

Минушкина Л. О.¹, Эрлих А. Д.², Бражник В. А.³, Затеищikov Д. А.³

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ГБУЗ «ГКБ №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

ВНЕШНЯЯ ВАЛИДАЦИЯ ШКАЛЫ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ОРАКУЛ С ПОМОЩЬЮ БАЗЫ ДАННЫХ РЕГИСТРА РЕКОРД-3

Ключевые слова: острый коронарный синдром, кровотечения, шкала оценки риска, валидация.

Ссылка для цитирования: Минушкина Л. О., Эрлих А. Д., Бражник В. А., Затеищikov Д. А. Внешняя валидация шкалы риска кровотечений ОРАКУЛ с помощью базы данных регистра РЕКОРД-3. Кардиология. 2019;59(12):5–10.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Валидация разработанной отечественной шкалы оценки риска кровотечений ОРАКУЛ у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) на материале независимой выборки пациентов с этой патологией. **Материалы и методы.** Внешняя валидация шкалы ОРАКУЛ проведена на материале независимого наблюдательного исследования РЕКОРД-3, в который включались все пациенты с ОКС, госпитализированные в течение 1 мес (март–апрель 2015 г.) в 47 центрах из 37 российских городов 21 российского региона. Всего в регистр РЕКОРД-3 были включены 2370 больных, средний возраст составил 64,2±11,96 года. У 821 (34,6%) больного имелся ОКС с подъемом сегмента ST, у остальных – ОКС без подъема ST. **Результаты.** В регистре РЕКОРД-3 фиксировались случаи кровотечений, развившиеся за время пребывания в стационаре (n=34; 1,43%); случаи кровотечения в стационаре, которые потребовали отмены антитромботического лечения (n=16; 0,68%), а также случаи кровотечения в стационаре, которые потребовали медикаментозного, хирургического лечения или гемотрансфузии (n=16; 0,68%). В течение 6 мес наблюдения после выписки из стационара зарегистрировано 48 геморрагических осложнений. Диагностическая ценность шкалы ОРАКУЛ для оценки риска любых кровотечений, развившихся в стационаре, при индексной госпитализации была хорошей (С-критерий 0,691±0,050; p<0,001), чувствительность модели составила 58,1%, специфичность 73,9%. Ранее на когорте больных ОРАКУЛ диагностическая ценность шкалы составила для кровотечений, развившихся в стационаре, 0,777±0,046. Достоверных различий значимости шкалы ОРАКУЛ в двух когортах не было (p=0,102). Для оценки риска кровотечений в течение 6 мес площадь под ROC-кривой (С-критерий) составила 0,628±0,045 (p=0,003). Чувствительность модели составила 53,9%, специфичность 73,7%. На когорте исследования ОРАКУЛ, соответственно, площадь под ROC-кривой – 0,748±0,048 (p=0,071). **Заключение.** Шкала ОРАКУЛ обладает достаточной статистической мощностью для прогнозирования кровотечений, развившихся как в стационаре, так и после выписки из стационара, что подтверждено внешней валидацией.

Minushkina L. O.¹, Erlikh A. D.², Brazhnik V. A.³, Zateyshchikov D. A.³

¹ Central State Medical Academy, President Affairs Department RF, Moscow, Russia

² Moscow Bauman City Hospital №29, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia

EXTERNAL VALIDATION OF THE ORACLE BLEEDING RISK SCORE USING THE DATABASE OF THE RECORD 3 REGISTRY

Keywords: acute coronary syndrome; bleeding; risk; score; validation.

For citation: Minushkina L. O., Erlikh A. D., Brazhnik V. A., Zateyshchikov D. A. External Validation of the ORACLE Bleeding Risk Score Using the Database of the RECORD 3 Registry. Kardiologiya. 2019;59(12):5–10.

