Mahir, G. Ascady [et al.] // The Journal of cardiovascular surgery. – 1989. – Vol. 30. – № 1. – P. 50–57.
74. Criqui, M.N. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial occlusive disease / M.N. Criqui, R.D. Langer, A. Fronek // The New England Journal of Medicine. – 1992. – Vol. 326. – № 6. – P. 381–386.
75. Komarov, A. D-dimer and Platelet Aggregability Are Related to Thrombotic Events in Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease / A. Komarov, E. Panchenko, A. Dobrovolsky [et al.] // European Heart Journal. – 2002. – Vol. 23. – № 16. – P. 1309–1316.
76. Комаров, А.Л. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования

- AGATHA / А.Л. Комаров, Е.П. Панченко // Кардиология. – 2004. – Vol. 44. – № 11. – P. 39–44.
77. Smith, G.D. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality: The Whitehall Study / G.D. Smith, M.J., Shipley, G. Rose // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – № 6. – P. 1925–31.
78. Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – P. 407–477.
79. Bouhoutsos, J. Arteriosclerosis, amputation and peptic ulcer / J. Bouhoutsos, A.P. Barabas, P. Martin // Postgraduate Medical Journal. – 1972. – Vol. 48. – № 565. – P. 671–72.
80. Комаров, А.Л. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1 / А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, В.В. Коробкова [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Vol. 26. – № 6. – P. 51–60.
81. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – № 38. – P. 2949–3003.
82. Aboyans, V. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans, J-B. Ricco, M-L. Bartelink [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – № 9. – P. 763–816.
83. Gerhard-Herman, M.D. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease / M.D. Gerhard-Herman, H. L. Gornik, C. Barrett [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 69. – № 11. – P. 71–126.

84. Панченко, Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) / Е.П. Панченко // Кардиология. – 2009. – Vol. 49. – № 10. – P. 9–15.
85. Gresele, P. START Antiplatelet Registry Group. Peripheral arterial disease has a strong impact on cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndromes: from the START Antiplatelet registry / P. Gresele, G. Guglielmini, M. Del Pinto [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2021. – Vol. 327. – P. 176–182.
86. Jones, A.W. The association between aneurysm of the abdominal aorta and peptic ulceration. / A.W. Jones, R.S. Kirk, K. Bloor // Gut. – 1970. – Vol. 11. – № 8. – P. 679–684.
87. Cheng, S.W. Peptic ulcers and abdominal aortic aneurysms / S.W. Cheng, M. Fok, J. Wong // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 1992. – Vol. 7. – № 3. – P. 302–304.
88. Pabst, T.S. Gastrointestinal bleeding after aortic surgery / T.S. Pabst, V.M. Bernhard, K.E. McIntyre [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 1998. – Vol. 8. – № 3. – P. 280–285.
89. Konno, H. Prevention of gastric ulcer or acute gastric mucosal lesions accompanying bleeding after abdominal aortic aneurysm surgery / H. Konno, H. Kaneko, Y. Maruo [et al.] // World Journal of Surgery. – 1994. – Vol. 18. – № 6. – P. 944–947.
90. Konno, H. Bleeding peptic ulcer after abdominal aortic aneurysm surgery / H. Konno, S. Sakaguchi, T. Hachiya // Archives of surgery. – 1991. – Vol. 126. – № 7. – P. 894–897.
91. Elkeles, A. Gastric ulcer in the aged and calcified atherosclerosis / A. Elkeles // American Journal of Roentgenology. – 1964. – Vol. 91. – P. 744–750.
92. Clemens, A. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? / A. Clemens, A.

