

На правах рукописи

Коробкова Валерия Вадимовна

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

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена в отделе клинических проблем атеротромбоза Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Комаров Андрей Леонидович

Официальные оппоненты:

Андреев Денис Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Явелов Игорь Семенович - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Защита диссертации состоится «__» _____2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва, 121552, ул. Академика Чазова, д.15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России <https://www.cardio.ru/>.

Автореферат разослан «__» _____2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКК) - одно из наиболее частых осложнений антиагрегантной терапии, регистрируемое у больных стабильной ИБС с частотой 3-5 случаев на 100 человек в год [Thomas S.G. Sehested, и соавт, 2019; Muhammad Y. Khana, и соавт, 2018]. Единственный подход к стратификации риска ЖКК, предложенный гастроэнтерологами около десяти лет назад [Roffi M, и соавт., 2016] 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 антитромботического лечения, следует учитывать не только применительно к тромботическим осложнениям (ТО), но и к кровотечениям, в том числе – ЖКК [Thomas S.G. Sehested, и соавт., 2019; O. M.P. Jolobe, 2019]. 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. [Thomas S.G. Sehested, и соавт, 2019]. Однако, на сегодняшний день лучше всего охарактеризованы ближайшие (госпитальные) исходы ЖКК, развитие которых логично определяется нарушениями гемодинамики и возможностью контролировать источник кровопотери [Alan N. Barkun, и соавт, 2019]. 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 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 (ЖКТ)
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 ЖКТ
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 ЧКВ, 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 (НПВС/ГКС) или антикоагулянтов), так и новые (распространенное атеросклеротическое поражение, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и эрозии слизистой верхних отделов 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 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 работы. 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 2024 г. на межотделенческой конференции НИИМК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол №110). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, цитируемых в Scopus и РИНЦ. Материалы диссертации были представлены в виде 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 Российском национальном 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.

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

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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное одноцентровое когортное исследование «случай-контроль», организованного на базе регистра РЕГистра длительной АнтиТромботической терапии

- РЕГАТА (NCT04347200) отдела клинических проблем атеротромбоза (руководитель – д.м.н., проф. Панченко Е.П.) ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России – рис 1. включались больные стабильной ИБС. Диагноз верифицировался данными анамнеза (наличие острого коронарного синдрома (ОКС) ≥ 1 г назад, реваскуляризации миокарда), либо с помощью нагрузочных стресс-тестов и/или данных ангиографии.

Критерии исключения: ОКС <1 г., ишемический инсульт (ИИ) или транзиторная ишемическая атака (ТИА) <1 мес., венозная тромбоэмболия <6 мес., ЖКК и/или острая язва ЖКТ <1 мес., известный анамнез фибрилляции предсердий, противопоказания к приему антитромбоцитарных препаратов, наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, оказывающих самостоятельное влияние на прогноз жизни, потребность в хроническом приеме НПВС/ГКС (≥ 7 дней в течение месяца).



Рисунок 1 — Дизайн исследования.

При появлении потребности в приеме НПВС или антикоагулянтов наблюдение за такими больными продолжалось и факт такого лечения учитывался при анализе исходов. Первичной конечной точкой являлись крупные и клинически значимые эндоскопически подтвержденные кровотечения из верхних отделов ЖКТ BARC 2-5, не связанные с варикозным расширением вен. Также регистрировались: смерть, случаи ОКС, ИИ и ТИА, тромбоз периферических артерий, тромбоэмболия легочной артерии.

Обследование и лечение, выполнявшееся в соответствии с действующими на момент включения клиническими рекомендациями для больных стабильной ИБС, включало в себя сбор анамнеза, оценку факторов риска атеротромбоза, ЭКГ покоя, трансторакальную эхокардиографию. Дополнительный скрининг на предмет атеросклероза периферических артерий осуществлялся в соответствии с международными рекомендациями [Victor Aboyans, и соавт.,; 2017; Marie D. Gerhard-Herman, и соавт.,2016] и включал дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, при наличии клиники перемежающейся хромоты - артерий нижних конечностей с измерением лодыжечно-плечевого индекса. На усмотрение врача проводилось дуплексное сканирование/мультиспиральная компьютерная томография брюшного отдела аорты и ее ветвей. Также оценивались факторы риска развития ЖКК в соответствии со шкалой ЕОК 2015г. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), скрининг на инфекцию *H. Pylori*, а также назначение ИПП (выбор препаратов, доз и длительность применения) оставались на усмотрение врача. Кроме рутинных анализов (клинический и биохимический с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофт-Голт), у 408 больных были банкированы образцы плазмы крови с целью изучения коагуляционных факторов - Д-димера (ДД) и фактора фон Виллебрандта (ФВ).

Планируемая длительность наблюдения составляла не менее 2 лет, телефонные контакты осуществлялись каждые 3 мес. Визиты в клинику проводились каждые 6 мес. (в первые 1,5 г.), на момент завершения наблюдения и по потребности пациента. В случае развития нефатального тромботического или геморрагического исхода наблюдение за больными продолжалось.

Клиническая характеристика больных.

