



Оригинальная статья

Комплексная оценка состояния желудочно-кишечного тракта у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты прямого действия: исследование РЕГАТА

Н.М. Воробьева✉, И.П. Малая, В.Д. Закиев, А.А. Машарова, Т.П. Пинчук, И.В. Костомарова, В.С. Остапенко, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

✉natalyavorobjeva@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить клиническую характеристику пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК), и первые результаты исследования РЕГАТА, касающиеся исходной (до начала гастропротективной терапии) комплексной клинико-инструментальной оценки состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материалы и методы. В одноцентровое открытое проспективное рандомизированное сравнительное контролируемое исследование РЕГАТА включены 210 пациентов в возрасте от 45 до 84 лет (медиана – 71 год; 69% женщин), которых рандомизировали в три группы: 1) ребамипида (Ребагит®; n=70); 2) пантопразола (n=70); 3) комбинированной терапии ребамипидом и пантопразолом (n=70). Ребамипид назначали в дозе 100 мг 3 раза в день, пантопразол – 40 мг 1 раз в день. Длительность гастропротективной терапии составила 24 нед. При включении в исследование (до начала гастропротективной терапии) всем пациентам выполнили комплексную клинико-инструментальную оценку состояния ЖКТ, включающую оценку риска желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), анамнеза заболеваний ЖКТ, частоты жалоб со стороны ЖКТ и выраженности симптомов диспепсии по опроснику GOS (Global Overall Symptom), диагностику инфекции *Helicobacter pylori*, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с оценкой состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по шкале Lanza, исследование кала на скрытую кровь, содержание кальпротектина и зонулина.

Результаты. Выявлена высокая частота жалоб (87%) и сопутствующей патологии со стороны ЖКТ (81%), а 91% больных соответствовали критериям высокого риска ЖКК. При проведении ЭГДС патологии не было выявлено только в 1% случаев, а наиболее частыми эндоскопическими находками были гастрит, рефлюкс-эзофагит и атрофия слизистой оболочки. Инфекция *H. pylori* обнаружена у 65% пациентов. Положительный результат анализа кала на скрытую кровь получен у 19% пациентов. Содержание фекального кальпротектина варьировало от 30 до 867 мкг/г (медиана – 150 мкг/г, интерквартильный размах от 76 до 212 мкг/г) и превышало норму у 72% пациентов. Уровень зонулина в кале варьировал от 39 до 1295 нг/мл (медиана – 393 нг/мл, интерквартильный размах от 200 до 619 нг/мл) и превышал норму у 92% больных.

Заключение. Впервые выполнена комплексная клинико-инструментальная оценка состояния ЖКТ у пациентов с длительно существующей ФП, получающих ПОАК. Уникальность исследования РЕГАТА заключается в определении содержания фекального кальпротектина и зонулина у данной категории пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты прямого действия, желудочно-кишечный тракт, эзофагогастродуоденоскопия, фекальный кальпротектин, зонулин.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Малая И.П., Закиев В.Д., Машарова А.А., Пинчук Т.П., Костомарова И.В., Остапенко В.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Комплексная оценка состояния желудочно-кишечного тракта у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты прямого действия: исследование РЕГАТА. *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (7): 91–102. DOI: 10.47407/kr2026.7.7.00892

Original Article

Comprehensive assessment of gastrointestinal status in patients with atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants: the REGATA Study

Natalya M. Vorobyeva✉, Irina P. Malaya, Vadim D. Zakiev, Antonina A. Masharova, Tatiana P. Pinchuk, Irina V. Kostomarova, Valentina S. Ostapenko, Yulia V. Kotovskaya, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical and Research Center, Moscow, Russia

✉natalyavorobjeva@mail.ru

Abstract

Objective. To describe the clinical characteristics of patients with atrial fibrillation (AF) who receive direct oral anticoagulants (DOAC) and to present the initial results of the REGATA trial regarding the baseline (prior to gastroprotective therapy) comprehensive clinical and instrumental assessment of the gastrointestinal (GI) tract.

Materials and methods. The REGATA study, a single-center, open-label, prospective, randomized, comparative controlled trial, enrolled 210 patients aged from 45 to 84 years (median age 71 years; 69% female). Patients were randomized into three groups (n=70 each): 1) rebamipide (Rebagit®) (100 mg tid); 2) pantoprazole (40 mg qd); 3) combination therapy with rebamipide and pantoprazole. The duration of gastroprotective

therapy was 24 weeks. At baseline (prior to gastroprotective therapy), all patients underwent a comprehensive GI assessment, including gastrointestinal bleeding (GIB) risk evaluation, GI medical history, frequency of GI symptoms and dyspepsia severity (using GOS questionnaire), *Helicobacter pylori* testing, esophagogastroduodenoscopy (EGD) with Lanza scale scoring, fecal occult blood testing, and measurements of fecal calprotectin and zonulin levels.

Results. High frequency of GI symptoms (87%) and comorbid GI pathology (81%) was identified, with 91% of patients meeting high-risk criteria for GIB. EGD revealed no pathology in only 1% of cases; the most common findings were gastritis, reflux esophagitis, and mucosal atrophy. *H. pylori* infection was detected in 65% of patients. Positive fecal occult blood tests were observed in 19% of patients. Fecal calprotectin ranged from 30 to 867 µg/g (median 150, Q1; Q3 – 76; 212) and exceeded normal values in 72% of patients. Fecal zonulin ranged from 39 to 1295 ng/ml (median 393, Q1; Q3 – 200; 619) and was elevated in 92% of patients.

Conclusion. In patients with long-standing AF receiving DOAC, a comprehensive clinical and instrumental GI assessment was performed for the first time in combination with simultaneous evaluation of fecal calprotectin and zonulin levels.

Keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, gastrointestinal tract, esophagogastroduodenoscopy, fecal calprotectin, zonulin.

For citation: Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Zakiev V.D., Masharova A.A., Pinchuk T.P., Kostomarov I.V., Ostapenko V.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. Comprehensive assessment of gastrointestinal status in patients with atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants: the REGATA Study. *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (7): 91–102 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.7.00892

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – распространенное нарушение сердечного ритма, которое ассоциируется с повышением риска тромбоэмболических осложнений, в первую очередь кардиоэмболического инсульта. Пероральные антикоагулянты являются эффективным средством профилактики инсульта, но их использование сопряжено с развитием геморрагических осложнений, в том числе желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), которые в ряде случаев могут стать причиной летального исхода.

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия (ПОАК), к которым относят дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, в целом ассоциируется с повышением риска большого ЖКК на 25–45% по сравнению с терапией антагонистом витамина К варфарином [1, 2]. В недавно опубликованном анализе американской базы данных CDC WONDER [3] установлено, что в период с 1999 по 2020 г. частота смертельных исходов вследствие ЖКК у пациентов с ФП увеличилась более чем в 2 раза – с 0,55 до 1,16 на 100 тыс. пациентов, что может быть связано в том числе и с внедрением ПОАК в клиническую практику и их повсеместным применением. Поэтому проблема защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с целью профилактики ЖКК у пациентов с ФП, получающих ПОАК, является очень актуальной и пока недостаточно изученной.