SUMMARY

Aim. To validate a domestic scale for assessment risk of bleeding ORACUL (OPAKUL) based on an independent sample of patients with acute coronary syndrome (ACS). **Materials and methods.** External validation of the ORACUL score was carried out using database of an independent observational study RECORD-3 which comprised data from all patients hospitalized for 1 month (march-april 2015) in 47 centers of 37 cities in 21 regions of Russia. Total number of included patients was 2370, mean age 64.2±11.96 years, 821 patients (34.6%) had ST-elevation, other patients – non-ST elevation ACS. **Results.** The following bleeding events were registered in RECORD-3: bleedings during hospitalization (n=34, 1.43%), in-hospital bleedings requiring withdrawal of antithrombotic treatment (n=16, 0.68%), in-hospital bleedings, which required drug or surgical treatment or hemotransfusion (n=16, 0.68%). Forty eight hemorrhagic complications were registered during 6 months of observation after hospital discharge. Diagnostic value of the ORACUL score for estimation of risk of bleedings during index hospitalization was good (C-criterion 0.691±0.050; p<0.001), sensitivity

of the model was 58.1%, specificity 79.9%. Earlier on the cohort of patients of the ORACUL study diagnostic value of the score for in-hospital bleedings was found to be 0.777 ± 0.046 . Difference of diagnostic values was inessential. For estimation of the bleeding risk during 6 months of post discharge observation area under the ROC curve (C-criterion) was 0.628 ± 0.045 ($p=0.003$), sensitivity and specificity of the model were 53.9 and 73.7%, respectively. On the ORACUL study cohort AUC 0.748 ± 0.048 ($p=0.071$). *Conclusion.* External validation confirmed that statistical power of the OCACUL score is sufficient for prediction of bleedings during both periods of hospitalization and after hospital discharge.

Information about the corresponding author: Minushkina Larisa O. – MD, professor. E-mail: minushkina@mail.ru

Оценка геморрагического риска является принципиально значимой для больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Показано, что развитие кровотечений ассоциировано с последующим увеличением риска атеротромботических осложнений. Оценка геморрагического риска может влиять на выбор стратегии антитромботической терапии – АТТ (предпочтение двух- или трехкомпонентной АТТ у больных с мерцательной аритмией – МА, возможность проведения продленной двухкомпонентной АТТ, возможность деэскалации АТТ) [1, 2]. Для оценки геморрагического риска у больных с ОКС чаще всего предлагается использовать шкалу CRUSADE [3]. Риск кровотечений у больных с МА при антикоагулянтной терапии можно оценивать с использованием шкал HASBLED и ACTION. Существуют и другие методы оценки риска. В 2019 г. мы впервые опубликовали данные о разработке шкалы оценки риска ОРАКУЛ, рассчитанной на базе данных одноименного исследования [4]. Шкала в целом показала высокую диагностическую ценность в отношении клинически значимых кровотечений у больных, перенесших ОКС (С-критерий 0,762, чувствительность – 62%, специфичность – 78%). Целью настоящего исследования было проведение валидации шкалы ОРАКУЛ на материале независимой выборки больных ОКС.

Материалы и методы

Внешняя валидация шкалы ОРАКУЛ была проведена на материале независимого наблюдательного исследования РЕКОРД-3. В регистр РЕКОРД-3 включались все пациенты с ОКС, госпитализированные в течение 1 мес (март – апрель 2015 г.) в 47 центрах из 37 российских городов 21 российского региона [5]. Среди центров, участвующих в регистре, 34% были районными, 30% городскими, а 26% – больницами областного, краевого или республиканского подчинения. Возможность выполнить коронарографию и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) имели 26 (55%) центров («инвазивные»). Всего в регистр РЕКОРД-3 были включены 2370 больных с ОКС. Средний возраст составил $64,2 \pm 11,96$ года. У 821 (34,6%) больного имелся ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), у остальных – ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Первичное ЧКВ получили 680 (31,3%) больных, тромболитическую тера-

пию (ТАТ) – 285 (13,1%). Двухкомпонентная АТТ проводилась у 1842 (84,7%) больных, пероральные антикоагулянты получали 122 (5,1%) пациента.

