

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ФАКТОРАМИ РИСКА

С.С. Веденская¹, О.Г. Смоленская¹, В.Г. Грачев¹, Е.С. Клячина¹, И.Н. Куприянова¹, В.А. Веденский²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские Горы, 1

Контакты: Светлана Сергеевна Веденская ssveden@yandex.ru

Цель исследования – установление особенностей нарушений системы гемостаза и возможности их коррекции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП), в том числе при наличии факторов риска.

Материалы и методы. В исследование вошли 135 больных (средний возраст $53,70 \pm 7,76$ года), из них 80 пациентов с контролируемой АГ I и II стадий (1-я группа) и 55 пациентов с контролируемой АГ III стадии, перенесших ишемический инсульт (2-я группа). Среди всех обследованных пациентов 33 (24,4 %) человека курили. Все 135 пациентов имели МФАП, целевые показатели липидного спектра и получали сопоставимую антигипертензивную, антиагрегантную (ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут) терапию.

Результаты. Прокоагулянтные сдвиги отмечаются уже у пациентов с АГ I и II стадий, особенно у курящих. Такие показатели глобального теста тромбоэластографии, как начальная и средняя скорость роста сгустка и его размер, значимо превышают референсные значения и свидетельствуют о высоком протромбогенном потенциале у пациентов с АГ и МФАП. Назначение двойной антитромботической терапии позволяет нормализовать выявленные нарушения. Наличие факторов риска (курение) усугубляет имеющиеся аномалии гемостаза у пациентов с АГ и МФАП.

Заключение. Комплексная антигипертензивная, гиполипидемическая и антитромботическая терапия, а также оптимизация факторов риска (отказ от курения) являются основой лечения пациентов с АГ и МФАП и могут быть рассмотрены в качестве приоритетных мер для снижения заболеваемости и смертности в этой популяции пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз, коагулограмма, гемостаз, гиперкоагуляция, тест тромбоэластографии, скорость роста сгустка, профилактика ишемического инсульта, антитромботическая терапия, курение

Для цитирования: Веденская С.С., Смоленская О.Г., Грачев В.Г. и др. Показатели гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией, мультифокальным атеросклерозом и факторами риска. Клиницист 2024;18(1):49–58.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K707>

Hemostasis parameters in patients with arterial hypertension, multifocal atherosclerosis and risk factors

S.S. Vedenskaya¹, O.G. Smolenskaya¹, V.G. Grachev¹, E.S. Klyachina¹, I.N. Kupriyanaova¹, V.A. Vedensky²

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia;

²Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Contacts: Svetlana Sergeevna Vedenskaya ssveden@yandex.ru

Aim. To determine the features of hemostasis system disorders and the possibility of their correction in patients with arterial hypertension (AH) and multifocal atherosclerotic lesions (MFA) with risk factors indicated.

Materials and methods. The study included 135 patients (mean age 53.7 ± 7.76 years), including 80 patients with controlled AH stage and II (group 1) and 55 patients with controlled AH stage III who had ischemic stroke (group 2).

Among all patients studied, 33 patients (24.4 %) were smokers. All 135 patients received comparable antihypertensive, antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid at a dose of 100 mg/day), had MFA and target lipid spectrum values.

Results. Procoagulant shifts are noted already in patients with AH stage I and II, especially in the presence of smoking. Such indices of global thrombodynamics test as initial clot growth rate, average clot growth rate, clot size significantly exceed the reference values and indicate high prothrombogenic potential in patient with AH and MFA. Prescription of dual antiplatelet therapy allows normalization of identified disorders. Presence of risk factors (smoking) aggravates existing hemostasis disorders in patients with AH and MFA.

Conclusion. Smoking cessation, optimization of risk factors and complex antihypertensive, hypolipidemic and antithrombotic therapy are the basis of treatment of patients with AH and MFA and can be considered as priority measures to reduce morbidity and mortality in this patient population.

Keywords: arterial hypertension, multifocal atherosclerosis, coagulogram, hemostasis, hypercoagulation, thrombodynamics test, clot growth rate, prevention ischemic stroke, antithrombotic therapy, smoking

For citation: Vedenskaya S.S., Smolenskaya O.G., Grachev V.G. et al. Hemostasis parameters in patients with arterial hypertension, multifocal atherosclerosis and risk factors. Klinitsist = The Clinician 2024;18(1):49–58. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K707>

Введение

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. У большинства больных артериальное давление умеренно повышено, но в связи с постоянно увеличивающейся численностью пациентов с АГ именно в этой категории развивается большое количество тяжелых осложнений в виде ишемического инсульта (ИИ). Сочетанное поражение сосудов в связи с наличием АГ (артериолосклероз) и атеросклероза (АС) значительно повышает риск осложнений и ухудшает прогноз.

Проблема мультифокального атеросклеротического поражения (МФАП) актуальна и приоритетна в связи с высокой распространенностью и недостаточной диагностикой. По данным международного регистра проспективного наблюдения за пациентами с риском развития атеротромботических осложнений REACH (REDuction of Atherothrombosis for Continued Health), распространенность МФАП среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) составляет 19,5 % [1]. Практически идентичной (18,4 %) этим данным была частота выявления МФАП в исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) [2].

По мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов возрастает риск церебральных, кардиальных осложнений и смертности. МФАП более связано с выраженным увеличением риска основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), чем с наличием в анамнезе ранее перенесенного инфаркта миокарда или инсульта [3]. Среди пациентов с АГ 14 % имеют проявления заболеваний периферических артерий (ЗПА) [4], в то время как среди пациентов с ЗПА распространенность АГ составила 81 % [5]. Пациенты с МФАП чаще страдают АГ, и прогноз у них значительно хуже в отношении цереброваскулярных осложнений, чем при поражении 1 сосудистого русла [6].

