Кардиологический вестник
2026, Т. 21, №2, с. 22–29
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20262102122

Russian Cardiology Bulletin
2026, Vol. 21, No. 2, pp. 22–29
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20262102122

Рецидивирующие кровотечения у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты: фундаментальные и перспективные аспекты изучения

© Хумоюн Джумаевич Имомкулов, Екатерина Станиславовна Кропачева, Анатолий Борисович Добровольский, Елизавета Павловна Панченко

Отдел клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Обзор посвящен проблеме рецидивирующих кровотечений у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию. Антикоагулянтная терапия определяет прогноз жизни больных фибрилляцией предсердий за счет предотвращения развития ишемического инсульта и системных эмболий. Однако не менее 15—20% больных переносят повторные геморрагические осложнения, несмотря на максимальную коррекцию всех факторов риска и смену антикоагулянтного препарата. Поиск предикторов рецидива кровотечений крайне актуален, так как в настоящее время система стратификации риска повторных геморрагических осложнений отсутствует. В обзоре проанализированы клинические данные о частоте рецидивирующих кровотечений, систематизированы известные факторы риска. Известно, что часть клинических факторов риска являются немодифицируемыми, что обусловливает актуальность поиска лабораторных маркеров. В обзоре также освещены новые возможные механизмы, перспективные для изучения. Приведены данные современных методов визуализации структуры фибрина, которые подтверждают гипотезу формирования «нестойкого», склонного к лизису сгустка как причины рецидивирующих кровотечений. Представлены данные о связи полиморфизмов в генах и уровня факторов, определяющих структуру и стабильность фибрина — фактора XIII, альфа-, бета-, гамма-цепей фибриногена и системы фибринолиза.

Ключевые слова: *фибрилляция предсердий, рецидивирующие кровотечения, геморрагические осложнения, антикоагулянты, фибриноген, фибрин, фактор XIII, фибринолиз.*

Информация об авторах:
Имомкулов Х.Д. — https://orcid.org/0009-0003-5332-7912
Кропачева Е.С. — https://orcid.org/0000-0002-3092-8593
Добровольский А.Б. — https://orcid.org/0000-0001-5397-6857
Панченко Е.П. — https://orcid.org/0000-0002-9158-2522
Автор, ответственный за переписку: Имомкулов Хумоюн Джумаевич — e-mail: humoyn@list.ru

Как цитировать:
Имомкулов Х.Д., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Рецидивирующие кровотечения у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты: фундаментальные и перспективные аспекты изучения. *Кардиологический вестник*. 2026;21(2):22–29. https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20262102122

Recurrent bleeding in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation: fundamental and promising aspects of research

© Kh.D. Imomkulov, E.S. Kropacheva, A.B. Dobrovolsky, E.P. Panchenko

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The review discusses the problem of recurrent bleeding in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. Anticoagulation determines prognosis of life in patients with atrial fibrillation by preventing ischemic stroke and systemic embolisms. However, at least 15-20% of patients suffer recurrent hemorrhagic complications despite correction of all risk factors and anticoagulation changes.

Searching for predictors of recurrent bleeding is extremely relevant, as there is currently no system for stratifying the risk of recurrent hemorrhagic complications. The review analyzes clinical data on the incidence of recurrent bleeding and systematizes risk factors. Some clinical risk factors are unmodifiable that leads to searching for laboratory markers. The review also highlights new possible mechanisms that are promising for study. Data of modern methods of fibrin structure visualization are presented.

These findings confirm hypothesis of "unstable" clot as the cause of recurrent bleeding. Data on relationship between gene polymorphism and level of factors determining structure and stability of fibrin (factor XIII, alpha, beta, gamma chains of fibrinogen and fibrinolysis system) are presented.

Keywords: *atrial fibrillation, recurrent bleeding, anticoagulants, fibrinogen, fibrin, Factor XIII, fibrinolysis.*

Information about the authors:
Imomkulov Kh.D. — https://orcid.org/0009-0003-5332-7912
Kropacheva E.S. — https://orcid.org/0000-0002-3092-8593
Dobrovolsky A.B. — https://orcid.org/0000-0001-5397-6857
Panchenko E.P. — https://orcid.org/0000-0002-9158-2522
Corresponding authors: Khumoyun D.I. — e-mail: humoyn@list.ru

To cite this article:
Imomkulov KhD, Kropacheva ES, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. Recurrent bleeding in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation: fundamental and promising aspects of research. *Russian Cardiology Bulletin*. 2026;21(2):22–29. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20262102122

Введение

Антикоагулянтная терапия (АКТ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) позволяет снизить частоту тромбоэмболических осложнений с 4–9 до 1–2% в год, одновременно повышая риск кровотечений [1–3]. Притом, что прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) отличаются от варфарина лучшим профилем безопасности, частота суммы больших и клинически значимых геморрагических осложнений (ГО), по данным крупных регистров, достигает 10% в год [4, 5]. Не менее чем у 15–20% больных ГО рецидивируют несмотря на максимальную модификацию всех факторов риска и смену АКТ.

На **рис. 1** представлены известные и перспективные для изучения факторы риска ГО.