В регистре РЕКОРД-3 фиксировались случаи кровотечений, развившиеся за время пребывания в стационаре ($n=34$; 1,43%); случаи кровотечения в стационаре, при которых потребовалась отмена АТТ ($n=16$; 0,68%), а также случаи кровотечения в стационаре, обусловившие необходимость медикаментозного, хирургического лечения или гемотрансфузии ($n=16$; 0,68%). Кроме того, регистрировались случаи любых кровотечений, развившихся после выписки из стационара в течение 6 мес от начала ОКС. Степень тяжести кровотечений с использованием любых стандартизированных критериев у пациентов в регистре РЕКОРД-3 не оценивалась.

Шкала расчета риска кровотечений ОРАКУЛ (табл. 1) [4] была разработана на материале исследования ОРАКУЛ II (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения). Исследование было орга-

Таблица 1. Шкала ОРАКУЛ

Показатель	Оценка, баллы
Возраст, годы	
• моложе 55	0
• 56–65	8
• 66–75	16
• старше 75	24
Гемоглобин при поступлении, г/л	
• выше 125	0
• 100–125	48
• ниже 100	96
Класс ОШН по Killip при поступлении	
• I	0
• II–IV	17
Клиренс креатинина, мл/мин	
• выше 90	0
• 60–89	6
• ниже 60	12
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе	20
Применение антикоагулянтов в сочетании с антиагрегантами после ОКС (двух- или трехкомпонентная терапия)	36
ЧКВ во время индексной госпитализации	38

ОШН – острая сердечная недостаточность; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

низовано и проведено кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ. В многоцентровое наблюдательное исследование включались больные с ОКС, имевшие показания к проведению ЧКВ в настоящую госпитализацию. В 4 инвазивных сосудистых центрах Москвы (ГБУЗ ГКБ №51 ДЗМ), Астрахани (ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3 им. С.М. Кирова»), Казани (ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ) и Краснодара (ГБУЗ «НИИ-ККБ №1») в 2014–2017 гг. были включены в исследование 1502 больных ОКС (59,5% мужчин). Средний возраст больных составил $65,7 \pm 12,9$ года. В течение 12 мес наблюдения фиксировались все случаи кровотечений. Оценка тяжести кровотечений проводилась по шкале BARC [6]. Разработанная шкала риска кровотечений ОРАКУЛ представлена в виде онлайн-кальку-

лятора – <https://oracul.msk.ru/calculators/index> – с возможностью генерации печатной формы вкладного листа к истории болезни.

Ограничением процедуры валидации является то, что в исследовании РЕКОРД-3 не фиксировалось наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе больных. Этот фактор при расчете риска по шкале ОРАКУЛ не учитывался.

Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Статистическую обработку данных исследования проводили с помощью программы SPSS 23.0 и MedCalc 18.5. Для количественных показателей выполняли анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Данные представлены в виде средних величин и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Если распределение переменных соответствовало нормальному, для анализа их различия применяли t-критерий

Таблица 2. Клиническая характеристика больных, включенных в регистры ОРАКУЛ II и РЕКОРД-3

