

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)

Шахматова О.О.¹, Комаров А.А.¹, Коробкова В.В.¹, Титаева Е.В.¹,
Добровольский А.Б.¹, Яровая Е.Б.^{1,2}, Шулешова А.Г.¹, Панченко Е.П.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Москва;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Москва, Россия

Цель. Изучить роль фактора Виллебранда (ФВ) и Д-димера (ДД) в качестве предикторов кровотечений (ЖКК) из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включали пациентов со стабильной ИБС, являющихся участниками проспективного регистра РЕГАТА-1 (РЕГистр длительной Антитромботической Терапии-1) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04347200). Первичной конечной точкой являлись явные ЖКК (Bleeding Academic Research Consortium 2-5). Отрезные точки для ДД и ФВ определены методом ROC-анализа. Прогностическая значимость повышения ФВ и ДД оценена методом логистической регрессии.

Результаты. В исследование включены 408 пациентов (77,5% мужчины, средний возраст 61,3±10,8 лет). Медиана длительности наблюдения 2,5 [1,1-14,7] года. ДД определен у всех пациентов, включая 36 пациентов с ЖКК, ФВ — у 169 пациентов (28 пациентов с ЖКК). Повышение уровня ДД >928 нг/мл является независимым предиктором ЖКК, в т.ч. с учетом клинических факторов риска — отношение шансов (ОШ) 3,26 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,43-7,42) (p=0,0047), или числа баллов по разработанной нами ранее шкале РЕГАТА — ОШ 3,73, 95% ДИ: 1,65-8,43 (p=0,0015). ФВ >105% также является независимым предиктором ЖКК — ОШ 14,02, 95% ДИ: 1,41-139,42 (p=0,023), в модели со шкалой РЕГАТА — ОШ 11,3, 95% ДИ: 1,43-88,83 (p=0,021). Наиболее неблагоприятно повышение обоих маркеров: среди таких пациентов доля перенесших ЖКК — 41,4%, среди пациентов с нормальным ДД и повышен-

ным ФВ — 14,9%, с низкими значениями обоих маркеров — 0%. ОШ развития ЖКК у пациентов с повышением обоих маркеров — 4,1, 95% ДИ: 1,6-10,3 (p=0,003).

Заключение. У пациентов со стабильной ИБС повышение уровня ФВ и ДД ассоциируется с увеличением риска ЖКК независимо от наличия клинических факторов риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечные кровотечения, фактор Виллебранда, Д-димер, эндотелий, фибринолиз, коагуляционные маркеры.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04347200.

Поступила 13/08-2021

Рецензия получена 13/09-2021

Принята к публикации 15/09-2021



Для цитирования: Шахматова О.О., Комаров А.А., Коробкова В.В., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б., Шулешова А.Г., Панченко Е.П. 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;20(7):3022. doi:10.15829/1728-8800-2021-3022

Relationship between the D-dimer and von Willebrand factor levels and the development of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1

Shakhmatova O. O.¹, Komarov A. L.¹, Korobkova V. V.¹, Titayeva E. V.¹, Dobrovolskiy A. B.¹, Yarovaya E. B.^{1,2}, Shuleshova A. G.¹, Panchenko E. P.¹

¹National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To study the role of von Willebrand factor (VWF) and D-dimer (DD) as predictors of upper gastrointestinal bleeding (GIB) in patients with stable coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included patients with stable CAD who are members of the prospective registry of long-term antithrombotic therapy (REGATTA-1) (ClinicalTrials.gov Identifier:

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Тел.: +7 (903) 107-47-33

[Шахматова О.О.* — к.м.н., н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-4616-1892, Комаров А.А. — д.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Коробкова В.В. — аспирант отдела, ORCID: 0000-0003-3536-9177, Титаева Е.В. — к.б.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-5271-9074, Добровольский А.Б. — д.б.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-5397-6857, Яровая Е.Б. — д.ф.-м.н., в.н.с. научно-организационного отдела; профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Шулешова А.Г. — д.м.н., профессор, зав. эндоскопическим отделением, ORCID: 0000-0003-1201-5931, Панченко Е.П. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-9158-2522].

NCT04347200). The primary endpoints were actionable GIBs (Bleeding Academic Research Consortium type 2-5). Cut-off points for DD and VWF were determined by ROC analysis. The predictive significance of an increase in VWF and DD was assessed by the logistic regression.

Results. The study included 408 patients (men, 77.5%; mean age, 61.3±10.8 years). The median follow-up period was 2.5 [1.1-14.7] years. DD was determined in all patients, including 36 patients with GIB, while VWF — in 169 patients (28 patients with GIB). An increase in DD >928 ng/ml was an independent predictor of GIB, including taking into account clinical risk factors (odds ratio (OR), 3.26 [95% confidence interval (CI), 1.43-7.42] ($p=0.0047$), or the previously developed REGATTA scale score (OR, 3.73, 95% CI: 1.65-8.43 ($p=0.0015$)). VWF >105% was also an independent predictor of GIB (OR, 14.02; 95% CI: 1.41-139.42 ($p=0.023$)); in the REGATTA scale model — OR 11.3, 95% CI: 1.43-88.83 ($p=0.021$). The increase in both markers was most unfavorable, since the proportion of those with GIB was 41.4%, while among patients with normal DD and increased VWF — 14.9%, and with low values of both markers — 0%. OR of GIB in patients with an increase in both markers was 4.1 (95% CI: 1.6-10.3 ($p=0.003$)).

Conclusion. In patients with stable CAD, an increase in VWF and DD was associated with an increase in GIB risk regardless of the presence of clinical risk factors.

Keywords: coronary artery disease, gastrointestinal bleeding, von Willebrand factor, D-dimer, endothelium, fibrinolysis, coagulation markers.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04347200.

Shakhmatova O.O.* ORCID: 0000-0002-4616-1892, Komarov A.L. ORCID: 0000-0001-9141-103X, Korobkova V.V. ORCID: 0000-0003-3536-9177, Titaeva E.V. ORCID: 0000-0001-5271-9074, Dobrovolskiy A.B. ORCID: 0000-0001-5397-6857, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Shuleshova A.G. ORCID: 0000-0003-1201-5931, Panchenko E.P. ORCID: 0000-0002-9158-2522.

