

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*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  
Диссертация  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Смоленская Ольга Георгиевна

Екатеринбург – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	18
1.1. Артериальная гипертензия и мультифокальный атеросклероз: современное состояние проблемы .....	18
1.2. Нарушения гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	21
1.3. Особенности показателей липидного спектра и маркеров воспаления при артериальной гипертензии и мультифокальном атеросклерозе.....	28
1.4. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом .....	32
1.5. Качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	39
2.1 Дизайн исследования.....	39
2.2 Пациенты, критерии включения/невключения.....	42
2.3 Методы исследования .....	44
2.3.1 Методы клинического исследования.....	44
2.3.2 Лабораторные методы исследования.....	47
2.3.2.1 Биохимическое исследование.....	47
2.3.2.2 Методы исследования коагуляционного гемостаза .....	50
2.3.3 Инструментальные методы исследования .....	54
2.3.3.1 Диагностика мультифокального атеросклероза .....	54
2.3.3.2 Исследование церебральной гемодинамики.....	55
2.4 Оценка качества жизни .....	56
2.5 Применяемые лекарственные препараты.....	58

2.6 Исследование эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	59
2.7 Методы статистического анализа .....	60
<b>Глава 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ.....</b>	<b>63</b>
3.1 Коагуляционное звено гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	63
3.1.1 Результаты исходной оценки гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом .....	64
3.1.2 Результаты сравнительной оценки параметров гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом в зависимости от наличия инсульта в анамнезе .....	65
3.1.3 Применение комбинированной антитромботической терапии у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	67
3.2 Обсуждение .....	75
3.3 Клинические случаи .....	79
<b>Глава 4. ВЛИЯНИЕ РИВАРОКСАБАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ .....</b>	<b>87</b>
4.1 Показатели липидного спектра и маркеры воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом .....	87
4.1.1 Исходная оценка показателей липидного спектра и маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом .....	87

4.1.2 Результаты сравнения липидных параметров и воспалительных маркеров у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом в зависимости от наличия инсульта в анамнезе .....	88
4.1.3 Влияние низких доз ривароксабана на липидные и воспалительные показатели у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	90
4.2 Повышение липопротеина(а) как дополнительный фактор недостижения оптимальных значений показателей липидного спектра и параметров коагуляционного гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	92
4.2.1 Влияние повышенного уровня липопротеина(а) на достижение оптимальных значений показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом .....	92
4.2.2 Влияние низких доз ривароксабана на показатели липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом в зависимости от уровня липопротеина(а) .....	93
4.2.3 Нарушения коагуляционного звена гемостаза и повышенный уровень липопротеина(а) у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	95
4.2.4 Влияние низких доз ривароксабана на показатели коагуляционного гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом в зависимости от уровня липопротеина(а) .....	97
4.2.5 Влияние повышенного липопротеина(а) на тяжесть неврологических проявлений у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом, перенесших ишемический инсульт.....	100

4.3 Корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	101
4.4 Обсуждение .....	103
<b>Глава 5. ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ РИВАРОКСАБАНА НА ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ .....</b>	<b>110</b>
5.1 Особенности мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом .....	110
5.1.1 Влияние комбинированной антитромботической терапии на церебральную гемодинамику у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	120
5.1.2 Корреляционный анализ .....	129
5.2 Обсуждение .....	130
<b>Глава 6. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ .....</b>	<b>135</b>
6.1 Оценка качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	135
6.1.1 Данные первичной оценки параметров качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом.....	135
6.1.2 Качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом в зависимости от наличия/отсутствия инсульта .....	137
6.2 Влияние ривароксабана на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом .....	138
6.3 Корреляционный анализ .....	141
6.4 Обсуждение .....	142

6.5 Клинический случай.....	145
Глава 7. ПЕРВИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ.....	153
7.1 Сравнение рисков неблагоприятных исходов в каждой из изучаемых групп .....	153
7.2 Прогнозирование вероятности развития первичных конечных точек .....	160
7.3 Оценка предикторов риска, влияющих на развитие первичных конечных точек.....	165
7.4 Обсуждение .....	170
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	171
ВЫВОДЫ .....	182
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	184
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	186
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	187
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	189

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

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 [5, 105, 188, 241]. 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 [133, 138, 185, 202].

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. Роль тромбоцитов в образовании артериальных тромбов хорошо и давно известна [43], но активное использование антиагрегантов в виде моно-, двойной и тройной терапии не решает полностью проблему профилактики и лечения таких осложнений, как ишемический инсульт (ИИ) [153, 221]. Кроме того, накапливаются данные, свидетельствующие о том, что нарушения структуры фибрина и снижение эндогенной фибринолитической активности играют существенную роль в патогенезе ишемических атеротромботических осложнений [204]. 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 [26, 72]. 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 [70, 76]. Несмотря на потенциальную диагностическую ценность, глобальные тесты оценки гемостаза до настоящего времени не применялись для комплексной оценки патологии 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 [171, 238], 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 повышенные концентрации медиаторов воспаления, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6) и высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) [136, 197, 263]. 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 ( rivaroxaban), нацеленные на фактор Xa коагуляционного каскада, широко используются в клинической практике для профилактики и лечения венозных тромботических событий [49]. В то же время результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об эффективности ривароксабана и при артериальных тромбозах [272, 275]. Имеются данные, что фактор Xa оказывает

негемостатические клеточные эффекты, влияя на такие патологические процессы, как атеросклероз, воспаление и фиброз [109, 243, 277].

Ввиду этого, низкие дозы ривароксабана, обладающего различным плейотропным действием [258, 259], 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 [40, 188, 191]. 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 [86, 89, 147, 198]. 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 выраженным стенозами магистральных артерий ( $\geq 50\%$ ) [274, 275], при этом отсутствует доказательная база по применению данной медикаментозной терапии и её безопасности при незначительной степени стенозов, 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.

**Объект исследования:** пациенты с АГ и МФА со стенозами менее 50%.

**Предмет 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).

**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 ее 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).

### **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 прогнозировать сердечно-сосудистый риск атеротромботических осложнений и оптимизировать терапевтические подходы их профилактики. На основании ранее проведенных исследований следует ожидать, что применение комбинированной терапии (АСК 100 мг + ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки) 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 ривароксабана 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».

## 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 (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.

### **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.

6. 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.

### **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 КардиоБолид 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).

### **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 «Способ лечения цереброваскулярных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальными атеросклеротическими поражениями» № 2846874 от 17.09.2025 (в соавт. Смоленская О.Г., Грачев В.Г., Клячина Е.С.).

### **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-анамнестических 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.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности:  
3.1.20. – Кардиология, конкретно пунктам 5 и 6.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 232 страницах печатного текста, содержит 39 таблиц и 34 рисунка. Диссертационная работа включает следующие разделы: список сокращений, введение, обзор литературы, главу, описывающую материалы и методы исследования, главы с описанием результатов исследований, их обсуждение, заключение, выводы, список литературы. В списке литературы указано 312 источников, из них 76 отечественных и 236 зарубежных авторов.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Артериальная гипертензия и мультифокальный атеросклероз: современное состояние проблемы

АГ в настоящее время остается наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы. У подавляющего большинства пациентов артериальное давление (АД) сохраняется на умеренном повышенном уровне, однако вследствие роста общей численности лиц с АГ именно в этой категории отмечается высокая частота поражения органов-мишеней, развития ИИ и других атеротромботических осложнений. При повышении систолического АД (САД) на каждые 20 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. риск смерти от инсульта увеличивается в два раза [105]. Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений необходим контроль АД на целевом уровне. У отдельных больных, преимущественно старшей возрастной группы, с признаками «хрупкости», выраженного атеросклеротического поражения коронарных, каротидных, периферических артерий целесообразно рассматривать возможность начала лечения с монотерапии [27]. Комбинированная антигипертензивная терапия, включающая несколько препаратов в одной таблетке, способствует более эффективному контролю АД и повышению приверженности лечению [50, 200]. Однако, несмотря на широкую доступность антигипертензивных препаратов, позволяющих эффективно контролировать уровень АД, в Российской Федерации целевых значений удается достичь только у 11,3% женщин и 7,6% мужчин [40]. Согласно данным исследования ЭССЕ-РФ 3 целевой уровень АД зафиксирован только у 27,9% пациентов в возрасте 35-74 лет, при этом среди женщин этот показатель составил 34,9%, а среди мужчин – 19,9% [3]. При АГ происходит нарушение ламинарного тока крови, вследствие чего снижается синтез оксида азота и развивается эндотелиальная дисфункция [36, 174]. Повышенное АД, помимо прямого повреждающего действия на эндотелий, способствует увеличению его

проницаемости, создавая патофизиологические условия, предрасполагающие к развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса [194].

Атеросклероз, наряду с АГ, относится к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний и остается основной причиной смертности от сердечно-сосудистых осложнений в мире. Атеросклеротическое поражение долгое время может протекать бессимптомно, тем не менее, именно оно является одной из ключевых причин развития инфаркта миокарда и инсульта, особенно у лиц трудоспособного возраста [5]. МФА, определяемый как поражение двух и более артериальных бассейнов, вносит еще больший вклад в возникновение и развитие атеротромботических осложнений [241]. Согласно данным исследования PESA, признаки субклинического атеросклеротического поражения были выявлены у 63% лиц среднего возраста, при этом у 41% обследованных уже имелось поражение артерий в двух и более сосудистых бассейнах даже при отсутствии клинических проявлений [252]. Негативное влияние МФА на прогноз частично связано с высокой распространенностью и выраженностью факторов риска, однако этот феномен также обладает самостоятельной прогностической значимостью [29]. Так, при однососудистом поражении частота неблагоприятных событий составляла 12,6%, тогда как при трехсосудистом поражении - возрастала до 26,3% [232]. Наличие МФА ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с изолированным анамнезом инфаркта миокарда или ИИ [191]. Согласно данным международного регистра REACH, МФА выявляется у 19,5% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [199]. Схожие результаты были получены в исследовании CAPRIE, где распространенность МФА составила 18,4% [81]. По данным исследований, клинические проявления заболевания периферических артерий (ЗПА) выявляются приблизительно у 14% пациентов с АГ [89], тогда как среди пациентов с ЗПА распространенность АГ достигает 81% [87]. Повышение САД на 10 мм рт. ст. приводило к повышению риска мультифокального поражения в

1,31 раза, а увеличение ДАД – в 1,66 раз [147], в то же время распространенность ЗПА была ниже у пациентов, достигших целевого уровня АД [184]. Наличие атеросклеротического поражения одного сосудистого бассейна у пациентов с АГ встречается реже, чем сочетанное поражение нескольких бассейнов [147].

ИИ является одной из основных причин инвалидности и смертности в Российской Федерации и частым осложнением как АГ [202], так и МФА [45]. У пациентов с МФА и необструктивной ишемической болезнью сердца (ИБС) увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений было обусловлено в первую очередь инсультом [215]. При этом частота инсультов у пациентов с МФА не зависела от степени обструкции коронарных артерий [58]. Атеротромботический ИИ может быть спровоцирован не только гемодинамически значимыми стенозами, но и нестенозирующими атеросклеротическими бляшками (АСБ), причем степень стеноза сонной артерии может быть менее 50 % [312]. Большинство проведенных исследований сосредоточено на выраженных стенозах, тогда как сведения о малых стенозах крайне ограничены и требуют дальнейшего изучения. Согласно данным метаанализа, объединившего результаты 45 исследований, АСБ со степенью стеноза сонной артерии <50% выявлялись более чем у половины пациентов, перенесших острый ИИ [251]. С другой стороны, частота ИИ у пациентов со стенозом сонных артерий менее 50% варьировала от 1,4% до 6,7% [115, 249, 256], что обуславливает необходимость ранней доклинической диагностики для профилактики осложнений. Повторные мозговые инсульты занимают существенное место в общей структуре цереброваскулярной патологии, достигая 25,5% всех случаев [2]. По данным наблюдений, риск рецидива инсульта составляет около 11% в первый год после первичного события и увеличивается до 26% в течение последующих пяти лет [271].

Для улучшения прогноза пациентам с АГ и МФА назначается антигипертензивная, гиполипидемическая и антиагрегантная терапия, что обеспечивает более выраженное снижение частоты развития сердечно-

сосудистых осложнений, однако не позволяет достичь того уровня риска, который наблюдается у пациентов с меньшей распространенностью атеросклеротического поражения [28]. Таким образом, несмотря на проводимое лечение, коррекция факторов риска у этой категории пациентов остается неудовлетворительной [233]. Кроме того, даже при контроле факторов риска наблюдается повышенный риск инсульта. Крупный когортный анализ UK Biobank показал, что у пациентов с АГ и оптимальными значениями пяти и более модифицируемых факторов риск инсульта оставался на 25,1% выше, чем в популяции без гипертензии [202]. Аналогично, в рамках реальной клинической практики у пациентов с ИИ, стабильной ИБС или ЗПА, несмотря на прием антитромбоцитарной терапии, уровень остаточного атеротромботического риска остается высоким: частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий превышает 2,5 раза по сравнению с другими группами пациентов, при этом у пациентов с ИИ частота основных кардиоваскулярных осложнений выше, чем у пациентов с ИБС или ЗПА [264]. Это говорит о том, что на прогноз в отношении развития как первого, так и повторного инсульта могут оказывать влияние и другие, выходящие за рамки традиционных, факторы риска. Это подчеркивает необходимость более глубокого изучения механизмов остаточного сердечно-сосудистого риска и поиска дополнительных предикторов сосудистых осложнений для оптимизации первичной и вторичной профилактики у пациентов с АГ и МФА.

## **1.2. Нарушения гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

При АГ достаточно быстро развивается эндотелиальная дисфункция из-за повышения пристеночного напряжения сдвига, вызванного нарушением ламинарного тока крови [174]. Сужение просвета артерии из-за АСБ может также привести к турбулентному кровотоку и эндотелиальной дисфункции даже при небольшой степени стеноза [137]. Нарушение функции эндотелия приводит

к вазоконстрикции, пролиферации клеток, адгезии и активации тромбоцитов, а также развитию провоспалительного и протромботического состояния [18]. Фактор Виллебранда играет ключевую роль в инициации первичного гемостаза, обеспечивая адгезию тромбоцитов к поврежденному эндотелию через взаимодействие с коллагеном и гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов [101]. Активация тромбоцитов является начальным этапом гемостатических и тромботических процессов у пациентов с АГ и МФА. Предполагаемые механизмы, способствующие активации тромбоцитов при АГ, помимо эндотелиальной дисфункции, включают также активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой систем, снижение синтеза оксида азота и дегрануляцию тромбоцитов [240]. Повышенный уровень ангиотензина II стимулирует продукцию Е-селектина и ингибитора активатора плазминогена-1, способствуя протромботическому состоянию и разрыву АСБ [304].

При атеросклерозе аполипопротеин В-100, входящий в состав липопротеинов низкой и очень низкой плотности, взаимодействует с рецепторами ХС ЛНП на мемbrane тромбоцитов, что сопровождается повышенным накоплением холестерина, фосфолипидов, жирных кислот в их структуре и приводит к активации и усилиению агрегационной способности тромбоцитов [296]. Дислипидемия также способствует активации тромбоцитов посредством накопления окисленных холиноглицерофосфолипидов, выступающих высокоаффинными лигандами для проатерогенных скэвенджер-рецепторов CD36 (рецепторов тромбоспондина) [206]. CD36 захватывают модифицированные ХС ЛНП и индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, что в свою очередь приводит к развитию воспаления и прогрессированию атеросклеротического поражения [37]. В условиях полной активации тромбоциты претерпевают необратимую морфологическую трансформацию с дискоидной формы в сферическую, что сопровождается их агрегацией как между собой, так и с другими клеточными элементами крови [230].

Тромбоциты обладают выраженной адгезивной способностью к различным поверхностям, в частности к коллагену субэндотелиального матрикса, что приводит к формированию так называемых «белых тромбов», образование которых характерно для артерий с высокими скоростями сдвига [17].

Исходя из представлений о ведущей роли тромбоцитов в артериальном тромбообразовании, в течение длительного времени антиагрегантная терапия низкими дозами АСК рассматривалась как ключевое направление в профилактике и лечении тромботических сердечно-сосудистых осложнений. Однако, несмотря на доказанную эффективность, изолированное ингибирирование тромбоцитарного звена у ряда пациентов АСК или ингибитором P2Y12 (или их комбинацией) не решает все вопросы профилактики сердечно-сосудистых осложнений [247]. Так, применение монотерапии АСК снижало относительный риск повторных ишемических событий только на 20% у пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием [153]. Одной из причин такой низкой эффективности монотерапии АСК у пациентов с ЗПА является высокая реактивность тромбоцитов [146]. При АГ тромбоциты характеризуются повышенной функциональной активностью и сниженной чувствительностью к антиагрегантной терапии по сравнению с тромбоцитами здоровых лиц [190]. В настоящее время изучению антиагрегантов для снижения риска сердечно-сосудистых катастроф посвящено много исследований, большинство из них относится к пациентам с коронарным атеросклерозом. [68, 234, 90]. В условиях реальной клинической практики подавляющая часть больных с ЗПА получает антитромбоцитарные препараты, среди которых лидирующую позицию занимает АСК [8]. Вопрос применения АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний остается предметом активного обсуждения. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [78], рутинное назначение АСК пациентам без клинических проявлений атеросклероза не рекомендуется вследствие ограниченной эффективности в

снижении сердечно-сосудистого риска и увеличения вероятности геморрагических осложнений, но возможно рассматривать назначение только у пациентов с очень высоким риском при условии низкого риска кровотечений. В то же время Американская коллегия кардиологов – American College of Cardiology (ACC) / Американская ассоциация сердца – American Heart Association (AHA) допускают использование АСК у отдельных пациентов в возрасте 40-70 лет с высоким риском атеросклеротических событий и низким риском кровотечений, подчеркивая необходимость персонализированного клинического решения [77]. Однако, единые рекомендации по безопасности, эффективности и продолжительности применения антитромбоцитарной терапии у пациентов с ЗПА, куда относятся все случаи поражения артериального русла кроме коронарных сосудов, до сих пор не разработаны. Монотерапия АСК для снижения сердечно-сосудистых осложнений рекомендована пациентам с ЗПА и симптомным атеросклеротическим заболеванием [79]. Применение комбинированной антиагрегантной терапии (АСК и ингибитор P2Y12) в рамках крупных рандомизированных исследований позволило снизить частоту сердечно-сосудистых событий, но при этом сохранялся не только значимый остаточный ишемический риск, но возрастал риск геморрагических осложнений [94, 219, 245]. Рецидивирующие тромботические события возникают примерно у 1 из 10 пациентов с ЗПА в течение первого года после острого коронарного синдрома, несмотря на лечение наиболее мощными ингибиторами P2Y12 [127]. Одной из причин высокого риска осложнений также может стать резистентность к клопидогрелю, что влияет на эффективность лечения [284]. Кроме того, роль тромбоцитарного звена гемостаза в развитии острых ишемических событий в периферических артериальных бассейнах остается предметом научных дискуссий в отличие от коронарного русла [127].

