

На правах рукописи

ВЕДЕНСКАЯ
Светлана Сергеевна

**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СОСУДИСТЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С
МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, НОВАЯ СТРАТЕГИЯ
ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

3.1.20 – Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Смоленская Ольга Георгиевна

Официальные оппоненты:

Барбараш Ольга Леонидовна - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор

Шалаев Сергей Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи

Ежов Марат Владиславович - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел проблем атеросклероза, главный научный сотрудник; лаборатория нарушений липидного обмена, руководитель

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В. Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.074.02

доктор медицинских наук, профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Артериальная гипертензия (АГ) и мультифокальный атеросклероз (МФА) являются наиболее распространенными сердечно-сосудистыми патологиями в России и во всем цивилизованном мире и вносят существенный вклад в рост смертности и инвалидности за счет возникновения и развития атеротромботических осложнений [Poznyak A.V. et al, 2022; Wang X. et al, 2022; Генкель В.В. и др., 2023; Gutierrez J.A. et al, 2019]. Современные стандарты лечения, включающие антигипертензивные, гиполипидемические и антиагрегантные препараты значительно снизили частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и МФА, но остаточный риск остается высоким даже при оптимальной медикаментозной терапии [Cornel J.H. et al, 2022; Hou X. et al, 2024; Mehta A. et al, 2025; Capuzzo M. et al, 2025]. В качестве дополнительных предикторов остаточного риска сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов могут выступать нарушения в системе гемостаза, параметры липидного обмена и маркеры вялотекущего хронического воспаления [Yao Y. et al, 2023; Bellomo T.R. et al, 2025; Di Muro F.M. et al, 2025; Mensah G.A. et al, 2025]. Роль тромбоцитов в образовании артериальных тромбов хорошо и давно известна [Сумароков А.Б. и др., 2020], но активное использование антиагрегантов в виде моно-, двойной и тройной терапии не решает полностью проблему профилактики и лечения таких осложнений, как ишемический инсульт (ИИ) [Chen C. et al, 2021; Capodanno D. et al, 2020]. Кроме того, накапливаются данные, свидетельствующие о том, что нарушения структуры фибрина и снижение эндогенной фибринолитической активности играют существенную роль в патогенезе ишемических атеротромботических осложнений [Larsen J.B. et al, 2021]. Для исследования коагуляционного звена гемостаза применяются как локальные (скрининговые), так и глобальные (интегральные) тесты. Локальные тесты гемостаза позволяют оценить активность отдельных компонентов плазменного звена коагуляции, характеризуются ограниченной способностью выявлять гиперкоагуляционные нарушения и слабо предсказывают вероятность

развития тромботических осложнений [Гебекова З.А. и др., 2022; Мустафин И.Г. и др., 2019]. В отличие от этого, глобальные тесты гемостаза позволяют оценить взаимодействие всех компонентов системы свертывания и фибринолиза в условиях, приближенных к физиологическим, что делает их более информативными при анализе нарушений коагуляционного звена гемостаза [Чеботарева Н.В. и др., 2024; Шлык И.Ф., 2019]. Несмотря на потенциальную диагностическую ценность, глобальные тесты оценки гемостаза до настоящего времени не применялись для комплексной оценки нарушений свертывающей системы у пациентов с АГ и МФА.

Нарушения липидного обмена, включая повышенные уровни липопротеина(а) (Лп(а)), представляют собой один из ключевых компонентов остаточного сердечно-сосудистого риска. Высокий уровень Лп(а) является значимым независимым предиктором атеротромботических осложнений [Kotani K. et al, 2016; Nestel P.J. et al, 2013], что подчеркивает необходимость более глубокой оценки данного показателя в рамках стратегии снижения остаточного риска у пациентов с АГ и МФА.

Кроме того, у данной категории пациентов наблюдаются высокие концентрации медиаторов воспаления, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6) и высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) [Held C. et al, 2017; McCabe J.J. et al, 2023; Zubirán R. et al, 2024]. Однако в рутинной клинической практике эти показатели часто не учитываются при принятии клинических решений по степени интенсивности медикаментозной терапии, что ограничивает возможности для оптимального ведения пациентов и профилактики атеротромботических осложнений. Учитывая полученные результаты исследований, существует необходимость разработки и внедрения новых терапевтических подходов, направленных на комплексное снижение остаточного риска. Прямые пероральные антикоагулянты (ривароксабан), нацеленные на фактор Ха коагуляционного каскада, широко используются в клинической практике для профилактики и лечения венозных тромботических событий [Королева Л.Ю. и др., 2021]. В то же время результаты клинических и

экспериментальных исследований свидетельствуют об эффективности ривароксабана и при артериальных тромбозах [Mega J.L. et al, 2012; Eikelboom J. W. et al, 2017]. Имеются данные, что фактор Ха оказывает негемостатические клеточные эффекты, влияя на такие патологические процессы, как атеросклероз, воспаление и фиброз [Posma J.J.N. et al, 2021; Rocha V.M.L. et al, 2021; Guo X. et al, 2020]. Ввиду этого, низкие дозы ривароксабана, обладающего различным плеiotропным действием [Lou X. et al, 2019; Álvarez E. et al, 2018] могут стать важной терапевтической составляющей для лечения пациентов с АГ и МФА, потенциально улучшая сердечно-сосудистые исходы и снижая риск как первичных, так и повторных ишемических осложнений, связанных с артериальным тромбообразованием.

Степень разработанности темы исследования

Проблема АГ и МФА в контексте высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска широко представлена в отечественных и зарубежных научных публикациях [Шальнова С.А. и др., 2018; Roznyak A.V. et al, 2022; Anand S.S. et al, 2024]. Значительное количество исследований посвящено изучению взаимосвязи АГ и атеросклероза, роли традиционных факторов риска, а также влиянию антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии на сердечно-сосудистые исходы [Farkas K. et al, 2022; Dikilitas O. et al, 2020; Wang W. et al, 2024; Peterson B.E. et al, 2023]. В то же время, научных работ по анализу комплексного вклада нарушений в системе гемостаза, особенностей липидного обмена и воспаления у пациентов с АГ и МФА в отечественной литературе нами не найдено. В системных обзорах и мета-анализах подчеркивается, что исследования по применению комбинированной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота (АСК) + ривароксабан) преимущественно проводились у пациентов с выраженными стенозами магистральных артерий ($\geq 50\%$) [Eikelboom J.W. et al, 2017; Vonasa M.P. et al, 2020;], при этом отсутствует доказательная база по применению данной медикаментозной терапии и её безопасности при незначительной степени стенозов (25-49%), которые ассоциируются с высоким риском сердечно-

сосудистых осложнений, что требует дальнейшего изучения. В доступной отечественной и зарубежной литературе исследования, посвященные оценке церебральной гемодинамики и показателей качества жизни (КЖ), а также их коррекции при применении низких доз ривароксабана у пациентов с АГ и МФА малочисленные или отсутствуют. В связи с этим объектом исследования явились пациенты с АГ и МФА со стенозами менее 50%, а предметом исследования – комбинированная антитромботическая терапия (АСК + ривароксабан) и ее влияние на конечные точки (смертность, сосудистые катастрофы и госпитализации), показатели гемостаза, воспаления, липидного спектра с уровнем Лп(а), параметры мозговой гемодинамики и КЖ.

Цель исследования выявить дополнительные предикторы остаточного риска цереброваскулярных осложнений АГ и оценить эффективность использования двойной антитромботической терапии (АСК 100 мг в сутки + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки) для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов с АГ и МФА.

Задачи исследования

1. Определить показатели коагуляционного гемостаза, включая локальные и глобальные тесты, у пациентов с АГ и МФА, а также оценить клиническую эффективность и безопасность комбинации ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день с АСК 100 мг по сравнению со стандартной терапией АСК 100 мг в сутки у пациентов со стабильным течением АГ и МФА в отношении риска развития как первичного, так и повторного инсульта.
2. Провести анализ липидных показателей, включая уровень Лп(а), с целью выявления их вклада в формирование остаточного сердечно-сосудистого риска и оценить влияние терапии АСК + ривароксабан на указанные параметры.
3. Исследовать уровни маркеров воспаления (вчСРБ и ИЛ-6) у пациентов с АГ и МФА и определить характер их изменений под влиянием терапии, включающей АСК и ривароксабан.

4. Выявить особенности церебральной гемодинамики у пациентов с АГ и МФА, а также проанализировать влияние комбинированной антитромботической терапии на её показатели.
5. Изучить уровень и структуру КЖ пациентов с АГ и МФА и оценить влияние двойной антитромботической терапии на КЖ у данной категории пациентов.
6. Оценить отдаленные результаты применения двойной антитромботической терапии для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и МФА по влиянию на конечные точки исследования (развитие ИИ, острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по различным причинам и связанной с сердечно-сосудистой патологией).

Научная новизна

Впервые у пациентов с АГ и МФА проведена комплексная оценка коагуляционного гемостаза с использованием глобальных тестов. Нарушения в коагуляционном звене гемостаза были выявлены у 111 пациентов (50,7%), что свидетельствует о высокой распространенности гиперкоагуляционных состояний в данной популяции, несмотря на постоянный прием АСК.

Получены новые данные, демонстрирующие эффективность и безопасность двойной антитромботической терапии (АСК + ривароксабан) в коррекции нарушений системы гемостаза, медиаторов воспаления (включая вчСРБ и ИЛ-6), а также параметров липидного обмена у пациентов с АГ и МФА, имеющих стенозы в пределах 25-49%.

Впервые показано, что Лп(а) может оказывать значимое влияние на параметры коагуляционного гемостаза. При этом комбинированная антитромботическая терапия, включающая ривароксабан, не приводит к нормализации данных нарушений, что подчеркивает необходимость разработки дополнительных стратегий лечения, направленных на коррекцию уровня Лп(а).

Получены оригинальные данные об особенностях церебральной гемодинамики у пациентов с АГ и МФА, а также впервые показано положительное влияние двойной антитромботической терапии на её показатели, что может иметь значение для профилактики инсультов у данной категории больных.

Впервые у пациентов с АГ и МФА проанализировано влияние комбинации АСК + ривароксабан на КЖ, что позволило оценить её дополнительную клиническую значимость.

Определена частота развития первичных конечных точек у пациентов с АГ и МФА со стенозами 25-49% в течение 12-36 месяцев комбинированной терапии.

Впервые с использованием методов машинного обучения проведен комплексный анализ предикторов развития неблагоприятных сосудистых событий, в результате которого выявлены наиболее значимые факторы риска, определяющие прогноз у пациентов с АГ и МФА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные подтвердили информативность глобальных тестов оценки гемостаза для индивидуального выявления лиц повышенного риска атеротромботических осложнений при обследовании пациентов с АГ и МФА, что позволяет более точно определять скрытые тромботические риски и принимать обоснованные терапевтические решения. Показано, что сочетание АСК и ривароксабана способствует коррекции нарушений гемостаза, воспалительных реакций и дислипидемии у пациентов с умеренными стенозами, что может стать основой для уточнения подходов к первичной и вторичной профилактике сосудистых осложнений у данной категории больных.

Обоснована клиническая значимость Лп(а) как фактора, оказывающего влияние на гемостатический потенциал, что подчеркивает необходимость его рутинной оценки в условиях высокого остаточного сердечно-сосудистого риска и уточнения интенсивности лечения больных с АГ и МФА.

Учитывая выявленные особенности церебральной гемодинамики, внедрение методов её оценки в клиническую практику позволит своевременно

идентифицировать пациентов с повышенным риском инсульта и оптимизировать стратегию профилактики.

Изучение показателей КЖ с помощью опросников открывает возможности для пациентоориентированного подхода к лечению.