*Corresponding author: olga.shakhmatova@gmail.com

Received: 13/08-2021

Revision Received: 13/09-2021

Accepted: 15/09-2021

For citation: Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V., Titaeva E.V., Dobrovolskiy A.B., Yarovaya E.B., Shuleshova A.G., Panchenko E.P. Relationship between the D-dimer and von Willebrand factor levels and the development of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3022. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3022

ДД — Д-димер, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПН — ингибиторы протонного насоса, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, РЕГАТА-1 — проспективный РЕгистр длительной Антитромботической Терапии-1, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фактор Виллебранда, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, VEGF — vascular endothelial growth factor.

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) являются самым распространенным осложнением длительной антиагрегантной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Адекватная оценка риска кровотечений может способствовать оптимизации тактики ведения пациента и улучшению его прогноза. Накопленные данные позволяют говорить о том, что, помимо патологии слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и интенсивности антиагрегантной терапии, на риск ЖКК оказывают влияние ряд сопутствующих заболеваний [2]. Ранее авторами было показано, что независимым предиктором кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов с ИБС является периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты [3]. “Бремя атеротромбоза” является маркером полиморбидности, “тяжести” пациента, в то же время, можно полагать, что распространенный атеросклероз отражает выраженное нарушение функции эндотелия, его повреждение, что рассматривается как один из потенциальных механизмов повышения риска кровотечений у пациентов с ИБС.

Регуляция сосудистой проницаемости, в т.ч. для форменных элементов крови, является одной из базовых функций эндотелия. Хорошо описан геморрагический синдром при инфекционном повреждении эндотелия, прежде всего, при ряде вирусных заболеваний [4]. Проявлениями эндо-

телиальной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) являются нарушение целостности гликокаликса, повышение проницаемости эндотелия, апоптоз эндотелиоцитов с формированием дефектов в его монослое [5]. Также может нарушаться регуляция фибринолиза и неоваскуляризации. У некоторых пациентов данные процессы могут реализовываться в развитие кровотечений.

Доступным в рутинной клинической практике маркером эндотелиальной дисфункции является фактор Виллебранда (ФВ) [6]. Поскольку эндотелиальная дисфункция традиционно рассматривается как один из механизмов атеротромбоза [7, 8], маркером наиболее “продвинутой” стадии повреждения эндотелия с развитием хронической гиперкоагуляции у пациентов с ССЗ может служить Д-димер (ДД).

Таким образом, целью исследования было изучение роли ФВ и ДД в качестве потенциальных предикторов кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС, получающих антиагрегантную терапию.

Материал и методы

Дизайн исследования. В одноцентровое проспективное когортное исследование включались участники РЕгистра длительной Антитромботической Терапии-1 (РЕГАТА-1) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04347200) [9]. Исследо-

вание соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол одобрен локальным этическим комитетом. Информированное согласие получено у всех участников исследования.

Критерии включения в исследование: верифицированная стабильная ИБС у пациентов ≥ 18 лет. **Критерии не включения** в исследование: острый коронарный синдром (ОКС) давностью < 1 года, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью < 1 мес., эпизод венозной тромбозии давностью < 6 мес., хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA (New-York Heart Association), противопоказания к приему антитромботических препаратов, наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, ожидаемая продолжительность предстоящей жизни < 6 мес.

Пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с действовавшими на момент включения в исследование рекомендациями. В частности, все принимали аспирин 75–100 мг/сут. и статины, после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) также назначали клопидогрел 75 мг/сут. в течение 6–12 мес. (продолжительность определялась лечащим врачом). Профилактическая терапия ингибиторами протонного насоса (ИПН) назначалась на усмотрение лечащего врача.

Проводился сбор демографической информации, данных о сопутствующей патологии, медикаментозном лечении. Проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование, позволяющее оценить классические факторы риска (ФР) ССЗ. Выполнялся скрининг сопутствующего периферического атеросклероза: дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, брюшного отдела аорты и ее ветвей (и/или аортография методом мультиспиральной компьютерной томографии по показаниям), оценивалась клиническая картина перемежающейся хромоты, определялся лодыжечно-плечевой индекс. При наличии симптомов перемежающейся хромоты и/или снижении лодыжечно-плечевого индекса $< 0,9$ проводилось дуплексное сканирование артерий нижних конечностей. Оценивались известные ФР ЖKK (анамнез ЖKK, эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, сопутствующий прием антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), глюкокортикостероидных средств и проч.). Эзофагогастродуоденоскопия и скрининг инфицирования *H. pylori* выполнялись на усмотрение лечащего врача. Для всех пациентов рассчитывалось число баллов по шкале РЕГАТА, разработанной нами ранее при анализе исходов у всех больных, включенных в одноименный регистр, и суммирующей клинические ФР ЖKK [9].

Первичная конечная точка в данном исследовании — большое или клинически значимое кровотечение из верхних отделов ЖКТ (Bleeding Academic Research Consortium 2–5). Кровотечения верифицировались по данным эзофагогастродуоденоскопии или диагностировались на основании типичных симптомов — мелены, рвоты с кровью или их сочетания.

Запланированная длительность проспективного наблюдения составляла не < 2 лет. Плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 мес. после включения пациентов в исследование, затем — каждые 12 мес.

За период 2003–2019 гг регистр РЕГАТА-1 объединил данные наблюдения за 934 пациентами (78,6% мужчин,

средний возраст $61 \pm 10,7$ лет, 76% из них были включены после планового ЧКВ). Медиана длительности наблюдения составила 2,5 [1,1–14,7] года. За время проспективного наблюдения большие и клинически значимые кровотечения из верхних отделов ЖКТ во всей когорте были зарегистрированы у 51 пациента. Источники и клинические ФР кровотечений, прогноз пациентов после перенесенного геморрагического осложнения были описаны ранее [3, 9].