В последние годы появляется все больше данных о том, что ключевым звеном патогенеза тромбообразования у пациентов с АГ и МФА может быть нарушение коагуляционного звена гемостаза. При повреждении эндотелия

одновременно с активацией и агрегацией тромбоцитов усиливается экспрессия тканевого фактора (ТФ), запускающего внешний путь коагуляции через активацию фактора VII и образование фактора Xa [83]. Последующая активация тромбина приводит к полимеризации фибрина и формированию сгустка [93]. Тромбин, как ключевой фактор тромбообразования, является не только важным медиатором коагуляционного каскада, но и индуцирует тромбинзависимую активацию и агрегацию тромбоцитов, воздействуя на активируемые протеазой рецепторы 1 (Proteinase activated receptor-1, PAR-1) и 4 (PAR-4) [97]. Стимуляция PAR-1 и PAR-4 инициирует несколько сигнальных путей, которые приводят к изменению формы тромбоцитов, высвобождению содержимого гранул [73]. Активированные тромбином тромбоциты высвобождают медиаторы, вовлеченные в регуляцию гемостаза: аденоzinтрифосфат, серотонин, фибриноген, фактор Виллебранда, которые способствуют усилению тромботического ответа [101]. Несмотря на то, что рутинные тесты оценки коагуляционного гемостаза, такие как фибриноген и Д-димер не всегда отражают реальную тромбогенную активность организма, они демонстрируют значимую связь с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [222]. Укороченное активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) является распространенным и независимым фактором риска ИИ, тяжести инсульта и неврологического ухудшения после острого инсульта [283]. Клинические проявления острого очагового неврологического дефицита у пациентов с ИИ были связаны с низким уровнем антитромбина III [92]. Глобальные методы исследования коагуляционного гемостаза, к которым относится тромбодинамика (ТД), позволяют получить интегральное представление о состоянии всей системы гемостаза за счет анализа пространственно-временной динамики образования и роста фибринового сгустка. Метод ТД на сегодняшний день внедрен в клиническую практику ряда медицинских учреждений, и применяется как для мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии, так и с целью выявления лиц с

предрасположенностью к тромбообразованию [57]. Тест ТД изучался у разных категорий пациентов, в том числе и при сердечно-сосудистых заболеваниях [76]. Вместе с тем, данные о его использовании у больных с АГ в сочетании с МФА в литературе отсутствуют.

Многие традиционные модифицируемые факторы риска, такие как избыточная масса тела, уровень глюкозы, низкая физическая активность и курение могут усугублять протромботический статус у пациентов с АГ и МФА. Например, курение приводит к повышенной активации тромбоцитов, а также нарушению коагуляционного гемостаза [119]. Избыточная масса тела сопровождается увеличением реактивности тромбоцитов, а у лиц с ожирением возрастает концентрация фактора фон Виллебранда, ТФ, факторов VII и VIII, а также фибриногена, что способствует состоянию гиперкоагуляции [308]. У пациентов с сахарным диабетом окислительный стресс, избыточное образование конечных продуктов гликирования и инсулинерезистентность приводят к активации тромбоцитов [144].

Синергичное участие тромбоцитов и коагуляционного гемостаза у пациентов с АГ и МФА требует более эффективных антитромботических стратегий, одной из них может стать применение комбинированной терапии, включающей АСК в дозе 100 мг + ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сутки. Ривароксабан способен улучшать характеристики фибринового сгустка (скорость образования, плотность), что может иметь значение для снижения частоты неблагоприятных клинических исходов. В свою очередь АСК за счет ацетилирования остатков лизина приводит к увеличению проницаемости сгустка, повышая его восприимчивость к фибринолитику [244]. Такой подход был применен в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to aspirin with/without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome) в котором приняли участие 15526 пациентов в стабильном состоянии после острого коронарного синдрома. Это исследование продемонстрировало, что добавление ривароксабана (2,5 или 5 мг

два раза в день) к исходной антиагрегантной терапии (низкие дозы АСК) снижало атеротромботический риск у пациентов с недавним острым коронарным синдромом по сравнению с применением антиагрегантной монотерапии [273]. Исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) показало, что у пациентов (n=27395) со стабильной ИБС и ЗПА комбинация АСК + ривароксабан (2,5 мг два раза в день) может снизить риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с применением только АСК [275]. У пациентов с симптомным ЗПА, перенесших реваскуляризацию нижних конечностей (n=6564), комбинация ривароксабана 2,5 мг два раза в день плюс АСК значительно уменьшала частоту инфаркта миокарда, ИИ, сердечно-сосудистой смерти, острой сердечной недостаточности и ампутации по сосудистым причинам по сравнению с монотерапией АСК в исследовании VOYAGER PAD [274].

Несмотря на проведенные исследования, соотношение клинической эффективности, отражающее баланс между снижением частоты тромботических осложнений и увеличением риска геморрагических событий при применении двойной антитромботической терапии у пациентов с ЗПА высокого риска, в настоящее время остается предметом дальнейшего изучения [162].

Следует отметить, что во всех ключевых клинических исследованиях, посвященных оценке эффективности комбинированной антитромботической терапии АСК и ривароксабаном, участие принимали преимущественно симптомные пациенты с установленным стабильным атеросклеротическим заболеванием, у которых степень стеноза артерий, как правило, превышала 50%. Влияние данной комбинированной терапии у пациентов с умеренными стенозами артерий (25-49%) остается недостаточно изученным, а данные по эффективности и безопасности в этой популяции ограничены или отсутствуют. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на оценку комбинированной терапии у пациентов с начальными, нетяжелыми

стадиями атеросклеротического поражения, которые могут оставаться вне фокуса стандартных терапевтических стратегий.

### **1.3. Особенности показателей липидного спектра и маркеров воспаления при артериальной гипертензии и мультифокальном атеросклерозе**

Дислипидемия представляет собой один из ключевых модифицируемых факторов риска, играющий центральную роль в развитии широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, включая МФА [54]. Современные клинические рекомендации по лечению нарушений липидного обмена акцентируют внимание на необходимости агрессивного контроля уровня ХС ЛНП как основного терапевтического подхода к снижению риска сердечно-сосудистых событий. Для пациентов с высоким риском рекомендуется достигать значения ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, тогда как для лиц с очень высоким – ниже 1,4 ммоль/л [53].

В реальной клинической практике достижение целевых значений ХС ЛНП остается неудовлетворительным, а причины этого часто остаются недостаточно изученными [307]. Среди пациентов высокого риска 50% прекращают терапию статинами в течение шести месяцев, а спустя пять лет только 20% продолжают лечение [217]. Ряд исследований указывает на то, что после первого коронарного события у большинства пациентов наблюдается снижение уровня ХС ЛНП благодаря началу высокоинтенсивной терапии статинами [163]. Однако в дальнейшем, особенно по прошествии первого года после события, доля пациентов, достигающих целевых значений ХС ЛНП, уменьшается, что связано с отсутствием интенсификации терапии, а также с низкой приверженностью к статинам [286].

Повышенное АД усиливает связывание ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа, что инициирует каскад патофизиологических процессов, включающих усиление оксидативного стресса, эндотелиальную дисфункцию и повышение проницаемости сосудистой

стенки [34]. Эти изменения создают условия для избыточного накопления липидов в интиме артерий, способствуют развитию дислипидемии и атеросклеротического поражения. Установлено, что АГ ускоряет прогрессирование атеросклероза и способствует дестабилизации АСБ у кроликов Ватанабэ с наследственной гиперлипидемией, что сопровождается развитием инфаркта миокарда [189]. Частота встречаемости дислипидемии демонстрирует значительные различия в зависимости от этнической принадлежности и географического региона. В исследовании, посвященном оценке распространенности дислипидемии в популяции мужчин и женщин 35-74 лет, проживающих в Российской Федерации в 2020-2022 гг (n=28731) высокие уровни ХС ЛНП регистрировались у 10 937 (71%) пациентов с АГ [33]. Согласно исследованию, проведенному среди гипертензивных пациентов в Иране, доля лиц с дислипидемией составила 86,4% [250]. Отмечается постепенное нарастание частоты гиперхолестеринемии по мере перехода от лиц с оптимальными показателями АД к группам с АГ [268]. При повышенном значении ХС ЛНП риск сердечно-сосудистых катастроф значительно возрастает, несмотря на достижение целевого уровня АД [86]. Показатели ХС ЛНП плохо контролируются у пациентов с АГ, даже среди тех, кто имеет высокий риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [248].

Пациенты с МФА также часто не достигают целевого уровня ХС ЛНП [242]. Одной из возможных причин является бессимптомное течение МФА и недооценка симптомов, вследствие чего достижение целевых уровней ХС ЛНП не всегда рассматривается как приоритетная цель терапии [198]. С другой стороны, у пациентов с АГ и МФА часто наблюдаются мелкие плотные частицы ХС ЛНП, которые считаются более атерогенными [147].

Дислипидемия имеет решающее значение среди факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов, перенесших инсульт [120]. В недавнем исследовании, проведенном во Франции и Южной Корее, было продемонстрировано, что достижение целевого уровня ХС ЛНП<70 мг/дл

(1,8 ммоль/л) после ИИ приводило к снижению риска последующих сердечно-сосудистых событий [80]. В исследовании EUREKA применение розувастатина у пациентов с острым инсультом снижало риск геморрагической трансформации [156].

Среди маркеров высокого остаточного сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и МФА особое значение приобретает Лп(а). Его вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений долгое время оставался недооцененным, несмотря на достаточно высокую распространенность повышенных уровней Лп(а) в популяции [210]. Считается, что примерно у 20% людей уровень Лп(а) превышает 50 мг/дл [91]. Лп(а) представляет собой структурный вариант ХС ЛНП, в котором аполипопротеин В100 ковалентно связан с аполипопротеином (а) посредством одного дисульфидного мостика [47]. Концентрация Лп(а) в крови на 90% определяется генетически, варьируя от <1 мг/дл до >1000 мг/дл, и не поддается существенной коррекции изменением образа жизни или традиционной гиполипидемической терапией [209, 213]. Недавний анализ UK Biobank показал, что одна частица Лп(а) обладает примерно шестикратным атерогенным потенциалом по сравнению с частицами ХС ЛНП, что подчеркивает клиническую значимость оценки и коррекции этого показателя даже при достижении целевых уровней ХС ЛНП [211]. Установлено, что Лп(а) является генетическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний и аортального стеноза независимо от уровня ХС ЛНП [166]. Аполипопротеин (а) по своей структуре гомологичен плазминогену, что объясняет участие Лп(а) не только в атерогенезе, но и его вклад в тромбоз, что может приводить к повышенному риску инфаркта миокарда, ИИ и смерти [23, 213]. Недостаточная осведомленность об этом липопротеине и его роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний может способствовать формированию неэффективных стратегий ведения пациентов, особенно с высоким остаточным сердечно-сосудистым риском [208].

Важным аспектом является отсутствие на сегодняшний день общедоступных и одобренных терапевтических стратегий, специфически направленных на снижение уровня Лп(а). Это предопределяет необходимость строгой коррекции традиционных факторов риска у этой группы больных [6, 64]. Таким образом, исследование роли Лп(а) у пациентов с АГ и МФА представляется крайне актуальным, поскольку оно не только позволит более точно стратифицировать остаточный сердечно-сосудистый риск, но и создаст предпосылки для внедрения новых индивидуализированных стратегий профилактики и лечения.

Повреждение эндотелия у пациентов с АГ и МФА способствует проникновению частиц ХС ЛНП в субэндотелиальное пространство, где они подвергаются окислительной модификации и инициируют провоспалительные реакции [101]. Кроме того, недавние исследования показали, что толл-подобный рецептор 4 и связанные с ним сигнальные пути имеют решающее значение для формирования АСБ и вызывают атерогенное воспаление, что усиливает синтез и высвобождение различных цитокинов или хемокинов [74]. Медиаторы воспаления и окислительный стресс приводят к активации иммунных клеток и поддержанию хронического низкоинтенсивного воспаления, что сопровождается эндотелиальной дисфункцией, ремоделированием и гипертрофией сосудистой стенки, усилением вазоконстрикции [24]. Одним из маркеров воспаления у пациентов с АГ и МФА является повышение уровня вЧСРБ, который играет ключевую роль в хронических воспалительных реакциях и связан с ростом частоты атеросклеротических событий [278]. У пациентов, получающих терапию статинами, уровень воспаления, определяемый по вЧСРБ, оказался более мощным прогностическим маркером будущих сердечно-сосудистых осложнений, чем концентрация ХС ЛНП [195]. Определение уровня вЧСРБ используется для стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, включая перенесших чрескожное коронарное вмешательство и аортокоронарное шунтирование. Несмотря на снижение уровня ХС ЛНП менее

3,9 ммоль/л в этой группе пациентов сохраняется остаточный воспалительный риск, определяемый как уровень вчСРБ $\geq 2$  мг/л [185]. В рамках исследования Physicians' Health Study, включавшего 1086 клинически здоровых мужчин установлена достоверная ассоциация между повышенным уровнем вчСРБ и частотой сердечно-сосудистых событий: при концентрации  $\geq 2,11$  мг/л риск инфаркта миокарда был примерно в три раза выше ( $p<0,001$ ), а риск инсульта – в два раза выше ( $p=0,02$ ) по сравнению с лицами, находившимися в нижнем квартile распределения, причем данные различия сохранялись независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [196]. ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, который может играть роль в инициации, прогрессировании и уязвимости атеросклеротического поражения [51, 139]. Благодаря своей проатерогенной роли, ИЛ-6 является значимым предиктором прогрессирования ЗПА независимо от традиционных факторов риска [149]. Сочетание МФА и повышенного уровня ИЛ-6 увеличивает риск рецидива инсульта, а также основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИИ или транзиторной ишемической атакой в течение одного года наблюдения [99]. Согласно данным метаанализа, каждое трехкратное повышение концентрации вчСРБ или ИЛ-6 ассоциировалось с увеличением риска развития основных сердечно-сосудистых событий на 20-25% [136]. Несмотря на нарастающую доказательную базу, в настоящее время определение уровней вчСРБ и ИЛ-6 у пациентов с АГ и МФА в клинической практике применяется крайне ограниченно, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на оценку их прогностической ценности и потенциала включения в алгоритмы стратификации сердечно-сосудистого риска.

#### **1.4. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

При АГ и МФА одним из наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс сосудистых бассейнов являются церебральные артерии. При АГ, как

правило, поражаются мелкие сосуды головного мозга, а также микроциркуляторной системы [31]. АГ вызывает ремоделирование стенки, сужение просвета и разрежение таких сосудов [145]. Это ведет к возрастанию внутричерепного цереброваскулярного сопротивления, что позволяет компенсировать избыточное перфузионное давление, однако сопровождается ухудшением перфузии головного мозга в условиях покоя [310]. Кроме того, вышеуказанные изменения сосудов приводят к снижению мозгового кровотока и нарушению церебральной ауторегуляции у гипертоников по сравнению с нормотензивными пациентами [98]. Повышенный уровень АД и его вариабельность обусловливают возрастание механической нагрузки на сосудистую стенку, что способствует повреждению эндотелия и прогрессирующему увеличению артериальной жесткости. У пациентов с АГ поддержание стабильности мозгового кровотока сопряжено со значительными ежедневными нагрузками, особенно в условиях отсутствия терапии или при неадекватном контроле АД [140]. В то же время благодаря генетически и эволюционно обусловленным механизмам цереброваскулярной реактивности существует определенный физиологический диапазон колебаний АД, в пределах которого мозговой кровоток сохраняется на уровне, достаточном для обеспечения жизнедеятельности мозга [67], особенно на начальных этапах развития АГ. Исследования с использованием транскраниальной доплерографии свидетельствуют о том, что на ранних стадиях АГ отмечается повышение скорости кровотока в средней мозговой артерии (СМА), при этом индексы гидродинамического сопротивления остаются неизменными [117]. Однако при продолжительности АГ более 5 лет скорость кровотока в СМА снижается, а индекс пульсации (PI) возрастает [104]. Длительно существующая АГ обусловливает структурные изменения церебральных сосудов, сопровождающиеся нарушением мозгового кровотока и снижением сосудистой реактивности. Эти процессы способствуют развитию хронической гипоперфузии и уменьшению цереброваскулярного резерва, что повышает

уязвимость головного мозга к ишемическим поражениям, включая инсульт [116].

Вовлечение мозговых артерий в системный атеросклеротический процесс обусловлено их высокой метаболической активностью, сложным механизмом ауторегуляции и анатомо-функциональными особенностями, что делает церебральную гемодинамику особенно чувствительной к структурным и функциональным изменениям сосудистой стенки. Атеросклероз как интракраниальный и экстракраниальный артерий способствует нарушению церебральной перфузии и приводит к когнитивным нарушениям [112], а также к деменции на поздних стадиях [135]. С другой стороны, атеросклероз мозговых артерий связан с высокой частотой развития ИИ [292]. Установлено, что интракраниальный атеросклероз развивается в среднем на 20 лет позже по сравнению с развитием атеросклеротических изменений в экстракраниальных артериях [270].

Локализация АСБ может существенно отличаться в зависимости от этнической принадлежности: у представителей латиноамериканской и африканской групп чаще встречается поражение интракраниальных артерий, в то время как у лиц европейского происхождения часто выявляется экстракраниальный атеросклероз [186, 262]. Интракраниальный атеросклероз представляет собой многофакторный процесс, включающий эндотелиальную дисфункцию, липидную инфильтрацию и воспалительные изменения, способствующие нестабильности АСБ и прогрессированию сосудистого поражения [71]. При экстракраниальном стенозе замедление кровотока в пораженном сегменте может способствовать увеличению концентрации липидов в крови, что, в свою очередь, приводит к повреждению интимы артерий и сосудистой стенки. Эти процессы создают благоприятные условия для формирования АСБ и прогрессирования стеноза [214]. Следовательно, комплексная оценка атеросклеротических изменений как в интракраниальных, так и в экстракраниальных артериях обладает более высокой прогностической значимостью в отношении риска развития цереброваскулярных событий, чем

оценка АСБ в одном сосудистом бассейне. АГ в сочетании с МФА ускоряет ремоделирование сосудистой стенки, способствует утолщению комплекса интима-медиа (КИМ) и формированию АСБ [75, 114]. Повышенные значения толщины КИМ, увеличение ригидности сосудистой стенки и дилатация артерий сопровождаются нарушением ауторегуляции и изменением параметров мозгового кровотока.

С позиции гидродинамики, при наличии стеноза увеличивается скорость кровотока в сонных артериях, что способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии, обусловленной атеросклерозом [293]. В то же время снижение скоростных показателей в сонных артериях, может свидетельствовать о нарушении церебрального кровотока и сосудистой дисфункции, что увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [111, 220]. Уменьшение кровотока по одной из сонных артерий сопровождается увеличением гемодинамической нагрузки на позвоночные и/или контралатеральные магистральные артерии, что указывает на активацию компенсаторных путей мозгового кровообращения [131]. У лиц с 20-70 % стенозом сонных артерий АГ выступала в качестве независимого фактора, способствующего повышению индексов гидродинамического сопротивления, что отражает нарастание сосудистой жесткости [237]. Многочисленные исследования подтверждают, что при атеросклеротическом поражении церебральных артерий изменяется не только артериальное, но и венозное звено мозговой гемодинамики, что приводит к повышению внутричерепного давления, снижению градиента перфузии и развитию застойных явлений в венозной системе мозга [288].

Таким образом, при сочетанном течении АГ и МФА имеет место поражение мозговых сосудов с вовлечением как артериального, так и венозного русла. Несмотря на значительный объем исследований, посвященных цереброваскулярной патологии, вопросы, касающиеся особенностей мозговой гемодинамики у пациентов с сочетанием АГ и МФА, изучены недостаточно.

## **1.5. Качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

В условиях роста распространенности хронических неинфекционных заболеваний, в том числе АГ и МФА, особое внимание уделяется не только увеличению продолжительности жизни, но и улучшению её качества. КЖ, связанное со здоровьем, представляет собой комплексную характеристику, отражающую восприятие пациентом собственного физического, психического, социального и эмоционального состояния [82]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, КЖ – это восприятие индивидом своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых он живет, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами [143]. Поскольку КЖ является субъективным показателем, оно отражает индивидуальное восприятие пациентом влияния заболевания и проводимого лечения на его повседневную активность, эмоциональное состояние и социальное функционирование. Это особенно важно при хронических заболеваниях, таких как АГ и МФА, сопровождающихся длительным течением и высокой степенью адаптации. Оценка КЖ позволяет выявить проблемы в физическом или психическом статусе, которые могут остаться незамеченными при стандартном обследовании [151]. В научных и клинических исследованиях для оценки КЖ широко применяются валидированные опросники, например, SF-36 (Short Form-36 Health Survey), EQ-5D (EuroQol), and WHOQOL (The World Health Organization Quality of Life). Одним из наиболее распространенных является опросник SF-36, включающий восемь шкал, охватывающих основные аспекты физического и психического здоровья, которые могут быть объединены в итоговые компоненты [309].