Методология и методы исследования

Данное исследование посвящено комплексному выявлению маркеров остаточного сердечно-сосудистого риска и оптимизации терапевтических стратегий у пациентов с АГ и МФА в условиях реальной клинической практики. Гипотеза исследования: комплексная оценка глобальных показателей гемостаза, медиаторов воспаления (вчСРБ и ИЛ-6), а также параметров липидного обмена, в том числе уровня Лп(а), у пациентов с АГ и МФА позволит более точно стратифицировать сердечно-сосудистый риск атеротромботических осложнений и оптимизировать терапевтические подходы их профилактики. На основании ранее проведенных исследований следует ожидать, что применение комбинированной терапии (АСК + ривароксабан) будет эффективной и безопасной стратегией у этих пациентов. Предполагается, что изучение особенностей церебральной гемодинамики у данной категории пациентов обеспечит возможность выявления лиц с повышенным риском как первичных, так и повторных ишемических инсультов, а применение комбинированной терапии АСК и ривароксабаном будет способствовать снижению вероятности сосудистых осложнений. Кроме того, анализ КЖ на основании опросников позволит обнаружить скрытые нарушения, влияющие на приверженность лечению, и тем самым повысить эффективность коммуникации в системе «врач – пациент».

Для реализации поставленной цели и решения исследовательских задач использовались методы научного исследования (наблюдение, измерение, тестирование, сравнение, анализ, синтез, сбор и анализ данных), методы медицинского обследования (сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы), методы статистической обработки данных (описательная статистика, расчет размера выборки, параметрические и

непараметрические методы анализа количественных и категориальных переменных, ROC-анализ, алгоритмы машинного обучения, анализ связанных совокупностей).

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с АГ и МФА нарушения коагуляционного гемостаза в сторону гиперкоагуляции выявляются в 50,7% случаев, причем более выраженные изменения отмечаются у лиц с перенесенным ИИ. Применение двойной антитромботической терапии (АСК + ривароксабан) способствует нормализации показателей гемостаза.
2. В реальной клинической практике большинство пациентов с АГ и МФА со стенозами артерий менее 50% не достигают целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), особенно при наличии повышенного уровня Лп(а), который оказывает неблагоприятное воздействие на липидный профиль и параметры коагуляции. Несмотря на улучшение липидных показателей под действием комбинированной антитромботической терапии, нарушения гемостаза и липидного обмена, обусловленные высоким уровнем Лп(а) сохраняются.
3. У пациентов с АГ и МФА выявляются более высокие концентрации вчСРБ и ИЛ-6, что отражает активацию системного вялотекущего воспалительного ответа. Применение низких доз ривароксабана ассоциировалось со снижением уровней маркеров воспаления.
4. Выявленные изменения параметров церебрального кровотока у пациентов с АГ и МФА со стенозами 25-49% на всех структурно-функциональных уровнях кровоснабжения мозга характеризуются развитием артерио-венозной ангиопатии. Применение ривароксабана в составе комбинированной антитромботической терапии способствует улучшению параметров мозговой гемодинамики.
5. У пациентов с АГ и МФА отмечается снижение КЖ как по физическому, так и по психическому компонентам. Включение в схему лечения ривароксабана способствует достоверному улучшению шкал КЖ, что

подтверждает его положительное влияние на субъективное восприятие здоровья пациентами.

- б. Анализ частоты первичных конечных точек показал их более высокую распространенность среди пациентов с АГ и МФА с ИИ в анамнезе. На фоне комбинированной терапии АСК и ривароксабаном установлена более низкая частота первичных конечных точек. Значимых различий между группами не выявлено, что указывает на эффективность предложенной схемы лечения в предотвращении первичных и повторных цереброваскулярных событий.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования определяется верным методологическим подходом, достаточным объемом выборки, представительностью и достоверностью исходных данных, использованием специально разработанных информационных карт и сведений из первичной медицинской документации, современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, личным участием автора на всех этапах диссертационного исследования, использованием адекватных цели и задачам исследования методов статистического анализа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности

3.1.20. Кардиология, конкретно пунктам 5 и 6.

Апробация работы

Материалы работы представлены на Междисциплинарной научно-практической онлайн-конференции "Современная фармакология и фармакотерапия (Екатеринбург, 2021), VI съезде терапевтов УФО (Екатеринбург, 2022), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023, Санкт-Петербург, 2024, Казань, 2025), Форуме Антикоагулянтной Терапии FACT-bridge (Москва, 2023), Междисциплинарной школе по тромбозу и гемостазу (Челябинск, 2023), 6th Summit Tobacco Harm Reduction (Athens, 2023), XII Международном интернет-конгрессе специалистов

по внутренним болезням (Москва, 2023), XII Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2023), XXVIII Всероссийском кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца-2024» (Нижний Новгород, 2024), Научно-практической конференции «Кардиология 2024» (Екатеринбург, 2024), Научно-практической конференции Кардиоболит 24: инновации и реальные возможности (Челябинск, 2024), XVII ежегодной научно-практической конференции Национального общества по изучению атеросклероза с международным участием (Москва, 2024), II Форуме терапевтов Урала (Екатеринбург, 2025), Международном терапевтическом форуме «Янтарный берег – 2025» (Калининград, 2025), Евразийском международном медицинском форуме (Екатеринбург, 2025) Научно-практической конференции «Кардиология – 2025» (Екатеринбург, 2025).

Личное участие автора

Формулировка научной идеи, определение целей и задач, а также построение рабочей гипотезы и общей концепции диссертационного исследования осуществлялись соискателем совместно с научным консультантом. Аналитический обзор современного отечественного и международного научного материала по теме исследования, оценка публикаций и обоснование актуальности научной проблемы осуществлены автором самостоятельно. Разработка дизайна исследования, включая выбор методов, определение критериев включения и исключения, построение алгоритма клинико-лабораторного обследования, а также организация этапов сбора и анализа данных, выполнены лично исполнителем. Сбор, систематизация клинико-anamнестических данных, назначение и контроль проводимой терапии, мониторинг лабораторных показателей, интерпретация результатов, а также динамическое наблюдение за пациентами на протяжении всего периода исследования проводились непосредственно соискателем. Автор принимала участие в статистической обработке и интерпретации полученных данных, в написании основных разделов диссертационной работы, журнальных статей, а также выступлениях на конференциях.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ СО ЦГКБ № 1 г. Екатеринбурга, ГАУЗ ГКБ №14 г. Екатеринбурга, ГБУЗ СО ЦГБ № 2 имени А. А. Миславского г. Екатеринбурга, ООО «ГБ №41» г. Екатеринбурга, ООО «Медицинский центр «Доктор Плюс» г. Екатеринбурга и используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, а также включены в основную профессиональную образовательную программу высшего образования – программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.36 – Кардиология и 31.08.49 – Терапия в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Публикации

Основные результаты диссертации представлены в 23 публикациях общим объемом 145 страниц, в том числе 10 – в научных журналах, индексируемых базой данных Scopus и Web of Science и 10 – в научных журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также 1 работа в зарубежных научных изданиях. Получен патент на изобретение RU № 2846874 от 17.09.2025.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 232 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 34 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 312 источников, из них 76 отечественных и 236 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационное исследование выполнено в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего

образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ) на кафедре факультетской терапии, аллергологии и иммунологии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Смоленская О.Г.). Набор пациентов осуществлялся с 2021 по 2023 год на клинической базе ГКБ №14 г. Екатеринбург, включая следующие структурные подразделения: терапевтическое отделение поликлиники, дневной стационар поликлиники, участковая служба поликлиники (главный врач – Кухаркин В.Н., заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической службе – к.м.н. Дашутина С.Ю., заведующий лабораторией – Альбрехт И.Л.).

Протокол и дизайн диссертационного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ (протокол № 10 от 19.11.2021 г.).

Проведенное исследование выполнялось в 4 этапа (рисунок 1):

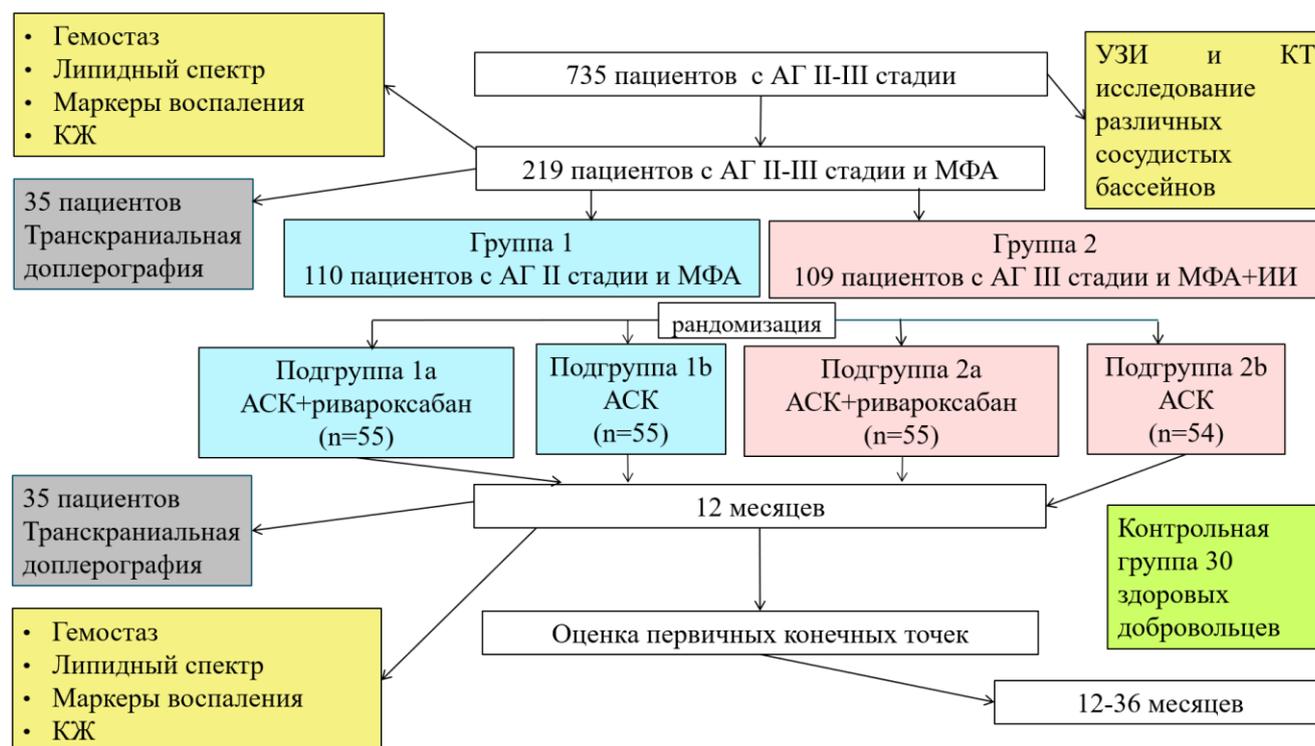


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На первом этапе исследования, на основании аналитической обработки современных отечественных и зарубежных литературных источников были определены объект и предмет исследования, сформулированы цель и задачи

научной работы, а также выбраны оптимальные методы исследования, обработки и анализа данных; для выявления МФА было обследовано 735 пациентов с АГ II-III стадии высокого и очень высокого риска, обратившихся за консультативной помощью к врачу кардиологу. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей и / или брюшного отдела аорты.

На втором этапе сформирована группа пациентов (n=219) в возрасте от 40 до 70 лет с АГ и МФА, среди которых 110 пациентов с АГ II стадии и МФА и 109 пациентов с АГ III стадии (на основании перенесенного ИИ) и МФА. Всеми пациентами подписано информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Критерии включения: пациенты с АГ II, III стадии и МФА со стенозами 25-49% в возрасте 40 - 70 лет. Критерии невключения: пациенты со значимыми атеросклеротическими стенозами 50% и более, с манифестным атеросклеротическим заболеванием (ишемическая болезнь сердца и/или заболевания сосудов нижних конечностей), наличие ИИ в течение трех месяцев до включения в исследование, наличие геморрагического инсульта, инфаркта головного мозга, в том числе с геморрагическим пропитыванием, пациенты с тяжелыми и декомпенсированными заболеваниями сердца, печени и почек, с эндокринными заболеваниями (сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз), аутоиммунными, онкологическими и психическими заболеваниями, беременность и период лактации, прием антикоагулянтов на постоянной основе, сопутствующие заболевания и состояния, способные значительно повысить риск развития кровотечения. Критерии исключения из исследования: отзыв согласия на участие в исследовании пациентом, смена больным постоянного места жительства (переезд в другой регион, другую страну), отказ от приема антикоагулянтной терапии.

Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Всем пациентам исходно проведено исследование локальных и глобальных параметров гемостаза, липидных показателей, маркеров воспаления

и шкал КЖ с помощью валидированного опросника SF-36, исследование церебральной гемодинамики выполнено 35 пациентам.