В немногочисленных исследованиях [4–8] у пациентов с ФП, получающих ПОАК, в качестве гастропротективной терапии в основном изучали ингибиторы протонной помпы (ИПП) и преимущественно у больных, получающих двойную или тройную антитромботическую терапию. Эксперты медицинских сообществ ANMCO (National Association of Hospital Cardiologists – Национальная ассоциация госпитальных кардиологов) и AIGO (Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists – Итальянская ассоциация госпитальных гастроэнтерологов и эндоскопистов) отмечают, что пациентам, принимающим пероральные антикоагулянты и имеющим факторы риска ЖКК, с целью гастропротекции можно рекомендовать ИПП, хотя их эффективность у данной категории пациентов требует дополнительного изучения [9].

В 2021 г. в нашей стране опубликован «Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты» [10], который стал первым документом, регламентирующим назначение гастропротективной терапии пациентам, получающим антикоагулянты, причем как в виде монотерапии, так и в составе двойной или тройной антитромботической терапии. Для пациентов, получающих монотерапию пероральным антикоагулянтом, эксперты рекомендуют начинать гастропротективную терапию с комбинации ИПП и гастро- и энтеропротектора ребамипида в течение 3 мес, далее перейти на прием ИПП в поддерживающей дозе или по требованию, тогда как лечение ребамипидом рекомендуется на неопределенно долгий срок. Данная рекомендация основана исключительно на мнении экспертов, поскольку подобная гастропротективная стратегия не была изучена в клинических исследованиях.

На сегодняшний день известно всего одно исследование [11], в котором у пациентов с ФП сравнили эффективность трех гастропротекторов – ИПП, блокаторов H_2 -рецепторов гистамина и ребамипида – в отношении лечения/предотвращения симптомов диспепсии. В это японское многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) включили 309 пациентов с ФП (средний возраст – 66,5 года; 63% женщин), у которых был инициирован прием дабигатрана в период с апреля 2012 г. по январь 2013 г. в 19 центрах. На этапе включения у них оценили выраженность симптомов диспепсии по опроснику GOS (Global Overall Symptom), при этом пациентов с оценкой по GOS ≥ 3 баллов, т.е. с наличием значимых диспепсических расстройств, рандомизировали в три группы для 4-недельной гастропротективной терапии: ИПП ($n=8$), блокаторами H_2 -рецепторов гистамина ($n=7$) и ребамипидом ($n=7$). Эффективность гастропротекции (достижение оценки по GOS ≤ 2 баллов) в отношении купирования симптомов диспепсии составила 88; 100 и 83% соответственно (без статистически значимых различий между группами). Исходя из малого числа пациентов и короткого периода наблюдения, в этой работе не оценивали частоту ЖКК и влияние гастропротективных препаратов на риск ЖКК.

С целью изучения возможностей гастропротективной терапии у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК в Рос-

сийском геронтологическом научно-клиническом центре (РГНКЦ) проведено исследование РЕГАТА (открытое Рандомизированное контролируемое исследование Гастропротективного эффекта ребАмипида у пациентов с фибрилляцией предсердий и умеренным или высоким риском тромбоэмболических осложнений, получающих Терапию пероральными Антикоагулянтами прямого действия в параллельных группах), в котором сравнивали эффективность и безопасность трех гастропротективных стратегий – ребамипида, пантопразола и их комбинации – в предотвращении неблагоприятных событий со стороны ЖКТ у пациентов с ФП, получающих ПОАК. Проведение исследования РЕГАТА было анонсировано в одной из наших ранее опубликованных статей [12]. В данной публикации представлены клиническая характеристика пациентов и первые результаты исследования, касающиеся исходной (до начала гастропротективной терапии) комплексной клинко-инструментальной оценки состояния ЖКТ.

Материалы и методы

Исследование РЕГАТА являлось одноцентровым открытым проспективным рандомизированным сравнительным контролируемым исследованием в параллельных группах. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом РГНКЦ (протокол №48 от 16.11.2021). Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT07354230).

Критерии включения: 1) возраст 18 лет и старше; 2) пациенты с ФП и умеренным или высоким риском тромбоэмболических осложнений (≥ 1 балла у мужчин и ≥ 2 баллов у женщин по шкале CHA₂DS₂-VASc), получающие или имеющие показания для назначения ПОАК; 3) наличие показаний для назначения ребамипида и/или пантопразола; 4) подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) участие в любом другом клиническом испытании либо прием исследуемых препаратов менее чем за 3 мес до начала исследования; 3) наличие противопоказаний к процедурам исследования; 4) небезопасность участия в исследовании по мнению исследователя; 5) беременность и период лактации, а также невозможность использования надежных средств контрацепции у женщин детородного возраста; 6) наличие язвенной болезни в стадии обострения на момент скрининга; 7) наличие острых эрозивных дефектов слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК) на момент скрининга.

В период с января 2022 г. по март 2024 г. скринированы 297 пациентов, в плановом порядке госпитализированных в кардиологическое или терапевтическое отделение РГНКЦ, из которых 87 не были включены из-за наличия критериев не включения, в том числе 27 человек – в связи с выявлением острых эрозий и язв при эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС), а 210 пациентов были рандомизированы в три группы: 1) монотерапии ребамипидом (n=70); 2) монотерапии пантопразолом (n=70); 3) комбинированной терапии ребамипидом и пантопразолом (n=70). Ребамипид (Ребагит®, PRO.MED.CS, Чешская Республика) назначали в дозе 100 мг 3 раза в день, пантопразол (Пантопразол Канон, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) – 40 мг 1 раз в день. Длительность гастропротективной терапии составила 24 нед.

Клиническая фаза исследования состояла из периодов скрининга (визит 0), рандомизации (визит 1), наблюдения (визиты 2 и 3) и завершения исследования (визит 4). Визиты 0–1 и 4 (через 24 нед) включали госпитализацию в клинический центр, где проводили сбор жалоб со стороны ЖКТ, оценку выраженности симптомов диспепсии по опроснику GOS, ЭГДС с оценкой состояния слизистой оболочки желудка и ДПК по шкале Lanza и определением *Helicobacter pylori* в био-

Таблица 1. Опросник GOS для самооценки тяжести симптомов диспепсии (адаптировано из [13])

Table 1. GOS questionnaire for self-assessment of dyspepsia symptoms (adapted from [13])

Пожалуйста, уделите несколько минут, чтобы подумать о симптомах, которые были у вас в последнее время из-за проблем с желудком. В соответствии со шкалой, пожалуйста, оцените тяжесть симптомов со стороны желудка (поставьте галочку напротив высказывания, наиболее точно описывающего вашу проблему).

Балл	Тяжесть проблемы	Описание проблемы	Ответ
1	Нет проблем	–	
2	Минимальная	Можно игнорировать без усилий	
3	Небольшая	Можно игнорировать, но с усилием	
4	Умеренная	Не может быть проигнорирована, но не влияет на мою повседневную деятельность	
5	Умеренно серьезная	Не может быть проигнорирована и иногда ограничивает мою повседневную деятельность	
6	Серьезная	Нельзя игнорировать, часто ограничивает мою повседневную деятельность	
7	Очень серьезная	Нельзя игнорировать, заметно ограничивает мою повседневную деятельность и часто требует отдыха	

псийном материале, лабораторное исследование кала на скрытую кровь, содержание маркера повышенной эпителиальной проницаемости зонулина и маркера воспаления – фекального кальпротектина. На визите 4 также оценивали сопутствующую терапию, нежелательные явления и события первичной конечной точки. Визиты 2 (через 8 нед) и 3 (через 16 нед) были амбулаторными и включали сбор жалоб со стороны ЖКТ, оценку сопутствующей терапии, нежелательных явлений и событий первичной конечной точки. Первичная конечная точка была комбинированной и включала наступление любого из следующих неблагоприятных событий: ЖКК, язва желудка/ДПК или как минимум 5 эрозий, непроходимость или перфорация ЖКТ, тяжелая диспепсия (6–7 баллов по опроснику GOS).