За период 2003-2019 гг. было включено 934 пациента, преимущественно мужчин, медиана возраста составила 61 год. На этапе включения 76% больных было подвергнуто плановым ЧКВ. Как показано в Таблице 1, больные характеризовались высокой частотой клинических факторов риска атеротромбоза: артериальную гипертонию имели 86,4%, ожирение - 42,8%, половина пациентов имела нецелевой уровень холестерина, у каждого пятого был сахарный диабет, хроническая болезнь почек отмечалась у 10,4%, 57,7% больных ранее перенесли ИМ, ХСНнФВ была у 7,8% пациентов, почти у всех - после ИМ. Нами был выделен признак, наиболее полно отражающий системный атеросклеротический процесс – **распространенное атеросклеротическое поражение,**

которое включает в себя наличие периферического атеросклероза (18,8%) и/или аневризмы брюшного отдела аорты (2,4%), встречавшийся у каждого пятого пациента. Каждый четвертый больной имел анамнез эрозивного или язвенного поражения верхних отделов ЖКТ.

Таблица 1 — факторы, связанные с развитием ЖКК у больных стабильной ИБС (однофакторный анализ)

Всего, n (%)	Все больные n= 934	ЖКК (1) n= 51	Без ЖКК (2) n= 883	p1-2
Пол Мужской	723 (78,6%)	42 (78,1%)	681 (77,9%)	0,386
Возраст:	60 [53-68]	67 [58-74]	60 [53-67]	0,713
до 70 лет	762 (81,6%)	32 (58,8%)	730 (82,7%)	<0,001
70-79 лет	152 (16,3%)	12 (23,5%)	140 (15,9%)	0,149
≥ 80 лет	20 (2,1%)	7 (13,7%)	13 (1,5%)	<0,001
Клинические факторы риска:				
• Артериальная гипертония	807 (86,4%)	46 (90,2%)	761 (86,2%)	0,661
• 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
• ЧКВ на момент включения	707 (75,7%)	25 (49,0%)	682 (60,2%)	<0,001
• ХСНнФВ (в 90%- после перенесенного ИМ) NYHA 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
• ЖКК в анамнезе	6 (0,64%)	6 (11,8%)	0	<0,001
Медикаментозная терапия:				
• ДАТТ	722 (77,3%)	24 (47,1%)	698 (79,1%)	<0,001
• Прием НПВС или 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 (по «намерению лечить»)	264 (28,3%)	51 (100%)	213 (54,1%)	<0,001

Медикаментозная терапия. Подавляющее большинство пациентов на этапе включения были подвергнуты ЧКВ и получали ДАТТ (77,3%) медиана приема которой составляла около года, при отсутствии недавней ЧКВ назначался аспирин, 5,1% пациентов принимали пероральные антикоагулянты (в т.ч. в комбинациях с антиагрегантами) в связи с развитием фибрилляции предсердий или венозной тромбоэмболии. Практически все пациенты (88,7%) принимали гиполипидемическую терапию. ИПП назначались в 28,3% случаев (чаще всего – омепразол, у 16,3% больных).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета Statistica 10.0, SPSS 20 и MedCalc 18.11. Для оценки типа распределения непрерывных переменных использовали тест Колмогорова-Смирнова. Значения представлены в виде p

(%), медианы и границ интерквартильного размаха 25-й и 75-й квартиль (ИКР) или среднего значения (Mcp) со стандартным отклонением (SD). Использовали критерии оценки: Манна–Уитни или Стьюдента, Хи-квадрат (χ^2) и двусторонний критерий Фишера. Корреляционный анализ по Спирмену применялся для оценки связи между переменными. С помощью метода Каплан-Мейера выполнялось построение кривых выживаемости, а их сравнение - с использованием Log-Rank критерия. Поиск отрезных точек и сравнение предсказательной ценности шкал осуществлялся при помощи ROC-анализа. Оценка прогностической роли факторов риска ЖКК выполнялась при помощи однофакторного и многофакторного регрессионного анализов. Значимым различием считалось $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота развития и источники ЖКК.

В течение периода наблюдения, медиана которого составила 2,5 [ИКР 1,1-14,7] года, крупные и клинически значимые ЖКК регистрировались с частотой 1,9 случаев на 100 человек в год. Основными источниками являлись пептические эрозии (11,8%) и/или язвы (35,3%) слизистой оболочки. 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. Большинство кровотечений развилось именно в начале ДАТТ (медиана времени до кровотечения 3,3 [ИКР 1,3-6,1] мес).

Клинические факторы риска и шкала для оценки вероятности развития ЖКК.

По данным однофакторного анализа (таблица 1), связь с развитием ЖКК была обнаружена как для известных клинических показателей, отражающих компретацию слизистой оболочки (анамнез язвы и ЖКК, прием НПВС и т.д.), так и для эрозивного поражения, не учитывавшегося в существующих шкалах. Среди перенесших ЖКК закономерно преобладали лица старшего возраста. В отличие от известных шкал, использующих отрезное значение 60-70 лет, нами была дополнительно выделена подгруппа лиц старше 80 лет, в которой доля развившихся ЖКК была наиболее высокой. Также оказалось, что развитие ЖКК было связано с факторами, характеризующими «бремя» атеротромботического процесса. Так ХСНнФВ как исход перенесенного ИМ и распространенное атеросклеротическое поражение достоверно

чаще встречались у пациентов, перенесших ЖКК. На первый взгляд кажется парадоксальным, что доля лиц, которым исходно назначались ИПП, была существенно выше в группе ЖКК. Этот факт отражает, прежде всего, наличие сопутствующих клинических факторов риска, давших врачам основание для такого лечения.