Клиническое обследование пациентов с АГ и МФА включало сбор жалоб и анамнеза заболевания, оценку модифицируемых и немодифицируемых факторов риска: возраст, пол, курение, уровень физической активности, индекс массы тела, уровень артериального давления, оценку принимаемой антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии. Лабораторная диагностика проводилась с применением унифицированных методик. Исследование гемостаза проводилось с помощью локальных и глобальных методов (метод тромбодинамики (ТД)). Метод ТД позволяет воспроизводить процесс тромбообразования в условиях, приближенных к *in vivo*. Свободную от тромбоцитов плазму помещали в специальную кювету с активирующей вставкой, содержащей тканевой фактор. При взаимодействии исследуемой плазмы с тканевым фактором, нанесенным на активирующую вставку, моделируется повреждение сосудистой стенки, что инициирует локальный запуск каскада свертывания и приводит к формированию фибринового сгустка. В условиях проведения теста ТД перемешивание пробы отсутствует, вследствие чего дальнейший рост фибринового сгустка после инициации обеспечивается исключительно за счет собственных прокоагулянтных свойств исследуемой плазмы. Оцениваемые параметры теста ТД: хронометрические показатели (скорость роста сгустка – V , мкм/мин, время задержки начала роста сгустка – T_{lag} , мин, начальная скорость роста сгустка – V_i , мкм/мин, стационарная скорость роста сгустка – V_{st} , мкм/мин). В случае отсутствия спонтанных сгустков значения V и V_{st} совпадают. Структурные показатели: размер фибринового сгустка – CS , мкм, плотность сгустка – D , усл. ед.

Состояние церебральной гемодинамики оценивали с использованием ультразвукового сканера. В ходе обследования измеряли диаметр общей (ОСА) и внутренней сонных артерий (ВСА), позвоночных артерий (ПА), а также толщину комплекса интима-медиа ОСА. Гемодинамические параметры

включали: пиковую систолическую скорость (PSV), конечную диастолическую скорость (EDV), усредненную по времени скорость кровотока (TAV), а также индексы гидродинамического сопротивления: индекс резистентности Purcelot (RI) и пульсационный индекс Gosling (PI).

Для оценки КЖ пациентов применялся стандартизированный, валидированный русскоязычный вариант опросника SF-36 (Short Form-36 Health Survey Questionnaire).

На третьем этапе после включения в исследование пациенты каждой группы были рандомизированы методом конвертов в две подгруппы в зависимости от применяемой антитромботической терапии. В группе 1 подгруппа 1a (n=55) принимала комбинированную терапию: ривароксабан – 2,5 мг 2 раза / сутки + АСК – 100 мг 1 раз / сутки; подгруппа 1b (n=55) – АСК в монотерапии в дозе 100 мг 1 раз / сутки. В группе 2 подгруппа 2a (n=55) получала комбинированную терапию: ривароксабан – 2,5 мг 2 раза / сутки + АСК – 100 мг 1 раз / сутки, подгруппа 2b (n=54) – АСК в монотерапии в дозе 100 мг 1 раз / сутки. Подгруппы каждой группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, клиническим и лабораторным характеристикам, уровню КЖ, а также по принимаемой медикаментозной терапии.

Контроль режима приема лекарственных препаратов и оценка нежелательных явлений проводились ежемесячно, 1 раз в 3 месяца или чаще при необходимости анализировался уровень гемоглобина и проводился расчет клиренса креатинина. Продолжительность лечения составила 12 месяцев. После лечения проводили анализ лабораторных результатов (исследование гемостаза, липидного спектра и маркеров воспаления), а также оценку церебральной гемодинамики и КЖ.

На четвертом этапе проводилась оценка первичных конечных точек в течение 12 - 36 месяцев наблюдения. В качестве первичных конечных точек были определены следующие события в группах 1 и 2: острая сосудистая катастрофа, включающая развитие ишемического или геморрагического инсульта, инфаркта миокарда; госпитализация по всем причинам, отражающая

общее клиническое течение заболевания и обострения сопутствующей патологии. Включались все случаи обращения пациентов за неотложной или плановой стационарной помощью, независимо от этиологии заболевания; госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, включающим неконтролируемую АГ, нарушения ритма сердца, сосудистые катастрофы, а также другие любые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы; смерть (летальный исход) – конечная точка, учитывающая как сердечно-сосудистую, так и несердечную смерть.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения **первой задачи** нами был проведен анализ показателей коагуляционного гемостаза (рисунок 2) у пациентов группы 1 с неосложненным течением АГ (n=110 человек) и группы 2 с перенесенным ИИ в анамнезе (n=109 человек).

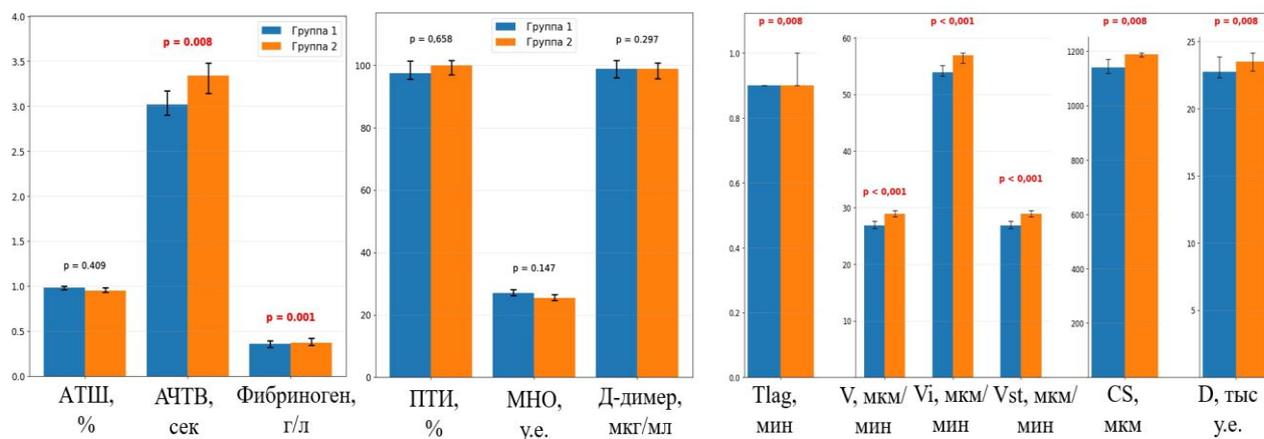


Рисунок 2 – Сравнительный анализ локальных и глобальных показателей гемостаза у пациентов исследуемых групп

При сравнительном анализе параметров гемостаза у пациентов группы 2 все локальные показатели гемостаза находились в рамках референсных значений, но демонстрировали смещение в прокоагулянтную область: активированное частичное тромбопластиновое время (25,40 сек против 27,05 сек, $p=0,008$) и фибриноген (3,35 г/л против 3,06 г/л, $p=0,001$), что может

свидетельствовать о повышенной тромботической готовности по сравнению с пациентами группы 1.

Анализ глобальных показателей гемостаза также показал сдвиг различных параметров: скорость роста сгустка (инициация свертывания), стационарная скорость роста сгустка и начальная скорость роста сгустка (распространение свертывания) в сторону гиперкоагуляции у пациентов группы 2 по сравнению с группой 1, несмотря на постоянный прием АСК.

В связи с выявленными изменениями гемостаза у пациентов с АГ и МФА проведен анализ влияния низких доз ривароксабана на показатели коагуляционного гемостаза через 12 месяцев терапии (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели коагуляционного гемостаза на фоне лечения ривароксабаном/стандартной терапией в подгруппах 1а и 1б, 2а и 2б, Me (Q1;Q3)

Показатель	Группа 1 (n=110)		p	Группа 2 (n=109)		p
	Подгруппа 1а (n=55)	Подгруппа 1б (n=55)		Подгруппа 2а (n=55)	Подгруппа 2б (n=54)	
ПТИ, %	93,00 (86,70; 102,90)	98,50 (93,10; 114,00)	<0,001	94,40 (84,50; 101,50)	103,70 (97,08; 108,10)	<0,001
МНО, у.е.	0,93 (0,90;1,00)	0,97 (0,90;1,02)	0,066	0,98 (0,92;1,05)	0,96 (0,91;0,99)	0,979
АЧТВ, сек	29,40 (27,50;30,70)	27,40 (25,90;29,60)	0,005	27,90 (26,20;30,10)	25,45 (23,95;27,60)	<0,001
Фибриноген, г/л	2,64 (2,45;3,05)	3,33 (2,9;3,8)	<0,001	2,73 (2,90;3,53)	3,20 (2,90;3,53)	<0,001
Д-димер, мкг/мл	0,22 (0,15;0,33)	0,40 (0,28;0,48)	<0,001	0,26 (0,16;0,35)	0,42 (0,34;0,48)	<0,001
Анти-тромбин III, %	104,10 (97,50; 110,10)	92,80 (86,10; 99,80)	<0,001	102,20 (92,00; 108,00)	93,75 (86,53; 98,70)	<0,001
V, мкм/мин	23,30 (22,20;24,60)	27,90 (26,70;28,90)	<0,001	23,30 (22,20;24,10)	29,10 (27,50;32,33)	<0,001
Tlag, мин	0,90 (0,90;1,00)	0,90 (0,80;1,00)	0,452	1,00 (0,90;1,20)	1,00 (0,90;1,00)	<0,001
Vi, мкм/мин	47,65 (44,90;50,80)	54,60 (51,40;56,00)	<0,001	48,90 (46,90;51,10)	56,75 (54,68;59,20)	<0,001

Показатель	Группа 1 (n=110)		p	Группа 2 (n=109)		p
	Подгруппа 1a (n=55)	Подгруппа 1b (n=55)		Подгруппа 2a (n=55)	Подгруппа 2b (n=54)	
Vst, мкм/ мин	23,30 (22,20;24,60)	27,90 (26,70;28,90)	<0,001	23,30 (22,20;24,10)	29,10 (27,50;32,33)	<0,001
CS, мкм	1018,00 (995,00; 1060,00)	1156,00 (1087,00; 1196,00)	<0,001	1007,00 (962,00; 1043,00)	1183,50 (1109,50; 1258,00)	<0,001
D, у.е.	21119,00 (19923,00; 22168,00)	23248,00 (21563,00; 24632,00)	<0,001	21314,00 (20336,00; 22598,00)	22876,00 (21714,75; 24407,75)	<0,001
Примечание: ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; V – скорость роста сгустка; Tlag – время задержки роста сгустка; Vi – начальная скорость роста сгустка; Vst – стационарная скорость роста сгустка; CS – размер фибринового сгустка; D – плотность сгустка.						

При проведении лечения низкими дозами ривароксабана у пациентов группы 1 отмечалась значимая положительная динамика практически по всем локальным и глобальным показателям гемостаза в подгруппе 1a по сравнению с пациентами подгруппы 1b, где все параметры сместились в сторону гиперкоагуляции в диапазоне референсных значений через 12 месяцев стандартной терапии. Аналогичные результаты были получены в группе 2: у пациентов подгруппы 2a, находящихся на комбинированной терапии (АСК + ривароксабан) отмечено значимое улучшение всех показателей гемостаза по сравнению с подгруппой 2b, где отмечались выраженные сдвиги как локальных, так и глобальных показателей гемостаза в прокоагулянтную область, несмотря на проводимую антиагрегантную терапию.

При назначении комбинированной терапии важно отметить, что польза антитромботической терапии в плане защиты от ишемии сопряжена с повышенным риском кровотечения. В настоящем исследовании регистрировалась низкая частота побочных эффектов, что свидетельствует о благоприятном профиле переносимости: малые кровотечения отмечались у 4 (3,6%) пациентов на терапии АСК + ривароксабан (таблица 2).

Таблица 2 – Частота малых кровотечений у пациентов обеих подгрупп на фоне терапии ривароксабаном

Показатель	Подгруппа 1а (n=55)	Подгруппа 2а (n=55)	p
Кровотечения из десен, n (%)	1 (1,8)	2 (3,6)	0,558
Геморроидальные кровотечения, n (%)	1 (1,8)	0 (0)	0,315

Малые кровотечения проявлялись кровотечениями из десен, геморроидальных узлов, не требовали отмены препарата, специального лечения и носили транзиторный характер. Большого кровотечения не зарегистрировано ни у одного пациента. Статистически значимых различий между подгруппами по частоте малых кровотечений выявлено не было.