- Strack, H. Noack [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2014. – Vol. 46. – № 8. – P. 672–678.
93. Konstantinides, S.V. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / S.V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 4. – P. 543–603.
94. Mauri, L. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents / L. Mauri, D.J. Kereiakes, R.W. Yeh [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371. – № 23. – P. 2155–66.
95. Secemsky, E.A. Mortality Following Cardiovascular and Bleeding Events Occurring Beyond 1 Year After Coronary Stenting A Secondary Analysis of the Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study / E.A. Secemsky, R.W. Yeh, D.J. Kereiakes [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 2. – № 5. – P. 478–487.
96. Eikelboom J.W. Major Bleeding in Patients With Coronary or Peripheral Artery Disease Treated With Rivaroxaban Plus Aspirin / J.W. Eikelboom, J.J. Bosch, S.J. Connolly [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. – № 12. – P. 1519–28.
97. Eikelboom, J.W. Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients with Atherosclerosis / J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – № 18. – P. 1451–1459.
98. Vischer, U.M. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease / U.M. Vischer // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – Vol. 4. – № 6. – P. 1186–1193.
99. Mackow, E.R. Endothelial cell dysfunction in viral hemorrhage and edema / E.R. Mackow, E.E. Gorbunova, I.N. Gavrilovskaya // *Frontiers in Microbiology*. – 2015. – Vol. 4. – P. 733.

100. Сергеевко, И.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: монография / И.В. Сергеевко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук – М.: ПатиСС, 2020. – 302 с.
101. Lenting, P.J. Von Willebrand factor: the old, the new and the unknown / P.J. Lenting, C. Casari, O.D. Christophe [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2012. – Vol. 10. – № 12. – P. 2428–2437.
102. Horvath, B. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases / B. Horvath, D. Hegedus, L. Szapary [et al.] // Experimental and Clinical Cardiology. – 2004. – Vol. 9. – № 1. – P. 31–4.
103. Панченко, Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии: механизмы развития и возможности терапии. / Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский – М.: Спорт и культура, 1999. – 464 с.
104. Bonetti, P.O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A. Lerman // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2003. – Vol. 23. – № 2. – P. 168–175.
105. Fan, M. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / M. Fan, X. Wang, X. Peng [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 72.
106. Minick, C.R. Role of immunologic arterial injury in atherogenesis / C.R. Minick, D.R. Alonso, L. Rankin // Thrombosis and Haemostasis. – 1978. – Vol. 39. – № 2. – P. 304–311.
107. Шахматова, О.О. Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора Виллебрандта с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1) / О.О. Шахматова, А.Л. Комаров, В.В. Коробкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 67–76.

108. Kleinschnitz, C. Deficiency of von Willebrand factor protects mice from ischemic stroke / C. Kleinschnitz, S.F. De Meyer, T. Schwarz // *Blood*. – 2021. – Vol. 113. – № 15. – P. 3600–3603.
109. Гусев, Е.И. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и фактора фон Виллебранда в остром и отдаленном периодах геморрагического инсульта полушарной локализации / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, И.А. Кольцов [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. – Т. 119. – № 8. вып. 2. – С. 46–52.
110. Hamanaka, Y. Persistent Systemic Inflammation Is Associated With Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients / Y. Hamanaka, Y. Sotomi, A. Hirata [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 84. – № 3. – P. 411–418.
111. Randi, A.M. Endothelial dysfunction in von Willebrand disease: angiogenesis and angiodysplasia / A.M. Randi // *Thrombosis Research*. – 2016. – Vol. 141. (Suppl 2) – P. 55-8.
112. Starke, R.D. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis / R.D. Starke, F. Ferraro, K.E. Paschalaki [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117. – № 3. – P. 1071–1080.
113. Xiao, B. Risk of bleeding associated with antiangiogenic monoclonal antibodies bevacizumab and ramucirumab: a meta-analysis of 85 randomized controlled trials / B. Xiao, W. Wang, D. Zhang // *OncoTargets and Therapy*. – 2018. – Vol. 11. – P. 5059–74.
114. Le Mercier, M. Galectins and gliomas / M. Le Mercier, S. Fortin, V. Mathieu [et al.] // *Brain Pathology*. – 2010. – Vol. 20. – № 1. – P. 17–27.
115. Saint-Lu, N. Identification of galectin-1 and galectin-3 as novel partners for von Willebrand factor / N. Saint-Lu, B.D. Oortwijn, J.N. Pegon [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – Vol. 34. – № 4. – P. 894–901.
116. Veyradier, A. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract / A. Veyradier, A. Balian, M. Wolf [et al.] // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120. – № 2. – P. 346–353.