Все экспертные сообщества говорят о том, что для подавляющего большинства больных ФП высокого тромбоэмболического риска после ГО оправданно возобновление АКТ как определяющей прогноз [1–3]. Однако на практике именно риск рецидива ГО является основной причиной отказа от АКТ или выбора необоснованно редуцированной дозы ПОАК. Кроме того, приверженность к терапии у больных с рецидивирующими ГО низкая, так как известно, что основной страх у больного — это кровотечение, а не инсульт. Эти факты многократно повышают риск тромбоэмболических осложнений, которые как были, так и остаются ведущей причиной смерти и инвалидизации больных ФП.

К сожалению, все традиционные шкалы обладают весьма умеренной прогностической значимостью в этом отношении, потому что априорно содержат в качестве параметра оценки анамнез кровотечения. Также нерешенной на сегодняшний день задачей является стратификация больных по риску рецидива кровотечений с определением когорты экстремально высокого риска, требующей персонифицированного наблюдения.

Таким образом, высокая актуальность обеспечения адекватной антикоагулянтной терапии у больных ФП диктует необходимость настоящего обзора с целью систематизировать современные данные о частоте, факторах риска, известных и перспективных для дальнейшего изучения механизмах рецидивирующих ГО у больных ФП, получающих пероральные антикоагулянты.

Проблема рецидивирующих кровотечений

По данным исследований, опубликованных к настоящему времени, частота рецидива ГО на фоне АКТ у больных ФП составляет 8–27% в год и имеет стойкую тенденцию к увеличению при длительном наблюдении (**таблица**).

Частота развития и возможные факторы риска рецидивирующих кровотечений у больных фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты

Известные факторы риска и подходы к минимизации кровотечений

Одним из мероприятий по профилактике рецидивов ГО представляется смена АКТ, что наиболее изучено у больных, перенесших желудочно-кишечные (ЖКК) и внутричерепные кровотечения (ВЧК).

Известно, что частота рецидива ЖКК на фоне возобновления АКТ составляет 5,3—27% [6, 11, 15]. Во многих исследованиях было продемонстрировано преимущество ПОАК перед варфарином у больных после ЖКК [14, 16]. С целью снижения риска рецидива ВЧК, частота которых составляет не менее 5%, большинство экспертов также сходятся во мнении о преимуществе ПОАК [10, 13].

Несмотря на признанность стратегии замены антагонистов витамина К (АВК) на ПОАК, нельзя недооценивать резидуальный риск, обусловленный в первую очередь состоянием заболевания — источника кровотечения. Так, исследования RENO-EXTEND, IAC study не показали достоверного влияния на риск ГО смены АВК на ПОАК в связи с развившимся инсультом [19, 20]. А исследование FRAIL-AF не показало снижения частоты ГО при смене АВК на ПОАК у больных с признаками старческой астении [21]. Этими данными было подчеркнуто, что усилия врача и пациента должны быть сосредоточены на максимальной коррекции всех факторов риска, и полагаться на смену антикоагулянта как единственный инструмент профилактики не оправданно.

Вопрос о целесообразности смены одного ПОАК на другой также открыт. Данных о прямом сравнении ПОАК

Частота рецидивов кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии
Incidence of recurrent bleeding under anticoagulant therapy

Авторы сследования, год, [источник]	Характеристика исследования	Тип АКТ	Частота рецидивов ГО	Смена АКТ и другие факторы рецидива ГО
Chai-Adisaksopha C. et al., 2015, [6]	Метаанализ трех исследований, *n*=1764, перенесших ЖКК	Большинство — АВК	10,1%	Не оценивались
Соколова А.А. и соавт., 2015, [7]	Одноцентровое исследование	*n*=232 — АВК, *n*=93 — ПОАК	11,4% всех рецидивов. Рецидив БГО 7,5% на В* и 1,1% на ПОАК	HAS-BLED ⩾2, АГ, возраст
Yuting Zhang et al., 2017, [8]	Когортное исследование возобновления после БГО	АВК=1135, Д*=404	Рецидив ГО на Д*: любого 34%, БГО 7%. Рецидив на АВК: любого 35%, БГО 17%.	Смена В* на Д* снизила частоту БГО, но не влияла на частоту рецидива суммы всех ГО
Lorenzo et al., 2017, [9]	Одноцентровое пятилетнее исследование, *n*=365	Большинство — АВК	Кумулятивный риск: 19,2% (11% через 1 год, 30% через 5 лет)	Многофакторный анализ не выявил предикторов
Zien Zhou et al., 2018, [10]	Метаанализ возобновления АКТ после ВЧК, *n*=3431	Большинство — АВК	0,4–28,6% (в среднем 5% в год)	Не оценивалось
Little D et al., 2019, [11]	Метаанализ 12 исследований, *n*=3098, перенесших ЖКК	Большинство — АВК	27 на 100 пациенто-лет	То же
Nielsen et al., 2019, [12]	Больные ФП, возобновившие прием АКТ после ВЧК, *n*=622	АВК и ПОАК	7% на фоне В* и 5% — на фоне ПОАК за год наблюдения	« «
Lee SR et al., 2020, [13]	Больные ФП, перенесшие ВЧК, *n*=5712	АВК и ПОАК	2,6% за 6 мес наблюдения	Смена В* на ПОАК достоверно снижала риск рецидива ВЧК
Little et al., 2021, [14]	Возобновление после ГО	АВК=3874, ПОАК=2919	35,2% (период наблюдения от 6 до 550 дней)	Не оценивалось
Tapaska et al., 2022, [15]	Когортное исследование, *n*=2991 больных с ЖКК	АВК и ПОАК	5,3% за 180 дней наблюдения	Смена В* на ПОАК снижала риск рецидива ЖКК. Факторы риска рецидива: ХСН, ХБП, имплантация LVAD
Wei Hu et al., 2022, [16]	Сетевой метаанализ 10 исследований, *n*=59244 пациентов с ЖКК в анамнезе	АВК и ПОАК	Нет данных об абсолютной частоте событий	Факторы риска рецидива: ХБП⩾3а, CHA_2DS_2-VASc⩾3,0; HAS-BLED⩾2,0
Кропачева Е.С. и соавт., 2023, [17]	Больные одноцентрового регистра РЕГАТА-2, возобновившие прием АКТ после БГО/КЗГО	Большинство — АВК	16,9 на 100 пациенто-лет (35,8% рецидивов за 5 лет)	Смена В* на ПОАК снижала риск КЗГО, но не влияла на рецидив БГО. Фактор риска рецидива — ХБП⩾3а
W.S. Kim et al., 2023, [18]	Ретроспективное наблюдение за больными, перенесшими ЖКК из верхних отделов, *n*=132	АВК и ПОАК	30,3% (Me наблюдения 52 мес)	Факторы риска рецидива: локализация источника в двенадцатиперстной кишке, CCI>4,5