В главе 4 представлены результаты, соответствующие решению **второй и третьей задач** исследования. В соответствии **со второй задачей** был проведен сравнительный анализ показателей липидного спектра у пациентов группы 1 (n = 110) и группы 2 (n = 109), результаты которого отражены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительный анализ показателей липидного спектра

Показатель	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=109)	p
ОХС, ммоль/л	5,50 (4,63;6,45)	4,20 (3,55;5,30)	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,49 (2,58;4,30)	2,60 (1,41;3,47)	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,55 (1,23;1,81)	1,40 (1,19;1,60)	0,018
ТГ, ммоль/л	1,29 (0,93;1,72)	1,40 (1,00;1,72)	0,624
ХС неЛВП, ммоль/л	3,90 (2,99;4,73)	2,90 (2,05;4,00)	<0,001
Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ХС – неЛВП – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности			

У пациентов с перенесенным ИИ отмечено статистически значимо более низкое содержание липидных фракций (общего холестерина (ОХС), ХС ЛНП, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности (ХС неЛВП) по сравнению с пациентами группы 1, что обусловлено, вероятно, более высокой приверженностью приема статинов после перенесенного ИИ.

В связи с наличием у ривароксабана плеiotропных эффектов, включающих антиатеросклеротическое действие, одной из задач стало изучение влияния низких доз ривароксабана на липидные параметры при сохранении прежнего режима гиполипидемической терапии (рисунок 3).

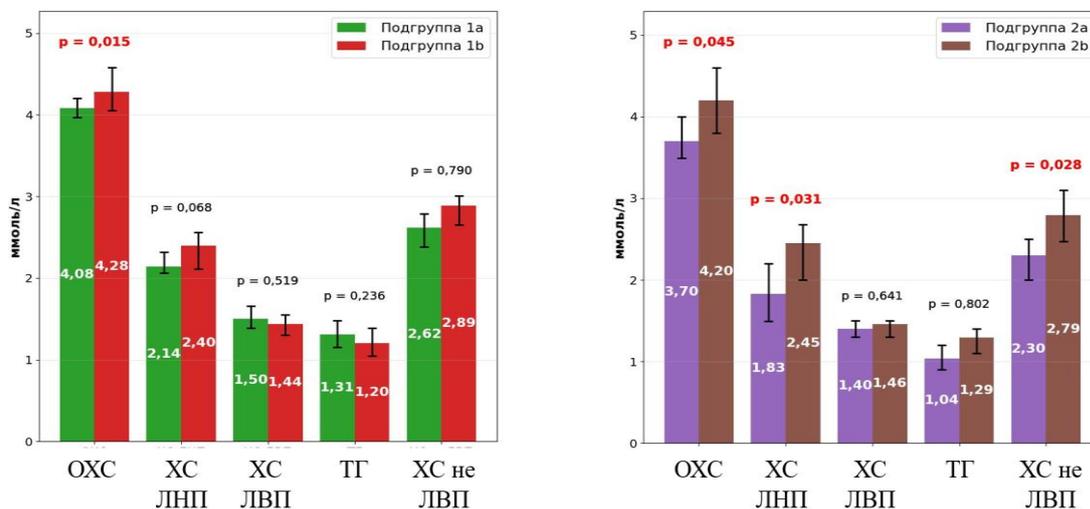


Рисунок 3 – Показатели липидного спектра на фоне лечения комбинированной/стандартной терапией в подгруппах 1a и 1b, 2a и 2b

Анализ эффективности терапии ривароксабаном в обеих исследуемых группах выявил различия в степени выраженности изменений липидного профиля.

В группе 1 у пациентов подгруппы 1a отмечались значимые изменения только по уровню ОХС, который был ниже в сравнении с пациентами группы 1b ($p=0,015$).

У пациентов группы 2 было зафиксировано более выраженное положительное влияние ривароксабана в подгруппе комбинированной терапии: кроме снижения ОХС ($p=0,045$), отмечено значимое уменьшение концентрации ХС ЛНП ($p=0,031$) и ХС неЛВП ($p=0,028$) в сравнении с подгруппой монотерапии АСК.

Одним из факторов, который может обуславливать недостижение показателей липидного спектра на фоне проводимой терапии у пациентов с АГ и МФА является повышение концентрации Лп(а). Среднее значение уровня Лп(а) составило в группе 1 - $27,72 \pm 34,52$ мг/дл., в группе 2 – $27,58 \pm 31,27$ мг/дл.

Для оценки влияния ривароксабана на липидные параметры в зависимости от уровня Лп(а) и наличия инсульта с помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) исследовали сочетанное влияние трех бинарных факторов (ИИ в анамнезе, прием ривароксабана, Лп(а)>50 мг/дл) на различные показатели липидного спектра.

По уровням этих трех бинарных факторов образовано 8 подгрупп: подгруппа 1Лп(а)–ривароксабан+ (нет инсульта, Лп(а)≤50 мг/дл, прием ривароксабана), 1Лп(а)+ривароксабан+ (нет инсульта, Лп(а)>50 мг/дл, прием ривароксабана), 1Лп(а)–ривароксабан– (нет инсульта, Лп(а)≤50 мг/дл), нет ривароксабана), 1Лп(а)+ривароксабан– (нет инсульта, Лп(а)>50 мг/дл, нет ривароксабана), 2Лп(а)–ривароксабан– (инсульт в анамнезе, Лп(а)≤50 мг/дл, нет ривароксабана), 2Лп(а)+ривароксабан– (инсульт в анамнезе, Лп(а)>50 мг/дл, нет ривароксабана), 2Лп(а)+ривароксабан+ (инсульт в анамнезе, Лп(а)>50 мг/дл, прием ривароксабана), 2Лп(а)–ривароксабан+ (инсульт, Лп(а)≤50 мг/дл, прием ривароксабана).

Результаты дисперсионного анализа ANOVA представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты дисперсионного анализа ANOVA влияния трех бинарных факторов на показатели липидного спектра у пациентов с АГ и МФА

Фактор или их комбинация	Показатели липидного спектра				
	ОХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	ХС неЛВП
	p				
Прием ривароксабана	0,003	0,005	0,482	0,572	0,004
Прием ривароксабана * Лп(а) > 50 мг/дл	0,730	0,612	0,447	0,622	0,327
ИИ * прием ривароксабана * Лп(а) > 50 мг/дл	0,274	0,222	0,769	0,766	0,129
Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ХС неЛВП – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности; ИИ – ишемический инсульт; Лп(а) – липопротеин (а).					

По результатам анализа статистически значимые взаимодействия были выявлены только между приемом ривароксабана и уровнем ОХС (F=9,27, p=0,003), ХС ЛНП (F=8,03, p=0,005), ХС неЛВП (F=8,72, p=0,004).

В реальной клинической практике повышенный уровень Лп(а) может оказывать влияние на состояние коагуляционного гемостаза, поэтому далее с целью оценки влияния ривароксабана на локальные и глобальные показатели гемостаза в зависимости от уровня Лп(а) и наличия инсульта проведен многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), исследовали сочетанное влияние трех бинарных факторов (наличие ИИ в анамнезе, прием ривароксабана, Лп(а)>50 мг/дл) на локальные показатели гемостаза (таблица 5).

Таблица 5 – Дисперсионный анализ ANOVA влияния трех бинарных факторов на локальные показатели гемостаза у пациентов с АГ и МФА

Фактор или их комбинация	Локальные показатели гемостаза					
	ПТИ	МНО	фибриноген	АЧТВ	Д-димер	АТШ
	p					
Прием ривароксабана	<0,001	0,857	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Прием ривароксабана * Лп(а) > 50 мг/дл	0,364	0,403	0,671	0,708	0,960	0,638
ИИ * прием ривароксабана * Лп(а) > 50 мг/дл	0,938	0,480	0,636	0,470	0,577	0,374
Примечание: ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АТШ – антитромбин III.						

Из представленных данных можно сделать вывод о том, что прием ривароксабана оказывал значимое влияние на все локальные показатели гемостаза у пациентов с АГ и МФА, за исключением международного нормализованного отношения ($p>0,05$). Дисперсионный анализ ANOVA не установил совместного влияния двух и трех бинарных факторов на локальные показатели гемостаза ($p>0,05$).

Результаты дисперсионного анализа ANOVA трех бинарных факторов (наличие ИИ в анамнезе, прием ривароксабана, Лп(а)>50 мг/дл) на глобальные показатели гемостаза представлены в таблице 6.

Результаты многофакторного дисперсионного анализа показали, что прием ривароксабана оказывает значимое влияние на все глобальные показатели гемостаза, что согласуется с его механизмом действия как прямого ингибитора

фактора Ха: V (F=294,70, p<0,001), Tlag (F=9,39, p<0,001), Vi (F=225,04, p<0,001), Vst (F=294,70, p<0,001), CS (F=199,16, p<0,001), D (F=36,69, p<0,001).

Таблица 6 – Дисперсионный анализ ANOVA влияния трех бинарных факторов на глобальные показатели гемостаза у пациентов с АГ и МФА

Фактор или их комбинация	Глобальные показатели гемостаза					
	V	Tlag	Vi	Vst	CS	D
	P					
Прием ривароксабана	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Прием ривароксабана * Лп(а) > 50 мг/дл	0,313	0,051	0,451	0,314	0,118	0,207
ИИ * прием ривароксабана * Лп(а) > 50 мг/дл	0,015	0,493	0,401	0,015	0,763	0,665

Примечание: V – скорость роста сгустка; Tlag – время задержки роста сгустка; Vi – начальная скорость роста сгустка; Vst – стационарная скорость роста сгустка; CS – размер фибринового сгустка; D – плотность сгустка; ИИ – ишемический инсульт; Лп(а) – липопротеин (а).

При этом совместное влияние трех бинарных факторов «ИИ в анамнезе» «прием ривароксабана» и «повышенный уровень Лп(а)» оказывало статистически значимое влияние только на скорость роста сгустка (F=5,97, p=0,015) и стационарную скорость роста сгустка (F=5,97, p=0,015). На рисунке 4 представлено распределение скоростей роста сгустка в подгруппах.

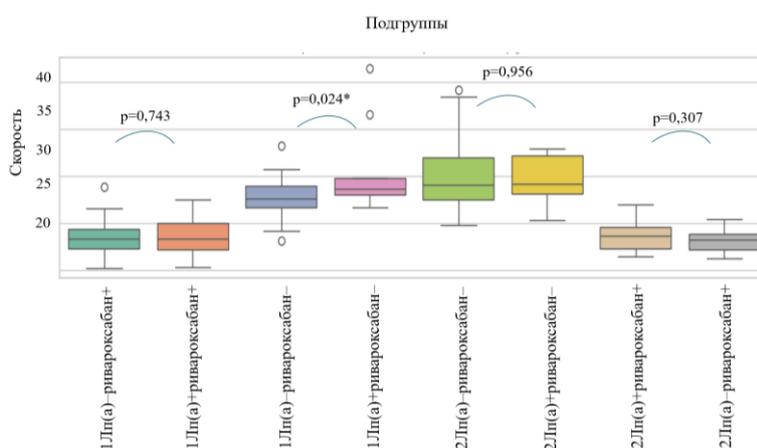


Рисунок 4 – Визуализация распределения скорости роста сгустка в группах

В подгруппах, где пациенты не принимали ривароксабан, медианные скорости были выше, кроме того, даже первые квантили в этих подгруппах были выше третьих квантилей в подгруппах, получавших лечение ривароксабаном.

Анализ данных показал, что в группе 1Лп(а)+ривароксабан– повышение уровня Лп(а) свыше 50 мг/дл было ассоциировано со статистически значимым увеличением скорости роста сгустка ($p=0,024$), по сравнению с подгруппой 1Лп(а)–ривароксабан– что может указывать на потенциальное протромботическое влияние Лп(а) у данной категории больных. В остальных сравниваемых подгруппах, включая пациентов с перенесенным инсультом и/или получающих ривароксабан, достоверных различий между скоростными параметрами в зависимости от уровня Лп(а) выявлено не было ($p>0,005$).