117. Blackshear, J.L. Indexes of von Willebrand factor as biomarkers of aortic stenosis severity (from the Biomarkers of Aortic Stenosis Severity [BASS] Study) / J.L. Blackshear, E.M. Wysokinska, R.E. Safford [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 111. – № 3. – P. 374–381.
118. Lippi, G. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department: Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL / G. Lippi, G. Cervellin, I. Casagrande [et al.] // Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2014. – Vol. 52. – № 5. – P. 621–628.
119. Olson, J.D. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Quantitative D-Dimer for exclusion venous thromboembolic disease / J.D. Olson, D.M. Adcock, T.A. Bush [et al.] // Approved Guideline. – 2011. – Vol. 31. – № 6. – P. 1–31.
120. Lip, G.Y. Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? / G.Y. Lip, G.D. Lowe // Clinical Science. – 1995. – Vol. 89. – № 3. – P. 205–214.
121. Maestre, A. D-dimer levels and 90-day outcome in patients with acute pulmonary embolism with or without cancer / A. Maestre, J. Trujillo-Santos, A. Visona [et al.] // Thrombosis Research. – 2014. – Vol. 133. – № 3. – P. 384–389.
122. Christersson, C. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation – observations from the ARISTOTLE trial / C. Christersson, L. Wallentin, U. Andersson [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2014. – Vol. 12. – № 9. – P. 1401–1412.
123. Zhou, Z. Plasma D-Dimer Concentrations and Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis / Z. Zhou, Y. Liang, X. Zhang [et al.] // Frontiers of neurology and neuroscience. – 2018. – Vol. 9. – P. 1114.
124. Morange, P.E. Haemostatic Factors and the Risk of Cardiovascular Death in Patients with Coronary Artery Disease. The AtheroGene Study / P.E. Morange, C. Bickel, V. Nicaud [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2006. – Vol. 26. – № 12. – P. 2793–2799.
125. Kikkert, W.J. D-dimer levels predict ischemic and hemorrhagic outcomes after acute myocardial infarction: a HORIZONS-AMI biomarker substudy / W.J.

- Kikkert, B.E. Claessen, G.W. Stone [et al.] // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2014. – Vol. 37. – № 2. – P. 155–164.
126. Gong, P. Plasma d-Dimer as a Useful Marker Predicts Severity of Atherosclerotic Lesion and Short-Term Outcome in Patients With Coronary Artery Disease / P. Gong, S.H. Yang, S. Li [et al.] // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2016. – Vol. 22. – № 7. – P. 633–640.
127. Simes, J. D-dimer Predicts Long-Term Cause-Specific Mortality, Cardiovascular Events and Cancer in Stable Coronary Heart Disease Patients: The LIPID Study / J. Simes, K.P. Robledo, H.D. White [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138. – № 7. – P. 712–723.
128. Kleinegris, M.C. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. A systematic review / M.C. Kleinegris, H. ten Cate, A.J. ten Cate-Hoek // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – Vol. 110. – № 2. – P. 233–243.
129. Комаров, А.Л. Д-димер и функция тромбоцитов как предикторы тромботических осложнений у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (результаты 5-летнего наблюдения) / А.Л. Комаров // Кардиология. – 2000. – Т. 9. – С. 16-22.
130. Fowkes, F.G. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease / F.G. Fowkes, G.D. Lowe, E. Housley [et al.] // Lancet. – 1993. – Vol. 342. – № 8863. – P. 84–86.
131. Vidula, H. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study / H. Vidula, L. Tian, K. Liu [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2008. – Vol. 148. – № 2. – P. 85–93.
132. Malfertheiner, P. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O’Morain [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66. – № 1. – P. 6–30.
133. Gralnek, I.M. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal

- Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021 / I.M. Gralnek, A.J. Stanley, A.J. Morris [et al.] // Endoscopy. – 2021. – Vol. 53. – № 3. – P. 300–332.
134. El-Serag, H.B. Houston Consensus Conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States / H.B. El-Serag, J.Y. Kao, F. Kanwal [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – Vol. 16. – № 7. – P. 992–1002.
135. Mezmale, L. Epidemiology of *Helicobacter pylori* / L. Mezmale, L.G. Coelho, D. Bordin [et al.] // Helicobacter. – 2020. – Vol. 25. (Suppl 1). – P. e12734.
136. Chey, W.D. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection / W.D. Chey, G.I. Leontiadis, C.W. Howden [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2017. – Vol. 112. – № 2. – P. 212–239.
137. Kuipers, E.J. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication / E.J. Kuipers, L. Lundell, E.C. Klinkenberg-Knol [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1996. – Vol. 334. – № 16. – P. 1018–1022.
138. Moayyedi, P. COMPASS Investigators. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin / P. Moayyedi, J.W. Eikelboom, J. Bosch [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 157. – № 3. – P. 682–691.
139. Goodgame, R.W. Viral Infections of the Gastrointestinal Tract / R.W. Goodgame // Current Gastroenterology Reports. – 1999. – Vol. 1. – № 4. – P. 292–300.
140. Iwamuro, M. Endoscopic Manifestations and Clinical Characteristics of Cytomegalovirus Infection in the Upper Gastrointestinal Tract / M. Iwamuro, E. Kondo, T. Tanaka [et al.] // Acta medica Okayama. – 2017. – Vol. 71. – № 2. – P. 97–104.
141. Na'amnih, W. Physicians' adherence to management guidelines for *H. pylori* infection and gastroesophageal reflux disease: a crosssectional study / W. Na'amnih, A. Ben Tov, A. Bdair-Amsha [et al.] // Israel Journal of Health Policy Research. – 2020. – Vol. 9. – № 1. – P. 28.

142. Song, C. Management of *Helicobacter pylori* infection by clinicians: A nationwide survey in a developing country / C. Song, C. Xie, Y. Zhu [et al.] // *Helicobacter*. – 2019. – Vol. 24. – № 6. – P. e12656.
143. Lai, K.C. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use / K.C. Lai, S.K. Lam, K.M. Chu [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346. – № 26. – P. 2033–2038.
144. Taha, A.S. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / A.S. Taha, C. McCloskey, R. Prasad [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – № 9684. – P. 119–125.
145. Bhatt, D.L. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease / D.L. Bhatt, B.L. Cryer, C.F. Contant [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – № 20. – P. 1909–1917.
146. Moayyedi, P. Pantoprazole to Prevent Gastroduodenal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / P. Moayyedi, J.W. Eikelboom, J. Bosch [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 157. – № 2. – P. 403–412.
147. Ng, F.H. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions / F.H. Ng, S.Y. Wong, K.F. Lam [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138. – № 1. – P. 82–88.
148. Scheiman, J.M. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage / J.M. Scheiman // *Arthritis Research and Therapy*. – 2013. – Vol. 15. (Suppl. 3). – P. S5.
149. Parker, WAE. Combining DAPT with a PPI faces the acid test of real-world use / W.A.E. Parker, R.F. Storey // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 24. – P. 1971–1974.
150. Cryer, B. Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine: a randomized clinical trial / B. Cryer, D.L. Bhatt, F.L. Lanza [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 106. – № 2. – P. 272–277.

151. Abraham, N.S. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents / N.S. Abraham, M.A. Hlatky, E.M. Antman [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – № 24. – P. 2619–2633.
152. Valgimigli, M. ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies, 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 3. – P. 213–260.
153. Savarino, V. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal / V. Savarino, P. Dulbecco, N. de Bortoli [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 37. – P. 19–24.
154. Jaynes, M. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review / M. Jaynes, A.B. Kumar // *Therapeutic Advances in Drug Safety*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1–13.
155. Qiang, N. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis / N. Qiang, W. Zhongsu, Z. Yong [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2017. – Vol. 22. – № 2. – P. 142–152.
156. Cardoso, R.N. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis / R.N. Cardoso, A.M. Benjo, J.J. DiNicolantonio [et al.] // *Open Heart*. – 2015. – Vol. 2. – № 1. – P. e000248.