Определение коагуляционных маркеров. Взятие крови проводилось до инвазивных вмешательств или не менее чем через 30 сут. после них. Для анализа были доступны биообразцы от 408 пациентов, в т.ч. от 36, перенесших ЖKK. У всех больных был определен исходный уровень ДД. У части этих же пациентов был определен исходный уровень ФВ: у больных, перенесших ЖKK ($n=28$), и у случайно выбранных пациентов, составивших контрольную группу ($n=141$). ФВ определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе “STA-compact” с использованием набора реактивов “Liatest vWF” производства Diagnostica Stago, Франция. ДД определяли ручным иммуноферментным методом с использованием набора реактивов “Asserachrom D-di” производства Diagnostica Stago, Франция. Измерения выполняли на планшетном фотометре “Multiskan Go” производства ThermoFisher, Финляндия.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica 10.0. Значения непрерывных величин представлены в виде медианы с указанием границ интерквартильного размаха [Q_{25} – Q_{75}] или в виде среднего значения (M) с указанием стандартного отклонения (SD), категориальные величины представлены в виде частоты встречаемости (%). Частота неблагоприятных событий рассчитана на 100 человек в год. В зависимости от типа распределения количественных переменных для сравнения 2-х независимых групп использовали t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна-Уитни. Качественные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 и двустороннего точного критерия Фишера.

Поиск отрезных точек ДД и ФВ осуществлялся с помощью квантильного анализа, а также с помощью анализа кривой ошибок (ROC-анализа); за отрезную точку принималось значение с максимальной суммой чувствительности и специфичности. Визуализация частоты кровотечений в зависимости от уровня ДД и ФВ проводилась путем построения кривых Каплана-Мейера. Сравнение кривых проведено с использованием логарифмического рангового критерия.

Для оценки прогностической роли ДД и ФВ в отношении развития ЖKK выполнен многофакторный анализ методом логистической регрессии. В многофакторный анализ, помимо данных маркеров, включались все потенциальные ФР кровотечений из верхних отделов ЖКТ, в отношении которых по результатам однофакторного анализа получены значимые ($p < 0,05$) или близкие к значимым ($p < 0,1$) различия между группами. При построении модели использовали прямой метод пошагового включения переменных. В качестве независимых предикторов кровотечений из финальной модели были отобраны факторы со значением $p < 0,05$. Результаты многофакторного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала

Таблица 1

Демографическая характеристика, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, клинические ФР ЖКК у пациентов, включенных в исследование

| Признак | Все пациенты n=408 | Перенесли ЖКК n=36 (подгруппа 1) | Без ЖКК n=372 (подгруппа 2) | p (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±SD: | 61,3±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 |
| ФР и основная патология ССС | | | | |
| • АГ | 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 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 31 (7,6%) | 11 (30,6%) | 20 (5,4%) | <0,001 |
| Атеросклероз периферических артерий и/или аневризма брюшного отдела аорты | 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 | 4 (0,98%) | 4 (11,1%) | 0 | <0,001 |
| Прием антикоагулянтов (в составе двойной или тройной терапии) | 17 (4,2%) | 3 (8,3%) | 14 (3,8%) | 0,191 |
| Профилактический прием ИПН | 162 (39,7%) | 33 (91,7%) | 129 (34,7%) | <0,001 |
| Число баллов по шкале РЕГАТА, М±SD | 2,6±2,6 | 6,5±3,0 | 2,2±2,2 | <0,001 |

Примечания: данные представлены в виде абсолютного значения и (%) (где не указано иное). Цветом обозначены клинические ФР ЖКК, описанные нами в предыдущих публикациях [3, 9]. АГ — артериальная гипертензия, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИПН — ингибиторы протонного насоса, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ССС — сердечно-сосудистая система, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство,

(ДИ). Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

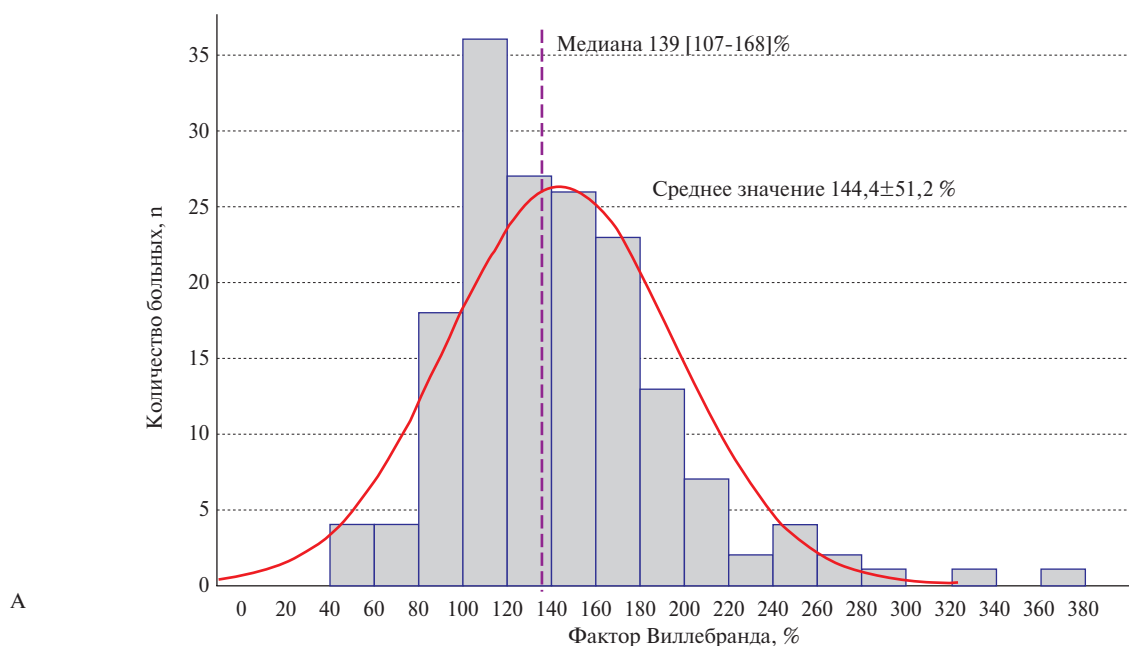
Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование. Клинические ФР ЖКК

В исследование было включено 408 пациентов (77,5% мужчины, средний возраст составил $61,3 \pm 10,8$ лет). Практически все пациенты (95,1%) в течение предшествующего года были подвергнуты плановому ЧКВ и, соответственно, на момент включения в регистр получали двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелом. Несмотря на стабильное течение ИБС на момент включения, пациенты были достаточно тяжелыми: половина больных перенесла ранее инфаркт миокарда, 9,1% — коронарное шунтирование; клинически значимый периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты выявлялась

у каждого пятого пациента. Также достаточно высока была распространенность эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ по анамнестическим данным: язвенной болезнью страдали 17,9% пациентов, эрозии когда-либо выявлялись у 36,3% пациентов. Профилактический прием ИПН на момент включения был назначен 39,7% пациентов. Исходно в регистр не включались пациенты, регулярно получающие антикоагулянты и НПВС, однако за время наблюдения у части пациентов возникла потребность в приеме этих препаратов. Исходная характеристика пациентов всей когорты, а также подгрупп, сформированных в зависимости от перенесенного за время наблюдения ЖКК, приведена в таблице 1.