Для оценки степени выраженности симптомов диспепсии использовали опросник GOS (Global Overall Symptom) [13], который мы перевели на русский язык (табл. 1).

ЭГДС выполняли при помощи видеогастроскопа Olympus GIF-HQ-190 (Olympus Corp., Япония) по стандартной методике.

При проведении ЭГДС оценивали состояние слизистой оболочки желудка и ДПК по шкале Lanza [14], в соответствии с которой 0 баллов означает отсутствие геморрагий, эрозий и язв; 1 балл – только геморрагии (<10); 2 балла – 10–25 геморрагий и/или 1–5 эрозий; 3 балла – более 25 геморрагий и/или 6–10 эрозий; 4 балла – более 10 эрозий или язва(-ы).

Для диагностики инфекции *H. pylori* проводили быстрый уреазный тест (хелпил-тест) в биопсийном материале слизистой оболочки желудка, взятом при ЭГДС. Если при проведении ЭГДС хелпил-тест не был выполнен, то определяли наличие антигена *H. pylori* в кале методом иммунохроматографии.

Анализ кала на скрытую кровь проводили методом иммунохроматографии (качественный тест).

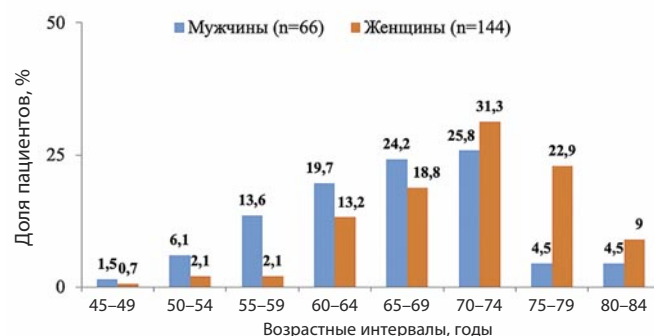
Определение содержания фекального кальпротектина проводили иммунофлуоресцентным методом. Нормальные значения фекального кальпротектина составляют <50 мкг/г для лиц в возрасте до 65 лет и <100 мкг/г для лиц в возрасте 65 лет и старше. Повышение уровня фекального кальпротектина до 200 мкг/г считали умеренным, ≥200 мкг/г – выраженным.

Уровень зонулина в кале определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов IDK® Zonulin ELISA (Immundiagnostik AG, Bensheim, Германия). Нормальные значения зонулина в кале <83 нг/мл.

Статистический анализ данных выполнен при помощи программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (IBM Corp., США). Анализ соответствия вида распределения количественных переменных нормальному (гауссову) распределению не проводили. Количественные и качественные порядковые переменные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль. Качественные номинальные переменные представлены в виде частот (%).

Рис. 1. Распределение пациентов с ФП, получающих ПОАК, по возрасту и полу (n=210).

Fig. 1. Age and gender distribution of patients with AF receiving DOACs (n=210).



Результаты

В исследование РЕГАТА включены 210 пациентов с ФП в возрасте от 45 до 84 лет (медиана – 71 год), из них 90% были старше 60 лет, каждый четвертый – старше 75 лет. Среди обследуемых значительно преобладали женщины (69%). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено на рис. 1.

Основные характеристики пациентов представлены в табл. 2. У 57% больных имела место пароксизмальная форма ФП, у каждого третьего – постоянная форма. У всех больных длительность ФП варьировала от 1 мес до 40 лет (медиана – 4 года). У подавляющего большинства (92%) пациентов длительность ФП превышала 1 год и варьировала от 1 года до 40 лет (медиана – 5 лет). В 7,6% случаев длительность ФП составила менее 1 года и варьировала от 1 до 10 мес (медиана – 3 мес). Сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc варьировала от 1 до 8 (медиана – 4); 96% пациентов имели высокий риск инсульта (следует отметить, что 10% обследуемых ранее уже перенесли ишемический инсульт). У 4% больных риск инсульта был умеренным; все они принимали пероральные антикоагулянты по решению лечащего врача. Сумма баллов по шкале HAS-BLED варьировала от 0 до 4 (медиана – 1); у подавляющего большинства (93%) пациентов риск кровотечения оказался низким. Обращает на себя внимание высокая частота сопутствующих заболеваний: сахарного диабета 2-го типа (29%), хронической сердечной недостаточности (67%) и артериальной гипертензии (96%) и относительно невысокая (22%) – ишемической болезни сердца (ИБС), в связи с тем что учитывали только ангиографически подтвержденный диагноз. У каждого шестого пациента имела место анемия. Почти четверть (23%) пациентов с ФП до госпитализации в РГНКЦ не получали антикоагулянтную терапию; при госпитализации у них был инициирован прием ПОАК, поэтому на момент скрининга они уже принимали антикоагулянты. Наиболее часто назначаемым ПОАК оказался апиксабан (56%), на втором месте – ривароксабан (40%).

На момент включения в исследование 87% пациентов с ФП предъявляли различные жалобы со стороны ЖКТ (табл. 3), при этом почти 2/3 больных предъявляли жа-

Таблица 2. Основные характеристики пациентов с ФП, получающих ПОАК (n=210)
Table 2. Main characteristics of patients with AF receiving DOACs (n=210)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	71 [64; 74]
Мужской пол, %	31,4
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	30,5 [26,4; 35,2]
Статус курения, %:	
никогда не курил	81,4
курил, но прекратил	12,4
продолжает курить	6,2
Статус употребления алкоголя, %:	
не употребляет	71,0
изредка употребляет	26,7
умеренно употребляет	1,9
злоупотребляет	0,5
Форма ФП, %:	
пароксизмальная	56,7
персистирующая	6,7
постоянная	36,7
РЧА в анамнезе, %	12,4
Электроимпульсная терапия в анамнезе, %	10,0
Длительность ФП, годы, Ме [Q1; Q3]	4 [2; 9]
Длительность ФП менее 1 года, %	7,6
стаж ФП при длительности менее 1 года, мес, Ме [Q1; Q3]	3 [1,25; 7,5]
Длительность ФП более 1 года, %	92,4
стаж ФП при длительности более 1 года, годы, Ме [Q1; Q3]	5 [3; 10]
Риск инсульта по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [Q1; Q3]	4 [3; 5]
Риск кровотечения по шкале HAS-BLED, баллы, Ме [Q1; Q3]	1 [1; 2]
Прием ПОАК до включения в исследование, %	77,1
Вид ПОАК при включении в исследование, %:	
апиксабан	55,7
дабигатран	4,8
ривароксабан	39,5
Сопутствующий прием антиагрегантов/НПВП, %	11,4
Большое кровотечение любой локализации в анамнезе, %	1,9
Артериальная гипертензия, %	96,2
ИБС, %	22,4
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	14,8
Атеросклероз артерий нижних конечностей, %	9,5
Ишемический инсульт в анамнезе, %	10,0
Геморрагический инсульт в анамнезе, %	1,0
Хроническая сердечная недостаточность, %	66,7
Сахарный диабет 2-го типа, %	28,6
Анемия, %	16,7
Примечание. РЧА – радиочастотная катетерная абляция, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.	