Примечание. ГО — геморрагические осложнения, АКТ — антикоагулянтная терапия, CCI — Charlson Comorbidity Index, LVAD — Left Ventricular Assist Device, БГО — большие геморрагические осложнения, В* — варфарин, ВЧК — внутричерепное кровоизлияние, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечения, КЗГО — клинически- значимые геморрагические осложнения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, Р* — ривароксабан, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

в рамках рандомизированных исследований нет. Крупные регистры и их метаанализ свидетельствуют о наилучшем профиле безопасности у апиксабана в отношении риска именно ЖКК, что не позволяет говорить о его преимуществе в отношении ГО иных локализаций.

Состояние и степень курабельности заболевания — источника кровотечения является главным направлением профилактики рецидива ГО.

Клиническими факторами риска рецидива являются возраст, анемия, хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая сердечная недостаточность, бремя коморбидности и сопутствующая терапия [15—18].

Возраст пациента отражает бремя сердечно-сосудистого и соматического риска, обусловливает инволютивные изменения во внутренних органах и оказывает влияние на метаболизм АКТ. Именно поэтому больные пожилого и старческого возраста находятся в зоне риска развития ГО, и возраст включен во все традиционные шкалы оценки риска [1—3].

Одним из важнейших клинических немодифицируемых факторов риска рецидива кровотечений является ХБП [15—17]. Известно, что у больных с почечной дисфункцией ПОАК демонстрируют лучший профиль безопасности по сравнению с варфарином [22, 23]. Однако важно помнить о возможных динамических изменениях функции почек, что оказывает влияние на метаболизм всех ПОАК.

Анемия — признанный фактор риска рецидивирующих ГО [24, 25]. Она нередко вторична и обусловлена ХБП, сердечной недостаточностью, мальабсорбцией. С другой стороны, развитие анемии всегда требует активного диагностического поиска скрытого источника кровотечения.

ФП является полиморбидным заболеванием, и бремя и степень курабельности заболеваний — источников кровотечений определяет риск рецидива [18, 26]. Поэтому больной, перенесший ГО, всегда требует мультидисциплинарного ведения для максимального контроля потенциально-модифицируемых факторов риска (профилактика мочевой инфекции/мочекаменной болезни, эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, достижение целевых уровней АД и т.д.).

К потенциально модифицируемым факторам также можно отнести назначение антиагрегантов или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в комбинации с которыми риск ГО, в том числе и рецидивирующих, многократно повышается. Основными мерами снижения такого риска является минимизация длительности многокомпонентной терапии и мультидисциплинарное лечение синдрома хронической боли, выходящее за рамки использования только НПВП [22, 27, 28].

Новые маркеры рецидивирующих кровотечений

В течение последних лет различные типы биомаркеров изучались как возможные предикторы кровотечений. Наиболее изучены маркеры повреждения миокарда (тропонины, мозговой натриуретический пептид), маркеры воспаления/апоптоза (интерлейкины, фактор некроза опухолей, фактор роста и дифференцировки GDF-15), маркеры почечного повреждения (цистатин, молекула повреждения почек-1 и др.) и факторы системы свертывания крови — Д-димер и фактор Виллебранда [29, 30].