За период наблюдения в обследованной когорте ЖКК перенесли 36 пациентов. Согласно однофакторному анализу, перенесшие ЖКК пациенты были старше, им реже выполнялось плановое ЧКВ, у них чаще встречались такие состояния, как хро-



Б

| Квинтили распределения | Q1 n=39 | Q2 n=33 | Q3 n=33 | Q4 n=31 | Q5 n=33 | р для тенденции Q1 vs Q2-5 |
|----------------------------|------------|-----------------------------------|------------|------------|------------|----------------------------------|
| Границы квинтилей ФВ, % | 48-105 | 106-127 | 129-153 | 154-179 | 180-368 | |
| Частота ЖКК, n (%) | 1 (2,6%) | 6 (18,2%) | 6 (18,2%) | 5 (16,1%) | 10 (30,0%) | |
| | | Средняя частота ЖКК (Q2-Q5) 20,8% | | | | 0,008 |

Рис. 1 Распределение концентрации ФВ (А) и частота ЖКК в зависимости от его уровня (Б).

ническая болезнь почек, периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты, хроническая сердечная недостаточность, анамнез ЖКК и эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ, сопутствующий прием НПВС и антикоагулянтов. Число баллов по шкале РЕГАТА было закономерно выше в группе перенесших ЖКК (таблица 1).

ФВ и риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов с ИБС

Концентрация ФВ была определена у 169 пациентов. Средний уровень ФВ в обследованной выборке составил $144,4 \pm 51,2\%$, медиана 139 [107-168]%. У перенесших кровотечение ($n=28$) средний уровень ФВ составил $172,0 \pm 58,9\%$, у пациентов без ЖКК — $138,9 \pm 47,9\%$ ($p=0,005$). На рисунке 1 представлены распределение концентрации ФВ и частота ЖКК для каждого квинтиля ФВ. Частота ЖКК у пациентов 2-5 квинтилей была достоверно выше, чем у пациентов нижнего квинтиля распределения ФВ: соответственно, 20,8 vs 2,6% ($p=0,008$).

Отрезная точка для значений ФВ, ассоциирующихся с повышенным риском ЖКК, была определена методом ROC-анализа и составила 105%, что полностью совпало с границей нижнего квинтиля распределения ФВ.

На рисунке 2 представлены кривые дожития (Каплана-Мейера) без развития ЖКК у пациентов с уровнем ФВ выше и ниже определенной нами отрезной точки, наглядно демонстрирующие существенные различия по частоте кровотечений в подгруппах с разным уровнем ФВ.

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, ОШ развития ЖКК у пациентов с ФВ $>105\%$ составило 9,96, 95% ДИ: 1,29-76,99 ($p=0,026$). Высокая концентрация ФВ сохраняла свое неблагоприятное прогностическое значение и по данным многофакторного регрессионного анализа. В модели, учитывающей основные клинические ФР ЖКК, ОШ для ФВ $>105\%$ составило 14,02, 95% ДИ: 1,41-139,42 ($p=0,023$). Другими независимыми предикторами ЖКК в данной когорте