Рис. 2. Частота и структура жалоб со стороны ЖКТ у пациентов с ФП, получающих ПОАК, при включении в исследование (до начала гастропротективной терапии; n=210), %.

Fig. 2. Rate and structure of complaints about GIT in patients with AF receiving DOACs at the time of enrollment (before starting gastroprotective therapy; n=210), %.



Таблица 3. Частота и структура жалоб со стороны ЖКТ у пациентов с ФП, получающих ПОАК, при включении в исследование (до начала гастропротективной терапии; n=210)

Table 3. Rate and structure of complaints about GIT in patients with AF receiving DOACs at the time of enrollment (before starting gastroprotective therapy; n=210)

Показатель	Доля пациентов, %
Любые жалобы со стороны ЖКТ	86,7
Жалобы со стороны верхнего отдела ЖКТ:	
всего	81,9
дискомфорт в эпигастрии	40,0
тяжесть в эпигастрии	38,6
изжога	33,3
отрыжка	23,3
боль в эпигастрии	17,6
тошнота	8,1
другие	2,4
Жалобы со стороны нижнего отдела ЖКТ:	
всего	69,0
вздутие живота	50,0
метеоризм	32,4
запор	27,6
бурление в животе	19,0
боль/тяжесть в животе	8,1
диарея	5,2
другие	0,5

лобы одновременно со стороны и верхнего, и нижнего отдела ЖКТ (рис. 2).

Со стороны верхнего отдела ЖКТ наиболее частыми жалобами были дискомфорт (40,0%) и тяжесть (38,6%) в эпигастрии и изжога (33,3%), со стороны нижнего отдела ЖКТ – вздутие живота (50,0%), метеоризм (32,4%) и запор (27,6%).

Заболевания ЖКТ имели место у 81% пациентов (табл. 4), наиболее распространенными были хрониче-

Таблица 4. Частота и структура заболеваний ЖКТ у пациентов с ФП, получающих ПОАК (n=210) Table 4. Rate and structure of GIT disorders in patients with AF receiving DOACs (n=210)	
Показатель	Доля пациентов, %
Любое заболевание ЖКТ	80,5
Хронический гастрит	67,6
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	53,3
Язвенная болезнь желудка или ДПК	19,5
Геморрой	8,1
Эндоскопическое удаление полипов из желудка/кишечника в анамнезе	5,2
Операции на желудке (прободная язва, резекция желудка, гастростома, реконструктивные и онкологические операции) в анамнезе	3,3
Операции на кишечнике (непроходимость кишечника, резекция кишки, колостома, реконструктивные и онкологические операции) в анамнезе	2,9
ЖКК в анамнезе	2,4
Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона)	1,0

Таблица 5. Частота факторов риска ЖКК у пациентов с ФП, получающих ПОАК (n=210) Table 5. Rate of GIH in patients with AF receiving DOACs (n=210)	
Факторы риска ЖКК	Доля пациентов, %
Язвенная болезнь или ЖКК в анамнезе	19,5
Хроническое использование НПВП или кортикостероидов	5,7
Минимум два из следующих признаков:	87,6
возраст 65 лет и старше	74,8
диспепсия	81,9
желудочно-пищеводный рефлюкс	76,7
инфицирование <i>H. pylori</i>	65,2
хроническое употребление алкоголя	0,5
Соответствие критериям высокого риска ЖКК	91,4

ский гастрит (68%) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (53%). У каждого пятого пациента (20%) имела место язвенная болезнь желудка или ДПК.

В соответствии с критериями высокого риска ЖКК, сформулированными в «Консенсусе экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты», 91% обследуемых были отнесены к категории высокого риска ЖКК (табл. 5).

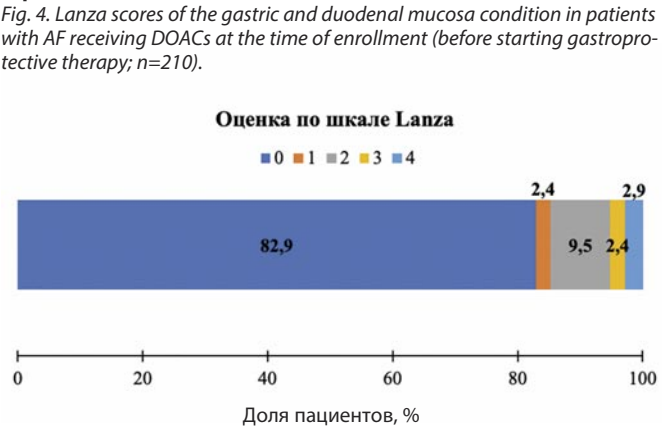
Оценка по опроснику GOS варьировала от 1 до 6 баллов (медиана – 3 балла; интерквартильный размах от 2 до 3 баллов; рис. 3). Необходимо отметить, что опросник GOS является субъективным, поэтому среди пациентов с отсутствием жалоб со стороны желудка (n=38) только 68,4% отметили 1 балл (отсутствие проблем), тогда как 31,6% больных отметили от 2 до 5 баллов. Среди

Рис. 3. Распределение пациентов с ФП, получающих ПОАК, в зависимости от балла по опроснику GOS при включении в исследование (до начала гастропротективной терапии; n=210).
Fig. 3. Distribution of patients with AF receiving DOACs by GOS scores at the time of enrollment (before starting gastroprotective therapy; n=210).



Таблица 6. Эндоскопическая картина состояния слизистой оболочки желудка и ДПК у пациентов с ФП, получающих ПОАК, при включении в исследование (до начала гастропротективной терапии; n=210) Table 6. Endoscopic pattern of the gastric and duodenal mucosa condition in patients with AF receiving DOACs at the time of enrollment (before starting gastroprotective therapy; n=210)	
Эндоскопический признак	Доля пациентов, %
Гиперемия слизистой оболочки	78,6
Рефлюкс-эзофагит	76,7
Лимфангиэктазии	69,0
Отек слизистой оболочки	66,7
Атрофия слизистой оболочки	58,6
Гиперплазия слизистой оболочки / полип	14,3
Эрозия	10,5
Геморрагии	7,1
Рубцово-язвенная деформация ДПК	5,7
Метаплазия слизистой оболочки	2,4
Объемное образование	2,4
Утолщение складок слизистой оболочки	1,4
Язва	1,0

Рис. 4. Оценка состояния слизистой оболочки желудка и ДПК по шкале Lanza у пациентов с ФП, получающих ПОАК, при включении в исследование (до начала гастропротективной терапии; n=210).
Fig. 4. Lanza scores of the gastric and duodenal mucosa condition in patients with AF receiving DOACs at the time of enrollment (before starting gastroprotective therapy; n=210).



пациентов с наличием жалоб со стороны желудка (n=172) 1 балл (отсутствие проблем) отметили 4,7%.

Рис. 5. Содержание фекального кальпротектина у пациентов с ФП, получающих ПОАК, при включении в исследование (до начала гастропротективной терапии; n=210).

Fig. 5. Fecal calprotectin levels in patients with AF receiving DOACs at the time of enrollment (before starting gastroprotective therapy; n=210).