Все показатели, продемонстрировавшие значимость в однофакторном анализе ($p < 0,2$), были включены в модель логистической регрессии. Независимыми предикторами ЖКК оказались: пожилой возраст, распространенное атеросклеротическое поражение, ХСНнФВ, анамнез эрозивно-язвенного поражения и ЖКК, а также сопутствующий прием НПВС и антикоагулянтов «Таблица 2».

Таблица 2 — шкала оценки риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ «РЕГАТА» (факторы риска и их относительный вклад в развитие ЖКК) *.

Факторы риска	Балл	ОШ [25% ДИ]	p
Возраст:			
- 70-79 лет	1	1,2 [0,5-2,9]	0,616
- ≥ 80 лет	3	4,8 [1,2-18,7]	0,024
Распространенное атеросклеротическое поражение	2	3,4 [1,7-6,9]	0,0005
ХСНнФВ (в 90% случаев 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]	0,000002
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе	3	4,9 [2,4-10,1]	0,00002
Анамнез ЖКК	3	2,2 [1,5 – 35,7]	$<0,0001$
Прием 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

*Цветом помечены факторы риска, отсутствующие в шкале ЕОК 2015г.

Для создания шкалы оценки риска ЖКК каждому фактору было присвоено число баллов (пропорциональное их значению ОШ). Для значимых, но относительно редко встречающихся в нашей когорте признаков (напр., прием антикоагулянтов, НПВС, ГКС) значение баллов было скорректировано в соответствии с литературными данными. В регистр не включались пациенты, злоупотребляющие алкоголем, не регистрировались признаки диспепсии в связи с отсутствием ее четких критериев. Рутинный скрининг на предмет инфекции *H. pylori* также не проводился, что характерно для большинства международных и российских регистров.

Частота ЖКК закономерно нарастала пропорционально сумме баллов по шкале РЕГАТА (рис. 2), существенный прирост начинался с 4-х баллов - это значение и принято, как «отрезное» для категории «высокого риска» ЖКК. Как видно, у больных

«низкого риска» частота ЖКК не превышала 3%. Данное значение оказалось весьма близким к отрезному значению 4%, разделяющему «высокий» и «низкий» риски кровотечений в соответствии с определением группы Academic Research Consortium. В нашем регистре доля больных «высокого» риска составила 19,1%, а вероятность развития ЖКК у них увеличивалась более, чем в 20 раз (ОШ = 22,3, 95% ДИ 10,9-45,7) по сравнению с больными «низкого» риска.