Выявленная значимость повышения таких маркеров как GDF-15 и высокочувствительного тропонина Т с риском

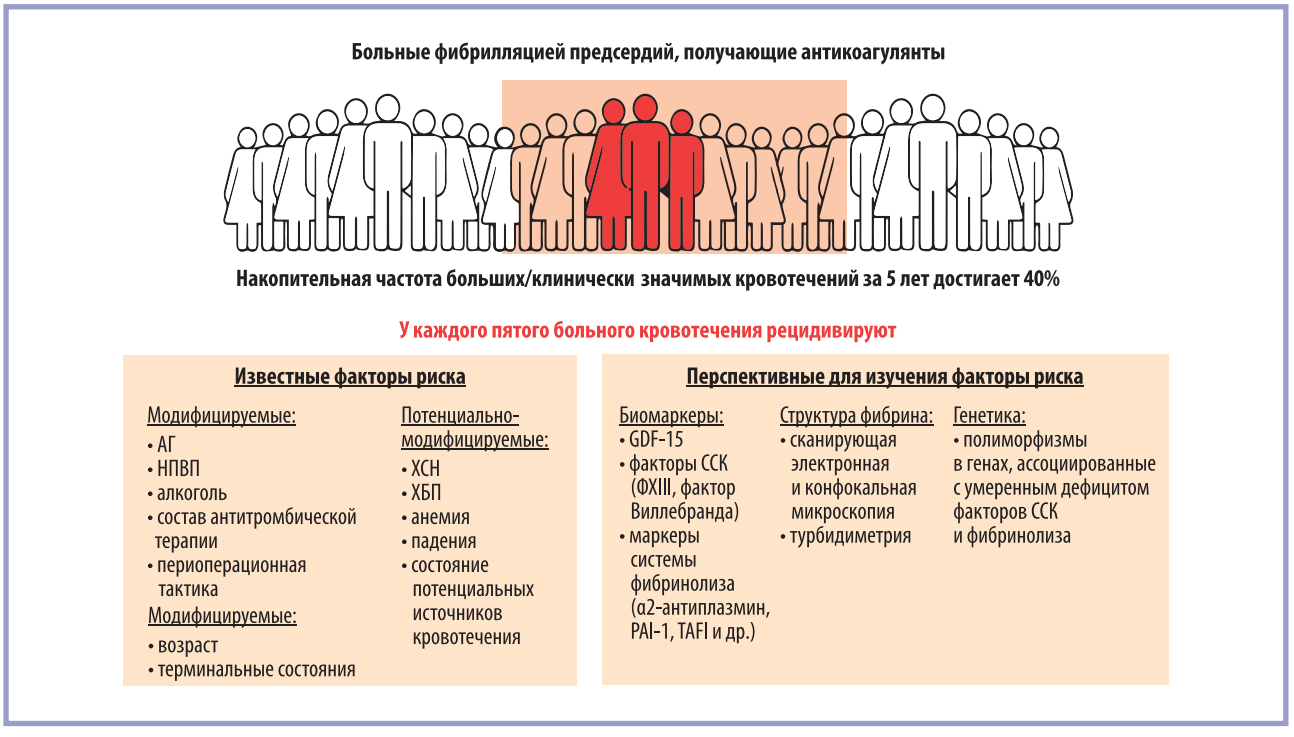

Рис. 1. **Проблема рецидивирующих кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии.**
АГ — артериальная гипертония, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ССК — система свертывания крови, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, GDF-15 — фактор роста и дифференцировки 15, ФXIII — фактор XIII, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, TAFI — тромбином активируемый ингибитор фибриногена.

Fig. 1. **Recurrent bleeding associated with anticoagulation.**

кровотечений позволила внести их в шкалу ABC-bleeding, подтвердившую свою прогностическую значимость [31, 32]. Однако невысокая специфичность и высокая стоимость анализов, к сожалению, оставляет вопрос об «идеальном» биомаркере кровотечений в настоящее время открытым.

Наряду с упомянутыми уже факторами на развитие ГО оказывает влияние создаваемая препаратами гипокоагуляция. Одной из гипотез, объясняющих рецидивирующие кровотечения у больных, получающих АКТ, является формирование «нестойкого» и склонного к быстрому лизису фибринового сгустка. Косвенным подтверждением этому является клиническая эффективность ингибиторов фибринолиза у больных с кровотечениями на фоне АКТ [33].

Фибриноген (Фг) состоит из трех пар субъединиц, обозначаемых как Aα-, Bβ- и γ. N-концы всех субъединиц формируют центральный E-узел, а C-концы Bβ- и γ-цепей — периферические D-узлы, содержащие участки связывания с центральным, которые открываются после отщепления тромбином фибринопептидов A и B. C-концы Aα-цепей загибаются к центру молекулы Фг и формируют структуру, участвующую в латеральной агрегации протофибрилл фибрина и образовании их ответвлений [34].

Кроме отщепления фибринопептидов A и B тромбин активирует фактор XIII (ФXIII), который сшивает фибрин-мономеры внутри одного волокна (образование ковалентной связи между D-D-узлами) и волокна между собой через C-концы α-цепей. Кроме этого ФXIII сшивает с фибрином ингибиторы фибринолиза — α2-антиплазмин, ингибитор активаторов плазминогена и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, которые играют важную роль в обеспечении протеолитической стабильности фибрина.