В ряде ранних работ, основанных на использовании опросников, у пациентов с АГ отмечались сниженные показатели по всем шкалам КЖ: физическому, психическому компоненту и когнитивной сфере по сравнению с

контрольными группами здоровых лиц [103, 192]. Современные исследования последних лет также подтверждают снижение как физического, так и психического компонентов КЖ у пациентов с АГ [96]. МФА способен оказывать выраженное влияние на КЖ пациентов в зависимости от наличия клинических проявлений заболевания или его бессимптомного течения [306]. Установлено, что ЗПА, особенно при наличии перемежающейся хромоты, ассоциируется со значительным снижением физического компонента КЖ, так как ишемические боли в икроножных мышцах ограничивают физическую активность и повседневные функции [161]. Более того, пациенты с тяжелыми стадиями ЗПА испытывают снижение психоэмоционального благополучия из-за боли, социальной изоляции и повышенной тревожности [150]. В случаях субклинического МФА физическое состояние пациента, как правило, остается удовлетворительным, однако необходимость длительного медикаментозного лечения, переживания, связанные с возможным развитием атеротромботических осложнений, способствуют возрастанию психоэмоциональной нагрузки и могут негативно сказываться на психическом компоненте КЖ.

После перенесенного инсульта КЖ пациентов, по мнению большинства исследователей, значительно снижается [182, 193]. Даже при достижении функциональной независимости после сосудистого события у ряда пациентов сохраняются когнитивные нарушения, двигательные расстройства, ограничения в выполнении повседневной деятельности, что приводит к снижению КЖ [46]. Нарушения в физическом и психическом благополучии пациента могут привести к ухудшению приверженности пациента лечению и возникновению рецидива инсульта [121]. Однако, в исследовании, проведенном среди пациентов с инсультом в Окланде, было показано, что, несмотря на физическую инвалидизацию, показатели КЖ оставались относительно высокими, что может свидетельствовать о психологической адаптации пациентов к перенесенному заболеванию [181].

Следовательно, оценка КЖ у пациентов с АГ и МФА представляет собой важное направление в современной медицине, так как позволяет выявлять не только физические, но и психоэмоциональные, и социальные аспекты, влияющие на общее состояние пациента. Несмотря на высокую распространенность как АГ, так и МФА, особенности КЖ у данной категории пациентов требуют дальнейшего изучения. В научной литературе представлено ограниченное число исследований, посвященных оценке КЖ у пациентов с АГ и МФА, что указывает на необходимость более глубокого анализа данной проблемы с целью оптимизации пациентоориентированного подхода и повышения эффективности терапевтических стратегий.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования

Диссертационное исследование выполнено в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ) (ректор – д.м.н. Ю.А. Семёнов) 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.).

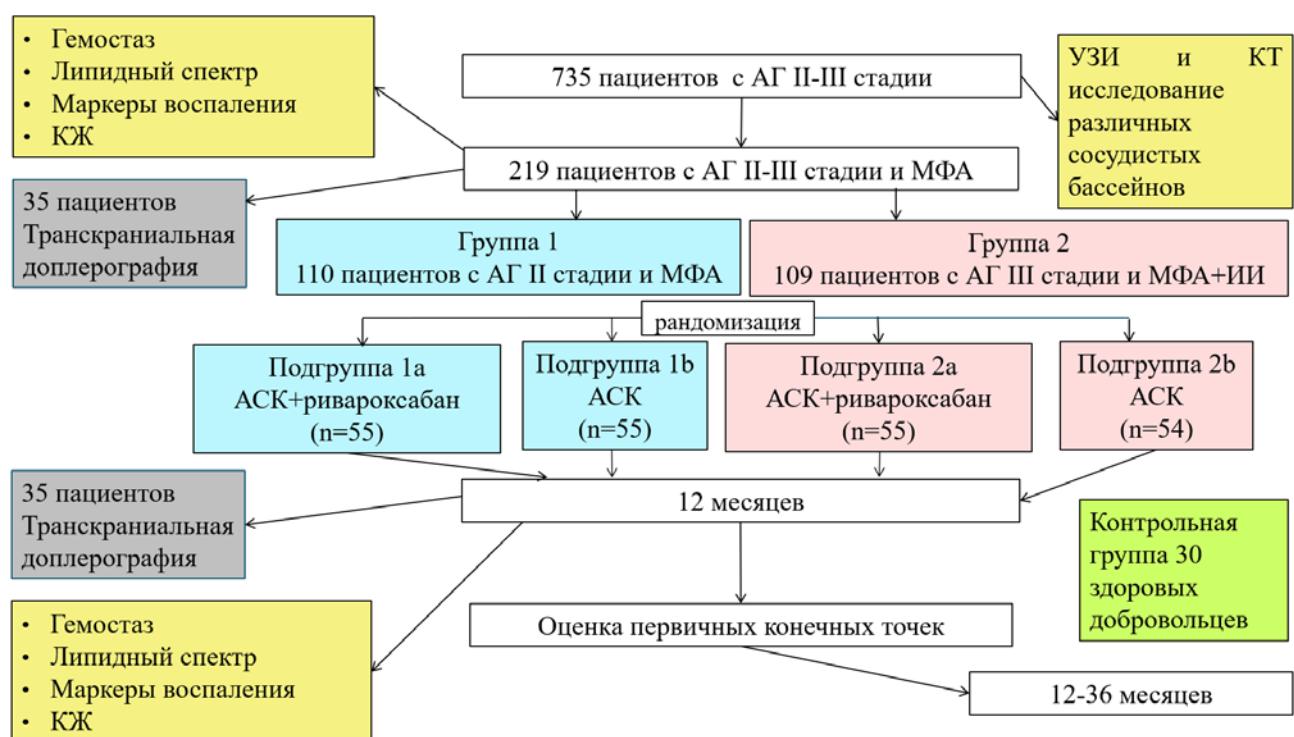
Протокол и дизайн диссертационного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ (протокол № 10 от 19.11.2021 г.). Все участники исследования были проинформированы о цели, задачах и возможных рисках, а также о возможности отказа от участия на любом этапе проведения исследования. Все пациенты подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Конфиденциальность и анонимность персональных данных соблюдались на всех этапах исследования. Проведение исследования соответствовало этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 2013 года.

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).

Тип исследования – проспективное сравнительное рандомизированное открытое исследование.

Проведенное исследование выполнялось в 4 этапа (рисунок 2.1):



Примечания: АГ – артериальная гипертензия; МФА – мультифокальный атеросклероз; ИИ – ишемический инсульт; КЖ – качество жизни; УЗИ – ультразвуковое исследование, КТ – компьютерная томография; ACK – ацетилсалациловая кислота

Рисунок 2.1 – 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.

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.

**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 1а (n=55) принимала комбинированную терапию: ривароксабан – 2,5 мг 2 раза / сутки + АСК – 100 мг 1 раз / сутки; подгруппа 1б (n=55) – АСК в монотерапии в дозе 100 мг 1 раз / сутки. В группе 2 подгруппа 2а (n=55) получала комбинированную терапию: ривароксабан – 2,5 мг 2 раза / сутки + АСК - 100 мг 1 раз / сутки, подгруппа 2б (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. Продолжительность лечения составила 12 месяцев.

**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:

1. Острая сосудистая катастрофа, включающая развитие ишемического или геморрагического инсульта, инфаркта миокарда.

2. 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.
3. Госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, включающим неконтролируемую АГ, острый коронарный синдром, нарушения ритма сердца, сосудистые катастрофы, а также другие любые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.
4. Смерть (летальный исход) – конечная точка, учитываемая как сердечно-сосудистую, так и несердечную смерть.

## **2.2 Пациенты, критерии включения/невключения**

Обоснование размера выборки проводилось на основании расчета статистической мощности при использовании двустороннего критерия с уровнем значимости  $\alpha=0,05$  и необходимой статистической мощности ( $\geq 80\%$ ). В качестве исходных данных использовались результаты ранее опубликованных исследований, а также предварительный анализ наблюдений, проведенный на клинической базе ГАУЗ СО ГКБ № 14. г. Екатеринбурга. На основании расчета с ожидаемым средним размером эффекта по Коэну 0,5 было определено, что минимальное необходимое количество пациентов в каждой группе составляет не менее 102 человек. В результате в исследование было включено 219 пациентов, удовлетворяющих критериям включения.

Критерии включения в исследование:

1. пациенты с АГ II, III стадии и МФА со стенозами 25-49% в возрасте 40-70 лет;
2. подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

1. пациенты со значимыми атеросклеротическими стенозами 50% и более;

2. пациенты с манифестным атеросклеротическим заболеванием (ИБС и/или заболевания сосудов нижних конечностей);
3. наличие ИИ в течение трех месяцев до включения в исследование, наличие геморрагического инсульта, инфаркта головного мозга, в том числе с геморрагическим пропитыванием;
4. пациенты с тяжелыми и декомпенсированными заболеваниями сердца (фибрилляция предсердий, тяжелая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по New York Heart Association (NYHA), воспалительные заболевания, пороки), с тяжелыми и декомпенсированными заболеваниями печени (гепатит, цирроз) и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
5. пациенты с эндокринными заболеваниями (сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз);
6. аутоиммунные заболевания;
7. онкологические заболевания;
8. психические заболевания и когнитивные нарушения, препятствующие полноценному участию в исследовании;
9. беременность и период лактации;
10. прием антикоагулянтов на постоянной основе;
11. сопутствующие заболевания и состояния, способные значительно повысить риск развития кровотечения (язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, крупные кровотечения в анамнезе, недавно перенесенное хирургическое вмешательство, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, в т.ч. АСК в высоких дозах более 325 мг).

Критерии исключения из исследования:

1. отзыв согласия на участие в исследовании пациентом;
2. смена больным постоянного места жительства (переезд в другой регион, другую страну);

3. отказ от приема антикоагулянтной терапии.

## **2.3 Методы исследования**

### **2.3.1 Методы клинического исследования**

Клиническое обследование пациентов с АГ и МФА проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами диагностики и клиническими рекомендациями Минздрава РФ. У всех пациентов осуществлялся подробный сбор жалоб и анамнеза заболевания, включая длительность АГ, перенесенные сердечно-сосудистые события, наличие и выраженность симптомов, указывающих на поражение различных сосудистых бассейнов, наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, сопутствующие заболевания, прием антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии. Всем пациентам проводилась комплексная оценка модифицируемых и немодифицируемых факторов риска: возраст, пол, курение, уровень физической активности, индекс массы тела (ИМТ), уровень АД.

Измерение АД проводилось по стандартной методике в утренние часы в положении сидя на правой и левой руках с использованием автоматического тонометра AND UA-777 (Китай), фиксировалось среднее значение из трех измерений, также оценивалась степень контроля АД на фоне терапии. Диагноз АГ устанавливали согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО, 2020), если офисное систолическое АД (САД) было  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или офисное диастолическое АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст., или пациент принимал антигипертензивную терапию [4]. Стадию АГ подтверждали согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020). Стадия II диагностировалась на основании наличия у пациентов гипертрофии левого желудочка, пульсового давления  $\geq 60$  мм рт. ст., альбуминурии 30-300 мг/24 ч, ХБП С3 стадии со скоростью клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ретинопатии (на основании

осмотра офтальмолога). Стадия III определялась на основании перенесенного ИИ [4]. Средняя продолжительность АГ составила 10,00 (4,00; 15,00) лет. Терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/антагонистами рецепторов ангиотензина II получали 95,00% больных, бетаадреноблокаторами – 41,10%, тиазидными/тиазидоподобными диуретиками – 48,86%, антагонистами кальция – 33,79%. В качестве критериев эффективности антигипертензивной терапии выступала динамика офисного АД. Лечение считали эффективным, если по данным офисных измерений пациенты достигали целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт ст. в качестве первого целевого уровня, в случае хорошей переносимости - 130/80 мм рт. ст. и ниже) на фоне терапии [4].

У всех пациентов проводили оценку частоты сердечных сокращений (ЧСС), аускультацию сердца и сосудов, включая сонные артерии, брюшную аорту и артерии нижних конечностей. Всем исследуемым измеряли антропометрические параметры: рост, вес, ИМТ. Пациенты обеих подгрупп в каждой группе на исходном уровне не различались по социально-демографическим, клиническим характеристикам и приему медикаментозных препаратов (таблица 2.1 и таблица 2.2.).

Таблица 2.1 – Социально-демографические и клинические характеристики пациентов подгрупп 1а, 1б, 2а и 2б на исходном уровне

Показатель	Группа 1 (n=110)		p	Группа 2 (n=109)		p
	Подгруппа 1а (n=55)	Подгруппа 1а (n=55)		Подгруппа 2а (n=55)	Подгруппа 2б (n=54)	
Возраст (лет), Ме (Q1;Q3)	60,00 (52,00;65,00)	58,00 (50,00;64,00)	0,349	62,00 (55,00;66,00)	63,00 (57,75;67,00)	0,187
Пол: м/ж, n (%)	14 (25,5) / 41 (74,5)	14 (25,5)/ 41 (74,5)	1,000	21 (38,2)/ 34 (61,8)	28 (51,9)/ 26 (48,1)	0,151
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) M ± SD (95% ДИ)	29,70±4,81 (28,40;31,00)	27,99±4,66 (26,73;29,25)	0,061	27,49±3,83 (26,45;28,52)	27,60±4,84 (26,27;28,92)	0,896
Место жительства: город/село, n (%)	55 (100,0) / 0 (0,0)	53 (96,4) / 2 (3,6)	0,154	48 (87,3) / 7 (12,7)	51 (94,4) / 3 (5,6)	0,195

## Продолжение таблицы 2.1

Показатель	Группа 1 (n=110)		p	Группа 2 (n=109)		p
	Подгруппа 1a (n=55)	Подгруппа 1a (n=55)		Подгруппа 2a (n=55)	Подгруппа 2b (n=54)	
Высшее образование: да/нет, n (%)	32 (58,2) / 23 (41,8)	33 (60,0) / 22 (40,0)	0,846	36 (65,5) / 19 (34,5)	35 (64,8) / 19 (35,2)	0,944
Семейное положение: в брачес/нет, n (%)	38 (69,1) / 17 (30,9)	37 (67,3) / 18 (32,7)	0,838	40 (72,7) / 15 (27,3)	36 (66,7) / 18 (33,3)	0,491
Курение: да/нет, n (%)	10 (18,2) / 45 (81,8)	12 (21,8) / 43 (78,2)	0,634	15 (27,3) / 40 (72,7)	15 (27,8) / 39 (72,2)	0,953
САД, мм рт.ст	130,00 (124,00; 140,00)	128,00 (120,00; 136,00)	0,117	120,00 (120,00; 130,00)	122,00 (120,00; 130,00)	0,304
ДАД, мм рт.ст	80,00 (80,00;90,00)	80,00 (80,00;90,00)	0,863	80,00 (76,00;80,00)	80,00 (70,00;80,00)	0,253
ЧСС, уд/мин	72,00 (68,00;75,00)	72,00 (68,00;78,00)	0,214	72,00 (68,00;78,00)	74,00 (70,00;78,00)	0,863

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2.2 – Принимаемая медикаментозная терапия у пациентов подгрупп 1a, 1b, 2a и 2b на исходном уровне

Препараты	Группа 1 (n=110)		p	Группа 2 (n=109)		p
	Подгруппа 1a (n=55)	Подгруппа 1a (n=55)		Подгруппа 2a (n=55)	Подгруппа 2b (n=54)	
Блокаторы РААС, n (%)	53 (96,4)	49 (89,1)	0,142	52 (94,5)	54 (100)	0,187
Анtagонисты кальция, n (%)	15 (27,3)	17 (30,9)	0,675	22 (40,0)	20 (36,4)	0,151
Диуретики, n (%)	30 (54,5)	28 (50,9)	0,702	23 (41,8)	26 (48,1)	0,896
Бета - блокаторы, n (%)	19 (34,5)	18 (32,7)	0,840	28 (50,9)	25 (46,3)	0,195
Статины, n (%)	55 (100)	55 (100)	1,000	55 (100)	54 (100)	0,944
ACK, n (%)	55 (100)	55 (100)	1,000	55 (100)	54 (100)	0,944

Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ACK – ацетилсалициловая кислота.

Тяжесть и клинический исход у пациентов с ИИ оценивались неврологом по шкале инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) [289].

### **2.3.2 Лабораторные методы исследования**

Всем пациентам выполнялось лабораторное исследование с применением унифицированных методик. Исследование общеклинических показателей (общий анализ крови) проводилось на гематологическом анализаторе Sysmex XN 1000 (Япония).

#### **2.3.2.1 Биохимическое исследование**

Забор венозной крови проводился в утренние часы строго натощак (не менее 8-12 часов голодания). Концентрацию глюкозы определяли с использованием наборов Roche Diagnostics GmbH (Германия) ферментативным референсным методом с гексокиназой на модульной платформе MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000 (Германия). Исследование уровня сывороточного креатинина проводили с использованием наборов Roche Diagnostics GmbH (Германия) кинетическим колориметрическим тестом, основанным на методе Яффе на модульной платформе MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000 (Германия).

Для индивидуального и безопасного подбора дозы прямых оральных антикоагулянтов ( rivaroxaban) рассчитывали клиренс креатинина с использованием формулы Кокрофта-Голта [126].

Анализ липидного спектра включал определение общего холестерина (ОХС), ХС ЛНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Концентрацию ОХС, ТГ и ХС ЛВП определяли с использованием наборов Roche Diagnostics GmbH (Германия) ферментативным колориметрическим методом на модульной платформе MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000 (Германия).

Уровень ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: ХС ЛНП (в ммоль/л) = ОХС – ХС ЛВП -ТГ/2,2 [172].

В зависимости от категории сердечно-сосудистого риска определяли соответствующие целевые уровни ХС ЛНП как первичную мишень: для пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и снижение ≥ 50% от исходного, для пациентов очень высокого риска <1,4 ммоль/л и снижение ≥ 50% от исходного [32].

Уровень холестерина не ЛВП (ХС нелВП) определялся расчетным методом: ХС нелВП = ОХС – ХС ЛВП [123].

Концентрацию Лп(а) определяли на базе клинико-диагностической лаборатории Ситилаб-Урал, г. Екатеринбург (руководитель лаборатории – К. В. Широбокова) иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем c702, Roche Diagnostics (Швейцария) (аналитическая чувствительность тест-системы: 0,83 мг/дл). Согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена, уровень Лп(а)>50 мг/дл связан с повышенным сердечно-сосудистым риском [32].

Концентрацию вчСРБ определяли с использованием наборов Roche Diagnostics GmbH (Германия) иммунотурбидиметрическим тестом с латексным усилением на модульной платформе MODULAR ANALYTICS, Cobas 6000 (Германия).

Концентрацию ИЛ-6 определяли с использованием наборов Roche Diagnostics GmbH (Германия) иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированной модульной платформе Roche Cobas 8000 с иммунохимическим модулем e602, Roche Diagnostics (Швейцария).