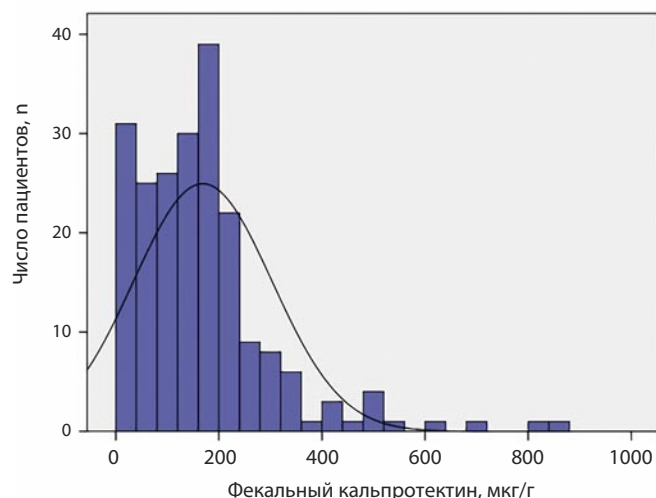
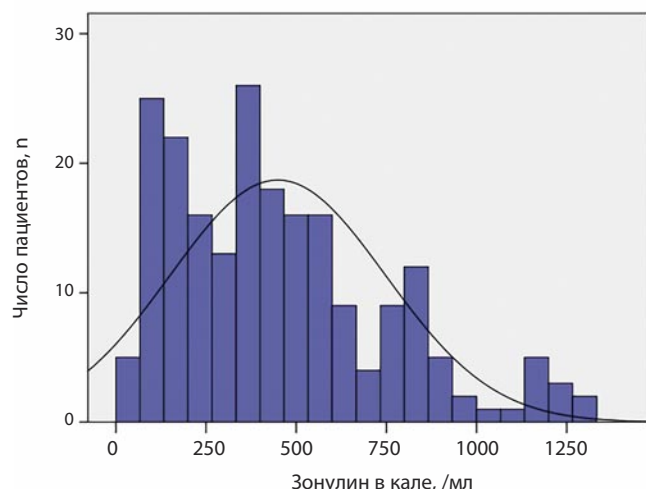


Рис. 6. Уровень зонулина в кале у пациентов с ФП, получающих ПОАК, при включении в исследование (до начала гастропротективной терапии; n=210).

Fig. 6. Fecal zonulin levels in patients with AF receiving DOACs at the time of enrollment (before starting gastroprotective therapy; n=210).



При проведении ЭГДС только у 2 (1%) пациентов не было выявлено патологии ЖКТ. В остальных 99% случаев обнаружены различные изменения слизистой оболочки желудка и ДПК вплоть до язв и опухолей (табл. 6). Самыми частыми эндоскопическими находками оказались гиперемия (79%), отек (67%) и атрофия (59%) слизистой оболочки, лимфоангиэктазии (69%) и рефлюкс-эзофагит (77%). Поскольку острые эрозии и язвы являлись критерием невключения, в исследование включали только пациентов, у которых в протоколе ЭГДС эрозии и язвы были описаны как хронические, поэтому исходная частота эрозивно-язвенного поражения ЖКТ оказалась небольшой и в целом составила 11%.

Оценка состояния слизистой оболочки желудка и ДПК по шкале Lanza показала, что у подавляющего

большинства (83%) пациентов повреждения слизистой оболочки отсутствовали (Lanza 0), у 2,4% больных имелись только геморрагии (Lanza 1), а почти у 15% – множественные геморрагии, эрозии и/или язвы (Lanza 2–4; рис. 4).

Инфекция *H. pylori* обнаружена у 137 (65,2%) пациентов, при этом примерно у 90% больных для ее выявления был использован хелик-тест, а в остальных случаях – определение антигена *H. pylori* в кале.

Положительный результат анализа кала на скрытую кровь выявлен у 39 (18,6%) пациентов. Анемия сочеталась с положительным результатом анализа кала на скрытую кровь у 13 (6,2%) больных, что может быть маркером скрытого ЖКК.

Содержание фекального кальпротектина варьировало от 30 до 867 мкг/г (медиана – 150 мкг/г, интерквартильный размах от 76 до 212 мкг/г; рис. 5) и превышало норму у 72% пациентов; умеренное повышение выявлено у 44% больных, выраженное повышение – у 28%.

Уровень зонулина в кале варьировал от 39 до 1295 нг/мл (медиана – 393 нг/мл, интерквартильный размах от 200 до 619 нг/мл; рис. 6) и превышал норму у 92% пациентов.

Обсуждение

В рандомизированном проспективном исследовании РЕГАТА участвовали пациенты с ФП старше 18 лет, получавшие один из ПОАК (дабигатран, ривароксабан или апиксабан) и различную гастропротективную терапию (ребамипид, пантопразол либо их комбинацию) в течение 6 мес. Исходно и через 6 мес всем пациентам выполнены ЭГДС с оценкой результатов по шкале Lanza, диагностика инфекции *H. pylori*, оценка выраженности симптомов диспепсии по опроснику GOS, исследование кала на скрытую кровь, уровень фекального кальпротектина и зонулина. Исследование с подобным дизайном и использованными методами обследования у пациентов с ФП, получающих ПОАК, выполнено впервые. В настоящей статье представлены клиническая характеристика исследуемой выборки и первые результаты, касающиеся комплексной оценки состояния ЖКТ (до начала гастропротективной терапии) у пациентов с длительно существующей ФП на фоне постоянного приема ПОАК.

Исследуемая выборка представлена преимущественно пожилыми (медиана возраста – 71 год) коморбидными пациентами (со значительным преобладанием женщин), имеющими высокий риск инсульта и низкий риск кровотечения в целом, но высокий риск ЖКК. В РКИ, выполненных с участием пациентов с ФП, получающих ПОАК [15–17], средний возраст больных варьировал от 70 до 73 лет, а в российских регистрах пациентов с ФП [18] – от 68 до 75 лет. По возрасту пациенты исследуемой выборки были сопоставимы с таковыми как в РКИ, так и в российских регистрах, однако доля женщин оказалась больше (76%), чем в РКИ (35–40%) и российских регистрах (44–71%). Нужно отметить, что во всех 6 российских регистрах больных с ФП доля жен-

щин оказалась больше, чем в РКИ, причем в 3 из 6 регистров пропорция женщин составила 67; 71 и 71%, что довольно близко к исследуемой нами выборке. Кроме того, по данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА [19], в репрезентативной выборке из 11 453 участников в возрасте 10 лет и старше распространенность ФП у женщин оказалась в 1,5 раза выше, чем у мужчин. Видимо, преобладание женщин среди пациентов с ФП является особенностью российской популяции. Следует отметить, что по сравнению с другими исследованиями (в том числе РКИ) и регистрами в исследовании РЕГАТА представлена более подробная клиническая характеристика пациентов, включающая длительность ФП, анамнез сердечно-сосудистых и других заболеваний (в том числе геморрагических осложнений) и вмешательств с целью восстановления синусового ритма, а также оценку риска не только инсульта, но и кровотечения.

Комплексная клиничко-инструментальная оценка состояния ЖКТ (до начала гастропротективной терапии), включающая оценку риска ЖКК, анамнеза заболеваний ЖКТ, частоты жалоб со стороны ЖКТ и выраженности симптомов диспепсии по опроснику GOS, диагностику инфекции *H. pylori*, ЭГДС с оценкой состояния слизистой оболочки желудка и ДПК по шкале Lanza, исследование кала на скрытую кровь, содержание кальпротектина и зонулина у пациентов с ФП, получающих ПОАК, выполнена впервые.