Показатель	ОРАКУЛ II (n=1502)	РЕКОРД-3 (n=2370)	p
Мужчины/женщины	894 (59,5)/608 (40,5)	1440 (60,8)/930 (39,2)	0,421
Возраст при включении, годы	$65,7 \pm 12,9$	$64,2 \pm 11,963$	0,049
ИМТ, кг/м ²	$28,3 \pm 4,99$	$28,96 \pm 5,078$	0,998
ОКСпST/ОКСбпST	660 (34,7)/942 (64,3)	821 (34,6)/1549 (65,4)	0,486
ИМ в анамнезе	473 (31,5)	781 (33,0)	0,331
АГ	1320 (87,9)	2035 (86)	0,089
Инсульт в анамнезе	164 (12,6)	165 (7)	<0,001
ХСН до настоящей госпитализации	769 (51,2)	1129 (48)	0,052
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$78,4 \pm 32,5$	$84,34 \pm 40,934$	<0,0001
Сахарный диабет	354 (23,6)	446 (19)	0,0006
Мерцательная аритмия	285 (18,9)	313 (13)	<0,001
Курение	408 (27)	647 (27)	1,000
Оценка по шкале GRACE >108 баллов, %	87,4	67,5	<0,0001
ОСН $\geq$ II класса по Killip, %	21,6	16	<0,001
Первичное ЧКВ	856 (57)	680 (31,3)	<0,0001
Тромболитическая терапия*	24 (3,6)	260 (31,6)	<0,0001
АТТ на догоспитальном этапе			
АСК	1145 (76)	2072 (87)	<0,001
АСК в нагрузочной дозе	1085 (94)	1319 (64)	<0,001
Клопидогрел	1050 (69)	1675 (71)	0,238
Клопидогрел в нагрузочной дозе	925 (88)	1238 (74)	<0,001
Гепарин	1052 (70)	1709 (72,1)	0,335
Терапия при выписке из стационара			
АСК	1421 (94,6)	1958 (87)	<0,0001
Клопидогрел	760 (50,6)	1554 (69)	<0,0001
Тикагрелор	659 (43,9)	254 (11)	<0,0001
Двухкомпонентная АТТ	1334 (88,8)	1842 (84,7)	<0,0001
Варфарин	81 (5,4)	74 (3)	0,002
НПОАК	54 (3,6)	48 (2)	0,002

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. * – процент от числа больных с ОКСпST. ИМТ – индекс массы тела; ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОСН – острая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АТТ – антитромботическая терапия; АСК – ацетилсалициловая кислота; НПОАК – новые пероральные антикоагулянты.

Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, применяли непараметрические методы анализа. Дискретные величины сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Внешнюю валидацию проводили с помощью ROC-анализа. Анализ диагностической точности тестируемой шкалы осуществляли путем построения характеристических кривых. Для каждого тестируемого диагностического критерия рассчитывали чувствительность и специфичность. Сравнение диагностической значимости в разных клинических группах проводили путем сравнения площадей под ROC-кривыми с помощью теста McNail. Классификацию и оценку согласия модели и реальных данных выполняли с помощью метода Хосмера–Лемешова. Классификацию считали адекватной при $p > 0,20$.

Результаты

Сравнение клинических характеристик пациентов, включенных в исследование ОРАКУЛ II и РЕКОРД-3, представлено в табл. 2. Когорта пациентов в исследовании группы ОРАКУЛ была несколько старше, больные чаще имели сахарный диабет, нарушение функции почек, МА. В исследовании ОРАКУЛ большему числу пациентов были выполнены ЧКВ. Следует отметить, что в исследовании ОРАКУЛ все случаи ЧКВ были первичными. Доля больных, получавших ТЛТ, в регистре ОРАКУЛ была очень небольшой; это связано с тем, что в исследовании участвовали только инвазивные центры. В регистре РЕКОРД ТЛТ при ОКСпСТ была проведена более чем у 30% больных. В этом исследовании принимали участие большое количество неинвазивных центров. На догоспитальном этапе больные из исследования ОРАКУЛ несколько реже получали ацетилсалициловую кислоту, хотя она чаще назначалась в нагрузочной дозе. При сравнении проводимой АТТ на момент выписки из стационара оказалось, что больные в регистре РЕКОРД реже получали двухкомпонентную АТТ и терапию тикагрелором.

Частота кровотечений в регистрах ОРАКУЛ II и РЕКОРД-3 представлена в табл. 3. Поскольку оценка тяжести кровотечений по шкале BARC в регистре РЕКОРД-3 не проводилась, была сопоставлена частота всех кровотечений, а также кровотечений, требующих отмены АТТ или лечения.

Общее число кровотечений, развившихся в стационаре, в регистре РЕКОРД-3 было меньше, чем в исследовании ОРАКУЛ ($p = 0,0012$). Кроме того, оказалась меньше частота кровотечений, требующих лечения.