Решение **третьей задачи** осуществлялось посредством проведения сравнительного анализа маркеров воспаления у пациентов исследуемых групп (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ маркеров воспаления

Показатель	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=109)	p_{1-2}
вчСРБ, мг/л	3,11±2,05 (2,72;3,49)	1,28±1,29 (1,04;1,53)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	12,67±22,69 (8,38;16,96)	10,12±12,54 (7,74;12,51)	0,305
Примечание: вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6.			

Результаты анализа показали, что у пациентов группы 2 отмечался более низкий уровень маркеров воспаления (вчСРБ) по сравнению с когортой пациентов без ИИ. Что касается ИЛ-6, данный показатель был также ниже в группе пациентов с перенесенным инсультом без значимой разницы между группами.

Влияние комбинированной терапии (АСК + ривароксабан) на маркеры хронического вялотекущего воспаления представлено на рисунке 5.

При приеме комбинированной терапии отмечено снижение уровней вчСРБ и ИЛ-6 в подгруппах ривароксабана в сравнении с монотерапией АСК, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте ривароксабана.

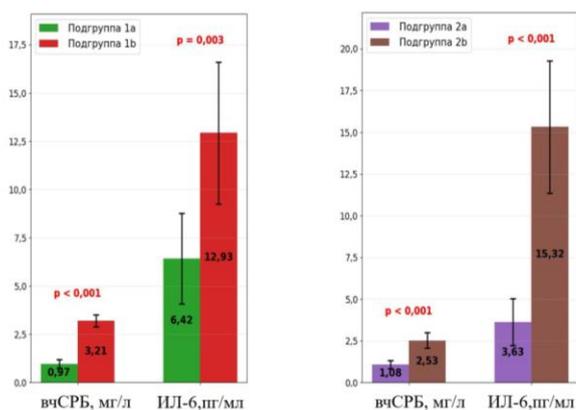


Рисунок 5 – Маркеры воспаления на фоне лечения комбинированной/стандартной терапией в подгруппах 1а и 1б, 2а и 2б

Четвертая задача была решена путем оценки параметров церебральной гемодинамики с применением метода ультразвукового сканирования. Комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы головного мозга проведено у 35 пациентов с АГ и МФА, из которых 17 человек перенесли ИИ. Ультразвуковое сканирование проводили в соответствии с алгоритмом интегральной ультразвуковой оценки цереброваскулярной гемодинамики, разработанным Ю.М. Никитиным [Никитин Ю.М. и др., 2010].

Результаты оценки показателей гемодинамики в сосудах первого и второго уровней цереброваскулярной системы: ОСА, ВСА, средней мозговой артерии (СМА) в зависимости от наличия перенесенного инсульта отражены на рисунке 6.

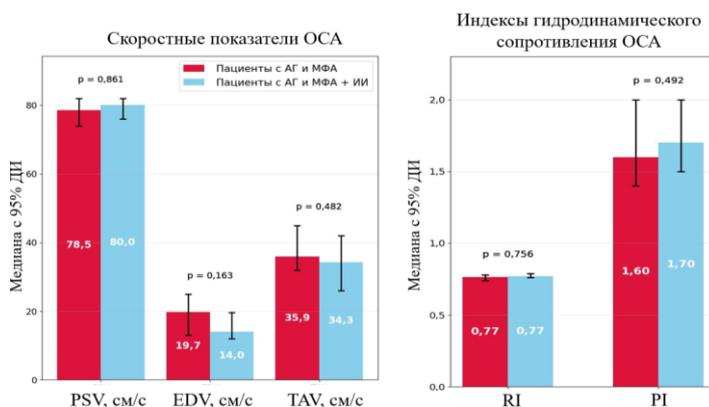


Рисунок 6 – Скоростные показатели мозгового кровотока и индексы гидродинамического сопротивления ОСА у пациентов с АГ и МФА в зависимости от инсульта в анамнезе

При сравнении показателей церебрального кровотока у пациентов с ИИ, имело место статистически незначимое более выраженное повышение индексов гидродинамического сопротивления и снижение скоростных показателей в ОСА по сравнению с пациентами без инсульта. При анализе ВСА у пациентов с перенесенным ИИ, по сравнению с пациентами без инсульта, все скоростные показатели были ниже: PSV (63,50 см/с против 65,00 см/с соответственно; $p=0,935$), EDV (25,80 см/с против 26,00 см/с соответственно; $p=0,969$), TAV (43,90 см/с против 49,30 см/с соответственно; $p=0,316$), а индексы гидродинамического сопротивления выше: RI (0,69 против 0,68, соответственно, $p=0,282$), PI (1,20 против 1,10 соответственно; $p=0,698$) не достигая при этом значимых различий. При сравнении гемодинамических показателей СМА в зависимости от наличия инсульта усредненная по времени средняя скорость кровотока была значимо ниже у пациентов с перенесенным ИИ в сравнении с пациентами без инсульта (60,00 см/с против 67,50 см/с соответственно, $p=0,017$), а индекс резистентности значимо выше (0,72 против 0,62 соответственно, $p=0,010$). При оценке кровотока в ПА в зависимости от наличия/отсутствия инсульта значимых различий между группами не получено.

В результате проведенного исследования интегральных показателей церебральной гемодинамики у пациентов с перенесенным ИИ по сравнению с пациентами без инсульта регистрировалось значимое повышение внутричерепного давления (1,04 против 0,89, соответственно; $p=0,017$) и тенденция к увеличению гидродинамического сопротивления (1,53 против 1,44, соответственно; $p=0,068$).

При наличии ИИ более высокие скоростные показатели отмечались только в вене Розенталя (39,00 см/с против 37,00 см/с соответственно; $p=0,577$), не достигая значимых различий с пациентами без инсульта. В позвоночной ($p=0,871$) и внутренней яремной вене ($p=0,226$) показатели не отличались в зависимости от наличия/отсутствия инсульта.

В рамках решения поставленной задачи среди пациентов основной группы ($n=35$) получали комбинированную терапию (АСК + ривароксабан) - 18 человек,

стандартную терапию (АСК) – 17 человек. Количество пациентов с инсультом в подгруппе комбинированной терапии составило 8 человек (44,4%), в группе стандартной терапии – 9 человек (52,9%). Группы значимо не различались между собой по количеству пациентов, перенесших инсульт ($p=0,615$).

Следующим этапом стала оценка влияния ривароксабана на показатели мозговой гемодинамики у пациентов, принимающих комбинированную терапию (АСК + ривароксабан) и у пациентов, находящихся на монотерапии АСК. Изучение динамики показателей кровотока в группе комбинированной терапии (рисунок 7) позволило установить положительное влияние ривароксабана на мозговую перфузию через 12 месяцев лечения.

При анализе кровотока в ОСА регистрировался значимый рост скоростных показателей: пиковой систолической скорости ($p=0,030$), конечной диастолической скорости ($p=0,002$) и усредненной по времени средней скорости ($p=0,004$) при одновременном значимом снижении показателей гидродинамического сопротивления по сравнению с исходными данными.

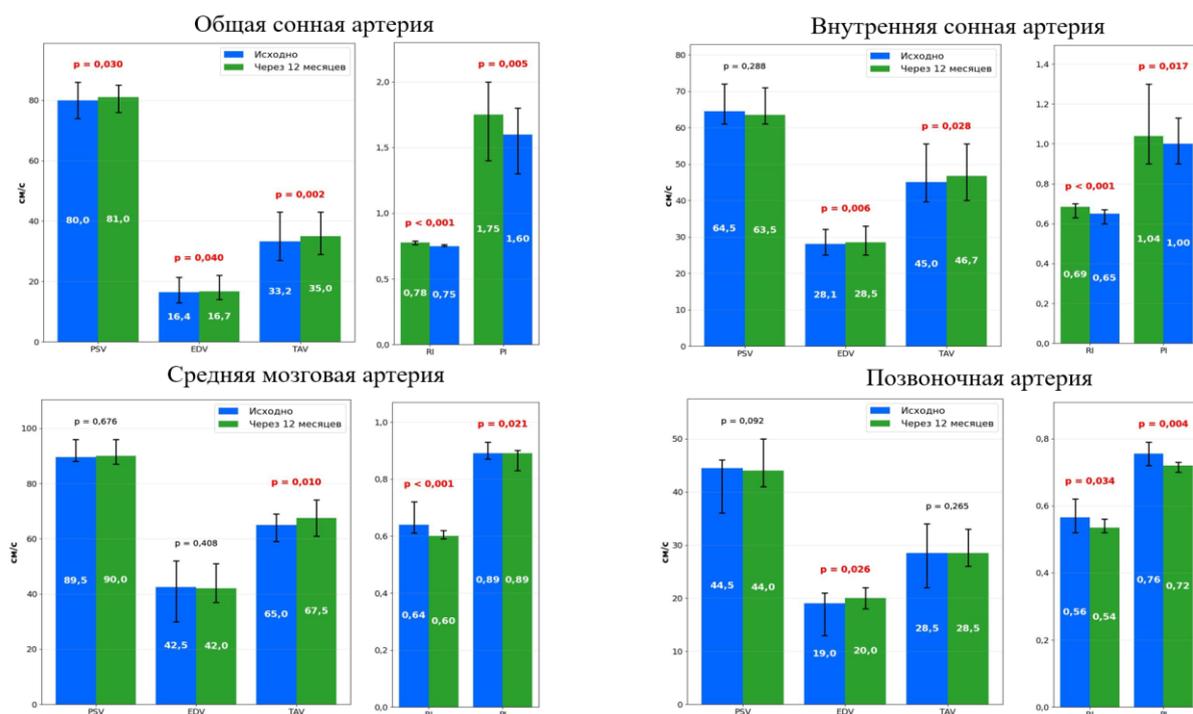


Рисунок 7 – Показатели мозговой гемодинамики у пациентов, принимающих комбинированную терапию (АСК + ривароксабан)

Аналогичные изменения в скоростных показателях и значениях гидродинамического сопротивления регистрировались в бассейне ВСА среди пациентов группы АСК + ривароксабан, что свидетельствует о положительной динамике кровотока в изучаемых бассейнах. Менее выраженный характер изменений при приеме ривароксабана отмечался в бассейне СМА: у пациентов на комбинированной терапии наблюдался рост усредненной скорости кровотока при снижении индексов гидродинамического сопротивления.

В группе монотерапии АСК выявлены следующие изменения (рисунок 8).

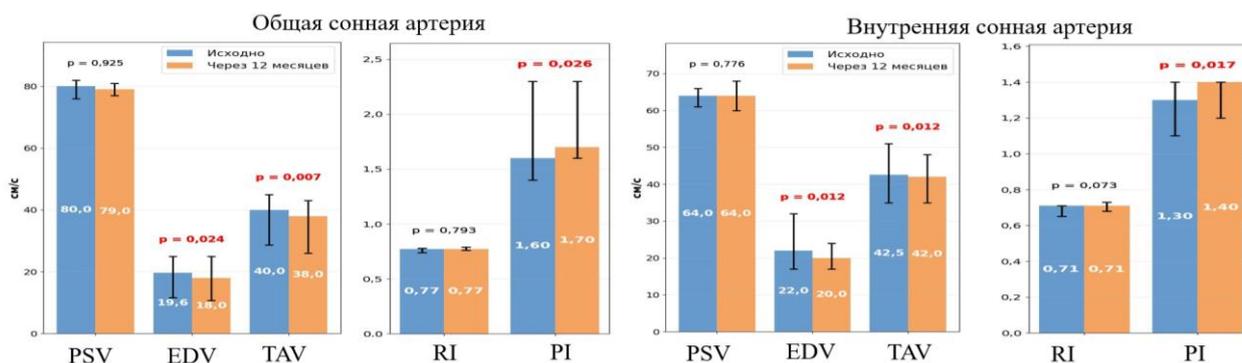


Рисунок 8 – Показатели мозговой гемодинамики у пациентов, находящихся на монотерапии АСК

При оценке линейных скоростей в ОСА на фоне дилатации (7,40 мм против 7,30 мм соответственно, $p=0,026$) наблюдались статистически значимые снижения скоростных показателей: EDV (18,00 см/с против 19,60 см/с соответственно, $p=0,024$) и TAV (38,00 см/с против 40,00 см/с соответственно, $p=0,007$) при нарастании пульсационного индекса (1,70 против 1,60 соответственно, $p=0,026$). Подобные изменения отмечались и в ВСА, где дилатация и снижение скоростных показателей кровотока сопровождалась ростом пульсационного индекса.