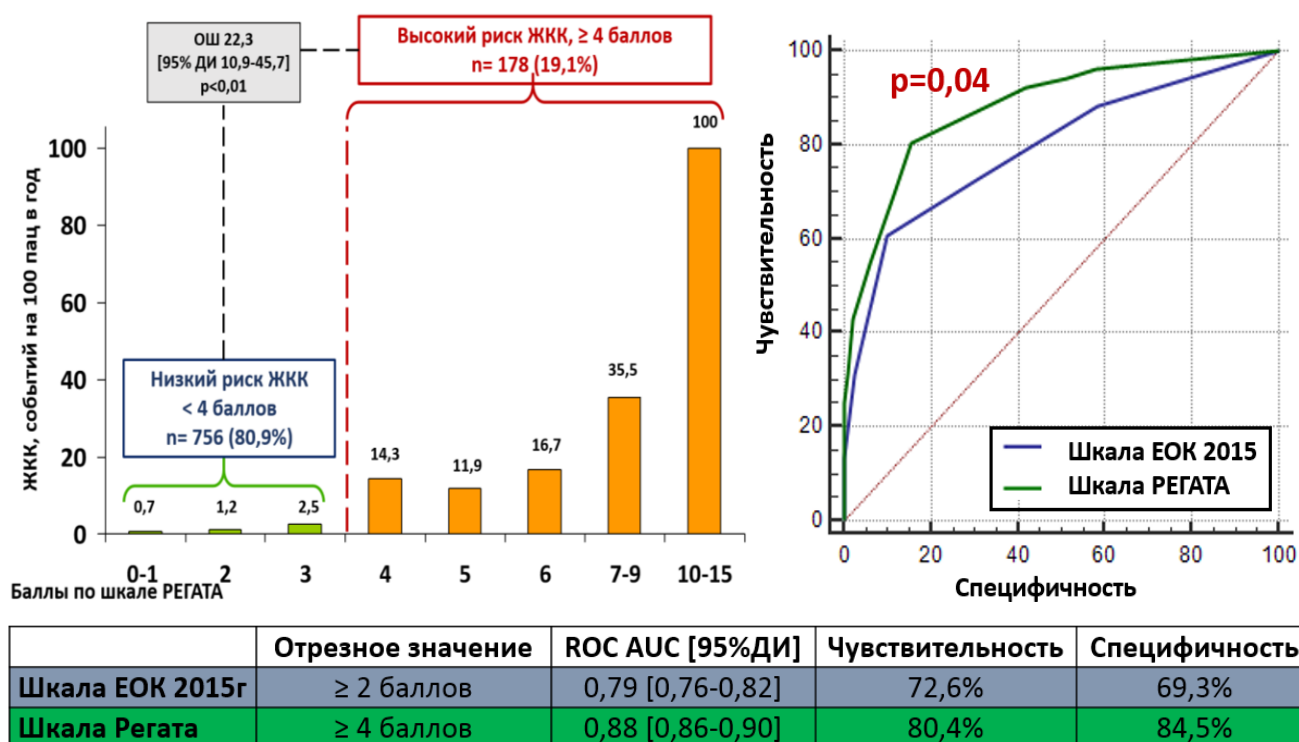


Рисунок 2 — частота ЖКК в зависимости от числа баллов по шкале «РЕГАТА» и сравнение предсказательной ценности шкал риска развития ЖКК – ЕОК 2015 и «РЕГАТА» (ROC-анализ).

Анализ операционных кривых также подтвердил правильность выбора отрезного значения 4 балла в шкале РЕГАТА, предсказывающего развитие ЖКК с чувствительностью 80,4% и специфичностью 84,5% - «Рисунок 2». Определенное нами отрезное значение высокого риска ЖКК для другой шкалы - ЕОК (2 балла) полностью соответствовало данным ключевых экспертных документов. Данный факт, свидетельствующий о репрезентативности выборки пациентов, дал основание для прямого сопоставления двух шкал в рамках нашего регистра. Как видно, шкала ЕОК уступала шкале РЕГАТА как по чувствительности, так и по специфичности. Хуже была и статистическая ценность Европейской шкалы в целом: ROC AUC 0,79 (0,76-0,82) против 0,88 (0,86-0,9), $p=0,04$. Таким образом, учет новых факторов риска,

характеризующих в том числе распространенность и тяжесть атеротромботического процесса, позволил нам улучшить прогнозирование ЖКК у пациентов с ИБС.

Коагуляционные факторы риска развития ЖКК

Известно, что стабильный атеросклероз сопровождается нарушением функции эндотелия и пристеночным внутрисосудистым тромбообразованием, а степень выраженности этих процессов прямо зависит от количества компрометированных сосудистых бассейнов. Есть основания полагать, что повреждение эндотелия может быть потенциально ответственно не только за прогрессирование атеротромбоза, но и за развитие кровотечений. Доступными коагуляционными маркерами, так или иначе отражающими активацию атеротромбоза, являются фактор Виллебранда и Д-димер.

Оказалось, что уровень ФВ в четырех верхних квинтилях распределения (Q2-Q5 >105%) ассоциировался с повышением частоты ЖКК (2,6% против 20,8% $p=0,008$). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении Д-димера (Q5 >928 нг/мл с частотой ЖКК 21,0% против 5,8%; $p<0,001$). Высокие концентрации ФВ и ДД сохраняли свое неблагоприятное прогностическое значение и по данным многофакторного анализа, учитывающего ранее изученные клинические ФР – табл. 3. Интересно, что в подгруппе пациентов с низкими значениями обоих маркеров (таких было около 20%) не было зарегистрировано ни одного кровотечения. В наиболее многочисленной подгруппе с изолированным повышенным уровнем ФВ (почти 60% больных) ЖКК произошло в 14,9% случаев. Изолированное повышение ДД регистрировалось крайне редко, а наиболее неблагоприятной оказалась ситуация при одновременном превышении отрезных границ для ДД и ФВ. В этой подгруппе, включавшей 19,1% от общего числа больных, частота ЖКК составила 41,4% (ОШ = 4,1 в сравнении с пациентами, имеющими низкие значения ДД / ФВ или повышение только одного из этих маркеров).

Таблица 3 — коагуляционные предикторы* геморрагических осложнений у больных ИБС.

Показатель	ОШ	ДИ 95%	p
↑ ДД (Q ₅ > 928 нг/мл)	3,4	1,1 – 10,7	0,033
↑ ФВ (Q ₂₋₅ > 105%)	8,9	1,1 – 73,7	0,042
↑ ДД + ↑ ФВ**	4,1	1,6 – 10,3	0,003

*Расчеты выполнены с учетом заведомого влияния на прогноз факторов, продемонстрировавших связь с ЖКК в клинической модели риска (см. табл.2).

** В сравнении с пациентами, имеющими низкие значения ДД / ФВ или повышение только одного из этих маркеров.

Актуальность настоящего фрагмента исследования, впервые продемонстрировавшего связь между повышением уровней ФВ, ДД и увеличением риска кровотечений, определялась не только обнаружением новых лабораторных предикторов неблагоприятного прогноза, но и получением новых данных, способствовавших лучшему пониманию патогенетических взаимосвязей между атеротромбозом и геморрагическими осложнениями в целом. Мы полагаем, что низкие уровни ФВ (маркера эндотелиальной дисфункции) и ДД (маркера тромбообразования) свидетельствуют об отсутствии повреждения эндотелия и логично ассоциируются наиболее благоприятной ситуацией в отношении ЖКК. Начальное повреждение эндотелия проявляется повышением ФВ без повышения ДД. Такая ситуация является наиболее распространенной и характеризуется умеренным повышением риска ЖКК. Наконец, выраженное повреждение эндотелия вплоть до активации процессов внутрисосудистого тромбообразования (высокие уровни обоих маркеров), ассоциируется с наиболее высоким риском кровотечений.

Состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с высоким риском ЖКК, продолжающих антитромбоцитарную терапию

Наше исследование, основанное на данных реальной клинической практики, имело определенное ограничение, связанное с невозможностью обеспечить рутинное эндоскопическое исследование в т.ч., в динамике, для всех участников регистра РЕГАТА. Следует констатировать и немногочисленность литературных данных о потенциально опасных в отношении ЖКК показателях, характеризующих состояние слизистой оболочки на фоне приема антиагрегантов, как на макро-, так и на микроскопическом уровне.

Нами был предпринят дополнительный анализ 44 пациентов с высоким риском ЖКК, в отношении которых гастроэнтерологами было принято решение о выполнении ЭГДС с гистологической оценкой состояния слизистой оболочки и инвазивным поиском *H. Pylori*. Двадцать больных имело анамнез ЖКК, а 24 – эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ. Следовательно, в отношении этих пациентов «инвазивный диагностический подход» был полностью оправдан с позиций экспертных документов ведущих гастроэнтерологических сообществ.

ЭГДС была выполнена сравнительно поздно, спустя год (медиана 12 мес; ИКР [1 нед-15 мес.]) от момента верификации язв / эрозий или индексного ЖКК. У всех был

сохранен прием антиагрегантов (у 80% - монотерапия аспирином) на фоне ИПП, назначавшихся курсами или постоянно (в 82% случаев). На момент исследования ни у одного из больных не было клинических симптомов, подозрительных в отношении обострения эрозивно-язвенного процесса.

Таблица 4 — эндоскопическая оценка состояния слизистой желудка и 12-ти перстной кишки у больных с высоким риском ЖКК (анамнез эрозий, язв или ЖКК), n=44.

Гастроэнтерологический признак	Частота встречаемости
Множественные / крупные эрозии (балл Lanza >2)	22 (50,0%)
Язвы	7 (15,0%)
Гастрит	41 (93,2%)
Атрофия / кишечная метаплазия	29 (65,0%)
H. Pylori + (биопсия)	42 (95,0%)

Как показано в табл. 4, у значительного числа больных сохранялись бессимптомные признаки повреждения слизистой (крупные эрозии – у 50,0%, язвы – у 15,0%), определявшие «готовность» к ЖКК, потенциальная реализация которых была возможна под воздействием дополнительных триггеров, включающих в т.ч. и усиление антитромботического лечения. Это объясняет приведенные нами выше 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 хронической ишемией на фоне распространенного атеросклероза, маркером чего могут являться атрофические изменения слизистой (у 65% больных). Другой причиной атрофии мог служить прием ИПП, который, однако, не смог обеспечить адекватного противоязвенного эффекта. Еще одним патогенетическим механизмом, поддерживающим повреждение слизистой, являлась контаминация H. Pylori, имевшаяся почти у всех пациентов (Табл. 4). Таким образом, у больных высокого риска ЖКК имеются очевидные резервы профилактики, связанные с активным скринингом и эрадикацией H. Pylori.

Прогноз больных после эпизода ЖКК.

Факт неблагоприятного прогноза, который несет за собой недавний эпизод ЖКК, хорошо известен. В документах, публикуемых под эгидой хирургических и гастроэнтерологических сообществ, обращается внимание прежде всего на тяжесть

кровопотери, и связанный с этим ближайший риск смертельных исходов, а также на потенциальную вероятность раннего рецидива кровотечения.

Особенность нашего исследования заключалась в длительном (медиана 2,5 года) наблюдении больных после ЖКК. Мы показали, что перенесенный эпизод ЖКК ассоциировался с высокой смертностью и в отдаленном периоде. Как видно на Рисунке 3, накопительная частота смертельных исходов неуклонно нарастала, суммарно достигнув 35,3% (14 случаев на 100 пац/лет). Медиана времени от ЖКК до смертельного исхода составила 1,7 [0,5-3,7] лет, заставляя полагать, что у большинства умерших кровотечение не являлось непосредственной причиной смерти. Действительно, при анализе структуры исходов оказалось, что неконтролируемое ЖКК было ответственно лишь за 5% смертей, а лидирующие позиции занимают ТО в любом артериальном бассейне (почти 40% от всех смертей). Логично, что вероятность смерти после ЖКК почти исключительно определялась факторами, характеризующими «бремя атеротромбоза»: а именно – наличием аневризмы брюшного отдела аорты (ОШ 92.5; ДИ 7.7–107.9, $p < 0,0001$), периферическим атеросклерозом (ОШ 4.2; ДИ 1.03–17.2, $p = 0,045$) и ХСНнФВ после ИМ (ОШ 34.5; ДИ 8.5–140.6, $p < 0,0001$).