Через 6 мес наблюдения в регистре РЕКОРД было зарегистрировано 48 (2%) случаев кровотечения, в исследовании ОРАКУЛ – значительно больше ($p < 0,001$).

Диагностическая ценность шкалы ОРАКУЛ для оценки риска любых кровотечений, развившихся в стационаре, при индексной госпитализации была высокой (С-критерий $0,691 \pm 0,050$; $p < 0,001$), чувствительность модели составила 58,1%, специфичность 73,9% (рис. 1). Ранее для когорты больных ОРАКУЛ диагностическая ценность шкалы для кровотечений, развившихся в стационаре, составила $0,777 \pm 0,046$. Диагностическая ценность шкалы в двух регистрах существенно не отличалась ($p = 0,102$, тест McNail).

Для оценки риска кровотечений в течение 6 мес наблюдения площадь под ROC-кривой (С-критерий) составила $0,628 \pm 0,045$ ($p = 0,003$; рис. 2). Чувствительность модели составила 53,9%, специфичность 73,7%. Для когорты исследования ОРАКУЛ площадь под ROC-кривой составила $0,748 \pm 0,048$ ($p = 0,071$, тест McNail).

Частота кровотечений, развившихся в стационаре, у больных с оценкой по шкале ОРАКУЛ 0–67 баллов составила 0,89%, с оценкой 68–107 баллов – 1,89%, с оценкой 108–133 балла – 6,86%, с оценкой более 133 баллов – 6,54%.

Частота кровотечений, фиксировавшихся в течение 6 мес после выписки из стационара, для больных с оценкой по шкале ОРАКУЛ 0–67 баллов составила 1,6%, с оценкой 68–107 баллов – 2,4%, с оценкой 108–133 балла – 7,8%, с оценкой более 133 баллов – 6,9%.

Таблица 3. Частота кровотечений у больных с ОКС в регистрах ОРАКУЛ II и РЕКОРД-3

Показатель	ОРАКУЛ II (n=1502)	РЕКОРД-3 (n=2370)	p
В период первичной госпитализации			
Все	39 (2,59)	34 (1,43)	0,0012
Кровотечения по шкале BARC 2–5-го типа	26 (1,73)	–	–
Требующие лечения	7 (0,46)	16 (0,68)	0,38
Требующие отмены АТТ	17 (1,13)	16 (0,68)	0,0138
За 6 мес наблюдения			
Все	111 (7,3)	48 (2)	<0,001
Кровотечения по шкале BARC 2–5-го типа	28 (1,86)	–	–
Кровотечения по шкале BARC 3–5-го типа	9 (0,59)	–	–

ОКС – острый коронарный синдром; АТТ – антитромботическая терапия.

Рисунок 1. Диагностическая ценность шкалы ОРАКУЛ в исследовании РЕКОРД-3 (кровоотечения, развившиеся в стационаре)