В группе стандартной терапии по сравнению с исходными данными не было получено значимых различий по всем скоростным показателям, а также по пульсационным индексам и индексам резистивности в СМА и ПА через 12 месяцев терапии.

Оценка церебральной перфузии через 12 месяцев у пациентов группы вмешательства и стандартной терапии представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Оценка церебральной перфузии через 12 месяцев в группе комбинированной и стандартной терапии, Me (Q1;Q3)

Параметр	Группа комбинированной терапии (n=18)		p	Группа стандартной терапии (n=17)		p
	Исходно	Через 12 месяцев		Исходно	Через 12 месяцев	
ЦПД	40,71 (29,44;65,00)	43,16 (35,86;62,76)	0,420	57,87 (34,90; 69,60)	66,85 (44,15;85,90)	0,327
ГС	1,48 (1,33;1,63)	1,43 (1,25;1,55)	0,012	1,44 (1,34; 1,58)	1,55 (1,44;1,80)	0,163
ВЧД	1,00 (0,82;1,11)	0,85 (0,73;1,00)	<0,001	0,99 (0,82; 1,12)	1,05 (0,96;1,31)	0,122
ИЦК	28,86 (20,54;43,55)	33,68 (25,79;43,02)	0,306	41,27 (23,26; 49,01)	39,03 (29,57;55,10)	0,777

Примечание: ЦПД – церебральное перфузионное давление; ГС – гидродинамическое сопротивление; ВЧД – внутричерепное давление; ИЦК – индекс церебрального кровотока.

Терапия ривароксабаном в группе комбинированной терапии в сравнении с первичными показателями привела к значимому снижению внутричерепного давления ($p < 0,001$) и гидродинамического сопротивления ($p = 0,012$) сосудов мозга, при этом наблюдалось незначительное повышение церебрального перфузионного давления ($p = 0,420$) и индекса церебрального кровотока ($p = 0,306$). У пациентов, получавших только АСК, несмотря на отсутствие значимых различий с исходным уровнем, была зафиксирована некоторая негативная динамика церебральной перфузии, выражающаяся в повышении центрального перфузионного давления, внутричерепного давления и гидродинамического сопротивления при одновременном снижении индекса церебрального кровотока. Изменения венозного кровотока в сравнении с начальными данными на фоне терапии ривароксабаном проявлялись значимым снижением линейных скоростей в вене Розенталя (22,00 см/с против 38,50 см/с соответственно; $p < 0,001$), во внутренней яремной вене (19,00 см/с против 26,00 см/с соответственно; $p < 0,001$) и позвоночной вене (19,50 см/с против 26,00 см/с соответственно; $p < 0,001$). У пациентов, получавших АСК в монотерапии, было зафиксировано значимое повышение линейной скорости кровотока во всех вышеперечисленных венах в сравнении с предшествующими значениями.

В главе 6 изложены результаты, полученные в процессе решения **пятой задачи** исследования. Шкалы КЖ оценивались у всех 219 пациентов при включении в исследование и через 12 месяцев лечения антитромботической терапией с помощью опросника SF-36. Показатели КЖ у пациентов группы 1 и группы 2 на исходном уровне представлены в таблице 8.

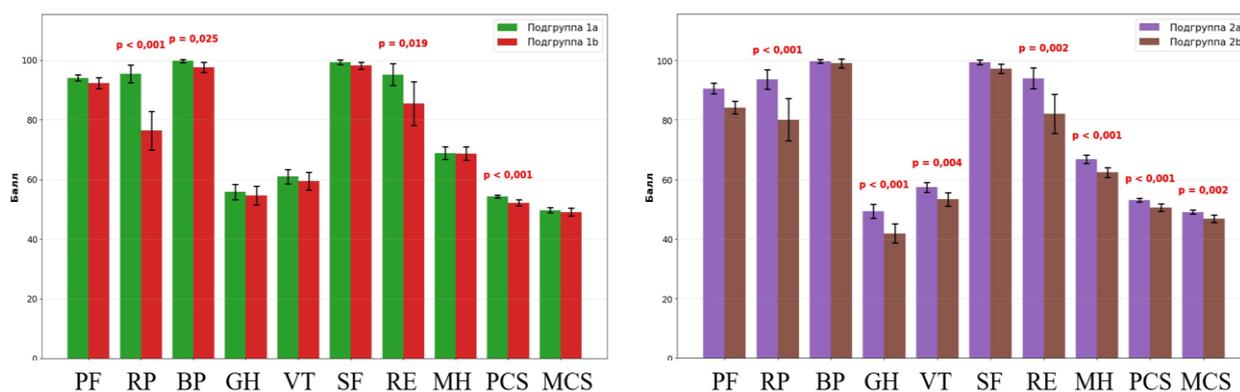
Таблица 8 – Данные сравнительного анализа шкал КЖ у пациентов группы 1 и 2, Me (Q1;Q3)

Шкала	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=109)	p
PF, балл	90,00 (85,00;95,00)	80,00 (75,00;85,00)	<0,001
RP, балл	75,00 (50,00;100,00)	75,00 (50,00;100,00)	0,908
BP, балл	94,80 (74,10;100,00)	98,60 (84,00;100,00)	<0,001
GH, балл	57,00 (50,00;62,00)	55,00 (50,00;62,00)	0,026
VT, балл	56,60 (50,00;65,00)	55,00 (45,00;60,00)	0,003
SF, балл	96,60 (87,50;100,00)	97,20 (87,50;100,00)	0,483
RE, балл	79,40 (66,70;100,00)	78,30 (66,70;100,00)	0,773
MH, балл	68,00 (63,00;72,00)	64,00 (60,00;68,00)	0,002
PCS, балл	52,55 (48,83;55,13)	51,10 (48,10;54,55)	0,194
MCS, балл	49,10 (44,65;51,40)	48,20 (44,05;50,40)	0,254
Примечание: PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP - интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – психическое здоровье, PCS – физический компонент здоровья, MCS – психический компонент здоровья.			

Анализ КЖ выявил, что пациенты группы 2 показали более низкие баллы по всем составляющим шкалам физического компонента здоровья по сравнению с пациентами группы 1, за исключением ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием. Согласно шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, пациенты обеих групп имели одинаковые сниженные баллы, которые указывали на ограничение

повседневной деятельности из-за проблем со здоровьем. Существенные расхождения в показателях шкал психического компонента здоровья наблюдались только для жизненной активности (55,00 баллов против 56,60 баллов соответственно, $p=0,003$) и психического здоровья (64,00 балла против 68,00 баллов соответственно, $p=0,002$), которые были ниже у пациентов группы 2 по сравнению с группой 1. Все остальные шкалы психического компонента здоровья, а также общие компоненты физического и психического здоровья были сопоставимы между группами.

Плейотропные свойства обуславливают потенциал ривароксабана в контексте не только улучшения клинического прогноза, но и повышения КЖ пациентов. Параметры КЖ на фоне лечения ривароксабаном/стандартной терапией в подгруппах 1a и 1b, 2a и 2b отображены на рисунке 9.



Примечание: PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – психическое здоровье, PCS – физический компонент здоровья, MCS – психический компонент здоровья.

Рисунок 9 – Компоненты КЖ на фоне лечения ривароксабаном/стандартной терапией в подгруппах 1a и 1b, 2a и 2b

На основании полученных данных у пациентов подгруппы 1a были обнаружены различия в физических компонентах КЖ после терапии ривароксабаном по физическому компоненту здоровья ($p<0,001$) и таким шкалам как ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($p<0,001$) и интенсивность боли ($p=0,025$) по сравнению с пациентами

подгруппы 1b. Чем выше данные показатели, тем меньше проблемы со здоровьем и болевые ощущения ограничивают повседневную деятельность пациентов.

Также у пациентов подгруппы 1a на терапии АСК + ривароксабан значительно улучшалось ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ($p=0,019$), что свидетельствует о снижении уровня психологического дискомфорта.

У пациентов с перенесенным инсультом полученные результаты продемонстрировали значительное улучшение КЖ практически по всем аспектам в подгруппе вмешательства, что позволяет рассматривать ривароксабан как компонент комплексной терапии, направленной на улучшение КЖ у пациентов с АГ и МФА, особенно после инсульта.

В ходе решения **шестой задачи** у пациентов с АГ и МФА оценивались первичные конечные точки (рисунок 10), которые включали острую сосудистую катастрофу, госпитализацию по любым причинам и по сердечно-сосудистым причинам, и смертельный исход.

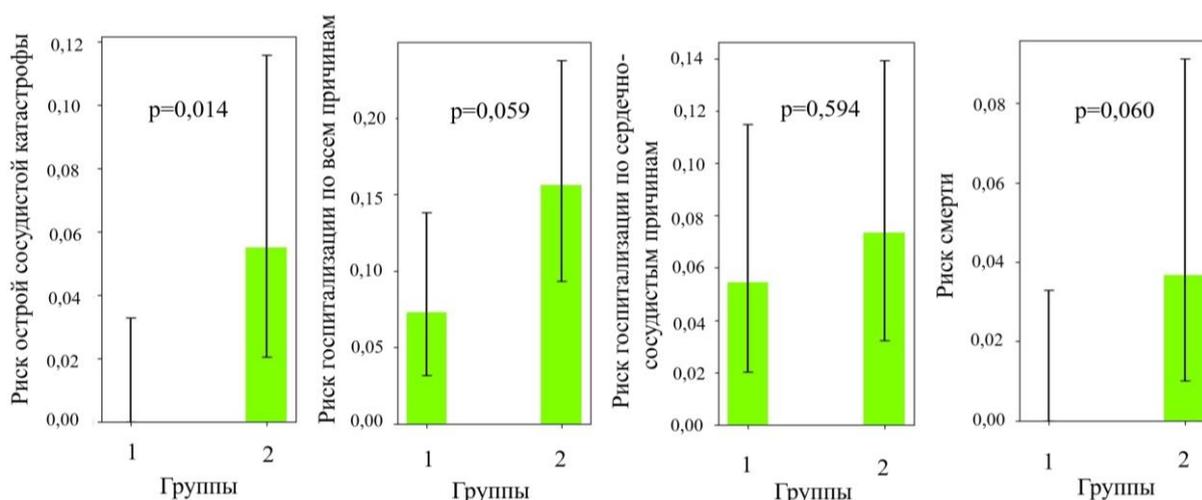


Рисунок 10 – Первичные конечные точки у пациентов с АГ и МФА

Установлено, что пациенты с АГ и МФА и перенесенным инсультом имели значимо более высокий риск развития острой сосудистой катастрофы по сравнению с пациентами без инсульта. При анализе риска госпитализации по всем причинам отмечалась более высокая частота в группе 2, не достигшая

уровня статистической значимости. Риск госпитализации по сердечно-сосудистым причинам наблюдался с сопоставимой частотой в обеих группах. Риск смерти был выше в группе пациентов с инсультом в анамнезе, не достигая значимых различий. Отсутствие разницы по первичным точкам могло быть связано с ограниченным объемом выборки, низкой частотой событий или недостаточной длительностью наблюдения.

Статистическая достоверность различий между группами оценивалась с использованием точного критерия Фишера (таблица 9).

Таблица 9 – Частота первичных конечных точек в исследуемых группах и результаты точного критерия Фишера

Первичная конечная точка	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=109)	p (тест Фишера)
Острая сосудистая катастрофа, n (%)	0 (0,00%)	6 (5,50%)	0,014
Госпитализация по всем причинам, n (%)	8 (7,27%)	17 (15,60%)	0,058
Госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, n (%)	6 (5,45%)	8 (7,34%)	0,594
Смерть, n (%)	0 (0,00%)	4 (3,67%)	0,060

Далее оценивали частоту развития первичных конечных точек в группах 1 и 2 в зависимости от характера антитромботической терапии. На рисунке 11 представлена частота развития первичных конечных точек в подгруппах 1a и 1b, 2a и 2b.