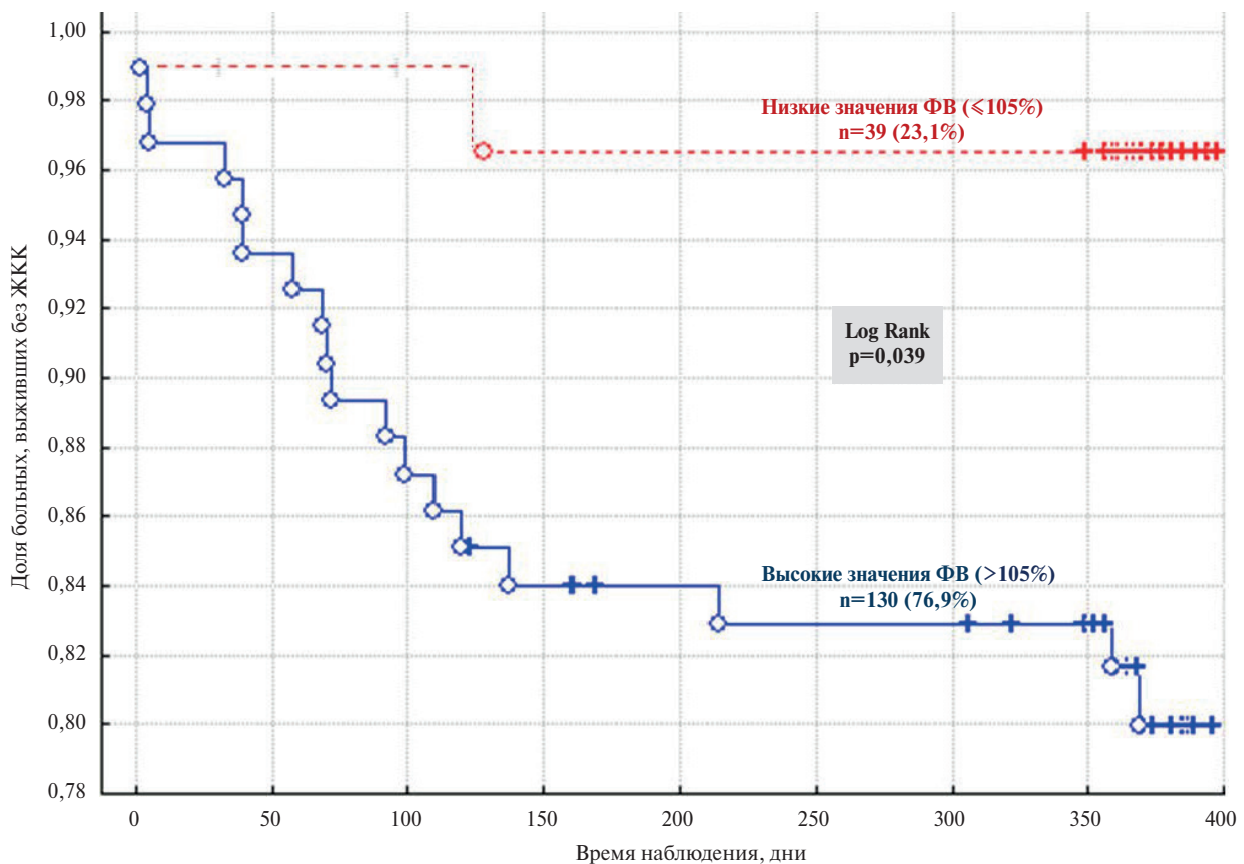


Рис. 2 Дожитие без развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ в зависимости от уровня ФВ: кривые Каплана-Мейера.

пациентов со стабильной ИБС были такие факторы, как возраст ≥ 80 лет — ОШ 8,18, 95% ДИ: 1,04-64,23 ($p=0,044$), анамнез язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки — ОШ 7,33, 95% ДИ: 2,30-23,34 ($p=0,0007$), наличие сопутствующего периферического атеросклероза и/или аневризмы брюшного отдела аорты — ОШ 5,14, 95% ДИ: 1,82-14,54 ($p=0,0019$), а также хроническая сердечная недостаточность — ОШ 13,14, 95% ДИ: 2,85-60,57.

Все вышеперечисленные клинические ФР представлены в шкале РЕГАТА [9]. В модели множественной логистической регрессии, учитывающей высокий риск ЖКК по шкале РЕГАТА, ФВ также оставался независимым предиктором ЖКК: ОШ для ФВ $>105\%$ в этой модели составило 11,3, 95% ДИ: 1,43-88,83 ($p=0,021$). Таким образом, было показано, что повышение уровня ФВ $>105\%$ является независимым предиктором кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС.

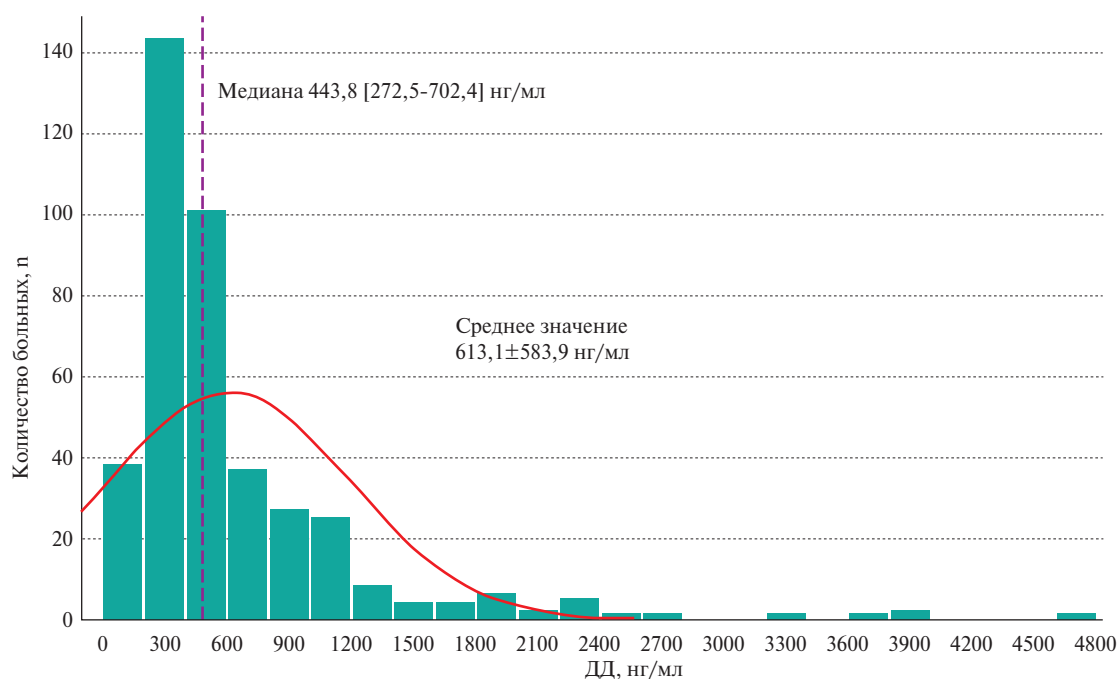
ДД и риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов с ИБС

Уровень ДД был определен во всей когорте включенных в исследование пациентов ($n=408$). Среднее значение концентрации ДД составило $642,2 \pm 619,1$ нг/мл, медиана — 459,7 ($Q_{25}-Q_{75}$) 283,9-779,0 нг/мл. Средняя концентрация ДД у перенесших ЖКК пациентов ($n=36$) была практиче-

ски вдвое выше в сравнении с таковой у пациентов, не перенесших геморрагическое осложнение: $1065,9 \pm 1094,6$ vs $569,3 \pm 489,0$ нг/мл ($p=0,008$).

На рисунке 3 представлено распределение концентрации ДД и частота ЖКК для каждого квинтиля распределения ДД. Частота ЖКК у пациентов верхнего квинтиля распределения ДД (>870 нг/мл) была достоверно выше (21%) в сравнении с таковой у пациентов четырех нижних квинтилей распределения (5,8%) ($p<0,001$). Отрезная точка для уровня ДД, ассоциирующегося с высоким риском ЖКК, согласно результатам ROC-анализа, составила 928 нг/мл; данное значение оказалось близко к границе верхнего квинтиля распределения ДД (870 нг/мл). Построение кривых Каплана-Мейера позволяет визуализировать различия по частоте развития ЖКК в подгруппах пациентов с концентрацией ДД выше ($n=73$, 17,9%) и ниже ($n=335$, 82,1%) определенной нами отрезной точки (рисунок 4).