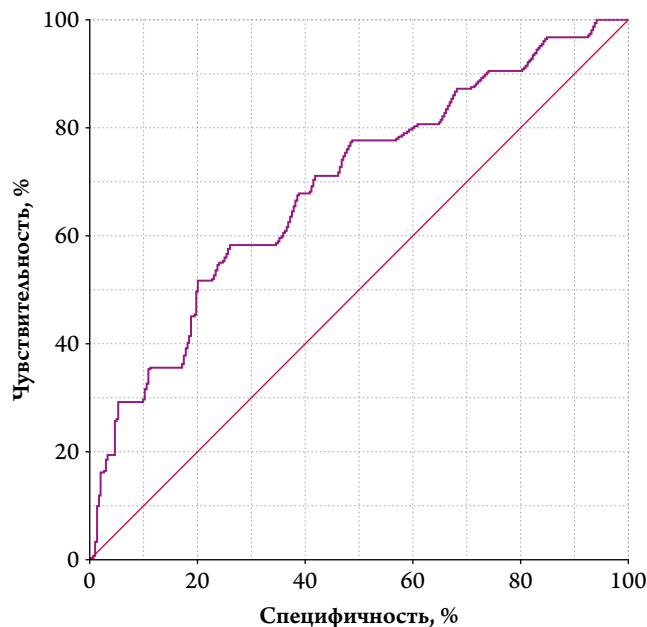
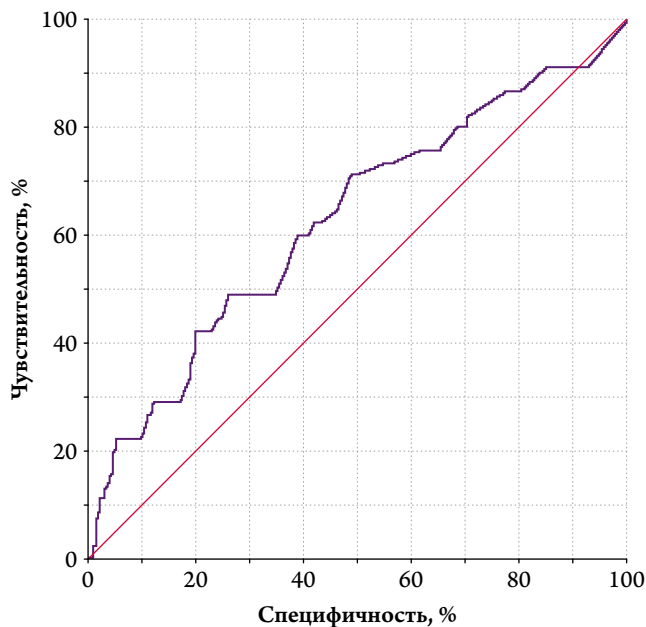
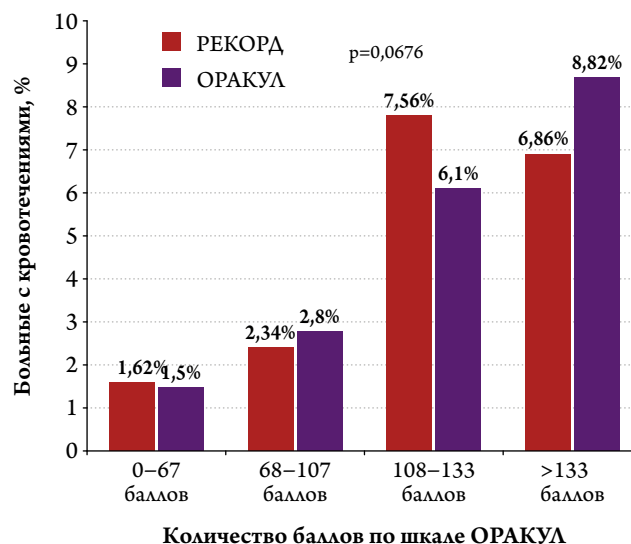


Рисунок 2. Диагностическая ценность шкалы ОРАКУЛ в исследовании РЕКОРД-3 (кровоотечения в течение 6 мес после выписки)



Классификационные интервалы, рассчитанные для шкалы ОРАКУЛ (рис. 3), соответствовали ожидаемым классификационным интервалам и в когорте исследования РЕКОРД-3 ($p=0,534$; тест Хосмера–Лемешова). Таким образом, при оценке по шкале ОРАКУЛ 0–67 баллов риск кровоотечений является низким, 68–107 баллов – умеренным, 108–133 балла – высоким и более 133 баллов – очень высоким.

Рисунок 3. Частота клинически значимых кровоотечений в исследованиях РЕКОРД и ОРАКУЛ в зависимости от балльной оценки по шкале ОРАКУЛ



Обсуждение

При анализе клинических характеристик больных, включенных в регистры ОРАКУЛ II и РЕКОРД-3, были выявлены достоверные различия по частоте выявления сопутствующей патологии, выполнения реваскуляризации и по медикаментозной терапии. Различия по характеристикам связаны с различиями по критериям включения больных: в исследования ОРАКУЛ II включались только больные, имевшие показания к проведению ЧКВ при индексной госпитализации в связи с настоящим эпизодом ОКС [7]. В регистр РЕКОРД-3 включались все больные с ОКС [5]. С этим же связана существенно большая доля больных с умеренным и высоким риском по шкале GRACE среди участников исследования ОРАКУЛ.