В исследуемой выборке обнаружена высокая частота жалоб (87%) и сопутствующей патологии со стороны ЖКТ (81%). Согласно данным отечественного амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА [20], включившего 530 пациентов с ФП, заболевания ЖКТ являются наиболее частой сопутствующей патологией у этой категории больных. В регистре РЕКВАЗА их доля составила 61,3%.

Аналогичные результаты получены и в российском многоцентровом кросс-секционном одномоментном фармакоэпидемиологическом исследовании, выполненном О.Д. Остроумовой и соавт. [21], в котором изучили частоту и структуру сопутствующих заболеваний ЖКТ у пациентов, получающих ПОАК. В него ретроспективно включили 662 пациентов (медиана возраста – 70 лет; 47% мужчин; частота ФП – 88%) в 26 центрах 15 городов Российской Федерации. На основании анализа медицинской документации у них было описано 1099 сопутствующих заболеваний органов пищеварения, при этом ту или иную патологию ЖКТ имели более половины (62%) пациентов. Указания на ЖКК в анамнезе имелись у 1,2% участников, а 38% обследуемых соответствовали критериям высокого риска ЖКК (критерии отнесения пациента к категории высокого риска не указаны).

В исследовании РЕГАТА 91% больных ФП имели высокий риск ЖКК. Мы использовали критерии высокого риска ЖКК, сформулированные в «Консенсусе экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоа-

гулянты» на основании рекомендаций Минздрава России [10]. Одним из критериев является наличие язвенной болезни желудка или ДПК, частота которой составила 20% и оказалась выше, чем в регистре РЕКВАЗА (9,8%), но близкой к результатам исследования О.Д. Остроумовой и соавт. (язвенная болезнь желудка – 12,9%, язвенная болезнь ДПК – 21,6%).

Еще одним критерием считается сочетание как минимум двух признаков: возраста 65 лет и старше, диспепсии, желудочно-пищеводного рефлюкса, инфицирования *H. pylori*, хронического употребления алкоголя. В исследовании РЕГАТА всех пациентов тестировали на носительство *H. pylori*, поэтому мы смогли оценить риск ЖКК по предложенным критериям, что является одним из достоинств исследования, поскольку для российской популяции подобная информация получена впервые. Частота инфицирования *H. pylori* составила 65% (Россия относится к странам с высокой распространенностью *H. pylori*), что хорошо соотносится с данными российского эпидемиологического исследования [22], показавшего, что в российской популяции частота инфицирования в целом составляет 53%, но с возрастом увеличивается, достигая 66,6% у лиц старше 60 лет.

Для оценки степени выраженности симптомов диспепсии впервые в нашей стране применили опросник GOS (Global Overall Symptom), который основан на 7-балльной шкале Ликерта (Likert scale), где 1 балл означает отсутствие проблемы, а 7 – очень серьезную проблему. Именно этот опросник был использован в вышеупомянутом исследовании по оценке эффективности трех гастропротективных препаратов у пациентов с ФП, получавших дабигатран [11]. Оценка по нему является субъективной (что было показано и в нашей работе), тем не менее опросник был валидирован в двух РКИ с общим числом участников 1633 [13]. Так, баллы опросника GOS значимо коррелировали с баллами опросника качества жизни при рефлюксной болезни и диспепсии (Quality of Life in Reflux And Dyspepsia), шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), опросника по рефлюксной болезни (Reflux Disease Questionnaire) и конкретными симптомами диспепсии (во всех случаях $p < 0,001$).

Проведение ЭГДС не входит в перечень обязательных исследований перед назначением пероральных антикоагулянтов и проводится только при наличии показаний (симптомы диспепсии или эрозивно-язвенное поражение в анамнезе), однако в нашей работе в соответствии с протоколом ЭГДС выполнена у 100% пациентов с ФП, при этом всего у 1% больных не было выявлено патологии со стороны ЖКТ. В единственном подобном исследовании А. Лаги и соавт. [23], которое нам удалось найти в доступной литературе, при проведении ЭГДС патологии не было выявлено у 60% больных ФП, однако это исследование имело ряд отличий от исследования РЕГАТА.

Во-первых, все пациенты получали варфарин, а не ПОАК. Во-вторых, ЭГДС была выполнена только у половины больных. Из 268 пациентов с ФП (средний воз-

раст – 74 года; 60% мужчин), отобранных для участия в этом рандомизированном исследовании, было включено 215 человек, которых рандомизировали в две группы: 1) те, кому проводили ЭГДС ($n=114$); 2) те, кому ЭГДС не проводили ($n=101$). Из 114 пациентов, которым выполнена ЭГДС, у 69 (60%) человек патологии выявлено не было, у 26 (23%) обнаружено поражение высокого риска (7 язв желудка, 13 язв ДПК, 6 эрозивных гастритов) и у 19 (17%) – поражение низкого риска (8 гастритов, 11 эзофагитов). Все пациенты с выявленным при проведении ЭГДС эрозивно-язвенным поражением ЖКТ получали медикаментозное лечение, а контрольная ЭГДС через 30 дней подтвердила полное заживление повреждений слизистой оболочки ЖКТ во всех случаях.

Интересно, что основная цель данного исследования заключалась в проверке гипотезы, что выполнение профилактической ЭГДС может привести к снижению риска ЖКК на фоне антикоагулянтной терапии в течение 24 мес. Оказалось, что частота ранних (в первые 2 мес) кровотечений была в 7 раз меньше в группе ЭГДС: 1,7% против 12% в группе без ЭГДС ($p<0,001$), однако по частоте поздних (спустя 2 мес) ЖКК различий между группами не было (3,5% против 6%; значение p не указано). Исследователи считают, что у пациентов, которым не проводили ЭГДС, присутствовали скрытые заболевания ЖКТ, ставшие источником ранних кровотечений, и рассматривают полученные результаты как аргумент в пользу выполнения профилактической ЭГДС всем пациентам с ФП, имеющим показания для назначения антикоагулянтов.

Необходимо также отметить, что в этом исследовании частота эрозивно-язвенного поражения оказалась в 2 раза выше, чем в нашей работе. Это связано с тем, что наличие острых эрозий и язв являлось критерием не включения в исследование РЕГАТА, поэтому частота эрозивно-язвенного поражения, представленного хроническими эрозиями и язвами, оказалась невысокой и составила 11%. При этом острые эрозии и язвы у больных ФП, получающих антикоагулянтную терапию, судя по всему, обнаруживаются не так уж и редко. В нашем исследовании на этапе скрининга почти треть пациентов (27 из 87; 31%) выбыли в связи с выявлением при ЭГДС острых эрозий и язв.