157. Gellatly, R.M. Single antiplatelet therapy for patients with previous gastrointestinal bleeds / R.M. Gellatly, M.L. Ackman // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 42. – № 6. – P. 836–840.
158. Chen, W.C. Comparison of proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist in the prevention of recurrent peptic ulcers/erosions in long-term low-dose aspirin users: a retrospective cohort study / W.C. Chen, Y.D. Li, P.H. Chiang [et al.] // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 693567.
159. Chan, F.K. Similar Efficacy of Proton-Pump Inhibitors vs H2-Receptor Antagonists in Reducing Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding or Ulcers in High-Risk Users of Low-Dose Aspirin / F.K. Chan, M. Kyaw, T. Tanigawa [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152. – № 1. – P. 105–110.
160. FDA. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Information on Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) [электронный ресурс] // Food and Drug Administration. – 2010. – Режим доступа: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111075953/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm>
161. Dunn, S.P. Impact of Proton Pump Inhibitor Therapy on the Efficacy of Clopidogrel in the CAPRIE and CREDO Trials / S.P. Dunn, S.R. Steinhubl, D. Bauer [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2013. – Vol. 2. – № 1. – P. e004564.
162. Norgard, N.B. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors / N.B. Norgard, K.D. Mathews, G.C. Wall // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2009. – Vol. 43. – № 7. – P. 1266–1274.
163. Bovill, E.G. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial infarction (TIMI), phase II trial / E.G. Bovill, M.L. Terrin, D.C. Stump [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1991. – Vol. 115. – № 4. – P. 256–265.

164. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction / GUSTO investigators // The New England Journal of Medicine. – 1993. – Vol. 329. – № 10. – P. 673–682.
165. Eikelboom, J.W. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes / J.W. Eikelboom, S.R. Mehta, S.S. Anand [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – № 8. – P. 774–782.
166. Amlani, S.N.T. Mortality and morbidity following a major bleed in a registry population with acute ST elevation myocardial infarction / S.N.T. Amlani, R. Afzal, R. Pal-Sayal [et al.] // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2010. – Vol. 30. – № 4. – P. 434–440.
167. Stone, G.W. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial: study design and rationale / G.W. Stone, M. Bertrand, A. Colombo [et al.] // American Heart Journal. – 2004. – Vol. 148. – № 5. – P. 764–775.
168. Karthikeyan, G. Fondaparinux in the treatment of acute coronary syndromes: evidence from OASIS 5 and 6 / G. Karthikeyan, S.R. Mehta, J.W. Eikelboom // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2009. – Vol. 7. – № 3. – P. 241–249.
169. Schulman, S. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients / S. Schulman, C. Kearon // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3. – № 4. – P. 692–694.
170. Stone, G.W. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions (SPIRIT III) trial / G.W. Stone, M. Midei, W. Newman [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – № 5. – P. 680–686.
171. Subherwal, S. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the

- ACC/AHA Guidelines) bleeding score / S. Subherwal, R.G. Bach, A.Y. Chen [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – № 14. – P. 1873–1882.
172. Buccheri, S. Risk Stratification in Patients with Coronary Artery Disease: A Practical Walkthrough in the Landscape of Prognostic Risk Models / S. Buccheri, P. D'Arrigo, G. Franchina [et al.] // *Interventional Cardiology*. – 2018. – Vol. 13. – № 3. – P. 112–120.
 173. Costa, F. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. / F. Costa, D. van Klaveren, S. James [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – № 10073. – P. 1025–1034.
 174. Urban, P. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk / P. Urban, R. Mehran, R. Colleran [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 31. – P. 2632–2653.
 175. Harrell, F.E.Jr. Evaluating the yield of medical tests / F.E.Jr. Harrell, R.M. Califf, D.B. Pryor [et al.] // *JAMA*. – 1982. – Vol. 247. – № 18. – P. 2543–2546.
 176. Van Klaveren, D. Assessing discriminative ability of risk models in clustered data / D. van Klaveren, E.W. Steyerberg, P. Perel [et al.] // *BMC Medical Research Methodology*. – 2014. – Vol. 14. – P. 5.
 177. Baber, U. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS / U. Baber, R. Mehran, G. Giustino [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67. – № 19. – P. 2224–2234.
 178. Magnani, G. Predictors, Type, and Impact of Bleeding on the Net Clinical Benefit of Long-Term Ticagrelor in Stable Patients With Prior Myocardial Infarction / G. Magnani, D. Ardissino, K. Im [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. e017008.
 179. Darmon, A. Association of Multiple Enrichment Criteria With Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients / A. Darmon, E. Sorbets, G.