Хотя современные схемы лечения значительно снизили частоту сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с АГ и МФАП, остаточный риск ССЗ остается высоким даже при оптимальной терапии. В качестве дополнительных предикторов остаточного риска ССЗ у этой категории пациентов могут выступать нарушения в системе гемостаза. Взаимодействие субэндотелиального матрикса и циркулирующей крови из-за повреждения атеросклеротической бляшки приводит к активации агрегации тромбоцитов и эритроцитов, запуская гемостатический каскад с формированием окклюзирующего тромбоза артерии [7]. Несмотря на то что тромбоцитарные механизмы играют ведущую роль в развитии артериальных тромбозов, коагуляционное звено гемостаза вносит значительный вклад в этот процесс.

После перенесенного ИИ повышенный уровень тканевого фактора (ТФ) может способствовать усилению свертываемости крови, способствуя образованию тромбина [8]. Тромбин является не только важным медиатором коагуляционного каскада, но и индуцирует активацию и агрегацию тромбоцитов, воздействуя на активируемые протеазой рецепторы 1 (Proteinase-activated receptor-1, PAR-1) и 4 (PAR-4) [9]. По мере нарастания тяжести и сложности атеросклеротического поражения увеличивается генерация тромбина, что свидетельствует о более значительном вкладе плазменного гемостаза в процесс тромбообразования [10].

Наличие модифицируемых факторов риска, таких как курение, усугубляет течение АГ и МФАП. Длительное курение снижает роль оксида азота в регуляции базального тонуса сосудов, что ослабляет эндотелий-зависимый вазодилатирующий эффект и антиатеросклеротическую защиту, приводя к возникновению и прогрессированию АС и АГ [11]. Дисфункция эндотелия, возникающая при курении, сопровождается высвобождением провоспалительных медиаторов, таких как молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), которые

могут инициировать и усугублять атеросклеротическое поражение [12].

У курильщиков повышен уровень метаболитов тромбоксана А₂, включая 11-дегидротромбоксан В₂ (11-dh-ТХВ₂) – широко признанный маркер активации тромбоцитов [13]. Протромботические эффекты воздействия сигаретного дыма вызывают изменения функции тромбоцитов, антитромботических/протромботических и фибринолитических факторов [14]. Кроме того, в плазме крови курильщиков через 2 ч после выкуривания сигарет отмечается повышение активности циркулирующего ТФ, что также приводит к активации системы гемостаза и повышенному риску церебральных осложнений. В поражении эндотелия, изменении баланса антитромботических и протромботических факторов ключевую роль играют именно продукты горения табака [15]. Никотин хотя и небезвреден, но не обладает канцерогенным или цитотоксическим эффектом [16]. Стандартная профилактика с применением антигипертензивной и гиполипидемической терапии у пациентов с АГ и МФАП обеспечивает выраженное снижение частоты ССО, однако не учитывает дополнительный остаточный риск, особенно у курящих. Терапия таких пациентов должна быть направлена как на улучшение прогноза больного, так и на коррекцию факторов риска развития ССЗ, что позволит снизить риск инсульта у данной категории [17].

Цель исследования – установление особенностей нарушений системы гемостаза и возможности их коррекции у пациентов с АГ и МФАП, в том числе при наличии факторов риска.

Материалы и методы

В исследование включены 135 больных (средний возраст $53,7 \pm 7,76$ года) с МФАП с гемодинамически незначимыми стенозами (до 50 %), у 80 пациентов была контролируемая АГ I/II стадии (1-я группа), у 55 пациентов – контролируемая АГ III стадии и атеротромботический ИИ в анамнезе (2-я группа). Все пациенты получали сопоставимую гипотензивную, гиполипидемическую терапию и антиагрегантную (ацетилсалициловая кислота, АСК) монотерапию. Среди всех обследованных курили 33 человека (24,4 %).

Исследование одобрено Этическим комитетом УГМУ (протокол от 19.11.2021 № 10). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями не включения пациентов в исследование были симптомное атеросклеротическое заболевание (ишемическая болезнь сердца и/или заболевания сосудов нижних конечностей), высокий риск кровотечения (≥ 10 баллов по шкале REACH [18], язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, крупные кровотечения в анамнезе, недавно перенесенное хирургическое вмешательство, прием нестероидных противовоспалительных препаратов). Также в исследование не включали больных с наличием

сахарного диабета, фибрилляцией предсердий, геморрагическим инсультом в анамнезе, ИИ в ближайшие 3 мес, а также с тяжелыми и декомпенсированными заболеваниями сердца, печени и почек, тяжелым и декомпенсированным течением эндокринных заболеваний, аутоиммунными, психическими и соматическими (в острой стадии) заболеваниями.

Диагноз МФАП устанавливался при поражении 2 и более артериальных бассейнов (по данным ультразвукового дуплексного сканирования артерий каротидного бассейна), а также брюшной аорты и артерий нижних конечностей. Диагноз АГ определялся согласно положениям российских клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020, разработанных Российским кардиологическим обществом РКО (доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2?ysclid=lw710wzisl899257853).