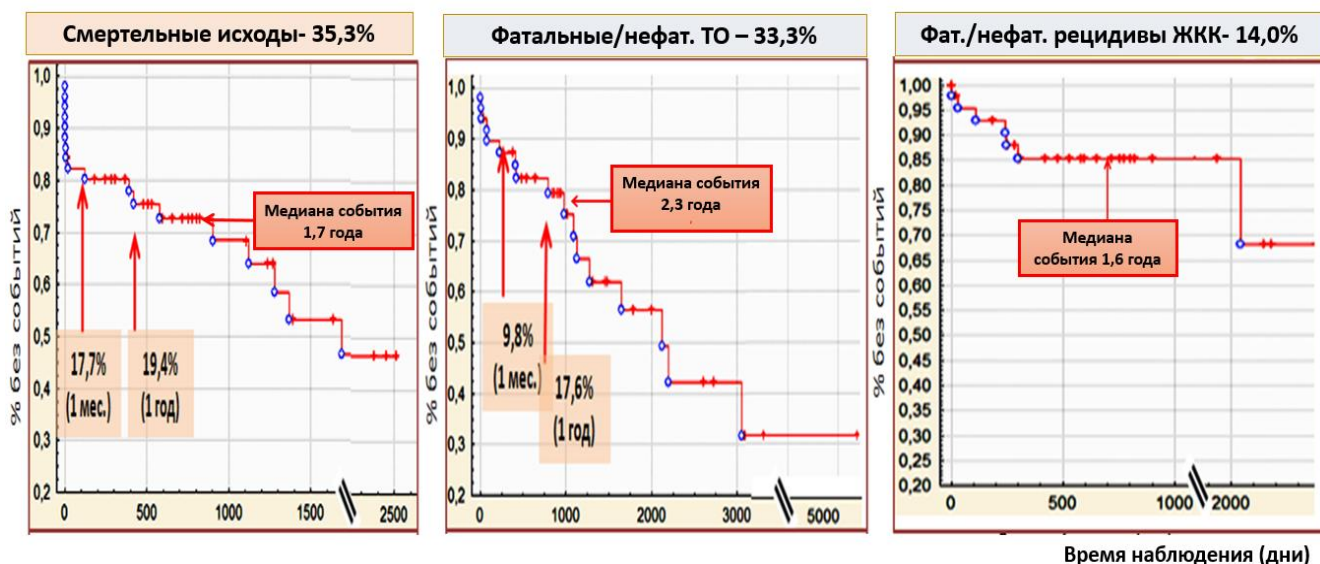


Рисунок 3 — частота и структура определяющих прогноз негативных исходов у больных, перенесших эпизод ЖКК (n=51; медиана наблюдения 2,5 года).

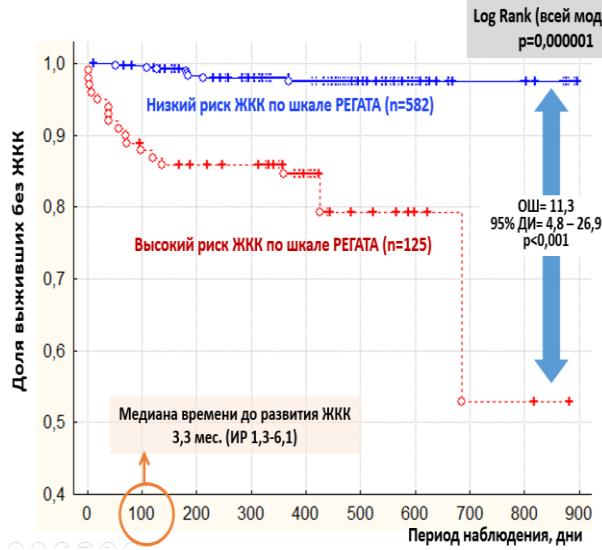
Суммарная частота фатальных и нефатальных ТО после эпизода ЖКК также оказалась высокой - 33,3% (13 случаев на 100 пац/лет). Тромбозы могли иметь отношение не только к коронарному, но и к любому периферическому сосудистому бассейну, что подчеркивает высокую исходную частоту распространенного атеросклеротического поражения у больных, перенесших ЖКК. По сравнению с

тромбозами ситуация с кровотечениями выглядела более оптимистично. Так, рецидив ЖКК произошел в 14% случаев (5,5 на 100 пац/лет), при этом ни один из пациентов не умер непосредственно от кровопотери.

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

Обнаруженные нами новые предикторы, определяющие развитие ЖКК и прогноз после данных осложнений, одновременно отражали и высокий риск ТО. Можно полагать, что больные ИБС, угрожаемые в отношении ЖКК в соответствии с разработанной нами шкалой, являются потенциальными кандидатами для более активных режимов антиагрегантной терапии, в частности – комбинации аспирина с клопидогрелом.