О высокой частоте эрозивно-язвенного поражения ЖКТ сообщается и в российском одноцентровом проспективном регистре длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1 [24], правда, не у больных ФП, а у пациентов с ИБС. Вообще в регистре РЕГАТА было две ветви: РЕГАТА-1, в которую включали пациентов с ИБС, и РЕГАТА-2, в которой участвовали пациенты с ФП. Однако результаты ЭГДС представлены только у пациентов с ИБС в РЕГАТА-1, в РЕГАТА-2 такая информация отсутствует. Поскольку нам не удалось найти ни одного российского исследования с участием пациентов с ФП, которым была бы выполнена ЭГДС, мы сопоставили полученные результаты с данными регистра РЕГАТА-1, в котором участвовали 934 пациента со ста-

бильной ИБС, в основном после плановых чрескожных коронарных вмешательств (76%), получавшие анти-тромботическую терапию, преимущественно двойную антиагрегантную. Однако ЭГДС была выполнена лишь у 44 из них (4,7% от общего числа участников), в том числе у 20 пациентов, перенесших ЖКК давностью до 1 года, и у 24 больных без ЖКК, но с факторами риска ЖКК – эрозивно-язвенным анамнезом и/или стойкими симптомами диспепсии. Важно отметить, что 15 (34%) из этих 44 больных получали комбинацию антиагреганта с антикоагулянтом (поэтому мы и считаем уместным рассмотреть результаты этого исследования). Среди 44 пациентов с ИБС частота выявления эрозий при ЭГДС составила 45,5%, язв – 18,2%, при том что подавляющее большинство из них долгое время принимали ИПП. Возможно, столь высокая частота эрозивно-язвенного поражения ЖКТ объясняется тем, что у значительной доли этих пациентов в анамнезе имелось эрозивно-язвенное поражение (эрозий – у 47,7%, язвы – у 38,6%, ЖКК – у 6,8%).

В нашей работе основными эндоскопическими находками у пациентов с ФП оказались гастрит (гиперемия и отек слизистой оболочки – в 79 и 67% случаев соответственно) и рефлюкс-эзофагит (77%), а также атрофия слизистой оболочки (59%). Подобные результаты были получены и в регистре РЕГАТА-1 [24], в котором при проведении ЭГДС чаще всего выявляли гастрит (93%) и атрофию слизистой оболочки (59%). В регистре РЕГАТА-1 также проводили определение инфекции *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка (но другим методом – окраской гематоксилином и эозином и по Романовскому), при этом частота инфицирования *H. pylori* оказалась выше (91%), чем в нашей работе (65%). Это может быть связано с тем, что в регистре РЕГАТА-1 была выше частота эрозивно-язвенного поражения ЖКТ (в том числе в анамнезе), а также с тем, что в нашей работе использовали хелпил-тест, имеющий более низкую чувствительность, чем окраска гематоксилином и эозином и по Романовскому [25].

Уникальность исследования РЕГАТА заключается в том, что у пациентов с ФП впервые оценили содержание фекального кальпротектина и зонулина в кале, причем оба маркера определяли у одних и тех же больных, а не в разных выборках.

Кальпротектин – это белок, высвобождающийся из нейтрофилов при их активации или гибели. Он может попадать в просвет ЖКТ на любом уровне – везде, где имеется воспаление или повреждение слизистой оболочки. Считается, что умеренное повышение уровня фекального кальпротектина более характерно для поражения верхнего отдела ЖКТ или лекарственно-индуцированного повреждения слизистой оболочки ЖКТ (в том числе кишечника), а выраженное повышение – напротив, для нижнего отдела ЖКТ и чаще всего ассоциировано с воспалительными заболеваниями кишечника.

В исследовании РЕГАТА у 72% пациентов с длительно существующей ФП, постоянно принимающих ПОАК, выявлено повышение уровня фекального кальпротек-

тина (в том числе умеренное повышение у 44% больных и выраженное – у 28%), что нельзя объяснить только наличием каких-либо заболеваний кишечника, а следует рассматривать через призму оси «кишечник – сердце» и осложнений лекарственной терапии. С одной стороны, имеются прямые доказательства связи между ФП и системным воспалением, исходящим из кишечника [26–27]. Дисбиоз и кишечное воспаление (маркером которого является кальпротектин) могут быть триггерами, которые через системный кровоток и вегетативную нервную систему создают субстрат для аритмии [28]. С другой стороны, постоянный прием аспирина [29, 30] или НПВП [31, 32] может вызывать микроповреждения слизистой оболочки кишечника, что также приводит к повышению уровня кальпротектина. Нельзя исключить, что и длительный прием ПОАК тоже может способствовать микроповреждениям слизистой оболочки кишечника и повышению уровня кальпротектина, хотя доказательств этому пока не имеется. Для проверки этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Помимо нашей работы уровень фекального кальпротектина у пациентов с ФП был измерен всего в одном исследовании [33], результаты которого опубликованы в 2024 г., при этом выборка пациентов отличалась от таковой в исследовании РЕГАТА. В нашей работе выборка представлена пациентами с длительно существующей ФП, постоянно принимающими ПОАК, а в исследовании Y.H. Wang и соавт. [33] – пациентами с ФП, подвергнутыми процедуре РЧА; содержание кальпротектина у них определяли через 1–7 дней после проведения РЧА, а целью исследования было изучение диагностической ценности кальпротектина как маркера повреждения пищевода при выполнении РЧА. В этом исследовании участвовали 166 пациентов с ФП, которым через 1–2 дня после РЧА выполнили ЭГДС, по результатам которой у 33 (19,9%) пациентов выявили повреждение слизистой оболочки пищевода (в том числе у 8 человек – язвенные дефекты). У пациентов с повреждением пищевода уровень фекального кальпротектина оказался в 10 раз выше, чем у больных без такового – 404,9 [129,6; 723,6] против 40,4 [15,0; 246,2] мкг/г ($p < 0,001$), т.е. повышенный уровень кальпротектина был связан именно с повреждением слизистой оболочки ЖКТ, а не с существованием ФП как таковой. ROC-анализ показал, что уровень фекального кальпротектина >125 мкг/г является маркером повреждения пищевода при проведении РЧА с чувствительностью 78,8% и специфичностью 65,4% (площадь под ROC-кривой, равная 0,772, указывает на хорошее качество модели). Примечательно, что у всех 8 пациентов с язвенным повреждением пищевода уровень фекального кальпротектина был повышен, тогда как среди 25 пациентов с неязвенным повреждением кальпротектин превышал норму в 84% случаев. Исследователи даже предложили использовать определение уровня фекального кальпротектина вместо ЭГДС для диагностики повреждения пищевода во время РЧА.

Зонулин – это белок, регулирующий проницаемость кишечного барьера, открывая и закрывая «плотные контакты» между энтероцитами; он считается ключевым маркером повышенной кишечной проницаемости. В исследовании РЕГАТА повышение уровня зонулина в кале обнаружено у 92% пациентов с длительно существующей ФП, постоянно принимающих ПОАК. Повышение уровня зонулина при ФП может быть связано, с одной стороны, с наличием таких сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и ИБС, для которых повышение проницаемости кишечного барьера уже описано [34–37]. Частота этих заболеваний в исследовании РЕГАТА составила 96; 67 и 22% соответственно.

С другой стороны, уже получены доказательства взаимосвязи между повышением проницаемости кишечного барьера и ФП. Так, проникновение кишечной микрофлоры (или продуктов ее жизнедеятельности) через кишечный эпителиальный барьер в кровоток приводит к системной активации иммунной системы с развитием хронического вялотекущего воспаления, которое вызывает эндотелиальную дисфункцию [38]. Хроническое воспаление способствует накоплению коллагена, что в свою очередь влияет на сердечную проводимость [39]. В двух недавних экспериментальных исследованиях [40, 41] с использованием модели трансплантации фекальной микробиоты у крыс обнаружено, что резкое повышение уровня циркулирующего липополисахарида (компонента внешней мембраны грамотрицательных бактерий, являющегося эндотоксином и прямым маркером повышенной кишечной проницаемости) приводит к усилению экспрессии инфлам-массомы NOD-подобного рецепторного белка (NLRP-3), способствуя развитию ФП, которая опосредована усиленным фиброзом предсердий у реципиента. Также имеются данные, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника риск возникновения ФП выше на 36% [42]. Таким образом, повышение проницаемости эпителия кишечника с последующей микробной транслокацией и стимуляцией иммунной системы может быть потенциальным медиатором в патофизиологии ФП.