Экспериментальные исследования показали, что основными детерминантами структуры фибрина являются динамика образования тромбина и уровень Фг. Также важными факторами являются генетические полиморфизмы и множественные посттрансляционные модификации, на которые могут оказывать влияние, причем разнонаправленное, множество других факторов **(рис. 2)** [35, 36]. Это дает основание полагать, что анализ структуры фибрина может быть более информативным методом контроля АКТ, чем определение концентрации ПОАК в плазме, отражающее лишь особенности их фармакокинетики.

В экспериментальных работах структура фибрина исследовалась с помощью сканирующих микроскопов, но из-за трудоемкости эти методы мало приемлемы для анализа большого количества образцов. Альтернативным подходом является анализ показателей, зависящих от структуры фибрина, таких как проницаемость геля фибрина, тромбоэластография, скорость лизиса фибрина и турбидиметрия [37]. Использование этих методов показало, что все антикоагулянты в терапевтических концентрациях, а также ингибиторы ФXIII оказывают значительное влияние на структуру и стабильность волокон фибрина и ускоряют его лизис [38—40], что может быть важным фактором, определяющим риск неблагоприятных исходов, среди которых наиболее часто встречаются кровотечения.

Можно предполагать, что, в силу генетически обусловленных факторов, создаваемая препаратами терапевтическая гипокоагуляция сдвигает равновесие в сторону фибринолиза и образующийся нестойкий сгусток приводит к рецидивирующим ГО.

Серьезные нарушения выработки Фг, также как и глубокий дефицит ФXIII — крайне редки, проявляются спонтанными кровотечениями в самом раннем возрасте и не являются предметом настоящего обзора. Обсуждая больных с рецидивирующими ГО, речь не идет об умеренном дефиците компонентов системы свертывания крови (на уровне 20—60%), который протекает бессимптомно и проявляется только при наличии провоцирующих факторов (травмы, операциях) или, как в обсуждаемой когорте больных, на фоне приема АКТ.

В работах [41, 42] продемонстрировано влияние полиморфизмов Фг на проницаемость и скорость лизиса сгуст-

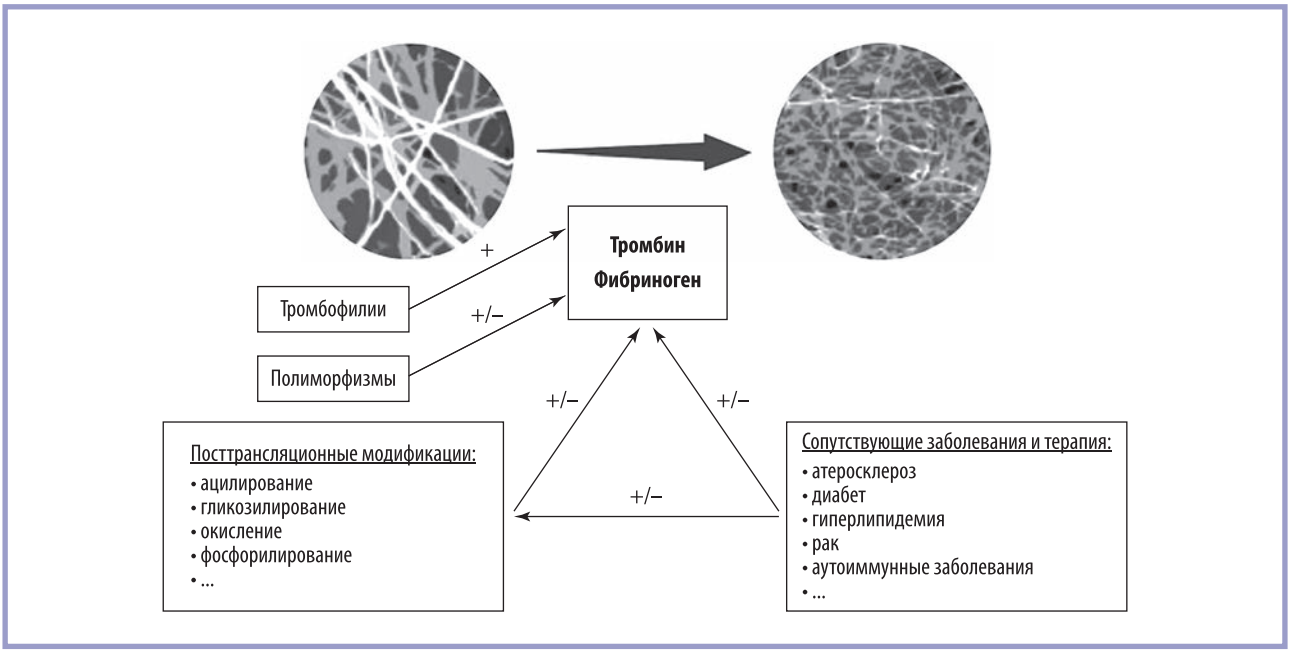

Рис. 2. **Основные детерминанты структуры фибрина.**
Fig. 2. **Determinants of fibrin structure.**

ка, что подтверждает эту гипотезу. А данные экспериментов [43—45] показали, что в условиях дефицита ФXIII образовавшиеся тромбы легко разрушаются. Помимо собственного значения ряд полиморфизмов в гамма- и альфа-цепях Фг могут влиять на связывание его с ФXIII, в результате чего поперечные сшивки между α-цепями образуются медленнее, и сгусток становится рыхлым [46].