Для проверки данного предположения мы проанализировали определяющие прогноз исходы (ЖКК и ТО) в зависимости от исходного риска по шкале РЕГАТА в условиях «унифицированной» ДАТТ - когорты из 707 больных, после ЧКВ и получавших комбинацию аспирина с клопидогрелом (длительность ДАТТ определялась лечащими врачами и ее медиана составила 12 мес). В этой когорте высокий риск ЖКК (≥ 4 баллов) был у 125 (17,7%) больных. Подгруппа больных, получавших ДАТТ с высоким баллом по шкале РЕГАТА, характеризовалась большим риском ЖКК (ОШ 11,3; 95% ДИ 4,8-26,9; $p < 0,001$) Эти же пациенты имели более высокий риск ТО за весь период наблюдения (ОШ = 2,3; 95% ДИ 1,4-3,8; $p < 0,001$) - «Рисунок 4Б». Таким образом, в рамках нашего регистра была воспроизведена ситуация, наблюдаемая с другими клиническими шкалами (напр., Академического Исследовательского Консорциума - ARC-HBR), когда прогностическая модель, исходно разрабатываемая для оценки кровотечений, с не меньшей достоверностью предсказывала и развитие ишемических событий. Важно, что структура исходов менялась в зависимости от времени, прошедшего после ЧКВ. Мы уже подчеркивали, что большинство ЖКК возникало в начале ДАТТ (медиана до кровотечения 3,3 месяца - рис. 4А).

А. Большие и клинически значимые ЖКК (BARC ≥ 2)

Б. Тромботические осложнения

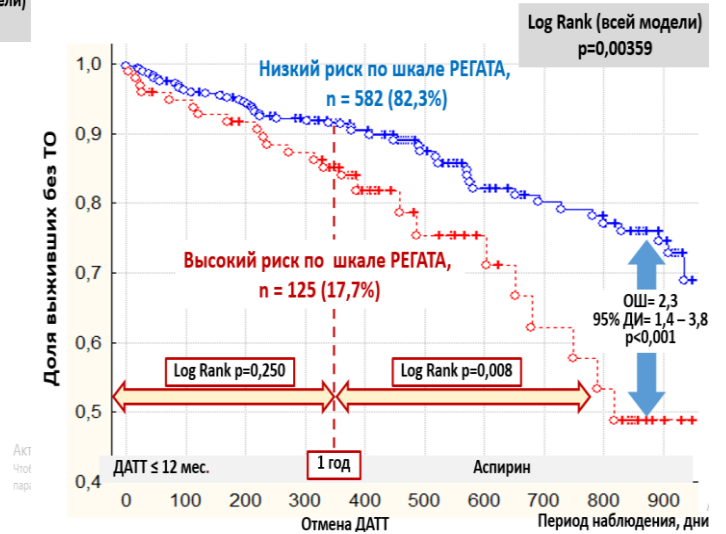


Рисунок 4 — дожитие без ЖКК (А) и тромботических осложнений (Б) в группах высокого и низкого риска по шкале РЕГАТА у больных, получающих ДАТТ после плановых ЧКВ (n=707).

Наиболее уязвимой была подгруппа высокого риска ЖКК, в которой за этот период времени произошло две трети от всех кровотечений (Табл. 5). Выше мы показали, что такие больные характеризуются исходной бессимптомной компрометацией слизистой оболочки несмотря на продолжающийся прием ИПП. Можно, таким образом, полагать, что начало ДАТТ закономерно усугубляло существующие проблемы и приводило к проявлению «скрытых» источников кровопотери, в первую очередь, пептических язв и эрозий.

Таблица 5 — соотношение частоты тромботических осложнений и кровотечений у больных с различным риском ЖКК, подвергнутых плановым ЧКВ*

Исходы	0-3 мес.			3-12 мес.			> 12 мес.		
	ЖКК	ТО	*Абс. разница	ЖКК	ТО	*Абс. разница	ЖКК	ТО	*Абс. разница
Высокий риск ЖКК (n=125)	11 (8,8%)	5 (4,0%)	-4,8%	4 (3,2%)	10 (8,0%)	+4,8%	2 (1,6%)	13 (10,4%)	+8,8%
Низкий риск ЖКК (n=582)	1 (0,2%)	12 (2,1%)	+1,9%	6 (1,0%)	18 (3,1%)	+2,1%	1 (0,2%)	35 (6,0%)	+5,8%

*Приведена абсолютная разница между частотой тромбозов и кровотечений (%)

В период от 3 до 12 месяцев (на фоне продолжающейся ДАТТ) частота новых случаев ЖКК в т.ч. в подгруппе высокого риска существенно уменьшилась, и в структуре исходов стали закономерно преобладать ТО. Следует обратить внимание, что накопительная частота тромбозов (в отличие от кровотечений) продолжала неуклонно нарастать, не имея явной тенденции к «стабилизации». Соответственно, неуклонно увеличивалась «чистая клиническая разница» между случаями тромбозов и

кровотечений, ставшая с течением времени наиболее заметной именно в подгруппе высокого риска ЖКК. Как показано на рис 5 (Б), статистически значимый прирост тромботических осложнений у этих больных произошел спустя год от момента ЧКВ, что совпало с плановой отменой ДАТТ.

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, встречающихся 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. Логично, что у пациентов, отнесенных к категории высокого риска ЖКК, такое лечение предусматривает активный поиск потенциальных источников кровотечения, а также модификацию всех потенциально устранимых факторов риска, включая скрининг и эрадикацию *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 [ИКР 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 преобладают 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 ХСНнФВ 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

1. 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), ХСНнФВ (2 балла), анамнез эрозий (3 балла) или язвы (3 балла) верхних отделов желудочно-кишечного тракта, анамнез ЖКК (3 балла), хронический прием НПВС/ГКС (3 балла) и антикоагулянтов (4 балла). Сумма баллов ≥ 4 указывает на высокий риск ЖКК.