Для выявления нарушений гемостаза всем пациентам с помощью скрининговых тестов определяли показатели коагулограммы: тромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена и D-димера. С учетом того, что у пациентов с МФАП и АГ происходит активация коагуляционного гемостаза, а скрининговые тесты (по данным литературы) недостаточно информативны в отношении верификации состояния тромботической готовности, показатели системы гемостаза нами оценивались с помощью глобальных тестов тромбодинамики (ТД) на анализаторе регистратора тромбодинамики Т-2 (ООО «ГемаКор», РФ), что дало возможность интегральной оценки работы свертывающей системы в сосудистом русле. Из крови пациента путем центрифугирования получают плазму, свободную от тромбоцитов, которую помещают в кювету для проведения теста ТД. На торце специальной вставки помещен активатор свертывания – ТФ. При контакте исследуемой плазмы с ТФ имитируется повреждение сосуда и инициируется рост сгустка. Рост сгустка после инициации продолжается только за счет прокоагулянтных свойств самой плазмы, так как перемешивания не происходит. Помимо роста основного сгустка может наблюдаться спонтанное образование сгустков в плазме, не контактирующей с активатором. К основным параметрам теста относятся:

- хронометрические (начальная скорость роста сгустка V_i , мкм/мин, скорость роста сгустка V , мкм/мин, стационарная скорость роста сгустка VSt , мкм/мин, время задержки роста сгустка $Tlag$, мин);
- структурные (размер фибринового сгустка CS , мкм и плотность сгустка D , усл. ед.);
- время спонтанного тромбообразования (в норме спонтанные сгустки образовываться не должны).

Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 27). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению (с помощью

W-критерия Шапиро—Уилка и критерия согласия Колмогорова—Смирнова). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1—Q3]. Парные сравнения 2 независимых выборок по количественным характеристикам проводили с помощью U-критерия Манна—Уитни, множественные межгрупповые сравнения — с помощью критерия Краскела—Уоллиса с учетом поправки Бонферрони.

Результаты

Данные интегральных тестов системы гемостаза

Показатели скрининговых тестов у пациентов обеих групп не выходили за пределы референсных интервалов и значимо не различались между группами. Глобальные тесты способны отразить полную картину состояния системы свертывания крови, а не отдельных ее звеньев. Параметры теста ТД представлены в табл. 1. Все тромбодинамические показатели находились в пределах нормокоагуляции в обеих группах, за исключением начальной скорости роста сгустка, которая превышала референсные значения у лиц с перенесенным инсультом. Во 2-й группе в сравнении с 1-й группой отмечены более быстрая начальная скорость роста сгустка V_i [56,5 мкм/мин (53,9; 59) против 54,5 мкм/мин (51,5; 58,4), $p = 0,02$] и тенденция к увеличению стационарной скорости V_{St} и размера CS сгустка. Параметр времени задержки роста сгустка $Tlag$ оказался статистически значимо выше у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению с пациентами без церебральных осложнений [0,95 мин (0,9; 1) против 0,87 мин (0,8; 0,9), $p = 0,003$]. В обеих группах отмечен рост спонтанных сгустков, что свидетельствует о высоком протромботическом

потенциале плазмы, однако статистически значимых различий по этому параметру обнаружено не было.

Влияние курения на параметры гемостаза

Для анализа влияния курения на параметры гемостаза всех пациентов разделили на 2 группы в зависимости от статуса курения: 1) некурящие — никогда не курившие пациенты или отказавшиеся от курения больше года назад ($n = 102$) и 2) курящие (активные курильщики) пациенты, которым необходимо более 1 сигареты в сутки ($n = 33$). Курящие пациенты были старше некурящих, но это не достигало значимых различий между группами. В группе курящих преобладали мужчины, однако разница также не составляла статистически значимых различий. Пациентов, перенесших инсульт, среди активных курильщиков было 19 человек (57,6 %). Параметры теста ТД в зависимости от статуса курения представлены в табл. 2.

При анализе воздействия курения на параметры гемостаза статистически значимые различия у курящих и некурящих пациентов получены для таких показателей, как увеличение стационарной скорости роста ($p = 0,012$) и размера ($p = 0,029$) сгустка. Значения параметра $Tlag$ оказались статистически значимо выше у курящих пациентов ($p = 0,04$), однако находятся в пределах нормальных значений.

В процессе исследования влияния курения на показатели гемостаза все пациенты с АГ и МФАП были распределены на 4 подгруппы: 1) некурящие с АГ I, II стадии, $n = 66$, 2) курящие с АГ I, II стадии, $n = 14$, 3) некурящие с АГ III стадии, перенесшие инсульт, $n = 36$, 4) курящие с АГ 3-й стадии, перенесшие инсульт, $n = 19$. Множественное сравнение между подгруппами с использованием критерия Краскела—Уоллиса представлено на рис. 1.

Таблица 1. Параметры теста «Тромбодинамика» у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклеротическим поражением, Me (25 %; 75 %)

Table 1. Parameters of the test “Thrombodynamics” in patients with patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerotic lesions, Me (25 %; 75 %)

Параметр роста сгустка The clot growth parameter	Норма Norm	Референсный диапазон Reference range	Группа 1, $n = 80$ Group 1, $n = 80$	Группа 2, $n = 55$ Group 2, $n = 55$	p
Скорость, мкм/мин: The rate of growth, mkm/min:	27,9	20–29	28,0 (25,5; 29,4)	28,5 (26,2; 30,0)	0,083
начальная initial	46,6	38–56	54,5 (51,5; 58,4)	56,5 (53,9; 59,0)	0,020
стационарная stationary	27,9	20–29	28,0 (25,5; 29,4)	28,5 (26,2; 30,0)	0,083
Время задержки, мин Delay time, min	0,9	0,6–1,5	0,87 (0,8; 0,9)	0,95 (0,9; 1,0)	0,003
Размер фибринового сгустка, мкм The size of the fibrin clot, mkm	992	800–1200	1 142,6 (1066,0; 1211,0)	1 168,6 (1098,0; 1248,0)	0,068
Плотность сгустка, усл. ед Clot density, arb. Units	23 536	15 000–32 000	23 094,2 (21 381,0; 24 844,5)	23 246,0 (21 866,5; 25 052,0)	0,625