При включении в исследование пациенты подгрупп 1а, 1б, 2а и 2б каждой из групп не имели статистически значимых различий по показателям липидного спектра, а также по уровням вчСРБ и ИЛ-6 (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Исходные показатели липидного спектра и маркеров воспаления у пациентов подгрупп 1а, 1б, 2а и 2б

Показатель	Группа 1 (n=110)		р	Группа 2 (n=109)		р
	Подгруппа 1а (n=55)	Подгруппа 1б (n=55)		Подгруппа 2а (n=55)	Подгруппа 2б (n=54)	
	Ме (Q1;Q3) / M ± SD (95% ДИ)			Ме (Q1;Q3) / M ± SD (95% ДИ)		
ОХС, ммоль/л	5,50 (4,30;6,58)	5,50 (4,74;6,40)	0,873	4,40 (3,10;4,30)	4,05 (3,48;4,90)	0,568
ХС ЛНП, ммоль/л	3,50 (2,60;4,31)	3,37 (2,53;4,30)	0,806	2,60 (1,40;2,60)	2,43 (1,431;3,06)	0,434
ХС ЛВП, ммоль/л	1,40 (1,21;1,79)	1,50 (1,30;1,84)	0,510	1,30 (1,30;1,62)	1,40 (1,20;1,60)	0,601
ТГ, ммоль/л	1,33 (0,90;1,63)	1,14 (0,94;1,79)	0,725	1,20 (0,81;1,32)	1,50 (1,00;1,66)	0,117
ХС нелВП, ммоль/л	4,00 (2,90;4,88)	3,84 (3,00;4,64)	0,974	3,00 (1,80;2,90)	2,80 (2,20;3,40)	0,504
Лп(а), 50 мг/дл	27,90±35,44 (18,32;37,48)	24,23±32,93 (15,33;33,13)	0,575	31,58±33,22 (22,60;40,57)	23,51±28,90 (15,62;31,40)	0,179
вчСРБ, мг/л	3,25±2,23 (2,64;3,85)	2,96±1,86 (2,46;3,47)	0,467	1,09±1,10 (0,80;1,39)	1,48±1,44 (1,09;1,87)	0,119
ИЛ-6, пг/мл	11,45±17,05 (6,84;16,06)	13,89±27,30 (6,51;21,27)	0,575	12,06±15,27 (7,93;16,19)	8,14±8,66 (5,78;10,51)	0,104

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; Лп(а) – липопротеин (а); вчСРБ – высокочувствительный С – реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Контрольное исследование показателей липидного спектра и маркеров воспаления выполнялось через 12 месяцев терапии АСК + ривароксабан или монотерапии АСК.

Концентрацию альбумина в моче определяли с использованием наборов Roche Diagnostics GmbH (Германия) на автоматизированной модульной платформе Roche Cobas 6000 с модулем c501 (Германия).

### 2.3.2.2 Методы исследования коагуляционного гемостаза

Для исследования гемостаза определяли локальные (скрининговые, рутинные) и глобальные (интегральные) показатели. Определение АЧТВ, протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), фибриногена проводили с использованием наборов Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH (США) коагуляционным (клоттинговым) методом на автоматическом анализаторе SYSMEX CS-2000i (Япония). Исследование уровня Д-димера в крови проводили с использованием наборов Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH (США) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением на автоматическом анализаторе SYSMEX CS-2000i (Япония). Концентрацию антитромбина III оценивали с использованием наборов Berichrom Antithrombin III (Германия) хромогенным методом на автоматическом анализаторе SYSMEX CS-2000i (Япония). Традиционные скрининговые методы обладают ограниченной чувствительностью и не позволяют адекватно оценить уровень тромботической готовности [26]. В связи с этим для углубленной оценки состояния свертывающей системы крови в исследование были включены глобальные тесты гемостаза – тест ТД, позволяющий воспроизвести процесс тромбообразования в условиях, приближенных к *in vivo*. Исследование выполнялось с использованием анализатора ТД Т-2 (ООО «ГемаКор», Россия). Осуществлялся забор венозной крови в пробирки с цитратом натрия, далее образец подвергали двукратному центрифугированию: при 1600 *g* в течение 15 и 20 минут. Затем свободную от тромбоцитов плазму (объем 120 мкл) помещали в специальную кювету с активирующей вставкой, содержащей ТФ. При взаимодействии исследуемой плазмы с ТФ, нанесенным на активирующую вставку, моделируется повреждение сосудистой стенки, что инициирует локальный запуск каскада свертывания и приводит к формированию фибринового сгустка. Следует отметить, что в условиях проведения теста

перемешивание пробы отсутствует, вследствие чего дальнейший рост фибринового сгустка после инициации обеспечивается исключительно за счет собственных прокоагулянтных свойств исследуемой плазмы. Динамика формирования фибринового сгустка фиксируется прибором в автоматическом режиме посредством последовательной фотосъемки, осуществляющейся встроенной цифровой камерой с использованием метода темного поля. В течение 30 минут регистрируется серия изображений, позволяющая отслеживать изменения морфологических характеристик сгустка – его размеры, форму и оптическую плотность в реальном времени. Важным диагностическим критерием служит также наличие спонтанных сгустков вне зоны контакта с активатором, что указывает на выраженную гиперкоагуляцию. Оцениваемые параметры теста ТД:

Хронометрические показатели:

- скорость роста сгустка –  $V$ , мкм/мин – интегральная оценка активности свертывания;
- время задержки начала роста сгустка –  $T_{lag}$ , мин – характеризует время задержки роста сгустка;
- начальная скорость роста сгустка –  $V_i$ , мкм/мин – отражает начальную активность коагуляции;
- стационарная скорость роста сгустка –  $V_{st}$ , мкм/мин – средняя скорость роста сгустка. В случае отсутствия спонтанных сгустков значения  $V$  и  $V_{st}$  совпадают.

Структурные показатели:

- размер фибринового сгустка –  $CS$ , мкм;
- плотность сгустка –  $D$ , усл. ед.

Основными параметрами теста ТД являются  $V$ ,  $V_{st}$  и  $T_{lag}$ , вспомогательными –  $V_i$ ,  $CS$  и  $D$ . Гиперкоагуляционное состояние характеризуется рядом специфических изменений параметров ТД, включая укорочение  $T_{lag}$ , увеличение  $V_i$ ,  $V$  и  $V_{st}$ , а также увеличение размера сгустка

(CS) и его оптической плотности (D). В противоположность этому, при гипокоагуляции отмечаются обратные изменения: удлинение Tlag, снижение Vi, V, Vst, уменьшение размеров сформированного сгустка (CS) и его плотности (D). Далее программное обеспечение автоматически рассчитывает параметры теста. Исследование ТД проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории Ситилаб-Урал, г. Екатеринбург (руководитель лаборатории – К. В. Широбокова)

Примеры результатов, полученных с помощью теста ТД, представлены на рисунке 2.2.



Рисунок 2.2 – Примеры результатов исследования ТД

Исходные показатели коагуляционного гемостаза у пациентов обеих групп отражены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Показатели коагуляционного гемостаза у пациентов подгрупп 1а, 1б, 2а, 2б на исходном уровне

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, %	98,60 (90,70; 110,40)	96,00 (89,30; 109,00)	0,776	100,70 (93,70;109,20)	99,50 (88,30;108,43)	0,128
МНО, у.е.	0,99 (0,93;1,03)	0,96 (0,93;1,03)	0,239	0,95 (0,90;1,03)	0,95 (0,90;1,00)	0,408
АЧТВ, сек	27,10 (25,40;29,90)	27,00 (24,80;30,70)	0,727	26,40 (23,40;29,10)	25,15 (22,98;27,68)	0,380

## Продолжение таблицы 2.4

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)	
Фибриноген, г/л	3,10 (2,57;3,60)	2,99 (2,69;3,33)	0,957	3,41 (2,85;3,97)	3,24 (2,88;3,69)	0,062
Д-димер, мкг/мл	0,37 (0,29;0,47)	0,33 (0,22;0,46)	0,144	0,41 (0,31;0,48)	0,36 (0,26;0,46)	0,261
Анти-тробин III, %	101,30 (90,90; 109,00)	97,00 (93,00; 103,10)	0,164	99,80 (92,00;108,00)	97,80 (89,75;104,33)	0,215
V, мкм/мин	28,30 (25,90;30,00)	26,30 (25,20;28,30)	0,082	28,60 (27,80;30,00)	29,90 (27,48;32,78)	0,087
Tlag, мин	0,90 (0,80;1,00)	0,90 (0,80;1,00)	0,873	1,00 (0,90;1,20)	0,90 (0,88;1,10)	0,172
Vi, мкм/мин	54,80 (51,40;58,40)	53,50 (49,80;56,30)	0,079	56,20 (54,90;58,70)	57,00 (54,48;59,70)	0,231
Vst, мкм/мин	28,30 (25,90;30,00)	26,30 (25,20;28,30)	0,082	28,60 (27,80;30,00)	29,90 (27,48;32,78)	0,087
CS, мкм	1165,00 (1080,00; 1262,00)	1129,00 (1067,00; 1177,00)	0,093	1186,00 (1138,00; 1204,00)	1193,00 (1120,25; 1279,25)	0,225
D, усл. ед	22910,00 (21282,00; 24916,00)	22536,00 (20791,00; 246736,00)	0,260	23618,00 (21751,00; 25166,00)	23469,00 (21217,50; 25186,00)	0,968

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.

Сравнительный анализ пациентов с АГ и МФА показал, что на исходном этапе исследования значимых различий в показателях коагуляционного гемостаза между подгруппами с перенесенным инсультом и без него не выявлено. В подгруппах 1a и 1b все показатели гемостаза находились в рамках референсных значений. В подгруппах 2a и 2b глобальные показатели были смещены в сторону гиперкоагуляции.

Повторное исследование параметров коагуляционного гемостаза проводилось спустя 12 месяцев от начала терапии АСК + ривароксабан или монотерапии АСК.

### **2.3.3 Инструментальные методы исследования**

Всем пациентам выполнялась электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях, эхокардиография, ультразвуковое исследование почек по общепринятой методике (при наличии показаний).

#### **2.3.3.1 Диагностика мультифокального атеросклероза**

В исследование включались пациенты с признаками атеросклеротического поражения не менее двух сосудистых бассейнов со стенозами 25-49% при наличии инструментального подтверждения (триплексное сканирование). Такая стратегия соответствует современному определению МФА как системного проявления генерализованного атеросклероза, даже при субклинических стенозах, если они затрагивают различные анатомические области.

Было проведено триплексное исследование бассейна брахиоцефальных артерий с использованием ультразвукового сканера Mindray DC 70 (Китай). Сканирование выполнялось с использованием линейного датчика с частотой L14-6, L7-3 МГц. Последовательно осуществлялось поперечное и продольное исследование экстракраниального отдела артерий бассейна общей сонной артерии (ОСА). Оценку толщины КИМ проводили на дистальном сантиметровом участке дальней стенки ОСА в диастолу [224]. Затем произведена оценка средней толщины КИМ справа и слева [176], согласно положениям Манхеймского консенсуса [224]. АСБ определяли как фокальное утолщение КИМ более чем на 1,5 мм, либо превышающее толщину прилежащего участка толщины КИМ не менее чем на 0,5 мм, или как локальное утолщение, на 50 % и более превышающее толщину КИМ соседних сегментов ОСА [176]. Процент

стеноза рассчитан как соотношение между истинным размером сосуда в месте стеноза и минимальным диаметром просвета, что соответствует методу ECST (The European Carotid Surgery Trial) [155].

Триплексное сканирование артерий нижних конечностей выполняли с использованием линейного датчика с частотой L7-3 МГц. Исследование проводили в двух плоскостях на всем протяжении от уровня общей бедренной артерии до артерии тыла стопы дистально с оценкой стенозов по ECST и обязательной оценкой скоростных параметров в режиме импульсного доплера дистальнее места стеноза и в неизмененных артериях.

Оценка аорты и её непарных ветвей проведена с использованием стандартного конвексного датчика с частотой С5-2 МГц. Было выполнено триплексное поперечное и продольное исследование аорты дистальнее уровня диафрагмы. После отхождения нижней почечной артерии проведена оценка максимального диаметра аорты outer-to-outer [84]. Гиперэхогенные образования, визуализируемые в просвете сосуда с типичной ультразвуковой картиной, были оценены как АСБ.

Кальцинированные АСБ в коронарных артериях были случайной находкой при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости по другим показаниям.

### **2.3.3.2 Исследование церебральной гемодинамики**

Исследование церебральной гемодинамики выполнялось с использованием ультразвукового сканера Mindray DC 70 (Китай) в положении пациента на спине после 10-минутного периода покоя. Оценивались структурные характеристики сосудов: диаметр ОСА и внутренних сонных артерий (ВСА), позвоночных артерий (ПА), а также толщина КИМ ОСА. Гемодинамические параметры включали: пиковую систолическую скорость (PSV), конечную диастолическую скорость (EDV), усредненную по времени скорость кровотока (ТАV), а также индексы гидродинамического

сопротивления: индекс резистентности Purcelot (RI) и пульсационный индекс Gosling (PI). Оценка венозного оттока проводилась путем измерения скорости кровотока в позвоночных, яремных венах и венах Розенталя.

С целью количественной характеристики церебральной перфузии производили расчет интегральных показателей, отраженных в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Формулы для расчета показателей церебральной перфузии

Показатель	Формула
Среднее артериальное давление (АДср)	(САД – ДАД) / 3 + ДАД
Церебральное перфузионное давление (ЦПД)	TAV / (TAV – EDV) × (АДср – ДАД) [118]
Гидродинамическое сопротивление (ГС)	АДср / TAV [108]
Индекс церебрального кровотока (ИЦК)	ЦПД / ГС [311]
Показатель внутричерепного давления (ВЧД)	RI × АДср / TAV [168]

Повторная ультразвуковая оценка параметров церебральной гемодинамики проводилась через 12 месяцев антитромботической терапии.

## 2.4 Оценка качества жизни

Для оценки КЖ пациентов применялся стандартизованный, валидированный русскоязычный вариант опросника SF-36, широко используемого в клинической практике и научных исследованиях [309]. Опросник включает 36 вопросов, объединенных в восемь шкал, каждая из которых отражает отдельные аспекты физического и психического благополучия пациента: физическое функционирование (Physical Functioning, PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role Physical, RP), интенсивность боли (Bodily Pain, BP), общее состояние здоровья (General Health, GH), жизненная активность (Vitality, VT), социальное

функционирование (Social Functioning, SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional, RE) и психическое здоровье (Mental Health, MH). Показатели КЖ имеют значение в баллах. Каждая шкала была перекодирована соответствующим образом. Диапазон оценок для всех шкал SF-36 составляет 0-100 баллов, где более высокие значения соответствуют лучшему КЖ. Для интерпретации результатов производилась как отдельная оценка по каждой шкале, так и интегральный анализ двух обобщенных компонентов: физическое здоровье (Physical Component Summary, PCS) и психическое здоровье (Mental Component Summary, MCS), для которых средний балл составляет 50 со стандартным отклонением  $\pm 10$ , причем более высокие баллы указывают на лучшее КЖ [216]. Опрос проводился в контролируемых условиях, анкетирование осуществлялось в присутствии медицинского работника, что обеспечивало корректное заполнение и минимизировало риск недостоверных данных. На исходном этапе показатели КЖ продемонстрировали сопоставимые значения в исследуемых подгруппах, статистически значимых различий между ними выявлено не было (таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Показатели КЖ у пациентов обеих групп при включении в исследование

Шкала	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)	
PF, балл	90,00 (85,00;95,00)	90,00 (85,00;95,00)	0,122	80,00 (75,00;85,00)	85,00 (75,00;86,25)	0,859
RP, балл	75,00 (50,00;100,00)	75,00 (50,00;100,00)	0,613	75,00 (50,00;100,00)	75,00 (50,00;100,00)	0,309
BP, балл	100,00 (84,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	0,229	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	0,674
GH, балл	57,00 (50,00;62,00)	57,00 (52,00;62,00)	0,138	55,00 (52,00;62,00)	52,00 (49,25;60,00)	0,071
VT, балл	50,00 (45,00;65,00)	60,00 (50,00;65,00)	0,100	55,00 (50,00;60,00)	52,50 (45,00;60,00)	0,794
SF, балл	100,00 (87,50;100,00)	100,00 (87,50;100,00)	0,309	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	0,166

## Продолжение таблицы 2.6

Шкала	Группа 1 (n=110)		р	Группа 2 (n=109)		р
	Подгруппа 1a (n=55)	Подгруппа 1b (n=55)		Подгруппа 2a (n=55)	Подгруппа 2b (n=54)	
RE, балл	66,70 (66,70;100,00)	100,00 (66,70;100,00)	0,266	100,00 (66,70;100,00)	100,00 (33,30;100,00)	0,181
MH, балл	64,00 (60,00;72,00)	68,00 (64,00;72,00)	0,141	64,00 (60,00;68,00)	64,00 (60,00;68,00)	0,149
PCS, балл	52,00 (48,90;55,20)	53,60 (48,30;55,10)	0,655	51,20 (48,70;54,70)	51,05 (47,85;54,28)	0,726
MCS, балл	47,10 (42,30;50,70)	48,70 (45,50;50,30)	0,117	48,20 (45,30;50,30)	48,40 (41,30;50,58)	0,109

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.

Повторная оценка КЖ выполнялась в динамике через 12 месяцев после завершении курса лечения АСК + ривароксабан или АСК.

## 2.5 Применяемые лекарственные препараты

Для проведения антиагрегантной терапии применялся препарат АСК (КардиАСК®) – лекарственный препарат, прошедший государственную регистрацию на территории Российской Федерации и допущенный к клиническому использованию. Прием препарата осуществлялся в строгом соответствии с утвержденными инструкциями по медицинскому применению и в рамках действующих нормативных требований. АСК – нестериоидный противовоспалительный препарат. Препарат выпускается в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой по 100 мг. Препарат следует принимать по одной таблетке 1 раз в день [65].

Для проведения антитромботической терапии применялся ривароксабан (Ксарелто®) – лекарственный препарат, прошедший государственную регистрацию на территории Российской Федерации и допущенный к клиническому использованию. Прием препарата осуществлялся в строгом

соответствии с утвержденными инструкциями по медицинскому применению и в рамках действующих нормативных требований. Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Xa. Препарат выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой по 2,5 мг. Препарат следует принимать по одной таблетке два раза в день [66].

## **2.6 Исследование эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

Ривароксабан был назначен в комбинации с АСК 55 пациентам с АГ и МФА и 55 пациентам с АГ, МФА и перенесенным ИИ на протяжении 12 месяцев. Эффективность терапии оценивалась по совокупности лабораторно-инструментальных и клинических критериев. В лабораторную оценку были включены показатели гемостаза, маркеры воспаления, липидные параметры. Инструментальная оценка включала исследование церебральной гемодинамики. Клиническая эффективность терапии анализировалась по частоте основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инфаркт миокарда, госпитализация, смерть) и по уровню КЖ.

В исследование включали пациентов с низким риском кровотечений по шкале REACH (средний балл в нашем исследовании составил 7,00 (6,00;9,00)). Риск кровотечений повышается существенно при значении суммы баллов более 10 [272]. Пациентам с высоким и умеренным риском кровотечений по шкале REACH к схемам лечения был добавлен ингибитор протонной помпы. Оценка безопасности терапии проводилась с применением международных критериев Международного общества по тромбозу и гемостазу – International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [282]. Регистрировались как крупные, так и малые кровотечения. Каждый месяц проводились контроль режима приема лекарственных препаратов и оценка нежелательных явлений,

1 раз в 3 месяца или чаще при необходимости анализировался уровень гемоглобина и проводился расчет клиренса креатинина.

## 2.7 Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных выполнялась с применением программного обеспечения StatTech v. 4.1.7 (ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics v. 27.0.1.0 (IBM, США).

Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с использованием критерия Шапиро-Уилка.

Количественные переменные, распределение которых не отличалось от нормального, описывались с использованием средних арифметических значений ( $M$ ), стандартного отклонения ( $SD$ ), а также границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случаях, когда распределение не соответствовало нормальному, данные представлены в виде медианы ( $Me$ ) с указанием нижнего и верхнего quartилей ( $Q1; Q3$ ).

Категориальные переменные описывались с указанием абсолютных значений и процентов.

Сравнительный анализ между независимыми группами проводился с учетом характера распределения: для нормального распределения данных применялся параметрический  $t$ -критерий Стьюдента, если распределение отличалось от нормального - непараметрический  $U$ -критерий Манна-Уитни.

Для анализа связанных выборок и оценки динамики показателей у одного и того же пациента в разные временные интервалы использовался критерий Уилкоксона.

Для сравнения частоты категориальных признаков между группами применялся критерий хи-квадрат Пирсона. В случаях, когда ожидаемые частоты в ячейках таблицы сопряженности составляли менее 5, использовался точный критерий Фишера.

Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента Пирсона или Спирмена в зависимости от типа распределения данных. Построение тепловой карты выполнено в Python с использованием библиотеки Seaborn (v.0.13.2.).

Для сравнения рисков неблагоприятных исходов строили 95% ДИ для рисков в каждой из изучаемых групп. Пересечение 95% ДИ эквивалентно отсутствию статистически значимого различия рисков на уровне значимости 0,05. И наоборот, если 95% ДИ не пересекаются, это эквивалентно тому, что группы статистически значимо различаются по рискам развития изучаемых неблагоприятных исходов.

С целью многофакторного анализа использовались дисперсионный анализ (ANOVA) и многофакторная логистическая регрессия для определения статистически значимых независимых предикторов клинических исходов.

Для оценки прогностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ. ROC-кривые строились путем последовательного вычисления чувствительности и специфичности при различных пороговых значениях. Площадь под кривой (AUC, Area Underthe Curve) рассматривалась как интегральный показатель качества модели: значения AUC в пределах 0,7-0,8 трактовались как удовлетворительные, 0,8-0,9 – как хорошие, более 0,9 – как отличные. Дополнительно определялись оптимальные пороговые значения, обеспечивающие наилучший баланс чувствительности и специфичности.

Для повышения устойчивости статистических выводов и снижения вероятности случайных ошибок применялся бутстреп-метод с многократным случайным переформированием выборки. На основании полученных распределений вычислялись доверительные интервалы для AUC (95% ДИ), что позволило более надежно оценить точность результатов.

Для анализа факторов, влияющих на развитие первичных конечных точек, применялся алгоритм случайного леса (Random Forest), обученный на совокупности клинико-лабораторных данных и отличающийся устойчивостью к

переобучению, способностью учитывать нелинейные зависимости и взаимодействия между признаками. Алгоритм случайного леса относится к ансамблевым моделям машинного обучения и основан на построении множества независимых деревьев решений, каждое из которых обучается на случайной выборке исходных данных с использованием случайного набора признаков. Итоговый прогноз формируется на основе совокупного решения множества деревьев. Такой подход обеспечивает снижение вариабельности отдельных моделей, повышает устойчивость прогноза и достоверность результатов. Модель обучалась на клинико-лабораторных данных пациентов с АГ и МФА. В качестве целевых переменных рассматривались первичные конечные точки, которые включали острую сосудистую катастрофу, госпитализации по всем причинам, сердечно-сосудистым причинам и летальность.

Для интерпретации прогностической модели применялся метод перестановочной важности признаков (Permutation Feature Importance). Принцип подхода заключался в многократной случайной перестановке значений отдельных переменных с последующей оценкой снижения точности модели. Степень снижения прогностической способности отражала значимость признака для модели. Анализ выполнялся при числе перестановок 20, 50 и 100. Установлено, что начиная с 50 перестановок, результаты выходили на асимптоту и становились устойчивыми к дальнейшему увеличению их числа. Это позволило сбалансировать точность оценок и вычислительные затраты. При чрезмерном увеличении числа перестановок формируемые псевдовыборки становятся зависимыми, что ограничивает корректность доверительных интервалов.

Значения  $p < 0,05$  расценивались как статистически значимые.

## **Глава 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

### **3.1 Коагуляционное звено гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

Пациенты с АГ и МФА подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых событий. Данный факт свидетельствует о том, что традиционные методы оценки риска и стандартные терапевтические подходы не всегда позволяют в полной мере объяснить и предотвратить неблагоприятные клинические исходы.

Особый интерес представляет изучение нарушений коагуляционного звена гемостаза, которые, по данным ряда исследований, могут играть самостоятельную роль в патогенезе атеротромботических осложнений [125]. Характерные для данной категории больных изменения включают ускорение процессов свертывания, формирование более плотного фибринового сгустка и снижение активности фибринолиза. В совокупности эти сдвиги формируют состояние хронической гиперкоагуляции, способствующее повышенной тромботической готовности.

Выявление закономерностей изменений системы коагуляционного гемостаза в данной когорте пациентов позволит глубже понять механизмы формирования остаточного сердечно-сосудистого риска, а также обосновать необходимость индивидуализации антитромботической терапии и совершенствования стратегий первичной и вторичной профилактики.

Для изучения коагуляционного звена гемостаза у всех пациентов ( $n=219$ ), включенных в исследование, были определены показатели локальных

(скрининговых) и глобальных (интегральных) тестов гемостаза (тест ТД) при включении в исследование и через 12 месяцев лечения.

### **3.1.1 Результаты исходной оценки гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

Исходные показатели локальных (скрининговых) тестов гемостаза у пациентов с АГ и МФА и контрольной группы представлены в таблице 3.1.

**Таблица 3.1 – Локальные показатели гемостаза у пациентов с АГ и МФА и контрольной группы, Me (Q1;Q3)**

Показатель	Пациенты с АГ и МФА (n=219)	Контроль (n=30)	p
ПТИ, %	99,00 (89,60;108,50)	99,30 (94,08;113,33)	0,682
МНО, у.е.	0,97 (0,91;1,02)	1,00 (0,96;1,03)	0,108
АЧТВ, сек	26,40 (24,30;29,30)	26,40 (23,43;29,83)	0,696
фибриноген, г/л	3,20 (2,76;3,66)	2,99 (2,60;3,53)	0,255
Д-димер, мкг/мл	0,37 (0,26;0,47)	0,33 (0,22;0,46)	0,343
Антитромбин III, %	99,00 (90,90;106,50)	101,90 (91,85;108,10)	0,648

Примечание: ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Все лабораторные показатели скрининговых тестов у пациентов с АГ и МФА на фоне регулярного приема АСК находились в пределах референсного диапазона и не отличались от контрольной группы.

В связи с тем, что активация плазменного звена гемостаза сопровождается ограниченной диагностической ценностью скрининговых тестов, для более объективной верификации тромботического потенциала в исследование были включены глобальные (интегральные) методы оценки гемостаза (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Глобальные показатели гемостаза у пациентов с АГ и МФА и контрольной группы, Me (Q1;Q3)

Показатель	Пациенты с АГ и МФА (n=219)	Контроль (n=30)	p
V, мкм/мин	28,30 (26,50;30,40)	25,55 (24,70;26,35)	<0,001
Tlag, мин	0,90 (0,80;1,00)	0,85 (0,80;0,90)	0,087
Vi, мкм/мин	55,40 (53,20;58,40)	52,05 (49,63;53,53)	<0,001
Vst, мкм/мин	28,30 (26,50;30,40)	25,55 (24,70;26,35)	<0,001
CS, мкм	1173,00 (1098,00;1231,00)	1063,50 (1031,75;1095,25)	<0,001
D, у.е.	22985,00 (21253,00;25052,00)	22465,50 (19890,50;23942,00)	0,055

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.

Глобальные показатели гемостаза, аналогично результатам локальных тестов, оставались в пределах референсных значений у пациентов с АГ и МФА, однако, при сравнении со здоровыми добровольцами отмечалось значимое смещение практически всех параметров (V, Vi, Vst, CS) к верхней границе референсных значений в область гиперкоагуляции.

### **3.1.2 Результаты сравнительной оценки параметров гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом в зависимости от наличия инсульта в анамнезе**

Далее был проведен анализ показателей коагуляционного гемостаза у пациентов группы 1 с неосложненным течением АГ (n=110 человек), группы 2 с перенесенным ИИ в анамнезе (n=109 человек) и контрольной группы (n=30), представленный в таблице 3.3.

При сравнительном анализе групп 1 и 2 выявлены статистически значимые различия по ряду параметров, отражающих состояние системы гемостаза.

Таблица 3.3 – Сравнительный анализ локальных и глобальных показателей гемостаза у пациентов исследуемых групп, Me (Q1;Q3)

Показатель	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=109)	Контроль (n=30)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	1	2	3			
ПТИ, %	97,55 (89,45;109,25)	100,00 (90;108,50)	99,30 (94,08;113,33)	0,658	0,811	0,606
МНО, у.е.	0,98 (0,93;1,03)	0,96 (0,90;1,02)	1,00 (0,96;1,03)	0,147	0,259	0,054
АЧТВ, сек	27,05 (25,10;30,20)	25,40 (23,35;28,45)	26,40 (23,43;29,83)	0,008	0,636	0,250
фибриноген, г/л	3,06 (2,62;3,51)	3,35 (2,88;3,82)	2,99 (2,60;3,53)	0,001	0,984	0,046
Д-димер, мкг/мл	0,36 (0,24;0,46)	0,37 (0,28;0,48)	0,33 (0,22;0,46)	0,297	0,573	0,233
Антитромбин III, %	98,90 (91,73;106,35)	99,00 (90,75;106,70)	101,90 (91,85;108,10)	0,409	0,858	0,512
V, мкм/мин	26,85 (25,40;29,33)	28,90 (27,70;31,55)	25,55 (24,70;26,35)	<0,001	0,005	<0,001
Tlag, мин	0,90 (0,80;1,00)	0,90 (0,90;1,10)	0,85 (0,80;0,90)	0,008	0,427	0,016
Vi, мкм/мин	53,90 (50,40;57,53)	56,90 (54,60;59,00)	52,05 (49,63;53,53)	<0,001	0,011	<0,001
Vst, мкм/мин	26,85 (25,40;29,33)	28,90 (27,70;31,55)	25,55 (24,70;26,35)	<0,001	0,005	<0,001
CS, мкм	1141,50 (1077,75;1218,50)	1189,00 (1126,00;1244,50)	1063,50 (1031,75;1095,25)	0,011	<0,001	<0,001
D, у.е.	22722,50 (21070,00;24843,75)	23505,00 (21276,00;25176,00)	22465,50 (19890,50;23942,00)	0,249	0,174	0,019

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.

В частности, у пациентов группы 2 локальные показатели гемостаза находились в рамках референсных значений, но демонстрировали смещение в прокоагулянтную область: АЧТВ (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:  $V_i$  (инициация свертывания),  $V$  и  $Vst$  (распространение свертывания) в сторону гиперкоагуляции в рамках референсных значений у пациентов группы 2 по сравнению с группой 1, несмотря на постоянный прием АСК. При сравнении с группой контроля у пациентов группы 1 разницы по локальным тестам не получено, но отмечались значимые различия в глобальных показателях гемостаза. Такие показатели, как  $V$ ,  $V_i$  и  $Vst$  были выше у пациентов группы 1 по сравнению с контрольной группой в рамках референсного диапазона. Также статистически значимые различия касались размера сгустка, который был больше у пациентов группы 1 по сравнению с пациентами группы контроля, что свидетельствует о склонности к прокоагулянтной готовности у пациентов с АГ и МФА даже при отсутствии манифестных сердечно-сосудистых осложнений. У лиц, перенесших ИИ, нарушения гемостатического профиля были выражены в большей степени по сравнению с группой контроля: все глобальные показатели гемостаза статистически значимо смещены в сторону гиперкоагуляции, что отражает повышенную склонность к тромбообразованию у пациентов с инсультом, несмотря на прием антиагрегантной терапии.

### **3.1.3 Применение комбинированной антитромботической терапии у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

В связи с выявленными изменениями гемостаза у пациентов с АГ и МФА одной из задач стало изучение влияния низких доз ривароксабана на показатели коагуляционного гемостаза (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Показатели коагуляционного гемостаза на фоне лечения ривароксабаном в подгруппах 1а и 2а исходно и через 12 месяцев терапии, Ме (Q1;Q3)

Показатель	Подгруппа 1а (n=55) исходно	Подгруппа 1а (n=55) через 12 мес	p	Подгруппа 2а (n=55) исходно	Подгруппа 2а (n=55) через 12 мес	p
ПТИ, %	98,60 (90,70; 110,40)	93,00 (86,70; 102,90)	<0,001	100,70 (93,70; 109,20)	94,4 (84,50; 101,50)	<0,001
МНО, у.е.	0,99 (0,93;1,03)	0,98 (0,92;1,00)	0,019	0,95 (0,90;1,03)	0,98 (0,92;1,05)	0,167
АЧТВ, сек	27,10 (25,40; 29,90)	29,40 (27,50; 30,70)	0,003	26,40 (23,40; 29,10)	27,90 (26,20; 30,10)	0,003
Фибриноген, г/л	3,10 (2,57;3,60)	2,64 (2,45;3,05)	<0,001	3,41 (2,38;3,08)	2,73 (2,90;3,53)	<0,001
Д-димер, мкг/мл	0,37 (0,29;0,47)	0,22 (0,15;0,33)	<0,001	0,41 (0,31;0,48)	0,26 (0,16;0,35)	<0,001
Анти-тромбин III, %	101,30 (90,90; 109,00)	104,10 (97,50; 110,10)	<0,001	99,80 (97,80; 108,20)	102,20 (92,00; 108,00)	0,008
V, мкм/мин	28,30 (25,90; 30,00)	23,30 (22,20; 24,60)	<0,001	28,60 (27,80; 30,00)	23,30 (22,20; 24,10)	<0,001
Tlag, мин	0,90 (0,80;1,00)	0,90 (0,90;1,00)	0,064	1,00 (0,90;1,10)	1,00 (0,90;1,20)	0,025
Vi, мкм/мин	54,80 (51,40; 58,40)	47,65 (44,90; 50,80)	<0,001	56,20 (54,90; 58,70)	48,90 (46,90; 51,10)	<0,001
Vst, мкм/мин	28,30 (25,90; 30,00)	23,30 (22,20; 24,60)	<0,001	28,60 (27,80; 30,00)	23,30 (22,20; 24,10)	<0,001
CS, мкм	1 165,00 (1 080,00; 1 262,00)	1 018,00 (995,00; 1 060,00)	<0,001	1 186,00 (1 138,00; 1 204,00)	1 007,00 (962,00; 1 043,00)	<0,001
D, у.е.	22 910,00 (21 282,00; 24 916,00)	21 119,00 (19 923,00; 22 168,00)	<0,001	23 618,00 (21 751,00; 25 166,00)	21 314,00 (20 336,00; 22 598,00)	<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.

На фоне терапии ривароксабаном отмечено значимое улучшение всех локальных показателей гемостаза в обеих подгруппах.

Что касается глобальных показателей, то в подгруппе 1а все оцениваемые величины продемонстрировали положительную динамику за исключением времени задержки роста сгустка. Нужно отметить, что у пациентов группы 1 исходные показатели как рутинных, так и глобальных тестов гемостаза оставались в пределах референсных значений, однако при этом отмечалась тенденция к сдвигу к верхней границе нормы в сторону гиперкоагуляции.

В подгруппе 2а наблюдалось улучшение всех глобальных показателей гемостаза несмотря на более выраженные исходные гиперкоагуляционные сдвиги.

Показатели коагуляционного гемостаза на фоне лечения стандартной терапией АСК в подгруппах 1б и 2б приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Показатели коагуляционного гемостаза на фоне лечения стандартной терапией в подгруппах 1б и 2б, Me (Q1;Q3)

Показатель	Подгруппа 1б (n=55) исходно	Подгруппа 1б (n=55) через 12 мес	p	Подгруппа 2б (n=54) исходно	Подгруппа 2б (n=54) через 12 мес	p
ПТИ, %	96,00 (89,30; 109,00)	98,50 (93,10; 114,00)	0,002	99,50 (88,30; 108,43)	103,70 (97,08; 108,10)	<0,001
МНО, у.е.	0,96 (0,93;1,03)	0,97 (0,90;1,02)	0,276	0,95 (0,90;1,00)	0,96 (0,91;0,99)	0,898
АЧТВ, сек	27,00 (24,80;30,70)	27,40 (25,90;29,60)	0,686	25,15 (22,98;27,68)	25,45 (23,95;27,60)	0,845
Фибриноген, г/л	2,99 (2,69;3,33)	3,33 (2,90;3,80)	0,004	3,24 (2,88;3,69)	3,20 (2,90;3,53)	0,530
Д-димер, мкг/мл	0,33 (0,22;0,46)	0,40 (0,28;0,48)	0,026	0,36 (0,26;0,46)	0,42 (0,34;0,48)	0,008
Анти-тромбин III, %	97,00 (93,00; 103,10)	92,80 (86,10; 99,80)	<0,001	97,80 (89,75; 104,33)	93,75 (86,53; 98,70)	<0,001
V, мкм/мин	26,30 (25,20;28,30)	27,90 (26,70;28,90)	<0,001	29,90 (27,48;32,78)	29,10 (27,50;32,33)	0,183
Tlag, мин	0,90 (0,80;1,00)	0,90 (0,80;1,00)	0,283	0,90 (0,88;1,10)	1,00 (0,90;1,00)	0,196

## Продолжение таблицы 3.5

Показатель	Подгруппа 1b (n=55) исходно	Подгруппа 1b (n=55) через 12 мес	p	Подгруппа 2b (n=54) исходно	Подгруппа 2b (n=54) через 12 мес	p
Vi, мкм/мин	53,50 (49,80;56,30)	54,60 (51,40;56,00)	0,406	57,00 (54,48;59,70)	56,75(54,68; 59,20)	0,108
Vst, мкм/мин	26,30 (25,20;28,30)	27,90 (26,70;28,90)	<0,001	29,90 (27,48;32,78)	29,10 (27,50;32,33)	0,183
CS, мкм	1 092,00 (1 039,00; 1 173,00)	1 156,00 (1 087,00; 1 196,00)	0,005	1 193,00 (1 120,25; 1 279,25)	1 183,50 (1 109,50; 1 258,00)	0,015
D, y.e.	22 536,00 (20 791,00; 24 673,00)	23 248,00 (21 563,00; 24 632,00)	0,316	23 469,00 (21 217,50; 25 186,00)	22 876,00 (21 714,75; 24 407,75)	0,170

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 анализе локальных и глобальных показателей гемостаза на фоне приема АСК статистически значимых различий в каждой группе между подгруппами выявлено не было, за исключением отдельных параметров, демонстрировавших тенденцию к смещению в сторону гиперкоагуляции.

Сравнительный анализ показателей у пациентов подгрупп 1a и 1b, 2a и 2b через 12 месяцев терапии отражен в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Показатели коагуляционного гемостаза на фоне лечения ривароксабаном/стандартной терапией через 12 месяцев терапии в подгруппах 1a и 1b, 2a и 2b, Me (Q1;Q3)

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)	
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, y.e.	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

## Продолжение таблицы 3.6

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)	
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;5 9,20)	<0,001
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	1 018,00 (995,00; 1 060,00)	1 156,00 (1 087,00; 1 196,00)	<0,001	1 007,00 (962,00; 1 043,00)	1 183,50 (1 109,50; 1 258,00)	<0,001
D, y.e.	21 119,00 (19 923,00; 22 168,00)	23 248,00 (21 563,00; 24 632,00)	<0,001	21 314,00 (20 336,00; 22 598,00)	22 876,00 (21 714,75; 24 407,75)	<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 (ACK + ривароксабан) отмечено значимое улучшение всех показателей гемостаза по

сравнению с подгруппой 2б, где отмечались выраженные сдвиги как локальных, так и глобальных показателей гемостаза в прокоагулянтную область, несмотря на проводимую антиагрегантную терапию.

На заключительном этапе проведено сравнение показателей гемостаза в подгруппах 1а и 2а на фоне лечения низкими дозами ривароксабана (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Показатели коагуляционного гемостаза на фоне лечения комбинированной терапией (АСК + ривароксабан) в подгруппах 1а и 2а

Показатель	Подгруппа 1а (n=55)	Подгруппа 2а (n=55)	p
ПТИ, %	93,00 (86,70;102,90)	94,40 (84,50;101,50)	0,884
МНО, у.е.	0,93 (0,90;1,00)	0,98 (0,92;1,05)	0,436
АЧТВ, сек	29,40 (27,50;30,70)	27,90 (26,20;30,10)	0,058
фибриноген, г/л	2,64 (2,45;3,05)	2,73 (2,90;3,53)	0,381
Д-димер, мкг/мл	0,22 (0,15;0,33)	0,26 (0,16;0,35)	0,434
Антитромбин III, %	104,10 (97,50;110,10)	102,20 (92,00;108,00)	0,465
V, мкм/мин	23,30 (22,20;24,60)	23,30 (22,20;24,10)	0,544
Tlag, мин	0,90 (0,90;1,00)	1,00 (0,90;1,20)	<0,001
Vi, мкм/мин	47,65 44,90;50,80)	48,90 (46,90;51,10)	0,192
Vst, мкм/мин	23,30 (22,20;24,60)	23,30 (22,20;24,10)	0,544
CS, мкм	1 018,00 (995,00;1 060,00)	1 007,00 (962,00;1 043,00)	0,035
D, у.е	21 119,00 (19 923,00;22 168,00)	21 314,00 (20 336,00;22 598,00)	0,624

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.