У пациентов с АГ и МФА, получавших комбинированную терапию (подгруппа 1a) и монотерапию АСК (подгруппа 1b), значимых различий по частоте неблагоприятных исходов не выявлено ($p > 0,05$). В подгруппах, перенесших инсульт (2a и 2b) частота неблагоприятных исходов была выше по всем конечным точкам, особенно в отношении госпитализаций по всем причинам ($p < 0,001$). Для остальных конечных точек различия не достигли статистической значимости, однако сохранялась общая направленность к увеличению риска осложнений в подгруппе 2b.

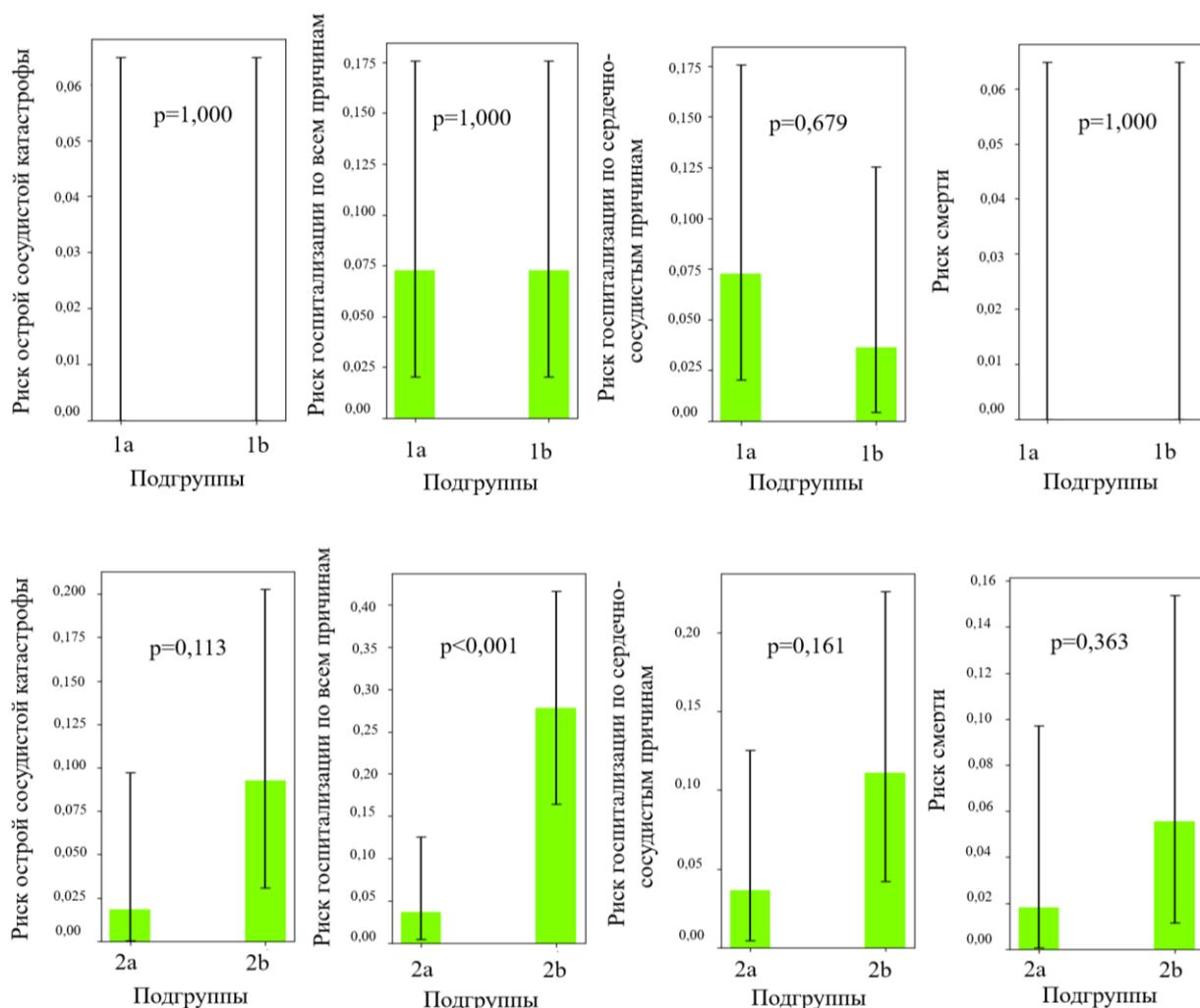


Рисунок 11 – Частота возникновения первичных конечных точек между подгруппами 1a и 1b, 2a и 2b при различных вариантах антитромботической терапии

На рисунке 12 представлены первичные конечные точки у пациентов с АГ и МФА в подгруппах 1a и 2a, принимавших комбинированную терапию (АСК + ривароксабан) и в подгруппах 1b и 2b, принимающих стандартную терапию.

Полученные результаты показали, что при приеме комбинированной терапии (АСК + ривароксабан) частота развития первичных точек у пациентов с АГ и МФА не зависела от наличия инсульта в анамнезе. Это может свидетельствовать о потенциальной эффективности данной схемы лечения в отношении широкого круга пациентов. В то же время при назначении монотерапии АСК, в подгруппе пациентов с инсультом в анамнезе отмечалось увеличение частоты острой сосудистой катастрофы и госпитализаций по всем

причинам по сравнению с подгруппой без инсульта. Указанные различия подчеркивают прогностическое значение цереброваскулярного анамнеза и могут свидетельствовать о недостаточной эффективности монотерапии АСК у пациентов с более высоким сосудистым риском. Для остальных первичных конечных точек статистически значимых различий между подгруппами 1b и 2b выявлено не было, что, вероятно, отражает ограниченные объемы выборки.

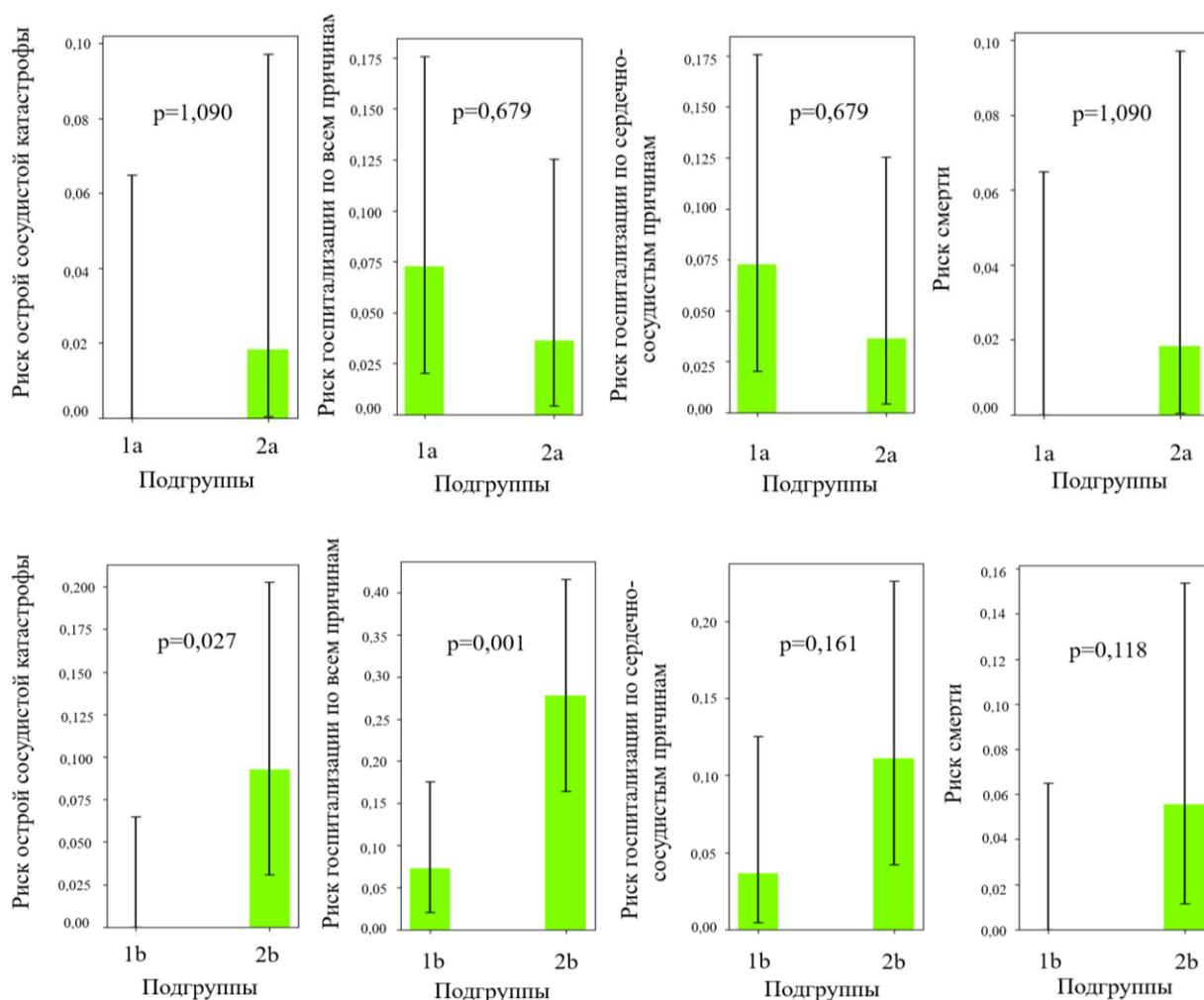


Рисунок 12 – Первичные конечные точки у пациентов с АГ и МФА в подгруппах 1a и 2a, 1b и 2b.

При применении метода машинного обучения с использованием алгоритма случайного леса и перестановочного теста установлено, что на формирование всех анализируемых первичных конечных точек - острой сосудистой катастрофы, госпитализации по всем и сердечно-сосудистым причинам, а также летального исхода оказывает влияние совокупность взаимосвязанных факторов,

включая уровень АД, параметры липидного обмена, маркеры воспаления и показатели гемостаза. Степень вклада данных предикторов в построенные модели характеризовалась стабильной и воспроизводимо высокой значимостью.

Таким образом, у пациентов с АГ в сочетании с МФА выявлен комплекс взаимосвязанных нарушений, которые обуславливают высокий остаточный риск: дисбаланс системы гемостаза, атерогенные изменения липидного профиля, повышенный уровень воспалительных биомаркеров, а также нарушения церебральной гемодинамики и ухудшение КЖ. Проведенный анализ подтверждает недостаточную эффективность первичной и вторичной профилактики в отношении комплексной сосудистой защиты у данной категории пациентов, что определило необходимость поиска новых стратегий. Назначение комбинированной антитромботической терапии, включающей ривароксабан в низкой дозе в сочетании с АСК, способствовало значимой положительной динамике большинства оцениваемых параметров (восстановление церебральной перфузии, нормализация гемостатического и улучшение липидного статуса, снижение системного воспалительного ответа), а также отмечалась положительная динамика субъективных показателей КЖ у пациентов с АГ и МФА. Полученные результаты следует интегрировать в клиническую практику для раннего выявления и своевременного вмешательства у данной категории пациентов для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

На основании полученных результатов были сформулированы выводы исследования.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения коагуляционного гемостаза выявляются с высокой частотой у пациентов с АГ и МФА: в 43,6% у пациентов при АГ II стадии и в 57,8% у пациентов с АГ III стадии и ИИ в анамнезе. Показатели локальных тестов оставались в пределах референсных значений, глобальные параметры гемостаза продемонстрировали выраженное смещение в сторону

гиперкоагуляции, особенно у пациентов с перенесенным инсультом. Применение комбинированной антитромботической терапии (АСК + ривароксабан) способствовало нормализации параметров коагуляционного гемостаза у пациентов обеих групп.