Таблица 2. Параметры теста «Тромбодинамика» у курящих и некурящих пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклеротическим поражением, Ме (25 %; 75 %)

Table 2. Parameters of the test “Thrombodynamics” in smoking and nonsmoking patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerotic lesions, Me (25 %; 75 %)

Параметр роста сгустка The clot growth parameter	Норма Norm	Референсный диапазон Reference range	Некурящие, n = 102 Nonsmokers, n = 102	Курящие, n = 33 Smokers, n = 33	p
Скорость, мкм/мин: The rate of growth, mkm/min:	27,9	20–29	27,7 (25,5; 29,2)	29,5 (27,4; 31,6)	0,012
начальная initial	46,6	38–56	54,9 (51,5; 58,4)	56,4 (52,8; 60,6)	0,098
стационарная stationary	27,9	20–29	27,7 (25,5; 29,2)	29,5 (27,4; 31,6)	0,012
Время задержки, мин Delay time, min	0,9	0,6–1,5	0,89 (0,8; 0,9)	0,98 (0,9; 1,1)	0,004
Размер фибринового сгустка, мкм The size of the fibrin clot, mkm	992	800–1200	1 144,7 (1 073,8; 1 209,0)	1 179,6 (1 130,5; 1 239,0)	0,029
Плотность сгустка, усл. ед Clot density, arb Units	23 536	15 000–32 000	23 094,0 (21 278,5; 24 61,3)	23 471,0 (22 109,5; 24 981,5)	0,351

Курение оказывает статистически значимое влияние на скорость роста сгустка V , что подтверждено расчетом критерия Краскела–Уоллиса. В результате апостериорного сравнения установлено, что статистически значимое отличие по скорости роста сгустка V установлено только между некурящими и курящими пациентами с АГ ($p = 0,005$). Между другими подгруппами не установлено статистически значимых различий по этому и другим параметрами гемостаза. Несомненно, данные выводы имеют ограниченное значение, поскольку основаны на малой выборке. Различия, возможно, будут выявлены только при наличии большего числа наблюдений, носящих репрезентативный характер.

Клиническая эффективность комбинации «ацетилсалициловая кислота + ривароксабан» у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклеротическим поражением

В связи с тем, что на фоне стандартной антиагрегантной терапии АСК выявлены нарушения в системе гемостаза (гиперкоагуляция), пациентам потребовалась коррекция антитромботического лечения. Все больные были рандомизированы «методом конвертов» на 2 подгруппы: 1-я принимала ривароксабан (2,5 мг 2 раза в сутки) и АСК (100 мг/сут), 2-я – АСК (100 мг/сут) в виде монотерапии. Всем пациентам к схемам лечения добавлен ингибитор протонной помпы. Ежемесячно проводились контроль режима приема лекарственных препаратов и оценка нежелательных явлений, 1 раз в 3 мес или чаще (при необходимости) анализировался уровень гемоглобина и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации.

Период наблюдения составил 6 мес. При оценке влияния двойной терапии больные отмечали положи-

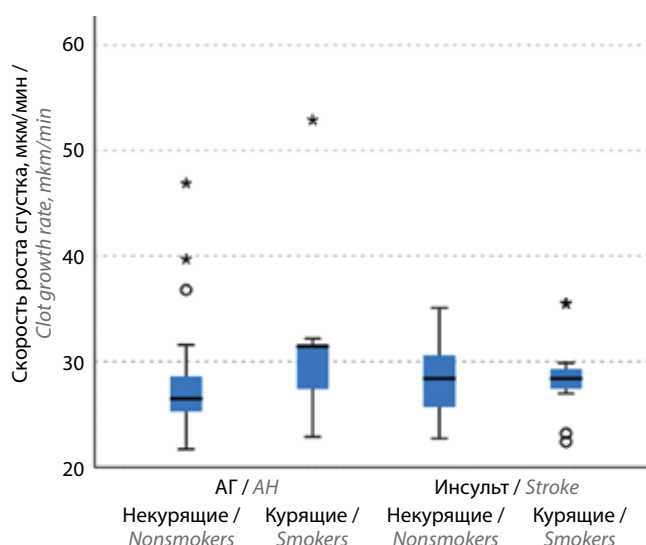


Рис. 1. Медианные значения скорости роста сгустка в зависимости от статуса курения у пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением; максимальные и минимальные выбросы данных обозначены * и °. АГ – артериальная гипертензия.

Fig. 1. The median values of the clot growth rate depending on the smoking status in patients with multifocal atherosclerotic lesions; the maximum and minimum data emissions are indicated * and °. AH – arterial hypertension.

тельную динамику в своем состоянии уже через месяц: уменьшились жалобы на слабость, головную боль, шум в ушах, тяжесть в ногах, отмечалось общее улучшение самочувствия. При проведении антиагрегантной терапии не выявлено больших кровотечений. Малые кровотечения отмечались у 2 (1,5 %) пациентов на терапии АСК + ривароксабан. Они проявлялись кровотечениями из десен, геморроидальных узлов и не требовали специального лечения. На фоне проводимого лечения через 6 мес показатели ТД пришли к нормальным значениям у 94 % больных (рис. 2 и 3).