Кроме того, в исследовании ОРАКУЛ принимали участие только инвазивные сосудистые центры, а в регистре РЕКОРД было значительное число неинвазивных центров.

Различия в проводимой АТТ – более высокая частота назначения тикагрелора, двухкомпонентной АТТ, назначения антикоагулянтов – объясняют существенно большую частоту кровоотечений, развившихся в стационаре, в регистре ОРАКУЛ II.

В целом диагностическая ценность шкалы ОРАКУЛ, оцененная на материале регистра РЕКОРД-3, оказалась несколько ниже, чем при внутренней валидации. Это может быть связано с особенностями сбора данных – в регистре РЕКОРД-3 не учтено наличие анамнеза язвенной болезни, а также не проводилась оценка тяжести и значимости кровоотечений по какой-либо из используемых шкал. Отсутствие детальной классификации кровоотечений в регистре РЕКОРД-3 относится к числу важных ограничений исследования.

Большинство наиболее распространенных шкал оценки риска кровотечений построены на материале сравнительно короткого наблюдения. Такие шкалы, как ACTION [8], CRUSADE [3], ACUTY-HORIZONS [9] рассматривают риск только кровотечений, развившихся в стационаре. Есть шкалы, оценивающие только кровотечения, развившиеся после выписки из стационара, – BleeMacs [10], PARIS [11]. Представленная шкала ОРАКУЛ обладает достаточной статистической мощностью для прогнозирования кровотечений, развившихся как в стационаре, так и после выписки из стационара, что было подтверждено внешней валидацией.

Важно подчеркнуть, что шкала ОРАКУЛ разработана на основе когорты больных, наблюдавшихся и получа-

вших терапию в условиях сосудистых центров. Внешняя валидация на материале более широкого и более разнообразного регистра показала, что внедрение этой системы оценки риска возможно и для неинвазивной стратегии ведения больных.

Финансирование

Исследования РЕКОРД и ОРАКУЛ были инициативными и не имели дополнительных привлеченных источников финансирования.

Конфликт интересов

Авторы не заявляют конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019;14(14):1435–534. DOI: 10.4244/EIJY19M01_01
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
3. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541
4. Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Guliev R.R., Averkova A.O., Rogozhina A.A., Koroleva O.S. et al. Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(3):7–16. [Russian: Бражник В.А., Минушкина Л.О., Гулиев Р.Р., Аверкова А.О., Рогожина А.А., Королева О.С. и др. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3):7–16]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-7-16
5. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes 'RECORD-3'. Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologia*. 2016;56(4):16–24. [Russian: Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56(4):16–24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16–24
6. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
7. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Koroleva O.S., Zubova E.A., Hasanov N.R., Chichkov Yu.M. et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of Oracul II observation trial. *Medical news of the North Caucasus*. 2017;12(1):5–8. [Russian: Аверкова А.О., Бражник В.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Чичков Ю.М. и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):5–8]. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12001
8. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC et al. In-Hospital Major Bleeding During ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Care: Derivation and Validation of a Model from the ACTION Registry®-GWTGTM. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(8):1136–43. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.009
9. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ et al. A Risk Score to Predict Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(23):2556–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.076
10. Raposeiras-Roubin S, Faxén J, Íñiguez-Romo A, Henriques JPS, D'Ascenzo F, Saucedo J et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleeMACS score. *International Journal of Cardiology*. 2018;254:10–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.103
11. Baber U, Mehran R, Giustino G, Cohen DJ, Henry TD, Sartori S et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(19):2224–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.064

Поступила 01.06.19 (Received 01.06.19)