2. Пациенты с АГ и МФА в реальной клинической практике не достигают целевых уровней ХС ЛНП: у пациентов группы 1 уровень ХС ЛНП составил 3,49 (2,58;4,30) ммоль/л, группы 2 - 2,60 (1,41;3,47) ммоль/л. Назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сутки связано со снижением ОХС ($p<0,001$) и ХС ЛНП ($p<0,001$) в обеих группах, что свидетельствует о положительном плеiotропном эффекте препарата при комбинированной терапии.
3. Повышенный уровень Лп(а) >50 мг/дл у пациентов с АГ и МФА сочетается со значимым смещением параметров гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Применение двойной антитромботической терапии не оказывало выраженного воздействия на липидные параметры и на нарушения системы гемостаза у этой категории больных.
4. При АГ и МФА выявляются признаки хронического системного воспаления, что подтверждается значимым повышением уровней вчСРБ и ИЛ-6. Включение ривароксабана в состав комбинированной антитромботической терапии сопровождалось снижением уровней маркеров воспаления в обеих группах по сравнению с монотерапией АСК: в группе 1 снижение вчСРБ ($p<0,001$), в группе 2 - ИЛ-6 ($p<0,001$).
5. У пациентов с АГ и МФА отмечается нарушение артерио-венозной регуляции на экстра- и интракраниальном уровне, приводящей к повышению внутричерепного давления и нарушению перфузии, в большей степени выраженное на фоне перенесенного инсульта. Применение низких доз ривароксабана у пациентов с данной патологией способствовало снижению проявлений дисрегуляции мозгового кровообращения, в том числе после перенесенного инсульта.

6. Анализ КЖ установил значимое снижение показателей у пациентов с АГ и МФА по всем разделам опросника SF-36, при этом наиболее низкие суммарные баллы отмечались как по физическим, так и психическим параметрам у пациентов с перенесенным инсультом. На фоне лечения ривароксабаном отмечено улучшение КЖ практически по всем аспектам (физические и психические) в группе 2, в то время как в группе 1 в большей степени улучшились физические шкалы (RP и PCS).
7. Первичные конечные точки (острая сосудистая катастрофа, госпитализация по всем причинам, госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, смерть) чаще регистрировались у пациентов с перенесенным инсультом. Комбинированная терапия (АСК + ривароксабан) нивелировала влияние инсульта в анамнезе на частоту развития первичных конечных точек у пациентов с АГ и МФА. В то же время при использовании монотерапии АСК риск данных событий оказался значимо выше у пациентов с перенесенным ИИ по сравнению с пациентами без инсульта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов в возрасте 40-70 лет с АГ и МФА, особенно с инсультом в анамнезе, рекомендуется проведение углубленной оценки коагуляционного звена гемостаза с использованием глобальных тестов как инструмента выявления дополнительного остаточного тромбогенного риска.
2. Всем пациентам с АГ и МФА высокого и очень высокого риска в стандартный комплекс исследований при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется однократно включать оценку Лп(а) как маркера возможных нарушений со стороны липидного спектра и системы гемостаза.

3. Определение уровней вчСРБ и ИЛ-6 у пациентов с АГ и МФА рекомендуется для выявления группы повышенного остаточного риска и оптимизации терапии.
4. Рекомендуется включать оценку параметров мозгового кровотока в диагностический алгоритм ведения пациентов с АГ и МФА для своевременного выявления нарушений церебральной гемодинамики, проведения лечебных мероприятий и мониторинга их эффективности в динамике с целью профилактики ишемических осложнений.
5. Оценка КЖ должна быть включена в комплексное обследование пациентов с АГ и МФА. Использование валидированных опросников позволяет оценить восприятие здоровья самим пациентом, что напрямую влияет на приверженность лечению и клинические исходы.
6. Пациентам 40 – 70 лет с АГ и МФА целесообразно использовать назначение двойной антитромботической терапии (АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки) для снижения остаточного риска. Терапия должна учитывать индивидуальные особенности пациента и оценку соотношения польза – риск.
7. У пациентов с АГ и МФА, перенесших инсульт, первичные конечные точки регистрировались чаще. Это обосновывает целесообразность более интенсивного подхода к вторичной профилактике, включая применение комбинированной антитромботической терапии при отсутствии противопоказаний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АСК – ацетилсалициловая кислота

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ВСА - внутренняя сонная артерия

ИИ – ишемический инсульт

ИЛ-6 – интерлейкин – 6

КЖ - качество жизни

Лп(а) – липопротеин (а)

МФА – мультифокальный атеросклероз

СМА – средняя мозговая артерия

ОСА - общая сонная артерия

ОХС – общий холестерин

ПА – позвоночная артерия

ТД - тромбодинамика

ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС неЛВП - холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности

CS – размер фибринового сгустка

D – плотность сгустка

EDV - конечная диастолическая скорость

PI - пульсационный индекс

PSV - пиковая систолическая скорость

RI - индекс резистентности

TAV - усредненная по времени средняя скорость кровотока

Tlag – время задержки роста сгустка

V – скорость роста сгустка

Vi – начальная скорость роста сгустка

Vst – стационарная скорость роста сгустка

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Смоленская, О. Г. Новая фиксированная комбинация иАПФ и антагониста кальция в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа / О. Г. Смоленская, С. С. Веденская // **Сердце : журнал для практикующих врачей.** – 2012. – Т. 11, № 6(68). – С. 337-341.

2. Когнитивные нарушения у пациентов, страдающих артериальной гипертензией / Е. Д. Галеева, А. С. Козлова, Е. И. Почкарева, Е. Л. Урядова, **С. С. Веденская** // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы II Международной (72 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов, II Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование», Екатеринбург, 12–14 апреля 2017 года. Том 1. – Екатеринбург : Уральский государственный медицинский университет, 2017. – С. 233-237.

3. Биоимпендансный анализ показателей компонентов состава тела среди пациентов с гипертонической болезнью и пациентов с гипертонической болезнью и инсультом / Е. А. Васильева, Д. А. Ермакова, С. А. Касьянов, В. Э. Казарина, **С. С. Веденская**, О. Г. Смоленская // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических ВУЗов России «За качественное образование», посвященные 100-летию со дня рождения ректора Свердловского государственного медицинского института, профессора Василия Николаевича Климова, Екатеринбург, 10–12 апреля 2019 года. Том 1. – Екатеринбург : ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2019. – С. 309-313.

4. Грачев, В. Г. Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением. Часть 1: стратификация риска и диагностика / В. Г. Грачев, **С. С. Веденская**, О. Г. Смоленская. – DOI 10.20996/1819-6446-2021-02-10 // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 83-91. (Система цитирования Scopus, WoS).

5. Грачев, В. Г. Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением. Часть 2: возможности лечения / В. Г. Грачев, **С. С. Веденская**, О. Г. Смоленская. – DOI 10.20996/1819-6446-2021-03-02 // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 239-248. (Система цитирования Scopus, WoS).

6. Грачев, В. Г. Особенности антитромботической терапии у пациентов с мультифокальным поражением артерий / В. Г. Грачев, С. С. Веденская, О. Г. Смоленская. – DOI 10.18087/cardio.2021.3.n1498 // **Кардиология.** – 2021. – Т. 61, № 3. – С. 87-95. (Система цитирования Scopus, WoS).

7. **Vedenskaya S.** Changes in hemostasis parameters in smoking patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis / S. Vedenskaya, O. Smolenskaya, V. Grachev, E. Klyachina // **6th Summit Tobacco Harm Reduction: abstract book, 25-26 September 2023.** – Athens, 2023. – P. 78.

8. Грачев, В. Г. Лечение артериальной гипертонии у пациентов пожилого возраста: проблемы и возможности / В. Г. Грачев, С. С. Веденская, О. Г. Смоленская. – DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-5-44-49 // **Эффективная фармакотерапия.** – 2023. – Т. 19, № 5. – С. 44-49.

9. Прокоагулянтная готовность у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / С. С. Веденская, О. Г. Смоленская, В. Г. Грачев [и др.]. – DOI 10.52420/umj.23.3.36 // **Уральский медицинский журнал.** – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 36-45.

10. Показатели гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией, мультифокальным атеросклерозом и факторами риска / С. С. Веденская, О. Г. Смоленская, В. Г. Грачев [и др.]. – DOI 10.17650/1818-8338-2024-18-1-K707 // **Клиницист.** – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 49-58.

11. Взаимосвязь показателей липидного спектра, системы гемостаза и маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / С. С. Веденская, Е. М. Вишнева, А. А. Курындина [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-6169 // **Российский кардиологический журнал.** – 2024. – Т. 29, № S12. – С. 7-13. (Система цитирования Scopus).

12. **Веденская, С. С.** Повышение липопротеина (а) как дополнительный фактор недостижения целевых уровней артериального давления и оптимальных значений показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / С. С. Веденская,

О. Г. Смоленская. – DOI 10.20996/1819-6446-2024-3081 // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2024. – Т. 20, № 4. – С. 426-432. (Система цитирования Scopus, WoS).

13. Нарушения коагуляционного гемостаза и повышенный уровень липопротеина (а) у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / С. С. Веденская, О. Г. Смоленская, Е. К. Бельтюков [и др.]. – DOI 10.21518/ms2024-405 // **Медицинский совет.** – 2024. – Т. 18, № 16. – С. 46-52. (Система цитирования Scopus).

14. **Веденская, С. С.** Взаимосвязь клинических параметров (артериальное давление, липиды, гемостаз) с показателями качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / С. С. Веденская, Е. И. Тарасова, О. Г. Смоленская. – DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-51-20-25 // **Эффективная фармакотерапия.** – 2024. – Т. 20, № 51. – С. 20-25.

15. Влияние антитромбоцитарной терапии на параметры гемостаза и качество жизни пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / С. С. Веденская, О. Г. Смоленская, В. Г. Грачев, Е. С. Клячина // **Российский кардиологический журнал.** – 2024. – Т. 29, № S8. – С. 50-51. (Система цитирования Scopus).

16. **Веденская, С. С.** Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / С. С. Веденская, О. Г. Смоленская, С. А. Бабаев // **Терапия.** – 2024. – Т. 10, № S3(75). – С. 37.

17. Применение комбинированной антитромботической терапии у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / С. С. Веденская, Е. С. Ворошилина, Е. Д. Праздничкова, О. Г. Смоленская. – DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-8-24-31 // **Эффективная фармакотерапия.** – 2025. – Т. 21, № 8. – С. 24-31.

18. Показатели липидного спектра и системы гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом, перенесших

ишемический инсульт / **С. С. Веденская**, О. Г. Смоленская, В. Г. Грачев, Е. С. Клячина. – DOI 10.34687/2219-8202.JAD.2025.01.0003 // **Атеросклероз и дислипидемии.** – 2025. – Т. 1, № 58. – С. 24–32.

19. **Веденская, С. С.** Липопротеин(а) как фактор тяжести сосудистых катастроф у пациентов, перенесших ишемический инсульт, с артериальной гипертензией 3 стадии и мультифокальным атеросклерозом / С. С. Веденская, О. Г. Смоленская. – DOI 10.15829/1560-4071-2025-6279 // **Российский кардиологический журнал.** – 2025. – Т. 30, № 2. – С. 18-24. (Система цитирования Scopus).

20. Подходы к первичной и вторичной профилактике церебральных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / **С. С. Веденская**, Е. К. Бельтюков, В. В. Наумова [и др.]. – DOI 10.21518/ms2025-089 // **Медицинский совет.** – 2025. – Т. 19, № 6. – С. 124-132. (Система цитирования Scopus).

21. **Веденская, С. С.** Оценка качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом на фоне лечения низкими дозами ривароксабана / С. С. Веденская, Г. Л. Буров, О. Г. Смоленская. – DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-4-8 // **Вятский медицинский вестник.** – 2025. – № 1(85). – С. 4-8.

22. **Веденская, С. С.** Оптимизация лечения больных артериальной гипертензией с перенесенным ишемическим инсультом в анамнезе / С. С. Веденская, О. Г. Смоленская // **Российский кардиологический журнал.** – 2025. – Т. 30, № 58. – С. 53-54. (Система цитирования Scopus).

23. Влияние комбинированной анти тромботической терапии на параметры церебральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / **С. С. Веденская**, И. Ф. Гришина, Н. Б. Полетаева [и др.] // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2025. – Т. 25, № 2. – С. 6-13.

24. Патент № 2846874 С2 Российская Федерация, МПК А61К 31/5377, А61К 31/616, А61Р 9/10. Способ лечения цереброваскулярных осложнений у

пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальными атеросклеротическими поражениями: заявл. 26.02.2024: опубл. 17.09.2025 / **С. С. Веденская**, О. Г. Смоленская, В. Г. Грачев, Е. С. Клячина; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 12 с. :ил.