Параметр роста сгустка / Parameters of the clot growth rate	Норма / Norm	Показания пациента / Patient Indications	
		до лечения / before treatment	после лечения / after treatment
Скорость V , мкм/мин / Rate V , mkm/min	20–29	31,6	27,5
Время задержки T_{lag} , мин / Growth delay time T_{lag} , min	0,6–1,5	0,9	1,5
Начальная скорость V_i , мкм/мин / Initial clot growth rate V_i , mkm/min	38–56	58,3	49,6
Стационарная скорость V_{st} , мкм/мин / Stationary rate V_{st} , mkm/min	20–29	31,6	27,5
Размер сгустка CS (на 30-й мин), мкм / Clot size CS (on the 30 th min), mkm	800–1200	1239	1062
Плотность сгустка D , усл. ед. / Clot density D , arb. Units	15 000–32 000	24 099	25 296
Время появления спонтанных сгустков T_{sp} , мин / Time of occurrence of spontaneous clots T_{sp} , min	Нет / No	Нет / No	Нет / No

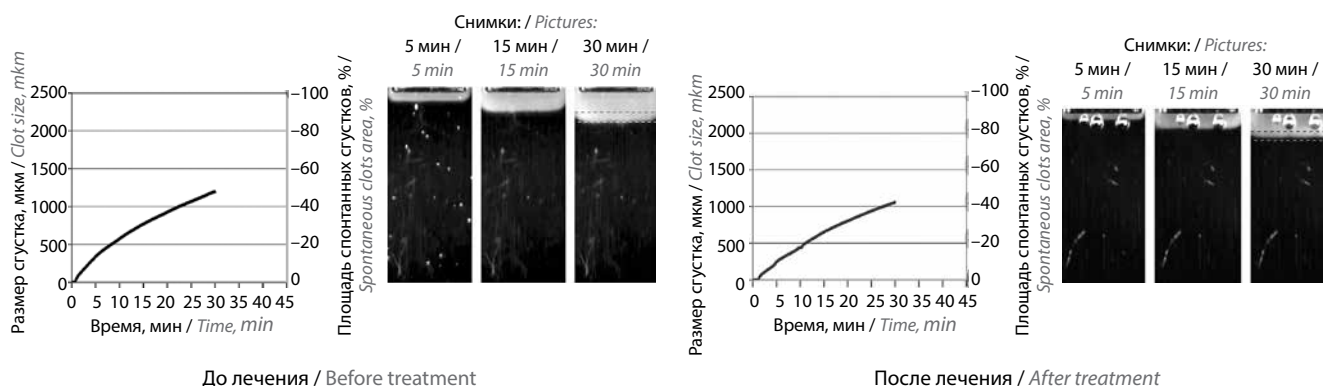


Рис. 2. Параметры системы гемостаза у пациентов группы 1 до и после лечения

Fig. 2. Hemostasis parameters in patients group 1 before and after treatment

Параметр роста сгустка / Parameters of the clot growth rate	Норма / Norm	Показания пациента / Patient Indications	
		до лечения / before treatment	после лечения / after treatment
Скорость V , мкм/мин / Rate V , mkm/min	20–29	29,3	25,4
Время задержки T_{lag} , мин / Growth delay time T_{lag} , min	0,6–1,5	0,9	1,3
Начальная скорость V_i , мкм/мин / Initial clot growth rate V_i , mkm/min	38–56	60,8	52
Стационарная скорость V_{st} , мкм/мин / Stationary rate V_{st} , mkm/min	20–29	29,3	25,4
Размер сгустка CS (на 30-й мин), мкм / Clot size CS (on the 30 th min), mkm	800–1200	1204	1058
Плотность сгустка D , усл. ед. / Clot density D , arb. Units	15 000–32 000	24 480	24 037
Время появления спонтанных сгустков T_{sp} , мин / Time of occurrence of spontaneous clots T_{sp} , min	Нет / No	Нет / No	Нет / No

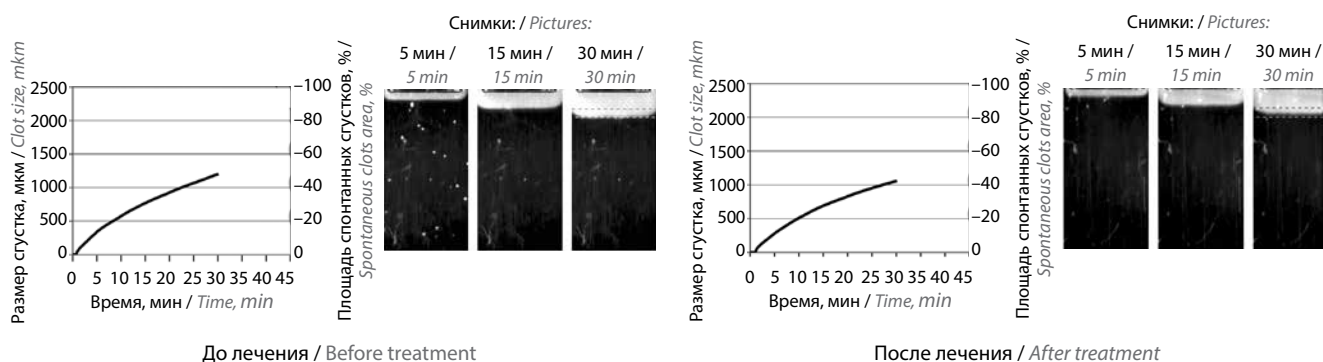


Рис. 3. Параметры системы гемостаза у пациентов 2-й группы до и после лечения

Fig. 3. Hemostasis parameters in patients group 2 before and after treatment

Обсуждение

Несмотря на применение антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии у пациентов с АГ и МФАП сохраняется высокая частота атеротромботических событий и летальных исходов. Повреждение интимы сосудов при АГ и АС приводит к усилению агрегации тромбоцитов и последующей активации системы гемостаза с развитием гиперкоагуляционного состояния.