Согласно данным однофакторного логистического регрессионного анализа, ОШ развития ЖКК у пациентов с уровнем ДД >928 нг/мл в сравнении с пациентами с более низкой концентрацией данного маркера составляет 5,05, 95% ДИ: 2,47-10,32 ($p<0,0001$). По данным многофакторного анализа, ДД является независимым предиктором ЖКК — ОШ 3,26, 95% ДИ: 1,43-7,42 ($p=0,0047$), также как



А

| Квинтили распределения | Q1 n=81 | Q2 n=82 | Q3 n=82 | Q4 n=82 | Q5 n=81 | р для тенденции Q1-4 vs Q5 |
|-----------------------------|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------------------------|
| Границы квинтилей ДД, нг/мл | 20-248 | 249-359 | 360-521 | 522-870 | 871-4777 | |
| Частота ЖКК, (%) n=36 | 7,4 | 4,9 | 6,1 | 4,9 | 21,0 | |
| | Средняя частота ЖКК (Q1-Q4) 5,8% | | | | | <0,001 |

Б

Рис. 3 Распределение концентрации ДД (А) и частота ЖКК в зависимости от его уровня (Б).

и возраст ≥ 80 лет — ОШ 3,96, 95% ДИ: 1,02-15,38 ($p=0,046$), анамнез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — ОШ 6,28, 95% ДИ: 2,75-14,35 ($p=0,00013$), гастрит — ОШ 2,5, 95% ДИ: 1,11-5,63 ($p=0,026$), сопутствующий периферический атеросклероз и/или аневризма брюшного отдела аорты — ОШ 4,30, 95% ДИ: 1,91-4,68 ($p=0,00042$), хроническая сердечная недостаточность — ОШ 4,93, 95% ДИ: 1,83-13,25 ($p=0,0015$). В модели, включающей высокий риск ЖКК по шкале РЕГАТА, ДД также сохранял свою независимую прогностическую значимость — ОШ 3,73, 95% ДИ: 1,65-8,43 ($p=0,0015$).

Сочетанное влияние ДД и ФВ на риск ЖКК у пациентов со стабильной ИБС

ФВ и ДД в некоторой степени являются звеньями одной патогенетической цепи, поэтому целесообразно было оценить, сохраняют ли они свое независимое влияние на риск ЖКК при совместном включении в многофакторную модель.

Независимое влияние данных маркеров на риск ЖКК оценивалось в когорте из 169 пациентов, у которых были определены оба показателя. В модели, включающей высокий риск ЖКК по шкале РЕГАТА, ДД оставался независимым предиктором ЖКК — ОШ 4,03, 95% ДИ: 1,37-11,83 ($p=0,011$), в то время как для ФВ прослеживалась лишь тенденция к подобному влиянию — ОШ 7,39, 95% ДИ: 0,86-63,8 ($p=0,067$).

Частота ЖКК была проанализирована в четырех подгруппах, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия повышения уровня ДД и ФВ выше определенных нами отрезных точек (рисунок 5). В подгруппе пациентов с низкими значениями обоих маркеров ($n=36$) не было зарегистрировано ни одного кровотечения. В наиболее многочисленной подгруппе с повышенным уровнем ФВ и ДД ниже отрезной точки ЖКК произошло в 14,9% случаев. Повышение ДД при условии нормального ФВ регистрировалось крайне редко,

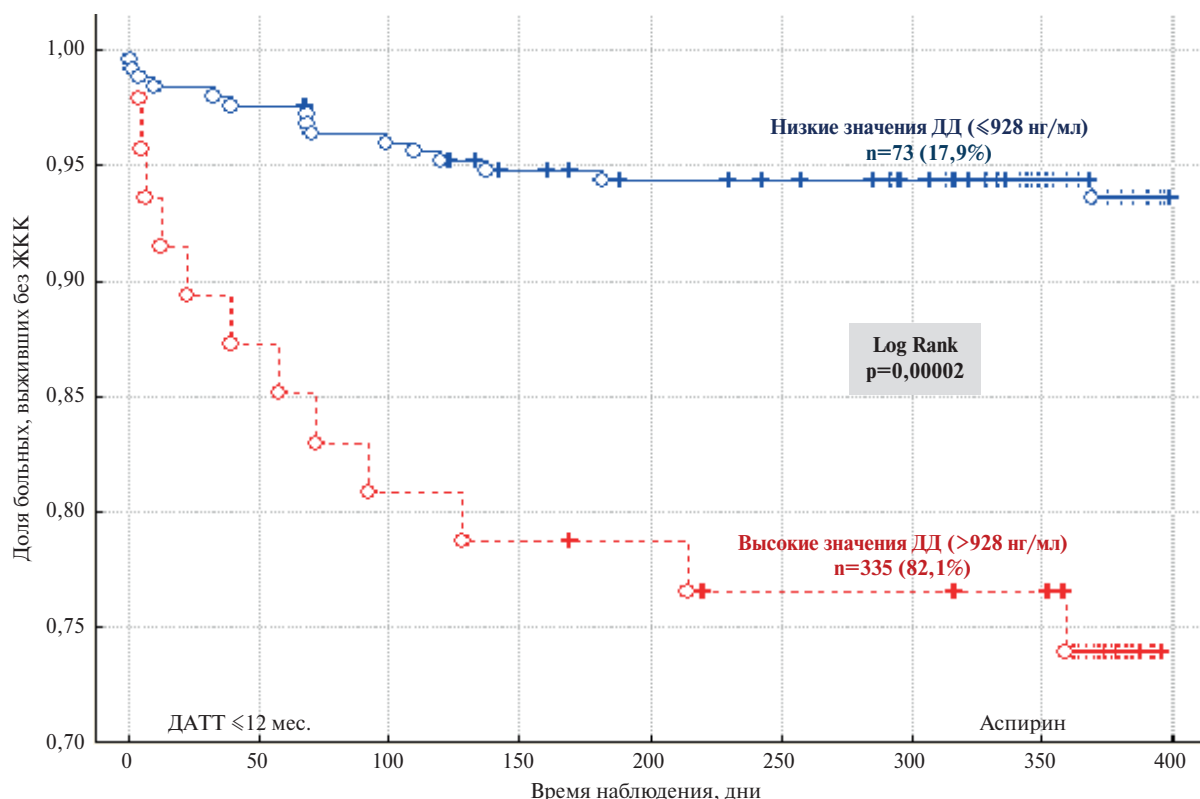


Рис. 4 Дожитие без развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ в зависимости от уровня ДД: кривые Каплана-Мейера. Примечание: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия.