Также нельзя исключить, что повышение проницаемости кишечного барьера у пациентов с ФП может быть ассоциировано и с приемом ПОАК. В соответствии с концепцией универсальной многоуровневой защиты [43] ряд лекарственных препаратов, среди которых аспирин, НПВП и антикоагулянты, относят к внутрипросветным экзогенным факторам агрессии, воздействие которых может вызывать как повреждение слизистой оболочки ЖКТ с образованием эрозий и язв, так и повышение ее проницаемости для бактерий и токсичных веществ за счет разрушения плотных межклеточных контактов, что в итоге приводит к развитию хронического вялотекущего воспаления. Это предположение требует подтверждения в дальнейших исследованиях с участием пациентов с ФП, получающих ПОАК.

Кроме исследования РЕГАТА, уровень зонулина у пациентов с ФП был оценен всего в двух исследованиях [44, 45]. В обеих работах определяли содержание зонулина в крови, а не в кале (как в нашей работе). В 2023 г. опубликованы результаты исследования L. Bloebaum и соавт. [44], в котором уровень зонулина в крови оценили у 80 пациентов (72,5% больных в возрасте 65 лет и старше; 62,5% мужчин) с впервые диагностированной ФП и 20 участников контрольной группы. У больных с ФП уровень зонулина в крови оказался значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$; результаты представлены графически, количественные значения не указаны).

Еще в одной недавно опубликованной статье [45] уровень зонулина в крови определили у 100 пациентов (медиана возраста – 69 лет; 58% мужчин), перенесших плановую кардиохирургическую операцию с использованием аппарата искусственного кровообращения. У 38% больных в послеоперационном периоде возникла ФП. Различий по уровню зонулина у пациентов с наличием ($n=38$) и отсутствием ($n=62$) послеоперационной ФП выявлено не было – 3,70 [2,30; 7,08] нг/мл против 3,30 [2,08; 5,56] нг/мл ($p=0,218$), при этом у пациентов с послеоперационной ФП оказались выше уровни других маркеров повышенной кишечной проницаемости – триметиламинооксида и липополисахарида. Таким об-

разом, в этих двух исследованиях был изучен уровень зонулина в выборках, отличающихся от таковой в исследовании РЕГАТА, – у пациентов с впервые диагностированной и послеоперационной ФП; при этом получены противоречивые результаты.

Исследование РЕГАТА имело ряд ограничений. Во-первых, исследуемая выборка была представлена исключительно госпитализированными пациентами, что могло отразиться на частоте коморбидности. Во-вторых, инструментальное обследование толстого кишечника не проводили, поэтому нельзя исключить наличие значимой патологии кишечника (особенно у пациентов с выраженным повышением уровня фекального кальпротектина). В-третьих, для диагностики инфекции *H. pylori* использовали быстрый уреазный тест (хелпил-тест), чувствительность которого зависит от клинической ситуации и может уступать таковой других методов.

Заключение

Выборка в исследовании РЕГАТА представлена преимущественно пожилыми (медиана возраста – 71 год) коморбидными пациентами (со значительным преобладанием женщин), имеющими высокий риск инсульта и низкий риск кровотечения в целом, но высокий риск ЖКК, а также показания для назначения гастропротективной терапии. Впервые проведена ком-

плексная клинико-инструментальная оценка состояния ЖКТ до начала гастропротективной терапии у пациентов с длительно существующей ФП, постоянно принимающих ПОАК. Выявлена высокая частота жалоб (87%) и сопутствующей патологии со стороны ЖКТ (81%). При проведении ЭГДС патологии не было выявлено только в 1% случаев, а наиболее частыми эндоскопическими находками были гастрит, рефлюкс-эзофагит и атрофия слизистой оболочки. Частота инфицирования *H. pylori* составила 65%. Положительный результат анализа кала на скрытую кровь выявлен у 19% пациентов. Анемия сочеталась с положительным результатом анализа кала на скрытую кровь в 6,2% случаев, что мо-

жет быть маркером скрытого ЖКК. Повышение уровня фекального кальпротектина выявлено у 72%, зонулина в кале – у 92% больных. Полученные результаты могут указывать на наличие взаимосвязи между повышенной проницаемостью кишечного барьера и ФП (и, возможно, приемом ПОАК) и открывают перспективы для дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. изучения геропротекторов и клинических исследований ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: natallyavorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6021-7864

Малая Ирина Павловна – канд. мед. наук, зав. лаб. изучения геропротекторов и клинических исследований ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5964-5725

Закриев Вадим Дмитриевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. изучения геропротекторов и клинических исследований ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: zakiev_vd@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-4027-3727

Машарова Антонина Александровна – д-р мед. наук, проф., ст. науч. сотр. лаб. общей гериатрии, врач-гастроэнтеролог консультативного отделения ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: masharova_aa@rgnkc.ru; ORCID: 0009-0004-5720-2663

Пинчук Татьяна Павловна – д-р мед. наук, врач-эндоскопист кабинета эндоскопии ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: pinchuk_tp@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-7928-598X

Костомарова Ирина Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. изучения геропротекторов и клинических исследований, зав. клинко-диагностической лаб. ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: kostomarov_a_iv@rgnkc.ru; ORCID: 0009-0004-5090-585X

Остапенко Валентина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отделением гериатрической терапии ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: ostapenko_vs@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-1222-3351

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: kotovskaya@bk.ru; ORCID: 0000-0002-1628-5093

Ткачева Ольга Николаевна – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X

Поступила в редакцию: 26.06.2026

Поступила после рецензирования: 08.07.2026

Принята к публикации: 09.07.2026

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya M. Vorobyeva – Dr. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Laboratory for the Study of Geroprotectors and Clinical Trials, Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical and Research Center. E-mail: natallyavorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6021-7864

Irina P. Malaya – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Study of Geroprotectors and Clinical Trials, Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical and Research Center. E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-5964-5725

Vadim D. Zakiev – Cand. Sci. (Med.), Res. Assist., Laboratory for the Study of Geroprotectors and Clinical Trials, Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical and Research Center. E-mail: zakiev_vd@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-4027-3727

Antonina A. Masharova – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Senior Res. Officer, Laboratory of the General Geriatrics, gastroenterologist, Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical and Research Center. E-mail: masharova_aa@rgnkc.ru; ORCID: 0009-0004-5720-2663

Tatiana P. Pinchuk – Dr. Sci. (Med.), endoscopist, Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical and Research Center. E-mail: pinchuk_tp@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-7928-598X

Irina V. Kostomarov – Cand. Sci. (Med.), Res. Officer, Laboratory for the Study of Geroprotectors and Clinical Trials, Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical and Research Center. E-mail: kostomarov_a_iv@rgnkc.ru; ORCID: 0009-0004-5090-585X

Valentina S. Ostapenko – Cand. Sci. (Med.), Head of the Geriatric Therapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical and Research Center. E-mail: ostapenko_vs@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-1222-3351

Yulia V. Kotovskaya – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Deputy Dir. for Science, Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical and Research Center. E-mail: kotovskaya@bk.ru; ORCID: 0000-0002-1628-5093

Olga N. Tkacheva – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Dir., Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Gerontology Clinical and Research Center. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X

Received: 26.06.2026

Revised: 08.07.2026

Accepted: 09.07.2026