Клинические проявления данного патологического процесса несколько отличаются в зависимости от стадии заболевания. Для ранних стадий АС, когда отсутствуют гемодинамические стенозы, более характерно развитие острых сосудистых катастроф без предшествующей клиники ишемии различных органов. На поздних стадиях при наличии гемодинамически значимых стенозов уже присутствуют стабильные проявления ишемического поражения органов—мишеней и возможность острых сосудистых катастроф возрастает. Этим обусловлено значительно большее число исследований именно поздних проявлений АС. Активация агрегации тромбоцитов и повышение свертываемости крови присутствует как на ранних, так и на поздних стадиях АС. Кроме того, МФАП сопряжено с неблагоприятным прогнозом для пациентов и увеличением риска ССС, который зависит не только от гемодинамической значимости стеноза, но и от состояния покрышки атеросклеротической бляшки, ее свойств. Небольшие молодые атеросклеротические бляшки имеют маленькое атероматозное ядро под рыхлой покрышкой из пенистых клеток, что при дестабилизации может привести к разрыву и последующему атеротромбозу, тогда как при толстом фиброзном покрове чаще имеется наружный надрыв покрышки.

В нашем исследовании пациенты с АГ I, II стадии МФАП, несмотря на прием АСК, уже имели нарушения в системе гемостаза:

- начальная скорость роста сгустка V_i превышала нормальные значения у 41,3 % пациентов;
- скорость роста сгустка V была выше референсных значений у 30 %, что свидетельствует о высоком протромбогенном потенциале.

У пациентов с перенесенным инсультом отмечались более выраженные изменения гемостаза в сторону гиперкоагуляции, а именно: повышение начальной V_i и стационарной V_{St} скоростей роста сгустка регистрировались у 58 и 51 % больных соответственно. В результате ИИ очаги распада ткани мозга становятся источником поступления в кровь ТФ и других активных веществ, обладающих прокоагулянтными свойствами [19]. Активация функции свертывания крови является основной причиной повреждения нейронов при ИИ [20].

Прокоагулянтная готовность (активация ТФ, фактора свертывания XIa) у части пациентов может наблюдаться 3 года и более после перенесенных церебровас-

кулярных ишемических событий [21]. В атерогенезе тромбоциты играют ключевую роль. В соответствии с действующими рекомендациями европейских и российских экспертных сообществ назначение АСК в качестве первичной профилактики может быть рассмотрено у отдельных лиц с высоким риском сосудистых осложнений.

Согласно шкале SCORE 2 все пациенты в нашем исследовании относились к категории высокого и очень высокого риска, поэтому всем пациентам с учетом индивидуального подхода на основании имеющихся поливаскулярного поражения, АГ и дислипидемии может быть показана антитромботическая терапия при небольшом риске кровотечений. Несмотря на это, влияние антиагрегантов, помимо подавления активации и агрегации тромбоцитов, остается спорным. Низкие дозы аспирина могут оказывать местное противовоспалительное действие на стенку сосуда, однако отсутствуют доказательства уменьшения явлений АС, связанного с приемом аспирина [22].

В исследовании G.C. Cloudet и соавт. низкие дозы аспирина не приводили к статистически значимому снижению риска развития ИИ [23]. В этом аспекте воздействие на оба пути тромбообразования кажется более целесообразным, так как позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы. Такой инновационный подход двойного пути ингибирования тромбообразования изучен в исследовании COMPASS [24]. Результаты данного исследования по изучению комбинированной антитромботической терапии свидетельствуют о значимом (на 42 %) уменьшении числа инсультов в группе комбинированной терапии ривароксабаном (2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с АСК по сравнению с монотерапией АСК. Независимыми предикторами инсульта в COMPASS были предшествующий инсульт, АГ, возраст, сахарный диабет и раса. Результаты исследования COMPASS показали, что схема лечения, включающая комбинацию ривароксабана и аспирина, связана со значительно меньшим числом ССС у пациентов.

Первое крупное рандомизированное контролируемое исследование антитромботической терапии VOYAGER PAD дополняет и расширяет данные, полученные в COMPASS: двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин + ривароксабан) уменьшает риск неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности и значимых нежелательных ССС на 15 % у пациентов с ЗПА, перенесших реваскуляризацию нижних конечностей [25].

В настоящее время в России одобрена стратегия применения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с аспирином у пациентов со стабильным атеросклеротическим заболеванием коронарных артерий и/или ЗПА [26, 27]. Прямых исследований эффективности двойной антитромбоцитарной терапии

(аспирин + ривароксабан) у больных с АГ не проводилось. Учитывая это, в нашей работе мы оценили клиническую эффективность комбинации АСК + ривароксабан у пациентов с АГ и МФАП после тщательного сопоставления ишемического и геморрагического риска. На фоне применения двойной антиагрегантной терапии нормализовались лабораторные показатели гемостаза и отмечалась положительная клиническая динамика у пациентов с АГ и МФАП.

Одним из неблагоприятных предикторов прогрессирования АГ и МФАП, независимо от традиционных факторов риска, является курение. Полученные нами результаты совпадают с данными исследований других авторов, которые также отмечали выраженные изменения системы гемостаза у курящих пациентов по сравнению с некурящими. Отрицательное влияние курения на показатели гемостаза отмечается у пациентов с МФАП и АГ уже при I и II стадии болезни. Важная роль в развитии атеротромботических осложнений, помимо действия никотина, принадлежит твердым частицам продуктов горения, которые увеличивают воспалительную реакцию и окислительный стресс [28, 29]. У курильщиков инсульт возникает на несколько лет раньше, чем у некурящих [30]. Многие протромботические эффекты, вызванные курением, быстро обратимы после прекращения курения. Однако часто даже перенесенный ИИ не приводит к отказу от курения.