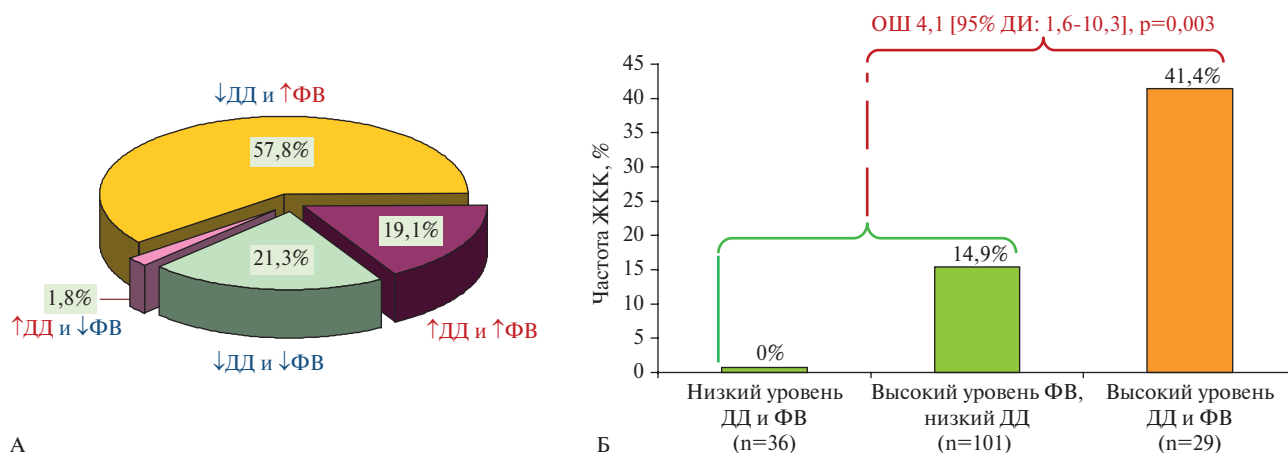


Рис. 5 Сочетанное повышение уровней ДД и ФВ: частота встречаемости (А) и связь с развитием ЖКК (Б). Примечание: “высокий” уровень ФВ $> 105\%$; “высокий” уровень ДД > 928 нг/мл.

всего у 3 пациентов, у одного из них произошло кровотечение. Наиболее неблагоприятной оказалась подгруппа пациентов с уровнями ДД и ФВ, превышающими отрезные значения. В этой подгруппе частота ЖКК составила 41,4%. ОШ развития ЖКК для таких больных, рассчитанное с поправкой на пол, возраст и клинические ФР, составило 4,1, 95% ДИ: 1,6-10,3 ($p=0,003$).

Обсуждение

Исследование показало, что повышение уровня ФВ и ДД выше определенных нами отрезных

значений ассоциируется с увеличением риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС. Наиболее неблагоприятной является ситуация, когда повышены оба маркера. Полагаем, что полученные данные подтверждают концепцию о роли повреждения эндотелия и последующего хронического нарушения процессов гемостаза в развитии геморрагических осложнений у пациентов с ИБС. Низкие уровни ФВ (маркера эндотелиальной дисфункции) и ДД (маркера активации атеротромбоза) свидетельствуют об отсутствии повреждения эндотелия и ассоциируются

с низким уровнем ЖКК (в нашей когорте ни у одного такого пациента кровотечение не развилось). Начальное повреждение эндотелия проявляется повышением ФВ без повышения ДД. Такая ситуация является наиболее распространенной у пациентов со стабильной ИБС и характеризуется умеренным повышением риска ЖКК. Наконец, выраженное повреждение эндотелия вплоть до активации процессов атеротромбоза, маркером которой является повышение уровня ДД, ассоциируется с наиболее высоким риском ЖКК. Следует отметить, что изолированное повышение уровня ДД при низких значениях ФВ практически не встречается. По-видимому, в данном случае причиной повышения ДД являются процессы, отличные от активации атеротромбоза.

Насколько нам известно, в настоящей работе впервые показана связь между повышением уровня ФВ, ДД и увеличением риска кровотечений у пациентов со стабильной ИБС. Традиционно ФВ и ДД рассматривались в качестве ФР тромботических осложнений, в т.ч. у пациентов с ИБС [10–13]. Связь повышения уровня ДД с риском кровотечений была показана для пациентов с венозной тромбозомболией [14], а также для пациентов с фибрилляцией предсердий по данным исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [15]. Повышенный уровень ДД является независимым предиктором геморрагического инсульта [16]. Согласно данным субисследования HORIZONS-AMI (Harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction trial) [17], повышенный ДД оказался предиктором больших кровотечений у пациентов с ОКС, которым выполнено ЧКВ.

Что касается ФВ, в контексте кровотечений до последнего времени рассматривалось только снижение его концентрации и/или нарушение функции у пациентов с болезнью Виллебранда. Однако в последние годы появились отдельные работы, описывающие связь между повышенным уровнем ФВ и риском геморрагического инсульта [18].

Еще одной важной, с нашей точки зрения, находкой является отрезное значение ДД, ассоциирующееся с ЖКК, практически вдвое превышающее формальную норму и значения, которые принято рассматривать как отрезные для повышения риска тромбоза. В представленном исследовании отрезной точкой для ДД является значение 928 нг/мл. Похожие результаты были получены в уже упомянутом исследовании HORIZONS-AMI [17]: в популяции пациентов с ОКС риск кровотечения повышался у пациентов с уровнем ДД >710 нг/мл. По-видимому, более высокие значения ДД отражают более глубокие нарушения в системе гемостаза,

возможно включающие в себя и избыточное усиление фибринолиза. То, что у пациентов с атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией гиперкоагуляция носит хронический характер, на наш взгляд, увеличивает вероятность дисрегуляции процессов гемостаза с увеличением риска кровотечений.