На фоне приема комбинированной терапии (АСК + ривароксабан) показатели локальных тестов гемостаза не отличались между подгруппами 1а и 2а. Однако при анализе глобальных параметров были выявлены различия: в подгруппе 2а отмечалось большее время задержки роста сгустка, а также меньший размер сгустка по сравнению с подгруппой 1а. Полученные результаты указывают на положительное влияние комбинированной терапии на механизмы гемостаза у пациентов обеих подгрупп, но особенно у пациентов с перенесенным инсультом.

Примеры нормализации параметров коагуляционного гемостаза (тест ТД) у пациентов подгрупп 1а и 2а на фоне лечения ривароксабаном показаны на рисунках 3.1 и 3.2.

Согласно результатам теста ТД практически все параметры гемостаза исходно выходили за пределы референсного диапазона и были смещены в сторону гиперкоагуляции у пациентов подгрупп 1а и 2а. После лечения комбинированной терапией (АСК + ривароксабан) в обеих группах все показатели нормализовались.

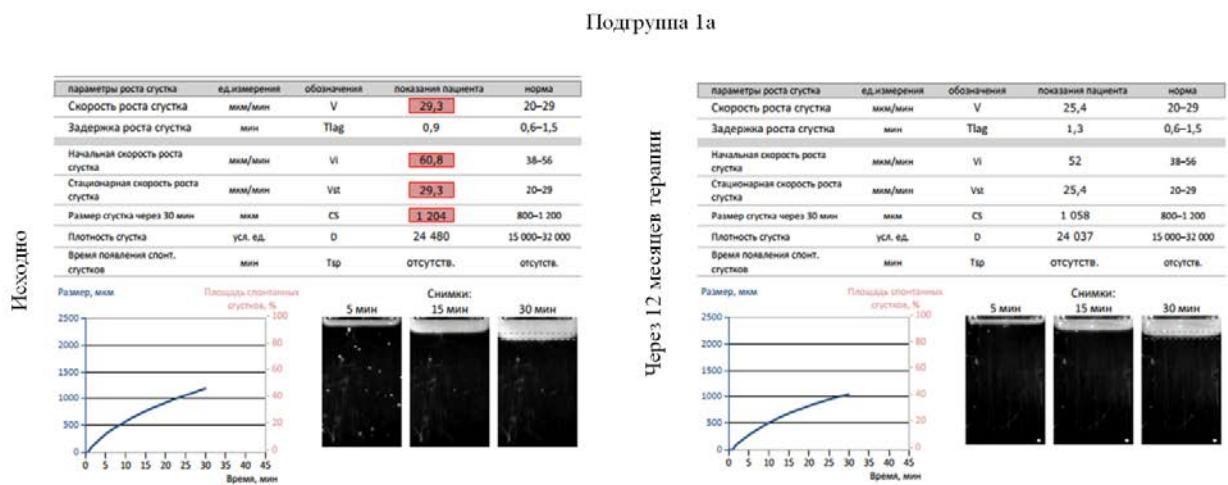


Рисунок 3.1 – Параметры коагуляционного гемостаза у пациентов подгруппы 1а на фоне лечения низкими дозами ривароксабана

## Подгруппа 2а

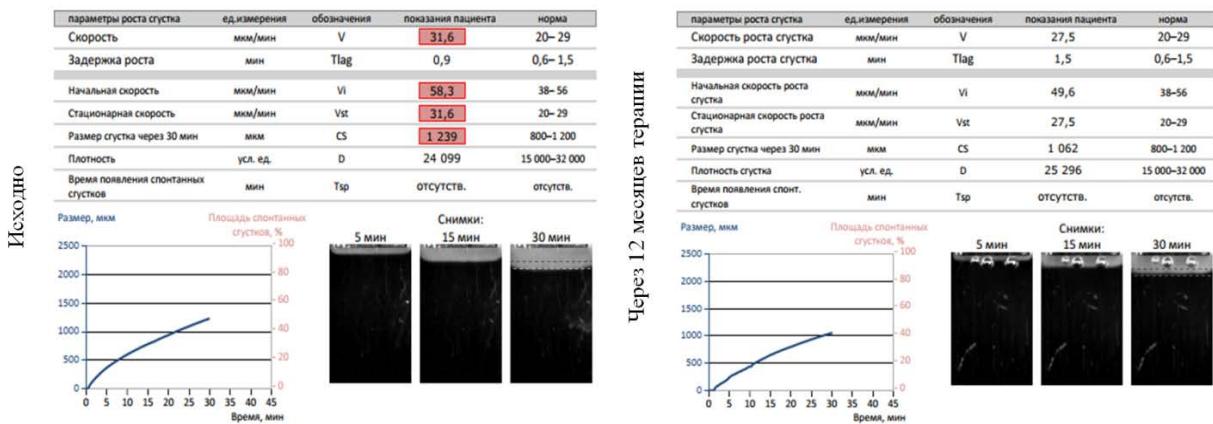


Рисунок 3.2 – Параметры коагуляционного гемостаза у пациентов подгруппы 2а на фоне лечения низкими дозами ривароксабана

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 3.8). Они проявлялись кровотечениями из десен, геморроидальных узлов, не требовали отмены препарата, специального лечения и носили транзиторный характер. Большого кровотечения не зарегистрировано ни у одного пациента.

Таблица 3.8 – 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

Статистически значимых различий между подгруппами по частоте малых кровотечений выявлено не было.

Полученные результаты позволяют заключить, что применение ривароксабана в составе комбинированной терапии характеризуется удовлетворительным уровнем безопасности и отсутствием клинически значимых геморрагических осложнений ( $p=0,558$ ;  $p=0,315$ ), что подтверждает возможность длительного использования данной схемы у пациентов как с инсультом в анамнезе, так и без него, при условии тщательного мониторинга состояния пациентов и своевременной коррекции сопутствующих факторов риска.

### **3.2 Обсуждение**

При наличии атеросклероза активация и агрегация тромбоцитов играют ключевую роль в развитии атеротромбоза. При атеросклерозе разрыв АСБ сопровождается экспозицией ТФ, инициирующего коагуляционный каскад с последующей генерацией тромбина и образованием фибрина [178]. При АГ дисфункция эндотелия сопровождается активацией путей коагуляции и фибринолиза [227], кроме того, ангиотензин II также стимулирует экспрессию ТФ как *in vitro*, так и *in vivo* [88]. Следовательно, у пациентов с АГ и МФА имеет место активация обоих путей тромбообразования. Антитромботические стратегии, которые фокусируются только на ингибировании тромбоцитов, не могут полностью подавить рецидивирующие атеротромботические события. Как в ранних, так и в более поздних работах, авторы не выявили значительного положительного эффекта АСК в монотерапии для профилактики ишемических событий у пациентов высокого риска, к которым относятся и пациенты с АГ и МФА [264, 300]. Помимо повышенной реактивности тромбоцитов и сниженной чувствительности к антиагрегантной терапии, одним из возможных механизмов недостаточной эффективности АСК у части пациентов может выступать ускоренное восстановление агрегационной способности тромбоцитов после каждой дозы АСК, связанное с повышенным тромбоцитарным оборотом, что приводит к состоянию резистентности к аспирину [25]. В нашей работе,

несмотря на прием АСК, нарушения в коагуляционном звене гемостаза наблюдались у 48 пациентов (43,6%) в группе 1 и у 63 пациентов (57,8%) в группе 2. Для исследования гемостатического потенциала выделяют локальные и глобальные тесты. В настоящем исследовании исходно у пациентов обеих групп при использовании рутинных методов оценки гемостаза не выявлено отклонений от референсных значений, в том числе по сравнению с контрольной группой, а также значимых различий между группами [60]. Недостаточная точность локальных методов исследования гемостаза подчеркивает необходимость в более совершенных инструментах оценки риска [298]. При применении теста ТД у пациентов с перенесенным инсультом отмечались выраженные изменения коагуляционного гемостаза, несмотря на постоянный прием АСК [63], что может приводить к увеличению остаточного тромбогенного риска по аналогии с больными с фибрилляцией предсердий. Это связано с тем, что после инсульта в окружающей неишемической ткани концентрация тромбина остается достаточно высокой из-за нарушения гематоэнцефалического барьера [279]. Поскольку продукция тромбина происходит постоянно, у пациентов с АГ и МФА формируется гиперкоагуляционный фенотип, который свидетельствует о выходе коагуляционного звена на первый план при развитии атеротромбоза, несмотря на проводимую антиагрегантную терапию. Следовательно, ингибирование тромбина потенциально может предотвращать инсульт, а также уменьшать величину остаточного неврологического дефицита после перенесенного ИИ [302]. Исходя из вышесказанного, блокирование обоих путей гемостаза за счет комбинирования антиагрегантной терапии с антикоагулянтом может быть более эффективным, чем ингибирование любого из путей по отдельности. Включение ривароксабана в низкой дозе (2,5 мг дважды в сутки) в схему антитромботической терапии демонстрирует благоприятное воздействие на систему гемостаза [62], что может быть обусловлено подавлением образования фибринового сгустка за счет ингибирования активности фактора Xa и снижением продукции тромбина. Наряду с этим,

опосредованное уменьшение тромбинзависимой активации и агрегации тромбоцитов способствует дополнительному антитромботическому эффекту, выходящему за рамки традиционной антикоагулянтной терапии [225]. В нашей работе пациенты, находящиеся на двойной антитромботической терапии (АСК + ривароксабан), показали нормализацию всех параметров коагуляционного гемостаза по сравнению с монотерапией АСК в обеих подгруппах, что обусловлено улучшением реологических свойств крови и потенциальным снижением протромботического фона.

Анализ параметров гемостаза в подгруппах 1а и 2а выявил, что пациенты с перенесенным ИИ демонстрировали более выраженную положительную динамику - в частности, отмечалось уменьшение размера сгустка и увеличение времени его формирования. Полученные изменения свидетельствуют о снижении коагуляционной активности на фоне терапии. Примечательно, что, несмотря на изначально более тяжелые нарушения коагуляционного звена гемостаза у пациентов группы 2, именно в подгруппе 2а наблюдалась наибольшая степень нормализации показателей, что может отражать потенциальную эффективность ривароксабана в условиях выраженной прокоагулянтной активации. Результаты указывают на то, что максимальную пользу добавление ривароксабана принесет пациентам с перенесенным инсультом, о чем сообщают и другие исследователи [56]. Комбинированная терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК в дозе 100 мг в сутки уже включена в действующие клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» [39] как эффективный подход к вторичной профилактике у пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием.

На сегодняшний день все крупные клинические исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии АСК и ривароксабаном, такие как ATLAS ACS 2-TIMI 51 [273], COMPASS [275] и VOYAGER PAD [274] включали в основном

пациентов с симптомным течением заболевания, а также со значимыми атеросклеротическими стенозами, превышающими 50 %. В последние годы все больше данных свидетельствует о том, что даже небольшие АСБ могут быть крайне уязвимыми и обладать высоким тромбогенным потенциалом [301].

Полученные нами результаты подтверждают этот факт: у пациентов, перенесших ИИ стенозы составляли 25-49%. Это связано с тем, что именно умеренные и незначительные стенозы часто представлены бляшками с тонкой фиброзной покрышкой, большим липидным ядром, воспалительной инфильтрацией и неоваскуляризацией, что делает их склонными к спонтанной эрозии или разрыву даже при отсутствии выраженного сужения просвета сосуда [142].

В оценке эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии важно учитывать не только данные рандомизированных клинических исследований, но и результаты, полученные в условиях реальной клинической практики. Международный регистр ХАТОА у пациентов с ИБС и ЗПА можно считать крупнейшим доказательством эффективности и безопасности комбинации АСК + ривароксабан в реальной клинической практике: при добавлении ривароксабана к терапии АСК регистрировалась низкая частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений [236]. У пациентов с хронической ИБС и/или ЗПА продленная комбинированная терапия ривароксабаном и АСК в течение в среднем одного года (максимум до трех лет) в исследовании COMPASS LTOLE сопровождалась сопоставимой частотой сердечно-сосудистой смерти, инсульта или инфаркта миокарда, а также частотой кровотечений, аналогичной или более низкой по сравнению с показателями, зарегистрированными в ходе рандомизированной фазы основного исследования COMPASS [218]. Более позднее исследование Russo V. et al. в реальной клинической практике показало, что применение двойной терапии (АСК + ривароксабан) у пациентов с ИБС и/или ЗПА в течение  $664 \pm 177$  дней

сопровождалось низким риском кровотечений и высокой приверженностью лечению [124].

Таким образом, особенности профиля сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и МФА, а также улучшение коагуляционных параметров и низкий риск кровотечений при назначении комбинации АСК + ривароксабан позволяет рассматривать данную терапию в индивидуальном порядке пациентам с АГ и МФА, имеющим высокий риск ишемических событий и низкий риск кровотечения [30].

### **3.3 Клинические случаи**

#### **Клинический случай № 1**

Пациентка А., 51 год на момент включения в исследование, в течение 4-х лет до включения в исследование отмечала повышение АД до 142/84 мм рт. ст. Антигипертензивные препараты не принимала. В последний год стали беспокоить более частые повышения АД до 148-150/86-90 мм рт. ст., обратилась за медицинской помощью к терапевту, назначены антигипертензивные препараты (периндоприл 5 мг, амлодипин 5 мг), на фоне лечения достигнут целевой уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. Наследственность: у отца и матери – АГ, оба принимают антигипертензивную терапию, мать перенесла ИИ 10 лет назад в возрасте 65 лет.

При осмотре: АД 126/74 мм рт. ст., ЧСС – 72 в минуту, ИМТ – 26,9

Результаты дополнительных методов обследования:

- Общий анализ крови от 17.01.23 г.: лейкоциты –  $6,7 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $4,57 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 140 г/л, тромбоциты –  $198 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 13 мм/ч.;
- Биохимический анализ крови от 17.01.23: глюкоза – 5,2 ммоль/л, креатинин – 76 мкмоль/л, общий белок – 73,1 г/л, общий билирубин - 19,6 мкмоль/л, АЛТ – 12,2 Ед/л, АСТ – 21,7 Ед/л, общий холестерин – 6,9 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,2 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,9 ммоль/л, ТГ – 0,9 ммоль/л, СРБ – 0,8 мг/л.;

- Коагулогическое исследование от 17.01.23: ПТИ – 130,3%, МНО – 0,92 у.е., АЧТВ – 28,1 сек., фибриноген – 2,18 г/л, Д-димер – 0,39 мкг/мл, антитромбин III – 107,2 %;
- ЭКГ от 18.01.23: синусовый ритм 74 в мин. ЭКГ без патологических изменений;
- Ультразвуковое исследование сердца от 20.01.23: митральная регургитация 1 степени. Гипертрофия левого желудочка.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) от 20.01.23

- ОСА справа: в дистальном отделе гомогенная АСБ 15% стеноз;
- ВСА справа: в устье гетерогенная АСБ 25% стеноз;
- ВСА слева: в устье гетерогенная АСБ 30% стеноз.

Заключение: Атеросклеротические изменения артерий БЦА без значимых гемодинамических сдвигов.

Пациентке предложено пройти расширенное обследование с целью выявления возможного мультифокального поражения артериального русла.

Ультразвуковое ангиосканирование артерий нижних конечностей от 23.01.23:

- Артерии: общая подвздошная, наружная подвздошная, общая бедренная, поверхностная бедренная, глубокая артерия бедра, подколенная, задняя большеберцевая, малоберцевая, передняя большеберцевая, артерия тыла стопы.
- Проходимость: проходимы;
- Кровоток: магистральный;
- Скоростные показатели: в пределах допустимых значений;
- Стенки артерий: утолщены.

Внутрипросветные образования определяются:

- в общей бедренной артерии слева видна АСБ, редукция просвета 42% по площади, гемодинамика незначимая;
- в общей бедренной артерии справа видна АСБ, редукция просвета 36% по площади, гемодинамика незначимая;

- в дистальных отделах берцовых артерий с обеих сторон видны мелкие и локальные гиперэхогенные АСБ, гемодинамически незначимые.

**Заключение:** Эхографические признаки атеросклеротических изменений артерий нижних конечностей без гемодинамически значимых стенозов.

Таким образом, у пациентки выявлена АГ в сочетании с МФА.

**Диагноз:** Гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая АГ, риск 3 (высокий). Гипертрофия левого желудочка. Гиперлипидемия. Мультифокальный атеросклероз с поражением брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей. Целевое АД <130/<80 мм рт.ст.

Терапевтом назначено лечение: периндоприл – 5 мг, амлодипин – 5 мг, аторвастатин – 40 мг, АСК – 100 мг.

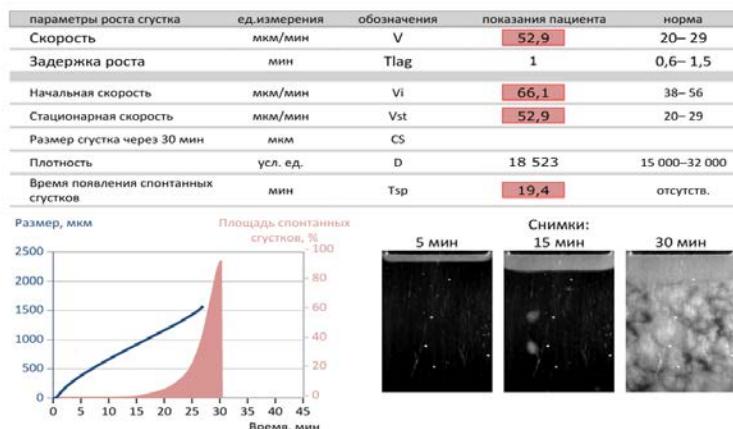
Пациентка регулярно принимала рекомендованную терапию. Через 6 месяцев получены результаты дополнительных методов обследования:

- Общий анализ крови от 15.08.23: лейкоциты –  $7,11 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $4,56 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 136 г/л, тромбоциты –  $268 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 8 мм/ч.;
- Биохимический анализ крови от 15.08.23: глюкоза – 5,0 ммоль/л, креатинин – 70 мкмоль/л, общий белок – 72 г/л, общий билирубин – 9,8 мкмоль/л, АЛТ – 12,5 Ед/л, АСТ – 20,6 Ед/л, общий холестерин – 4,18 ммоль/л, ХС ЛНП – 2,31 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,2 ммоль/л, ТГ – 1,4 ммоль/л, СРБ – 0,9 мг/л.;
- Коагулологическое исследование от 15.08.23: ПТИ – 117,4%, МНО – 0,92 у.е., АЧТВ – 25,6 сек., фибриноген – 2,18 г/л, Д-димер – 0,22 мкг/мл, антитромбин III – 104,8 %.

Тест ТД от 17.08.23 на фоне монотерапии АСК представлен на рисунке 3.2.

Полученные данные теста ТД свидетельствовали об изменении коагуляционного звена системы гемостаза: выраженная гиперкоагуляция с образованием спонтанных сгустков на фоне приема АСК, при анализе рутинных показателей гемостаза отклонений от нормы выявлено не было. С учетом высокого риска осложнений и низкого риска кровотечений (балл по шкале

REACH – 5) пациентке назначена комбинированная терапия АСК (100 мг) + ривароксабан (2,5 мг 2 раза/сутки).