2. У больных, подвергаемых ЧКВ и имеющих высокий риск ЖКК, наиболее опасным периодом для развития кровотечений следует считать ближайшие три месяца от начала ДАТТ. Таким больным помимо профилактической терапии ингибиторами протонной

помпы необходим предварительный эндоскопический скрининг, включающий дополнительную диагностику и, в случае необходимости, эрадикацию инфекции *H. Pylori*.

3. У больных, подвергаемых ЧКВ и имеющих высокий риск ЖКК, определяемый распространенным атеросклеротическим поражением, следует стремиться к сохранению длительной ДАТТ. Польза от такого подхода может быть получена при условии эндоскопического контроля, устранения модифицируемых факторов риска и хорошей начальной переносимости ДАТТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мурасеева В.В. Прием ингибиторов протонной помпы и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств / А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, **В.В. Мурасеева**, Е.С. Новикова, Е.В. Гуськова, Е.П. Панченко // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90. — №9. — С. 92-100.
2. Коробкова В.В. 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, Е.Б. Яровая, А.Н. Самко, Е.П. Панченко // Кардиологический вестник. — 2020. — Т.15 — №1. — С. 72-80.
3. Коробкова В.В. 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**, Е.Б. Яровая, М.В. Андреевская, А.Г. Шулешова, Е.П. Панченко // Терапевтический архив. — 2020. — Т.92. — №9.— С. 30-38.
4. 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. — Т.60. — №7.— С. 115-124.
5. 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**, Е.С. Новикова, Е.В. Гуськова, Е.Б. Яровая, Т.В. Балахонова, А.Г. Шулешова, Е.П. Панченко // Российский кардиологический журнал. — 2021. — Т.26. — №6. — С. 4465.
6. 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**, Е.В. Титаева, А.Б. Добровольский, Е.Б. Яровая, А.Г. Шулешова, Е.П. Панченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — Т.20. — №7. — С. 67-76.
7. 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**, Е.В. Курилина, А.Г. Шулешова, Е.П. Панченко // Терапевтический архив. — 2021. — Т.93. — №12. — С.1457-1462.

8. 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**, Л.О. Минушкина, В.А. Бражник, Д.А. Затейщиков, Е.Б. Яровая, Е.П. Панченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2024. — Т.23. — №4. — С.3915-3925.

9. 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 от 23.11.2021 / А.Л.Комаров, О.О. Шахматова, Е.П. Панченко, А.Г. Шулешова, Е.Б. Яровая, Т.В. Балахонова, А.Н.Самко, **В.В. Коробкова**, М.В. Андреевская.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ:

СОКРАЩЕНИЯ	
АД – артериальное давление	ИМ – инфаркт миокарда
ГКС - глюкокортикостероиды	ИПП – ингибиторы протонной помпы
ГО – геморрагические осложнения	НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия	ОКС – острый коронарный синдром
ДД – Д-димер	ОШ – отношение шансов
ДИ – доверительный интервал	ТИА – транзиторная ишемическая атака
ЕОК – европейское общество кардиологов	ТО – тромботические осложнения
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ФВ – фактор фон Виллебранда
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение и верхних отделов ЖКТ	ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ИИ – ишемический инсульт	ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
ИКР – интерквартильный размах	НР - инфекция <i>H. Pylori</i>
ОБОЗНАЧЕНИЯ	
Распространенное атеросклеротическое поражение (хотя-бы один критерий):	
- симптомное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (перемежающаяся хромота), подтвержденное низким лодыжечно-плечевым индексом <0,9, и/или наличие стеноза магистральных артерий нижних конечностей $\geq 50\%$ по данным любого визуализирующего метода;	
- атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий со стенозом $\geq 50\%$ по данным любого визуализирующего метода;	
- предшествующая реваскуляризация брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей	
- аневризма брюшной части аорты по данным дуплексного сканирования или МСКТ.	
Шкалы риска ЖКК	
Шкала ЕОК 2015г.: возраст >65 лет (1 балл), диспепсия (1 балл), рефлюксная болезнь (1 балл), язва (2 балла) и ЖКК (2 балла) желудка/12-п. кишки в анамнезе, инфекция <i>H. Pylori</i> (1 балл), сопутствующий хронический прием антикоагулянтов (2 балла), НПВС (2 балла), стероидов (2 балла), алкоголя (1 балл). Отрезное значение ≥ 2 .	
Шкала РЕГАТА: Возраст 70-79 лет (1 балл) и ≥ 80 лет (3 балла), распространенное атеросклеротическое поражение (2 балла), ХСНнФВ (2 балла), эрозии (3 балла) и язвы (3 балла) желудка/12-п.кишки в анамнезе, анамнез ЖКК (3 балла), хронический прием НПВС / ГКС (3 балла) и антикоагулянтов (4 балла). Отрезное значение ≥ 4 .	