В нашем исследовании после перенесенного инсульта продолжали курить 57,6 % пациентов, несмотря на то что постоянное курение увеличивает риск рецидива инсульта на 9,5 % [31]. Для тех пациентов, кто категорически не мотивирован на отказ от курения, в качестве промежуточной стратегии снижения вреда на этапе полного отказа от курения может быть рассмотрен переход на продукты пониженного риска, исключаяющие горение, к которым относятся системы нагревания табака (СНТ). В проведенном в Римском университете Сапиенца исследовании SUR-VAPES (Sapienza University of Rome – Vascular Assessment of

Proatherosclerotic Effects of Smoking), посвященном оценке проатеросклеротических эффектов курения на сосуды, установлено, что при использовании СНТ снижался уровень маркеров воспаления (ICAM-1, 11-dh-TXB2 и др.) и улучшалась функция эндотелия в сравнении с продолжением курения сигарет [32]. Подобные результаты были получены в другом рандомизированном исследовании: выраженность эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и агрегации тромбоцитов была меньше в группе пользователей СНТ [33]. Однако влияние последних также нельзя считать абсолютно безопасным, поэтому полный отказ от курения должен стать важнейшим компонентом лечения любого пациента на каждой стадии развития заболевания.

Таким образом, комплексная антитромботическая терапия и оптимизация факторов риска (отказ от курения) являются важными составляющими лечения пациентов с АГ и МФАП и могут быть рассмотрены в качестве приоритетных мер для снижения заболеваемости и смертности в этой популяции пациентов.

Заключение

Остаточный сосудистый риск у пациентов с АГ и МФАП на фоне антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии может быть обусловлен дополнительными изменениями в системе гемостаза, особенно у курящих пациентов. Прием антиагрегантов данными больными не обеспечивает нормализацию системы гемостаза, особенно коагуляционного звена. В связи с этим комплексное влияние на ингибирование двойного пути тромбообразования может рассматриваться как патогенетически обоснованный подход к лечению данных пациентов с высоким ишемическим и низким геморрагическим риском. При наличии курения в анамнезе и отсутствии мотивации к отказу от него может быть рассмотрен переход на продукты пониженного риска, исключаяющие горение, в качестве промежуточного этапа на пути полного прекращения курения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295(2):180–9. DOI: 10.1001/jama.295.2.180.
2. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) / CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329–39. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
3. Anand S.S., Aboyans V., Bosch J. et al. Identifying the highest risk vascular patients: Insights from the XATO registry. *Am Heart J* 2024;12;269:191–200. DOI: 10.1016/j.ahj.2024.01.001
4. Farkas K., Kolossváry E., Ferenci T. et al. Brachial Index is a strong predictor of mortality in hypertensive patients: results of a five-year follow-up study. *Int Angiol* 2022;41(6):517–24. DOI: 10.23736/S0392-9590.22.04930-6
5. Alghamimi I.A., Al-Sharydah A.M., Alqutub A.A. et al. Anatomical distribution patterns of peripheral arterial disease according to patient characteristics: a unicentral cohort study. *Vasc Health Risk Manag* 2023;19:447–57. DOI: 10.2147/VHRM.S416967
6. Adam L., Strickler E., Borozadi M.K. et al. Prognostic role of polyvascular involvement in patients with symptomatic peripheral