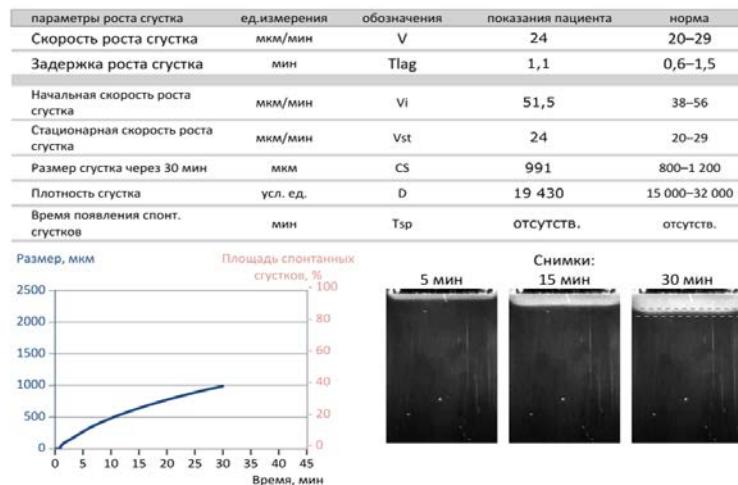


**Заключение:** Выраженная гиперкоагуляция, визуально фиксируются очаги спонтанного тромбообразования на фоне принимаемой антитромбоцитарной терапии

Рисунок 3.2 – Результаты теста ТД у пациентки А. при приеме монотерапии АСК

Через 12 месяцев терапии получены следующие показатели.

Коагулологическое исследование от 13.08.24: ПТИ – 113,9 %, МНО – 0,96 у.е., АЧТВ – 24,2 сек., фибриноген – 2,56 г/л, Д-димер – 0,28 мкг/мл, антитромбин III – 106,1 %. Тест ТД выполнен 16.08.24 (рисунок 3.3).



**Заключение:** Фактическая нормокоагуляция. Периодический контроль

Рисунок 3.3 – Данные теста ТД пациентки А. на фоне комбинированного лечения (АСК + ривароксабан)

Комбинированная терапия (АСК + ривароксабан) обеспечила коррекцию нарушений теста ТД у пациентки А.

В представленном клиническом наблюдении у больной с высоким сердечно-сосудистым риском нормализация показателей коагуляционного гемостаза подтверждает эффективность выбранной тактики лечения. На протяжении всего периода наблюдения нежелательных явлений, включая геморрагические осложнения, зарегистрировано не было, что демонстрирует благоприятный профиль переносимости назначеннной схемы. Полученные данные имеют клиническое значение, поскольку указывают на целесообразность применения терапевтической стратегии АСК + ривароксабан у пациентов с АГ и МФА и подчеркивают необходимость её дальнейшего изучения в исследованиях с большей выборкой.

### Клинический случай №2

Пациент М., 62 года на момент включения в исследование. В октябре 2022 года перенес ИИ в бассейне правой ВСА. Заболел остро после ночного сна, когда появилось онемение и неловкость в левой руке, ноге и онемение левой половины лица. Пациент госпитализирован в стационар. При проведении магнитно-резонансной томографии головы в правом полушарии головного мозга ишемический очаг размером 10x6 мм. Неврологом диагностирован ишемический атеротромботический инсульт.

У пациента в анамнезе МФА с поражением минимум трех сосудистых бассейнов: БЦА (стеноз в устье правой ВСА – 48%, в устье левой ВСА – 38%), почечных артерий (стеноз правой почечной артерии – 27%, левой – 18%) и нижних конечностей (правая подвздошная артерия – гомогенная АСБ 15%, правая поверхностная бедренная артерия гетерогенная АСБ 31%, левая поверхностная бедренная артерия гетерогенная АСБ 25%). Со слов пациента отмечает повышение АД в течение 4 лет, цифры АД не знает, не контролирует, принимает короткодействующие препараты по требованию. При осмотре: АД 156/96 мм рт. ст., ЧСС – 68 в минуту, ИМТ – 31,2.

Во время лечения в стационаре отмечался регресс стато-координаторных нарушений, пациент смог самостоятельно передвигаться.

При выписке из стационара пациенту назначена антигипертензивная (амлодипин + телмисартан 5/80мг 1 раз/сутки), антитромбоцитарная (АСК – 100 мг 1 раз/сутки), гиполипидемическая (розувастатин – 40 мг) терапия, при выписке АД 132/86 мм рт. ст.

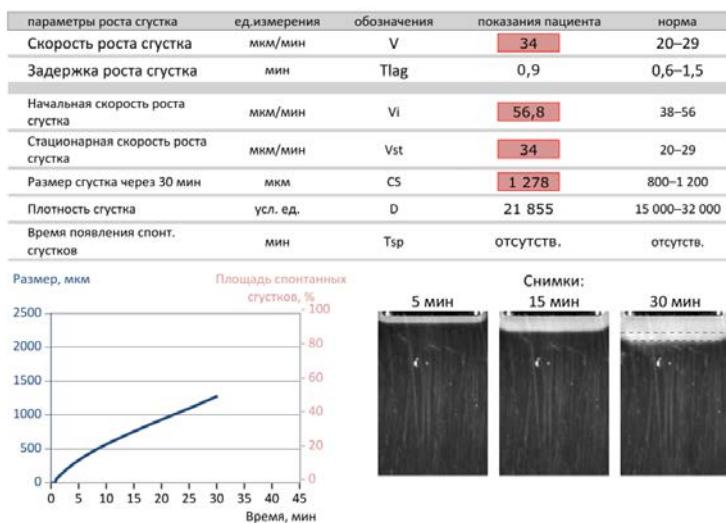
В течение последующих месяцев пациент регулярно принимал назначенную терапию, чувствовал себя удовлетворительно. Через пять месяцев после инсульта жалоб активно не предъявляет, со слов пациента все лекарственные препараты принимает регулярно. При осмотре АД – 124/76 мм рт. ст., ЧСС – 68 в минуту.

Результаты дополнительных методов обследования:

- Общий анализ крови от 10.02.23: лейкоциты –  $7,21 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $4,92 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 156 г/л, тромбоциты –  $211 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 10 мм/ч.;
- Биохимический анализ крови от 10.02.23: глюкоза – 5,1 ммоль/л, креатинин – 84 мкмоль/л, общий белок – 83 г/л, общий билирубин – 15,4 мкмоль/л, АЛТ – 16,7 Ед/л, АСТ – 15,9 Ед/л, общий холестерин – 3,1 ммоль/л, ХС ЛНП – 1,41 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,5 ммоль/л, ТГ – 1,1 ммоль/л, СРБ – 1,3 мг/л.;
- Коагулологическое исследование от 10.02.23: ПТИ – 136,1%, МНО – 1,0 у.е., АЧТВ – 28,8 сек., фибриноген – 3,6 г/л, Д-димер – 0,56 мкг/мл, антитромбин III – 93,9 %.

Диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ, риск 4 (очень высокий). Дислипидемия. Распространенный атеросклероз с поражением сонных, почечных артерий и артерий нижних конечностей. Ишемический инсульт в бассейне правой ВСА (2022). Целевое АД <130/<80 мм рт.ст.

На рисунке 3.4 приведены результаты теста ТД, демонстрирующие изменения показателей коагуляционного звена системы гемостаза у пациента М.



Заключение: Выраженная гиперкоагуляция на фоне принимаемой антитромбоцитарной терапии.

Рисунок 3.4 – Исходные данные теста ТД пациента М.

У данного больного по данным рутинных и глобальных тестов были выявлены патологические сдвиги, указывающие на гиперкоагуляционное состояние, несмотря на постоянный прием антиагрегантного препарата (АСК). Пациенту дополнительно рекомендован прием ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/ сутки. Однако он отказался от приема антикоагулянта из-за большого общего количества таблеток. АСК, антигипертензивные препараты, статины принимал регулярно. АД и уровень ХС ЛНП – достигнуты целевые значения. Несмотря на коррекцию АД и липидного спектра через полгода у пациента развился повторный ИИ в бассейне правой ВСА с грубым левосторонним гемипарезом.

Представленные данные позволяют рассматривать нарушения гемостаза как самостоятельный патофизиологический механизм, вносящий вклад в формирование остаточного сердечно-сосудистого риска даже на фоне оптимально контролируемых традиционных факторов (АД и дислипидемии). Это подчеркивает необходимость более пристального внимания к оценке параметров системы гемостаза в комплексной стратификации риска и может

служить основанием для разработки дополнительных терапевтических стратегий у данной категории пациентов.

## **Глава 4. ВЛИЯНИЕ РИВАРОКСАБАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

### **4.1 Показатели липидного спектра и маркеры воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

У пациентов с АГ и МФА наблюдаются многосторонние взаимосвязи между факторами риска, одним из которых является дислипидемия. Контроль повышенного уровня ХС ЛНП является ключевым звеном для снижения риска сердечно-сосудистых событий. Несмотря на назначение гиполипидемической терапии большинство пациентов с высоким и очень высоким риском не достигают целевых показателей ХС ЛНП.

Еще одним фактором, который играет решающую роль в фатальных осложнениях атеросклероза, является хроническое вялотекущее воспаление. Воспалительная активация отражается в системном высвобождении цитокинов, таких, как ИЛ-6, и повышенном уровне вчСРБ.

#### **4.1.1 Исходная оценка показателей липидного спектра и маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

Исходные липидные параметры и маркеры воспаления у пациентов с АГ и МФА и в группе контроля представлены в таблице 4.1.

У пациентов с АГ и МФА наблюдалось статистически значимое повышение ОХС ( $p=0,002$ ), ХС ЛНП ( $p<0,001$ ) и ХС нелВП ( $p<0,001$ ) в сравнении со здоровыми добровольцами.

Таблица 4.1 – Липидные параметры и маркеры воспаления у пациентов с АГ и МФА и контрольной группы

Показатель	Пациенты с АГ и МФА (n=219)	Контроль (n=30)	p
	Me (Q1;Q3) / M ± SD (95% ДИ)		
ОХС, ммоль/л	5,00 (4,00;5,90)	4,13 (3,84;4,79)	0,002
ХС ЛНП, ммоль/л	3,00 (2,10;4,00)	2,30 (1,65;2,63)	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,40 (1,20;1,70)	1,54 (1,30;1,85)	0,291
ТГ, ммоль/л	1,32 (1,00;1,70)	1,22 (0,90;1,82)	0,645
ХС нелВП, ммоль/л	3,50 (2,63;4,50)	2,69 (2,08;3,10)	<0,001
вчСРБ, мг/л	2,20±1,94 (1,94;2,46)	1,61±1,11 (1,20;2,03)	0,019
ИЛ-6, пг/мл	11,40±18,36 (8,96;13,85)	3,52±3,03 (2,39;4,65)	<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; вчСРБ – высокочувствительный С – реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

По уровню ХС ЛВП и ТГ группы значимо не различались между собой. Концентрации вчСРБ ( $p=0,019$ ) и ИЛ-6 ( $p<0,001$ ) у пациентов с АГ и МФА была выше, чем в контрольной группе, что свидетельствует об активации хронического системного воспалительного ответа.

#### 4.1.2 Результаты сравнения липидных параметров и воспалительных маркеров у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом в зависимости от наличия инсульта в анамнезе

Далее был проведен сравнительный анализ показателей липидного спектра и маркеров воспаления у пациентов группы 1 ( $n=110$ ), группы 2 ( $n=109$ ) и контрольной группы ( $n=30$ ), результаты которого отражены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Сравнительный анализ показателей липидного спектра и воспалительных параметров у пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=109)	Контроль (n=30)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	1	2	3			
	Ме (Q1;Q3) / М ± SD (95% ДИ)					
ОХС, ммоль/л	5,50 (4,63;6,45)	4,20 (3,55;5,30)	4,13 (3,84;4,79)	<0,001	<0,001	0,280
ХС ЛНП, ммоль/л	3,49 (2,58;4,30)	2,60 (1,41;3,47)	2,30 (1,65;2,63)	<0,001	<0,001	0,034
ХС ЛВП, ммоль/л	1,55 (1,23;1,81)	1,40 (1,19;1,60)	1,54 (1,30;1,85)	0,018	0,832	0,060
ТГ, ммоль/л	1,29 (0,93;1,72)	1,40 (1,00;1,72)	1,22 (0,90;1,82)	0,624	0,591	0,748
ХС нелВП, ммоль/л	3,90 (2,99;4,73)	2,90 (2,05;4,00)	2,69 (2,08;3,10)	<0,001	<0,001	0,085
Контроль целевого уровня ХС ЛНП, %	15 (13,6%)	28 (25,7%)	-	0,025	-	-
вчСРБ, мг/л	3,11±2,05 (2,72;3,49)	1,28±1,29 (1,04;1,53)	1,61±1,11 (1,20;2,03)	<0,001	<0,001	0,202
ИЛ-6, пг/мл	12,67±22,69 (8,38;16,96)	10,12±12,54 (7,74;12,51)	3,52±3,03 (2,39;4,65)	0,305	0,030	0,005

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; вчСРБ – высокочувствительный С – реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

У пациентов с перенесенным ИИ отмечено статистически значимо более низкое содержание липидных фракций (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ХС нелВП) и выше процент достижения целевого уровня ХС ЛНП. Также 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.

#### 4.1.3 Влияние низких доз ривароксабана на липидные и воспалительные показатели у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом

В связи с наличием у ривароксабана плейотропных эффектов, включающих антиатеросклеротическое и противовоспалительное действие, одной из задач стало изучение влияния низких доз ривароксабана на липидные параметры и маркеры воспаления (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Показатели липидного спектра и маркеры воспаления на фоне лечения комбинированной/стандартной терапией в подгруппах 1а и 1б, 2а и 2б

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)	
	Мe (Q1;Q3) / M ± SD (95% ДИ)			Мe (Q1;Q3) / M ± SD (95% ДИ)		
ОХС, ммоль/л	4,08 (3,75;4,50)	4,28 (3,77;4,89)	0,015	3,70 (3,10;4,30)	4,20 (3,48;4,90)	0,045
ХС ЛНП, ммоль/л	2,14 (1,81;2,50)	2,40 (1,86;2,76)	0,068	1,83 (1,40;2,60)	2,45 (1,431;3,06)	0,031
ХС ЛВП, ммоль/л	1,50 (1,24;1,80)	1,44 (1,18;1,68)	0,519	1,40 (1,30;1,62)	1,46 (1,20;1,60)	0,641
ТГ, ммоль/л	1,31 (1,00;1,60)	1,20 (0,83;1,54)	0,236	1,04 (0,81;1,32)	1,30 (1,00;1,66)	0,802
ХС нелВП, ммоль/л	2,88 (2,26;3,30)	2,89 (2,28;3,18)	0,790	2,30 (1,80;2,90)	2,79 (2,20;3,40)	0,028
вчСРБ, мг/л	0,97±0,80 (0,76;1,19)	3,21±1,14(2, 90;3,51)	<0,001	1,08±0,89 (0,84;1,32)	2,53±1,70 (2,07;3,00)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	6,42±8,67 (4,08;8,76)	12,93±13,60 (9,25;16,61)	0,003	3,63±5,16 (2,23;5,02)	15,32±14,53 (11,36;19,29)	<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; вчСРБ – высокочувствительный С – реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Анализ эффективности терапии ривароксабаном в обеих исследуемых группах выявил различия в степени выраженности изменений липидного профиля. В группе 1 у пациентов подгруппы 1а отмечались значимые изменения только по уровню ОХС, который был ниже в сравнении с пациентами группы 1б

( $p=0,015$ ). 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. 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.

На заключительном этапе исследования выполнено сравнение липидных показателей и маркеров воспаления у пациентов, получавших комбинированную терапию АСК и ривароксабаном в подгруппах 1а и 2а (таблица 4.4).

**Таблица 4.4 – Показатели липидного спектра и хронического воспаления на фоне лечения комбинированной терапией (АСК + ривароксабан) в подгруппах 1а и 2а**

Показатель	Подгруппа 1а (n=55)	Подгруппа 2а (n=55)	p
	Me (Q1;Q3) / M ± SD (95% ДИ)		
ОХС, ммоль/л	4,08 (3,75;4,50)	3,70 (3,10;4,30)	0,056
ХС ЛНП, ммоль/л	2,14 (1,81;2,50)	1,83 (1,40;2,60)	0,218
ХС ЛВП, ммоль/л	1,50 (1,24;1,80)	1,40 (1,30;1,62)	0,194
ТГ, ммоль/л	1,31 (1,00;1,60)	1,04 (0,81;1,32)	0,557
ХС нелВП, ммоль/л	2,88 (2,26;3,30)	2,30 (1,80;2,90)	0,280
вчСРБ, мг/л	0,97±0,80 (0,76;1,19)	1,08±0,89 (0,84;1,32)	0,508
ИЛ-6, пг/мл	6,42±8,67 (4,08;8,76)	3,63±5,16 (2,23;5,02)	0,043

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; вчСРБ – высокочувствительный С – реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

На фоне лечения низкими дозами ривароксабана, при сохранении прежнего режима гиполипидемической терапии, несмотря на более выраженное улучшение показателей липидного спектра в подгруппе с ИИ, разницы между

подгруппами не получено. При анализе маркеров воспаления зафиксировано значимое снижение ИЛ-6 в подгруппе с перенесенным инсультом, при этом уровень вчСРБ не отличался между группами.

Комбинированная терапия (АСК + ривароксабан) продемонстрировала эффективность в обеих группах, однако в подгруппе пациентов с перенесенным инсультом наблюдалась отчетливая положительная динамика как липидного, так и воспалительного профиля.

#### **4.2 Повышение липопротеина(а) как дополнительный фактор недостижения оптимальных значений показателей липидного спектра и параметров коагуляционного гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

##### **4.2.1 Влияние повышенного уровня липопротеина(а) на достижение оптимальных значений показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

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) у пациентов с АГ и МФА составило  $27,65 \pm 32,87$  мг/дл, в группе 1 –  $27,72 \pm 34,52$  мг/дл, в группе 2 –  $27,58 \pm 31,27$  мг/дл. Пациенты групп 1 и 2 были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня Лп(а): в группе 1 у 88 пациентов (80%) уровень Лп(а) составил  $\leq 50$  мг/дл (подгруппа 1Лп(а)-), у 22 пациентов (20%) Лп(а) был выше 50 мг/дл (подгруппа 1Лп(а)+). В группе 2 уровень Лп(а) $\leq 50$  мг/дл регистрировался у 86 пациентов (78,9%) (подгруппа 2Лп(а)-), Лп(а) $> 50$  мг/дл – у 23 пациентов (21,1%) (подгруппа 2Лп(а)+). Далее проводилось сравнение параметров липидного профиля в зависимости от уровня Лп(а) между подгруппами внутри каждой исследуемой группы (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Показатели липидного спектра в зависимости от уровня Лп(а) у пациентов обеих групп

Показатель	Группа 1 (n=110)		р	Группа 2 (n=109)		р
	Подгруппа 1Лп(а)– (n=88)	Подгруппа 1Лп(а)+ (n=22)		Подгруппа 2Лп(а)– (n=86)	Подгруппа 2Лп(а)+ (n=23)	
	Ме (Q1;Q3) / M ± SD (95% ДИ)			Ме (Q1;Q3) / M ± SD (95% ДИ)		
Лп(а), мг/дл	12,88±12,50 (10,23;15,52)	87,09±30,34 (73,64;100,54)	<0,001	13,31±12,98 (10,53;16,10)	80,93±19,46 (72,52;89,35)	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,40 (4,33;6,40)	6,05 (5,04;6,57)	0,373	4,35 (3,38;5,35)	4,20 (3,90;5,30)	0,932
ХС ЛНП, ммоль/л	3,35 (2,55;4,20)	4,05 (2,70;4,83)	0,281	2,60 (1,40;3,50)	2,50 (2,10;3,10)	0,713
ХС ЛВП, ммоль/л	1,51 (1,25;1,90)	1,33 (1,20;1,66)	0,059	1,40 (1,17;1,60)	1,36 (1,20;1,70)	0,352
ТГ, ммоль/л	1,20 (0,90;1,68)	1,50 (1,03;1,83)	0,741	1,31 (1,00;1,71)	1,43 (1,20;1,80)	0,436
ХС нелВП, ммоль/л	3,87 (2,91;4,60)	4,45 (3,55;5,28)	0,146	2,85 (2,00;4,13)	2,90 (2,50;3,70)	0,663

Примечание: Лп(а) – липопротеин (а); 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.