Таким образом, можно предположить, что генетически обусловленный умеренный дефицит Фг и ФXIII, не проявляясь тяжелыми спонтанными кровотечениями, может быть связан с рецидивирующими ГО у больного, получающего АКТ. Крупных популяционных исследований о распространенности полиморфизмов в генах, ассоциированных с умеренным дефицитом факторов свертывания, нет. Тем не менее по данным баз OMIM и ClinVar известно, что к «патогенным» и «условно-патогенным» отнесено более пятидесяти нуклеотидных вариантов, что делает их изучение перспективным.

Заключение

Проблема рецидивирующих кровотечений крайне актуальна для больных, получающих антикоагулянты. Повторные большие кровотечения несут непосредственную угрозу жизни пациенту, а рецидивирующие малые и клинически значимые геморрагические осложнения приводят к снижению приверженности лечению, что повышает риск инсульта, становясь актуальным не только для антагонистов витамина К, но и для прямых оральных антикоагулянтов.

Настоящие системы стратификации риска геморрагических осложнений, включающие клинические факторы и традиционные маркеры активации системы свертывания крови, несовершенны, а система стратификации повторных кровотечений отсутствует.

Систематизация данных о механизмах рецидивирования геморрагических осложнений — от анализа локальных причин до изучения новых биомаркеров и генетических детерминант — позволит повысить безопасность терапии за счет перехода к персонифицированной медицине.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования.
Financing. The authors declare no source of financing.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612
2. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104-132. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011
3. Голицын С.П., Голухова Е.З., Михайлов Е.Н., Ревишвили А.Ш., Аракелян М.Г., Васильева Е. Ю., Давтян К.В., Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Кропачева Е. С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Бокерия Л.А., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Иртюга О.Б., Канорский С.Г., Лебедев Д.С., Новикова Н.А., Попов С.В., Сергуладзе С.Ю., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2025. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(11):6668.
Golitsyn SP, Golukhova EZ, Mikhailov EN, Revishvili AS, Arakelyan MG, Vasilieva EY, Davtyan KV, Drapkina OM, Drozdova LY, Kropacheva ES, Kuchinskaya EA, Layovich LY, Mironov NY, Mishina IE, Panchenko EP, Rzaev FG, Tatarsky BA, Utsumueva MD, Shakhmatova OO, Shlevkov NB, Shpektor AV, Andreev DA, Artyukhina EA, Barbarash OL, Bockeria LA, Galyavich AS, Duplyakov DV, Zenin SA, Irtyuga OB, Kanorsky SG, Lebedev DS, Novikova NA, Popov SV, Serguladze SY, Filatov AG, Shlyakhto EV, Shubik YV. Atrial fibrillation and flutter. 2025 Clinical practice guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(11):6668. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6668
4. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, Masotti L, Nitti C, Vanni S, Manina G, Cattinelli S, Cappelli R, Sbrojavacca R, Pomero F, Marten S, Agnelli G. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real life. International Journal of Cardiology. 2017;227:261-266. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.117
5. Moret C, Acosta-Isaac R, Mojal S et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation treated with DOACs in a specialized anticoagulation center: Critical appraisal of real-world data. *PLoS One*. 2023;18(2):e0279297. Published 2023 Feb 24. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279297
6. Tapaskar N, Ham SA, Micic D, Sengupta N. Restarting warfarin vs direct oral anticoagulants after major gastrointestinal bleeding and associated outcomes in atrial fibrillation: a cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(2):381—389.e9. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.029
7. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;114(4):819-825. https://doi.org/10.1160/TH15-01-0063
8. Соколова А.А., Жиленко А.В., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. Практические аспекты применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: данные регистра университетской клиники. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(9):32-37.
Sokolova AA, Zhilenko AV, Tsarev IL, Napalkov DA, Sulimov VA. Practical aspects of anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation: data from a university clinic registry. *Rossiyskiy kardiologicheskiy*. 2015;(9):32-37.
9. Hernandez I, Zhang Y, Brooks MM, Chin PK, Saba S. Anticoagulation use and clinical outcomes after major bleeding on dabigatran or warfarin in atrial fibrillation. *Stroke*. 2017;48(1):159-166. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015150
10. Lorenzo D, Gallois C, Lahmek P, Lesgourgues B, Champion C, Charpignon C, Faroux R, Bour B, Remy AJ, Naouri C, Picon M, Poncin E, Macaigne G, Seyrig JA, Bernardini D, Bellaïche G, Grasset D, Henrion J, Heluwaert F, Piperaud R, Bordes G, Bourhis F, Arpurt JP, Pariente A, Nahon S; Groupe des Hémorragies Digestives Basses de l'ANGH (Association Nationale des Hépato-Gastroentérologues des Hôpitaux Généraux). Middle-term mortality and rebleeding after initial diverticular bleeding: a nationwide study of 365 mostly elderly French patients. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(1):119-127. https://doi.org/10.1177/2050640616647816
11. Zhou Z, Yu J, Carcel C, Delcourt C, Shan J, Lindley RI, Neal B, Anderson CS, Hackett ML. Resuming anticoagulants after anticoagulation-asso-

ciated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(5):e019672.
https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019672

12. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2019;50(4):939-946.
https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023797

13. Lee SR, Choi EK, Kwon S, Jung JH, Han KD, Cha MJ, Oh S, Lip GYH. Oral anticoagulation in Asian patients with atrial fibrillation and a history of intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2020;51(2):416-423.
https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028030

14. Little DHW, Sutradhar R, Cerasuolo JO, Perez R, Douketis J, Holbrook A, Paterson JM, Gomes T, Siegal DM. Rates of rebleeding, thrombosis and mortality associated with resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related bleeding. *CMAJ*. 2021;193(9):E304-E309.
https://doi.org/10.1503/cmaj.201433

15. Hu W, Cai H, Zhang J. Direct oral anticoagulants versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients with prior gastrointestinal bleeding: a network meta-analysis of real-world data. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;78:1057-1067.
https://doi.org/10.1007/s00228-022-03300-7

16. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. Хроническая болезнь почек — предиктор рецидива кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий, возобновивших антикоагулянтную терапию (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-2). *Кардиология*. 2023;63(10):55-62.
Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP. Chronic kidney disease is a predictor of recurrent bleeding in patients with atrial fibrillation after resuming anticoagulant therapy (based on the Registry of Long-term Antithrombotic Therapy, REGATA-2). *Kardiologiia*. 2023;63(10):55—62.
https://doi.org/10.18087/cardio.2023.10.n2284

17. Kim WS, Kim SH, Joo MK, Park JJ, Lee BJ, Chun HJ. Re-bleeding and all-cause mortality risk in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: focusing on patients receiving oral anticoagulant therapy. *Annals of Medicine*. 2023;55(2):2253822.
https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2253822

18. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. Клинические предикторы повторных прогноз-определяющих событий у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической ТерАпии [РЕГАТА-2]). *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):64-72.
Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP. Clinical predictors of recurrent strokes and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation (20-year follow-up in the register of long-term antithrombotic therapy [REGATA-2]). *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):64-72.
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901164

19. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G, Mosconi MG, Giustozzi M, Seiffge DJ, Engelter ST, Lyrer P, Polymeris AA, Kriemler L, Zietz A, Putaala J, Strbian D, Tomppo L, Michel P, Strambo D, Salerno A, Remillard S, Buehrer M, Bavaud O, De Marchis GM. Recurrent ischemic stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation who suffered an acute stroke while on treatment with nonvitamin K antagonist oral anticoagulants: the RENO-EXTEND study. *Stroke*. 2022;53(8):2620-2627.
https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.038239

20. Yaghi S, Henninger N, Giles JA, Liberman AL, Swartz RH, Esenwa C, Cheng NT, Grory BM, Elkind MSV, Furie KL, Kim AS, Rost NS, Kasner SE, Goldstein JN, Sheth KN. Ischaemic stroke on anticoagulation therapy and early recurrence in acute cardioembolic stroke: the IAC study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2021;92(10):1062-1067.
https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326166

21. Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, Köhlen BTG, Nierman MC, Koek HL, Hemels MEW, Huisman MV, Kruip M, Faber LM, Wiersma NM, Buding WF, Fijnheer R, Adriaansen HJ, Roes KC, Hoes AW, Rutten FH, Geersing GJ. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non—vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation*. 2024;149(4):279-289.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485

22. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm A J, Heidbüchel H. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676.
https://doi.org/10.1093/europace/euab065

23. Chen HY, Ou SH, Huang CW, Lee PT, Chou KJ, Lin PC et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig*. 2021;41(4):341-351.
https://doi.org/10.1007/s40261-021-01016-7

24. Westenbrink BD, Alings M, Connolly SJ, Cozma H, Ezekowitz MD, Oldgren J, Reilly PA, Yang S, Yusuf S, Wallentin L, van Gilst WH. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(5):699-707.
https://doi.org/10.1111/jth.12874

25. Westenbrink BD, Alings M, Granger CB, Alexander JH, Lopes RD, Hylek EM, Thomas L, Wojdyla DM, Hanna M, Keltai M, Steg PG, De Caterina R, Wallentin L, van Gilst WH. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *American Heart Journal*. 2017;185:140-149.
https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.12.008

26. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. Клинические предикторы повторных прогноз-определяющих событий у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической ТерАпии [РЕГАТА-2]). *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):64-72.
Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP. Clinical predictors of recurrent strokes and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation (20-year follow-up in the register of long-term antithrombotic therapy [REGATA-2]). *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):64-72.
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901164

27. Сычёв Д.А., Бордовский С.П., Ильина Е.С., Никулин В.Э., Горбатенкова С.В., Богова О.Т. Частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов по критериям STOPP/START пациентам старческого возраста. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2017;(2):31-32.
Sychev DA, Bordovsky SP, Ilyina ES, Nikulin VE, Gorbatenkova SV, Bogova OT. Frequency of prescribing potentially inappropriate medications according to STOPP/START criteria in very elderly patients. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2017;(2):31-32. (In Russ.).

28. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2023;71(7):2052-2081.
https://doi.org/10.1111/jgs.18372.

29. Siegbahn A, Lindbäck J, Hijazi Z, Åberg M, Alexander JH, Eikelboom JW, Lopes RD, Pol T, Oldgren J, Granger CB, Yusuf S, Wallentin L. Multiplex protein screening of biomarkers associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(11):2726-2737.
https://doi.org/10.1111/jth.15498

30. Kazuma Oyama, Robert P Giugliano, David D Berg, Christian T Ruff, Petr Jarolim, Minao Tang, Sabina A Murphy, Hans J Lanz, Michael A Grosso, Elliott M Antman, Eugene Braunwald, David A Morrow. Serial assessment of biomarkers and the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial // European Heart Journal. — 2021. — Vol. 42, Issue 17. — P. 1698-1706.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab141

31. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E, Morrow DA. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760-771.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312

32. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander J H, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes R D, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-2311.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00741-8

33. Theodoraki EV, Nikopensius T, Suhorutsenko J, Peppes V, Fili P, Kolovou G, Papamikos V, Richter, D, Zakopoulos N, Krjutskov K, Metspalu A, & Dedoussis GV. (2010). Fibrinogen beta variants confer protection against coronary artery disease in a Greek case-control study. *BMC medical genetics*. 11, 28.
https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-28

34. Weisel JW & Litvinov RI. (2017). Fibrin Formation, Structure and Properties. *Sub-cellular biochemistry*. 82, 405-456.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_13

35. Nencini F, Bettiol A, Argento FR, Borghi S, Giurranna E, Emmi G, Prisco D, Taddei N, Fiorillo C, Becatti M. Post-translational modifications of fibrinogen: implications for clotting, fibrin structure and degradation. *Mol Biomed*. 2024; 31;5(1):45.
https://doi.org/10.1186/s43556-024-00214-x

36. Risman RA, Belcher HA, Ramanujam RK Weisel JW, Hudson NE, Tutwiler V. Comprehensive Analysis of the Role of Fibrinogen and Thrombin in Clot Formation and Structure for Plasma and Purified Fibrinogen. *Biomolecules*. 2024, 14, 230.
https://doi.org/10.3390/biom14020230

37. Mihalko E, Brown AC. Clot Structure and Implications for Bleeding and Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(1): 96-104.
https://doi.org/10.1055/s-0039-1696944

38. Taune VS, Zabczyk M, He S, Ågren A, Blombäck M, Wallén H, Skeppholm M. Effects of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban on fibrin network permeability, thrombin generation, and fibrinolysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2024; 84(4): 257-267.
https://doi.org/10.1080/00365513.2024.2369993

39. Ramanujam RK, Lavi Y, Poole LG, Bassani JL, Tutwiler V. Understanding blood clot mechanical stability: the role of factor XIIIa-mediated fibrin crosslinking in rupture resistance. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025;9(4): 102871.
https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102871

40. Risman RA, Percoco V, Paynter B, Bannish BE, Tutwiler V. Protofibril packing density of individual fibers alters fibrinolysis. Res Pract Thromb Haemost. 2025 Feb 28;9(2):102708.
https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102708

41. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021;398:64—77.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32658-1

42. Klajmon A, Chmiel J, Ząbczyk M, Pociask E, Wypasek E, Malinowski KP, Undas A & Natorska J. (2022). Fibrinogen β chain and FXIII polymorphisms affect fibrin clot properties in acute pulmonary embolism. *European journal of clinical investigation*. 52(4), e13718.
https://doi.org/10.1111/eci.13718

43. Aleman MM, Byrnes JR, Wang JG, Tran R, Lam WA, Di Paola J, Mackman N, Degen JL, Flick MJ, & Wolberg AS. (2014). Factor XIII activity mediates red blood cell retention in venous thrombi. *The Journal of clinical investigation*. 124(8), 3590-3600.
https://doi.org/10.1172/JCI75386

44. Choi KH, Yee J, Song TJ, Park J, Gwak HS. Association between genetic polymorphisms in fibrinogen genes and bleeding risk in patients treated with direct oral anticoagulants. *Ann Acad Med Singap*. 2023;52(7):340-347. Published 2023 Jul 28.
https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.202328.

45. Wolberg AS, & Sang Y. (2022). Fibrinogen and Factor XIII in Venous Thrombosis and Thrombus Stability. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 42(8), 931-941.
https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.317164

46. Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Bridel C, Honsberger A, Schönbörner A, Rossier C, Peerlinck K, Claeyssens S, Di Michele D, d'Oiron R, Dreyfus M, Laubriat-Bianchin M, Dieval J, Antonarakis SE, Morris MA. Mutations in the fibrinogen aalpha gene account for the majority of cases of congenital afibrinogenemia. *Blood*. 2000;96(1):149-152.

Поступила 03.02.2026
Received 03.02.2026
Принята к публикации 09.03.2026
Accepted 09.03.2026