- artery disease. *J Clin Med* 2023;12(10):3410. DOI: 10.3390/jcm12103410
7. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Крюков Е.В., Баранов А.П. Терапевтические аспекты выбора антитромботической терапии у пациентов с мультифокальным поражением периферических артерий. *Терапевтический архив* 2019;91(9): 158–64. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000407
- Oinotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Kryukov E.V., Baranov A.P. Therapeutic aspects of the choice of antithrombotic therapy in patients with multifocal lesions of peripheral arteries. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(9):158–64. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000407
8. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(4):709–25. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309846
9. Perera K.S., Ng K.K.H., Nayar S. et al. Association between low-dose rivaroxaban with or without aspirin and ischemic stroke subtypes: a secondary analysis of the COMPASS trial. *JAMA Neurol* 2020;77(1):43–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2984
10. Borissoff J.I., Joosen I.A., Versteyleen M.O. et al. Accelerated *in vivo* thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(12):1201–10. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.023
11. Явная И.К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло. *Дальневосточный медицинский журнал* 2012;2:136–9. Yavnaya I.K. Smoking influence on cardiovascular system: micro-circulatory tract and endothelium. *Dal'nevostochny meditsinskij zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2012;2:136–9. (In Russ.).
12. Shiffman S., Oliveri D.R., Goldenson N.I. et al. Comparing adult smokers who switched to JUUL vs continuing smokers: biomarkers of exposure and of potential harm and respiratory symptoms. *Nicotine Tob Res* 2024;22(4):494–502. DOI: 10.1093/ntr/ntad197
13. Patrono C., Rocca B. Measurement of thromboxane biosynthesis in health and disease. *Front Pharmacol* 2019;10:1244. DOI: 10.3389/fphar.2019.01244
14. Ramotowski B., Undas A., Budaj A. Altered platelet reactivity, coagulation, endothelial and inflammatory markers early after smoking cessation verified with cotinine plasma concentration. *J Thromb Thrombolysis* 2023;56(1):75–81. DOI: 10.1007/s11239-023-02819-5
15. Barua R.S., Ambrose J.A. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(7):1460–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300154
16. Murray R.P., Connett J.E., Zapawa L.M. Does nicotine replacement therapy cause cancer? Evidence from the lung health study. *Nicotine Tob Res* 2009;11(9):1076–82. DOI: 10.1093/ntr/ntp104
17. Jang S.H., Kwon D.H., Han M.K. et al. Impact of statin pretreatment on the complications of carotid stenting in asymptomatic patients: observational study. *BMC Neurol* 2021;21(1):75. DOI: 10.1186/s12883-021-02104-z
18. Ducrocq G., Wallace J.S., Baron G. et al. REACH Investigators. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010;31(10):1257–65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq021
19. Грицай Н.Н., Мищенко В.П., Пинчук В.А. Система гемостаза при нарушении мозгового кровообращения. *Международный неврологический журнал* 2006;5(9):53–7. Gritsay N.N., Mishchenko V.P., Pinchuk V.A. Hemostasis system in disorders of cerebral circulation. *Mezhdunarodnyy neurologicheskij zhurnal = International Journal of Neurology* 2006;5(9):53–7. (In Russ.).
20. De Meyer S.F., Denorme F., Langhauser F. et al. Thromboinflammation in stroke brain damage. *Stroke* 2016;47(4):1165–72. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011238
21. Undas A., Slowik A., Gissel M. et al. Circulating activated factor XI and active tissue factor as predictors of worse prognosis in patients following ischemic cerebrovascular events. *Thromb Res* 2011;128(5):e62–6. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.06.010
22. Olie R.H., van der Meijden P.E.J., Spronk H.M.H., Ten Cate H. Antithrombotic therapy: prevention and treatment of atherosclerosis and atherothrombosis. *Handb Exp Pharmacol* 2022;270:103–30. DOI: 10.1007/164_2020_357
23. Cloud G.C., Williamson J.D., Thao L.T.P. et al. Low-dose aspirin and the risk of stroke and intracerebral bleeding in healthy older people: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023;6(7):e2325803. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.25803
24. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. COMPASS investigators. rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoA1709118
25. Capell W.H., Bonaca M.P., Nehler M.R. et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J* 2018;199:83–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.01.011
26. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации, 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(11): 4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11): 4076. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
27. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов; Российское общество хирургов; Российское кардиологическое общество; Российская ассоциация эндокринологов. 2019 г. Доступно по: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf National recommendations for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia; Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons; Russian Society of Surgeons; Russian Society of Cardiology, Russian Association of Endocrinologists 2019 (In Russ.). Available at: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf
28. Wölkart G., Kollau A., Russwurm M. et al. Varied effects of tobacco smoke and e-cigarette vapor suggest that nicotine does not affect endothelium-dependent relaxation and nitric oxide signaling. *Sci Rep* 2023;13(1):15833. DOI: 10.1038/s41598-023-42750-6
29. Ljungberg L.U., Persson K., Eriksson A.C. et al. Effects of nicotine, its metabolites and tobacco extracts on human platelet function *in vitro*. *Toxicol In Vitro* 2013;27(2):932–8. DOI: 10.1016/j.tiv.2013.01.004
30. Larsson S.C., Burgess S., Michaëlsson K. Smoking and stroke: a mendelian randomization study. *Ann Neurol* 2019;86(3):468–71. DOI: 10.1002/ana.25534
31. Chen J., Li S., Zheng K. et al. Impact of smoking status on stroke recurrence. *J Am Heart Assoc* 2019;8(8):e011696. DOI: 10.1161/JAHA.118.011696
32. Biondi-Zoccai G., Sciarretta S., Bullen C. et al. Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the Sapienza University of Rome – Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8(6):e010455. DOI: 10.1161/JAHA.118.010455
33. Lüdicke F., Ansari S.M., Lama N. et al. Effects of switching to a heat-not-burn tobacco product on biologically relevant biomarkers to assess a candidate modified risk tobacco product: a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(11):1934–43. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0915

Вклад авторов

С.С. Веденская: основной вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию данных, участие в подготовке текста статьи и утверждении окончательной версии статьи;

О.Г. Смоленская, В.Г. Грачев: значительный вклад в концепцию и дизайн исследования, активное участие в подготовке текста статьи и утверждении окончательной версии статьи;

Е.С. Клячина: значительный вклад в сбор, анализ и интерпретацию данных;

И.Н. Куприянова: вклад в сбор данных, участие в подготовке текста статьи, участие в утверждении окончательной версии статьи;

В.А. Веденский: значительный вклад в анализ и интерпретацию данных.

The author's contribution

S.S. Vedenskaya: the main contribution to the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, participation in the preparation of the text of the article, in the approval of the final version of the article;

O.G. Smolenskaya, V.G. Grachev: significant contribution to the concept and design of the study, active participation in the preparation of the text of the article, in the approval of the final version of the article;

E.S. Klyachina: a significant contribution to the collection, analysis and interpretation of data;

I.N. Kupriyanova: contribution to data collection, participation in the preparation of the text of the article, participation in the approval of the final version of the article;

V.A. Vedensky: a significant contribution to the analysis and interpretation of data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.С. Веденская / S.S. Vedenskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>

О.Г. Смоленская / O.G. Smolenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>

В.Г. Грачев / V.G. Grachev: <https://orcid.org/0000-0001-9397-4063>

Е.С. Клячина / E.S. Klyachina: <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>

И.Н. Куприянова / I.N. Kupriyanova: <https://orcid.org/0000-0002-9464-6560>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования (от 19.11.2021 № 10) одобрен локальным этическим комитетом УГМУ.

Respect for patients' rights and bioethics rules

All patients signed an informed consent to participate in the study.

The study protocol (No. 10 dated 11/19/2021) was approved by the local Ethics Committee of Ural State medical University, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 13.02.2024. Принята к публикации: 03.05.2024. Опубликовано онлайн: 20.06.2024.

Article submitted: 13.02.2024. Accepted for publication: 03.05.2024. Published online: 20.06.2024.