Безусловно, существует и более “прозаическое” объяснение полученным результатам: ФВ и ДД могут являться лишь маркерами каких-то иных ФР кровотечений, в т.ч. неучтенных в многофакторной модели. Существует целый ряд состояний, при которых повышается концентрация ДД и ФВ, например, процессы воспаления. В свою очередь, появляются данные о связи воспаления с риском кровотечений. В работе Namanaka Y, et al. было показано, что системное воспаление ассоциируется с увеличением риска больших кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию [19]. Наконец, повышение уровня ДД может расцениваться как маркер общего неблагополучия, коморбидности, “тяжести” пациента.

Теоретически существуют также механизмы косвенного влияния хронического повышения концентрации ФВ на риск кровотечений. Известно, что ФВ регулирует неоангиогенез [20]. Одним из медиаторов воздействия ФВ на неоваскуляризацию является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Повышение концентрации ФВ приводит к снижению синтеза VEGF. Хроническое увеличение концентрации ФВ может негативно влиять на процессы неоваскуляризации тканей и, возможно, ухудшать процессы их репарации. Косвенным свидетельством в пользу такой теории являются наблюдения об увеличении числа геморрагических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающими анти-VEGF терапию [21].

Заключение

У пациентов со стабильной ИБС повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции — ФВ и Д-димера, ассоциируется с увеличением риска ЖКК независимо от наличия клинических ФР. Дальнейшее изучение механизмов этого феномена позволит выявить новые мишени для вмешательств, направленных на повышение безопасности лечения пациентов с ИБС. Поскольку эти маркеры доступны для оценки в рутинной клинической практике, их можно использовать для стратификации риска геморрагических осложнений и оптимизации антитромботической терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Généreux P, Giustino G, Witzenbichler B, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1036-45. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1323.
- Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1384-93, 1393.e1-2; quiz e18-9. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.040.
- Shakhmatova OO, Komarov AL, Korobkova VV, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy "REGATTA" results). *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(9):30-8. (In Russ.) Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В. 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;92(9):30-8. doi:10.26442/00403660.2020.09.000699.
- Mackow ER, Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN. Endothelial cell dysfunction in viral hemorrhage and edema. *Front Microbiol*. 2015;5:733. doi:10.3389/fmicb.2014.00733.
- Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Dyslipidemias, atherosclerosis and coronary heart disease. М.: PatiSS, 2020, р. 302. (In Russ.) Сергеев И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. М.: ПатиСС, 2020. с. 302. ISBN: 978-5-90363-366-1.
- Horvath B, Hegedus D, Szapary L, et al. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol*. 2004;9(1):31-4.
- Panchenko EP, Dobrovolsky AB. Thrombosis in cardiology. Moscow: Sport and Culture. 1999; 464 p. (In Russ.) Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. М.: Спорт и культура. 1999г. 464 с. ISBN: 5-93305-001-6.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168-75. doi:10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc.
- Komarov AL, Shakhmatova OO, Korobkova VV, et al. Risk factors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the observational registry of longterm antithrombotic therapy REGATTA-1. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4465. (In Russ.) Комаров А.Л., Шахматова О.О., Коробкова В.В. 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;26(6):4465. doi:10.15829/1560-4071-2021-4465.
- Komarov AL, Novikova ES, Dobrovolsky AB, et al. Predictive value of the DAPT score and the D-dimer level in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2018;13(2):39-47. (In Russ.) Комаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б. и др. Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня Д-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):39-47. doi:10.17116/Cardiobulletin201813239.
- Fan M, Wang X, Peng X, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):72. doi:10.1186/s12872-020-01375-7.
- Simes J, Robledo KP, White HD, et al. D-dimer predicts long-term cause-specific mortality, cardiovascular events, and cancer in patients with stable coronary heart disease patients. *Circulation*. 2018;138:712-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029901.
- Panina AV, Puchinyan NF, Dovgalevskiy YaP, et al. Risk of recurrent thrombotic events in patients with acute coronary syndrome and high plasma levels of D-dimer. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(4):26-31. (In Russ.) Панина А.В., Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П. и др. Риск развития повторных тромботических событий у больных с острым коронарным синдромом и высоким уровнем Д-димера в плазме крови. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(4):26-31. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-26-31.
- Maestre A, Trujillo-Santos J, Visona A, et al. D-dimer levels and 90-day outcome in patients with acute pulmonary embolism with or without cancer. *Thromb. Res*. 2014;133:384-9. doi:10.1016/j.thromres.2013.12.044.
- Christersson C, Wallentin L, Andersson U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation — observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1401-12. doi:10.1111/jth.12638.
- Zhou Z, Liang Y, Zhang X, et al. Plasma D-Dimer Concentrations and Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2018;9:1114. doi:10.3389/fneur.2018.01114.
- Kikkert WJ, Claessen BE, Stone GW, et al. D-dimer levels predict ischemic and hemorrhagic outcomes after acute myocardial infarction: a HORIZONS-AMI biomarker substudy. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(2):155-64. doi:10.1007/s11239-013-0953-5.
- Gusev EI, Martynov Mlu, Koltsov IA, et al. Prognostic value of endothelial dysfunction and von Willebrand factor in acute and chronic hemispheric intracerebral hemorrhage. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(8-2):46-52. (In Russ.) Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Кольцов И.А. и др. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и фактора фон Виллебранда в остром и отдаленном периодах геморрагического инсульта полушарной локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(8-2):46-52. doi:10.17116/jnevro201911908246.
- Hamanaka Y, Sotomi Y, Hirata A, et al. Persistent Systemic Inflammation Is Associated With Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients. *Circ J*. 2020;84(3):411-8. doi:10.1253/circj.CJ-19-1006.
- Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011;117:1071-80. doi:10.1182/blood-2010-01-264507.
- Xiao B, Wang W, Zhang D. Risk of bleeding associated with antiangiogenic monoclonal antibodies bevacizumab and ramucirumab: a meta-analysis of 85 randomized controlled trials. *Onco Targets Ther*. 2018;11:5059-74. doi:10.2147/OTT.S166151.