- Ducrocq [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73. – № 25. – P. 3281–3291.
180. Larsen, M.L. Benefits and Harm of Treatment with P2Y12 Inhibitors beyond 12 Months in Patients with Coronary Artery Disease / M.L. Larsen, E.L. Grove, S.D. Kristensen [et al.] // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2020. – Vol. 46. – № 4. – P. 446–456.
181. Комаров, А.Л. Атеросклеротическое поражение периферических артерий и риск тромботических осложнений у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (по результатам проспективного регистра длительной антитромботической терапии – РЕГАТА / А.Л. Комаров, В.В. Коробкова, О.О. Шахматова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2020. – Т. 15. – № 1. – С. 72–80.
182. Шахматова, О.О. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА) / О.О. Шахматова, А.Л. Комаров, В.В. Коробкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 9. – С. 30–38.
183. Steg, P.G. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology / P.G. Steg, K. Huber, F. Andreotti [et al.] // European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. – № 15. – P. 1854–1864.
184. Mehran, R. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium / R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – № 23. – P. 2736–2747.
185. Thygesen, K. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). / K. Thygesen, J. Alpert, A. Jaffe [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72. – № 18. – P. 2231–2264.
186. Collet, J.-P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for

- the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / J.-P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42. – № 14. – P. 1289–1367.
187. Kernan, W. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack / W. Kernan, B. Ovbiagele, H. Black [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – № 7. – P. 2160–2236.
188. Konstantinides, S. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / S. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – № 4. – P. 543–603.
189. Foley, P. Clinical review: gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a deadly combination, QJM / P. Foley, S. Foley, T. Kinnaird [et al.] // An International Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 101. – № 6. – P. 425–433.
190. Мурасеева В.В. Прием ингибиторов протонной помпы и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств / А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, В.В. Мурасеева [и др.] // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90. — №9. — С. 92-100.
191. Комаров А.Л. Состояние слизистой оболочки желудка у пациентов с ишемической болезнью сердца и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (РЕГАТА регистра-1) / А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, В.В. Коробкова [и др.] // Терапевтический архив. — 2021. — Т.93. — №12. — С.1457-1462.
192. Кривошеева, Е.Н. Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию в условиях клинической практики / Е.Н. Кривошеева, Е.П. Панченко, Е.С. Кропачева [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 8. – С. 33–45.

193. Choi, S.Y. Performance of PRECISE-DAPT Score for Predicting Bleeding Complication During Dual Antiplatelet Therapy / S.Y. Choi, M.H. Kim, Y.R. Cho [et al.] // *Circulation Cardiovascular Interventions*. – 2018. – Vol. 11. – № 12. – P. e006837
194. Шахматова О.О. Какую шкалу лучше использовать для оценки риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в российской популяции? / О.О. Шахматова, А.Л. Комаров, У.П. Эргашева, В.В. Коробкова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2024. — Т.23. — №4. — С.3915-3925.
195. Hamanaka, Y. Persistent Systemic Inflammation Is Associated With Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients / Y. Hamanaka, Y. Sotomi, A. Hirata [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 84. – № 3. – P. 411–418.
196. Negovan, A. The contribution of clinical and pathological predisposing factors to severe gastro-duodenal lesions in patients with long-term low-dose aspirin and proton pump inhibitor therapy / A. Negovan, V. Moldovan, M. Iancu [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 44. – P. 62–66.
197. Li, Z. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: a meta-analysis / Z. Li, C. Wu, L. Li [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23. – № 4. – P. 222–228.
198. Steffel, J. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation / J. Steffel, R. Collins, M. Antz [et al.] // *EP Europace*. – 2021. – Vol. 23. – № 10. – P. 1612–1676.
199. Steg, P.G. THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes / P.G. Steg, D.L. Bhatt, T. Simon [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 14. – P. 1309–1320.