Согласно полученным данным не выявлено статистически значимых различий во всех показателях липидного спектра между подгруппами с уровнем Лп(а)>50 мг/дл и Лп(а)≤50 мг/дл в каждой группе, что свидетельствует об относительной независимости Лп(а) от традиционных параметров липидного спектра.

#### 4.2.2 Влияние низких доз ривароксабана на показатели липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом в зависимости от уровня липопротеина(а)

Для оценки влияния ривароксабана на липидные параметры в зависимости от уровня Лп(а) и наличия инсульта 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)– rivaroxaban+ (нет инсульта, Лп(а) $\leq$ 50 мг/дл, прием rivaroxabana), 1Лп(а)+rivaroxaban+ (нет инсульта, Лп(а) $>$ 50 мг/дл, прием rivaroxabana), 1Лп(а)– rivaroxaban– (нет инсульта, Лп(а) $\leq$ 50 мг/дл), нет rivaroxabana), 1Лп(а)+rivaroxaban– (нет инсульта, Лп(а) $>$ 50 мг/дл, нет rivaroxabana), 2Лп(а)– rivaroxaban– (инсульт в анамнезе, Лп(а) $\leq$ 50 мг/дл, нет rivaroxabana), 2Лп(а)+rivaroxaban– (инсульт в анамнезе, Лп(а) $>$ 50 мг/дл, нет rivaroxabana), 2Лп(а)+rivaroxaban+ (инсульт в анамнезе, Лп(а) $>$ 50 мг/дл, прием rivaroxabana), 2Лп(а)– rivaroxaban+ (инсульт, Лп(а) $\leq$ 50 мг/дл, прием rivaroxabana). Использовали многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), исследовали сочетанное влияние трех бинарных факторов (наличие ИИ в анамнезе, прием rivaroxabana, Лп(а) $>$ 50 мг/дл) на различные показатели липидного спектра (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – 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				
	OХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	ХС неЛВП
	р				
Прием rivaroxabana	0,003	0,005	0,482	0,572	0,004
Прием rivaroxabana * Лп(а) > 50 мг/дл	0,730	0,612	0,447	0,622	0,327
ИИ * прием rivaroxabana * 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 rivaroxabana и уровнем ОХС ( $F=9,27$ ,  $p=0,003$ ), ХС ЛНП ( $F=8,03$ ,  $p=0,005$ ), ХС неЛВП ( $F=8,72$ ,  $p=0,004$ ). Остальные факторы не оказывали влияния на показатели липидного спектра. В отношении

ХС ЛВП и ТГ не выявлено значимого воздействия ни одного из исследуемых факторов ( $p>0,05$ ).

#### **4.2.3 Нарушения коагуляционного звена гемостаза и повышенный уровень липопротеина(а) у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

В реальной клинической практике повышенный уровень Лп(а) может оказывать влияние на состояние коагуляционного гемостаза (таблица 4.7).

**Таблица 4.7 – Показатели локальных и глобальных тестов гемостаза у пациентов обеих групп в зависимости от уровня Лп(а), Ме (Q1;Q3)**

Показатель	Группа 1 (n=110)		p	Группа 2 (n=109)		p
	Подгруппа 1Лп(а)– (n=88)	Подгруппа 1Лп(а)+ (n=22)		Подгруппа 2Лп(а)– (n=86)	Подгруппа 2Лп(а)+(n=23)	
ПТИ, %	96,75 (89,23;107,00)	100,20 (95,40;112,58)	0,108	99,50 (89,45;108,50)	100,70 (95,30;109,90)	0,312
МНО, y.e.	0,96 (0,90;1,02)	0,91 (0,86;0,99)	0,042	1,00 (0,95;1,04)	0,96 (0,90;0,99)	0,004
АЧТВ, сек	27,00 (25,10;30,00)	27,90 (25,73;31,90)	0,425	25,65 (23,48;28,48)	24,70 (22,60;28,50)	0,381
Фибриноген,г/л	3,02 (2,63;3,51)	3,01 (2,56;3,59)	0,747	3,41 (2,91;3,86)	3,07 (2,57;3,69)	0,172
Д-димер, мкг/мл	0,34 (0,24;0,46)	0,40(0,28;0,51)	0,131	0,37 (0,28;0,48)	0,34 (0,26;0,49)	0,819
Анти- тромбин III, %	97,80 (90,30;104,25)	101,85(93,30; 109,10)	0,529	98,15 (90,78;103,80)	105,40 (88,00;114,30)	0,023
V, мкм/мин	26,65 (25,30;28,83)	28,80 (26,00;31,30)	0,032	28,00 (26,20;31,00)	30,50 (28,20;33,40)	0,011
Tlag, мин	0,90 (0,80;1,00)	0,95 (0,80;1,01)	0,239	0,90 (0,90;1,10)	0,90 (0,80;1,10)	0,632
Vi, мкм/мин	53,90 (49,95;57,58)	53,80 (51,23;56,63)	0,810	55,15 (53,43;58,40)	58,40 (56,10;60,30)	0,022

## Продолжение таблицы 4.7

Показатель	Группа 1 (n=110)		р	Группа 2 (n=109)		р
	Подгруппа 1Лп(а)– (n=88)	Подгруппа 1Лп(а)+ (n=22)		Подгруппа 2Лп(а)– (n=86)	Подгруппа 2Лп(а)+ (n=23)	
Vst, мкм/мин	26,65 (25,30;28,83)	28,80 (26,00;31,30)	0,032	28,00 (26,20;31,00)	30,50 (28,20;33,40)	0,011
CS, мкм	1 112,50 (1 049,75; 1 189,75)	1 161,00 (1 075,75; 1 282,00)	0,013	1 141,00 (1 052,50; 1 218,00)	1 213,00 (1 173,00; 1 291,00)	0,004
D, усл. ед	22 576,00 (20 867,50; 24 605,75)	23 848,55 (21 354,50; 26 277,00)	0,067	23 756,50 (21 243,75; 25 215,50)	22 726,00 (21 751,00; 24 800,00)	0,376

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.

В группе 1 показатели локальных тестов (МНО) были значимо ниже (в рамках референсных значений) ( $p = 0,042$ ) в подгруппе 1Лп(а)+. Что касается интегральных тестов коагуляционного гемостаза, такие показатели как V, Vst и CS превышали значения в подгруппе 1Лп(а)+ ( $p=0,032$ ,  $p=0,032$ ,  $p=0,013$  соответственно) в рамках референсных значений.

Среди локальных показателей гемостаза у пациентов группы 2 отмечались различия в пределах физиологического диапазона по уровню МНО, который был значимо ниже в подгруппе 2Лп(а)+ ( $p=0,004$ ) и антитромбина III, который был значимо выше у пациентов подгруппы 2Лп(а)+ ( $p=0,023$ ). Глобальные показатели коагуляционного гемостаза, характеризующие инициацию и распространение свертывания (V, Vi, Vst) были смещены в область гиперкоагуляции в подгруппе 2Лп(а)+. Кроме того, размер сгустка также был выше в подгруппе 2Лп(а)+, что подтверждает наличие прокоагулянтной готовности у пациентов с перенесенным инсультом и имеющих повышенный уровень Лп(а).

#### **4.2.4 Влияние низких доз ривароксабана на показатели коагуляционного гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом в зависимости от уровня липопротеина(а)**

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 4.8).

**Таблица 4.8 – 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	АТIII
	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; АТIII – антитромбин III; Лп(а) – липопротеин (а).

Из представленных данных можно сделать вывод о том, что прием ривароксабана оказывал влияние на все локальные показатели гемостаза у пациентов с АГ и МФА, за исключением МНО ( $p>0,05$ ). Дисперсионный анализ ANOVA не установил совместного влияния двух и трех бинарных факторов на локальные показатели гемостаза ( $p>0,05$ ). Далее с помощью многофакторного анализа ANOVA оценивали влияние трех бинарных факторов (наличие ИИ в анамнезе, прием ривароксабана, Лп(а)>50 мг/дл) на глобальные показатели гемостаза.

Таблица 4.9 – Результаты дисперсионного анализа 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).

Результаты многофакторного дисперсионного анализа показали, что прием ривароксабана приводит к достоверным изменениям всех глобальных показателей гемостаза, что согласуется с его механизмом действия как прямого ингибитора фактора Xa: 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 ( $F=36,69$ ,  $p<0,001$ ). При сочетанном влиянии с повышенным уровнем Лп(а) установлено, что ривароксабан не демонстрирует статистически значимого воздействия на параметры глобального гемостаза у пациентов без инсульта. При этом совместное влияние трех бинарных факторов «ИИ в анамнезе» «прием ривароксабана» и «повышенный уровень Лп(а)» оказывало влияние только на скорость роста сгустка ( $F=5,97$ ,  $p=0,015$ ) и стационарную скорость роста сгустка ( $F=5,97$ ,  $p=0,015$ ). Поскольку в случае отсутствия спонтанных сгустков стационарная скорость роста сгустка совпадает со скоростью роста сгустка, все дальнейшие расчеты проводились с учетом показателя скорости роста сгустка. Описательные статистики для показателя «Скорость роста сгустка» в восьми подгруппах представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Описательные статистики для показателя «Скорость роста сгустка» в восьми подгруппах у пациентов с АГ и МФА

Подгруппа	count, n	mean,M	std, m	min	25%	75%	max
1Лп(а)-ривароксабан+	42,0	23,39	1,71	20,2	22,22	24,30	28,8
1Лп(а)+ривароксабан+	13,0	23,64	2,08	20,3	22,20	25,00	27,5
1Лп(а)-ривароксабан-	46,0	27,56	1,78	23,1	26,62	28,90	33,2
1Лп(а)+ривароксабан-	9,0	30,71	4,94	26,6	28,00	29,80	41,5
2Лп(а)-ривароксабан+	42,0	23,11	1,09	21,2	22,20	23,78	25,4
2Лп(а)+ривароксабан+	13,0	23,77	1,80	21,4	22,30	24,60	27,0
2Лп(а)-ривароксабан-	44,0	30,01	3,72	24,8	27,50	31,92	39,2
2Лп(а)+ривароксабан-	10,0	29,53	2,85	25,3	28,10	32,15	32,9

Примечание: count – количество пациентов; mean – среднее значение; std – стандартное отклонение; min – минимальное значение; max – максимальное значение; 25% – первый квартиль; 75% – третий квартиль; Лп(а) – липопротеин (а)

Полученные данные демонстрируют, что самые высокие скорости роста сгустка регистрировались у пациентов с повышенным уровнем Лп(а), наличием инсульта в анамнезе и отсутствием приема ривароксабана, а самые низкие – при приеме ривароксабана независимо от уровня Лп(а) и наличия инсульта. Далее использовали метод Манна–Уитни для попарного сравнения скорости роста сгустка отдельных пар подгрупп в зависимости от уровня Лп(а)

На рисунке 4.1. представлено распределение скоростей роста сгустка в подгруппах.

В подгруппах, где пациенты не принимали ривароксабан, медианные скорости были выше, кроме того, даже первые квартили в этих подгруппах были выше третьих квартилей 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 ( $p>0,005$ ).

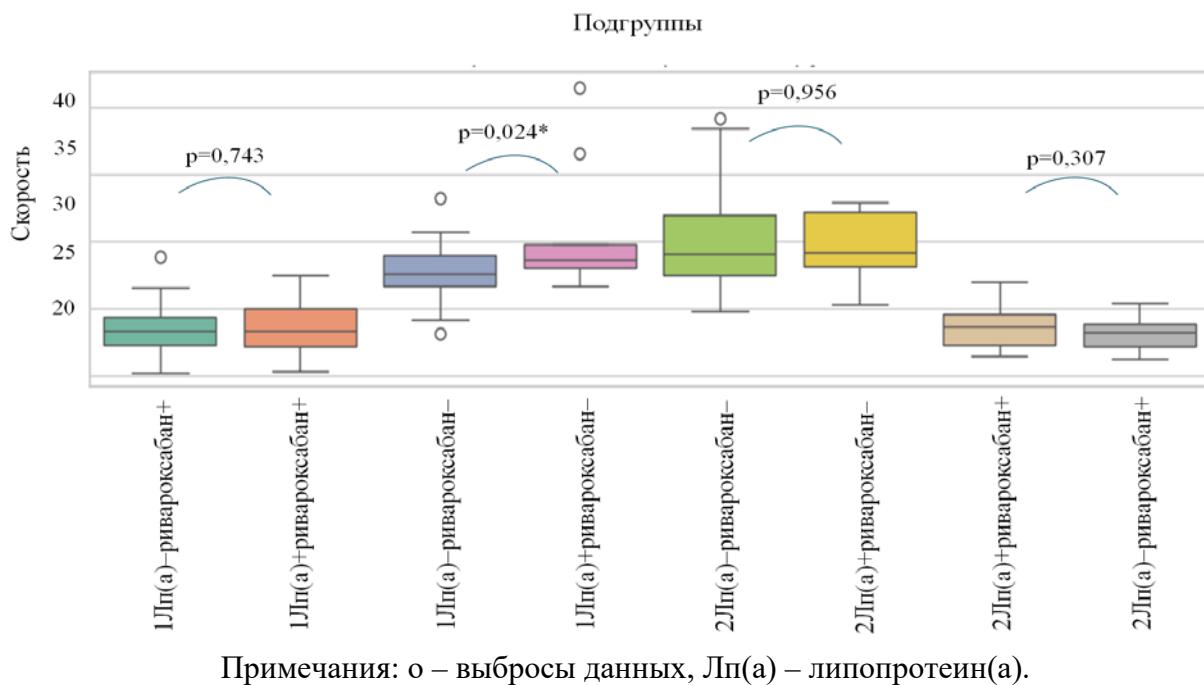


Рисунок 4.1 – Визуализация распределения скорости роста сгустка в группах

Таким образом, у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) сохраняются особенности гемостатического профиля, которые не поддаются модификации с помощью ривароксабана.

#### **4.2.5 Влияние повышенного липопротеина(а) на тяжесть неврологических проявлений у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом, перенесших ишемический инсульт**

Тяжесть и клинический исход у пациентов подгрупп 2Лп(а)– и 2Лп(а)+ с ИИ оценивались врачом неврологом по шкале NIHSS [246, 289]. Интерпретация результатов данной шкалы по критериям Brottet. et al. [226]: 0 баллов – состояние удовлетворительное; 1-4 балла – легкий инсульт; 5-15 баллов – инсульт средней степени тяжести; 16-20 баллов – состояние между среднетяжелым и тяжелым инсултом; 21-42 баллов – тяжелый инсульт. Баллы по шкале NIHSS у пациентов обеих подгрупп группы 2 представлены на рисунке 4.2.

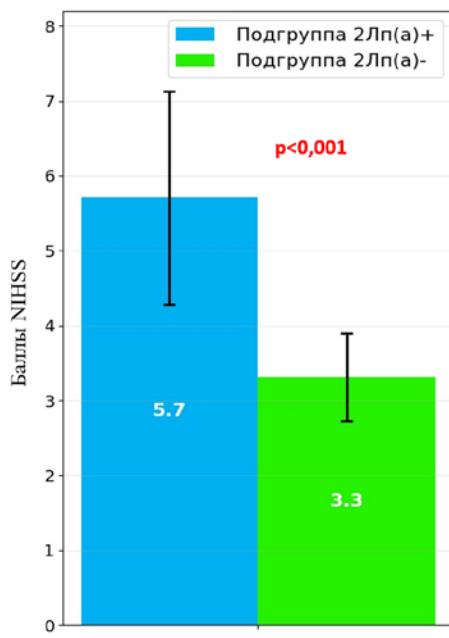


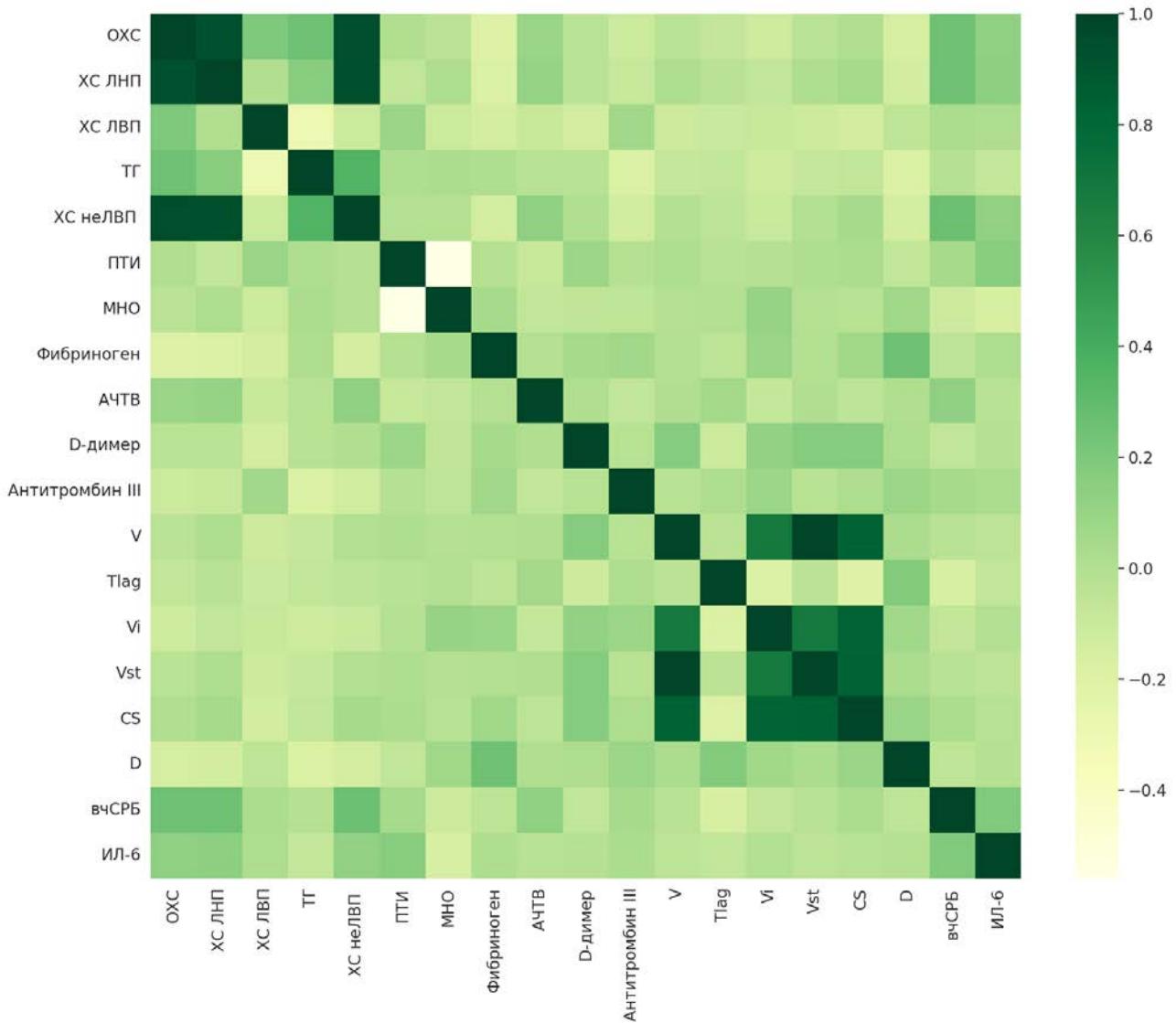
Рисунок 4.2 – Баллы по шкале NIHSS подгрупп 2Лп(а)+ и 2Лп(а)–

Пациенты с повышенным уровнем Лп(а) имели более высокие баллы по шкале NIHSS в сравнении с пациентами подгруппы 2Лп(а)–, что отражает тяжесть неврологической симптоматики.

#### **4.3 Корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

В целях комплексной оценки взаимосвязей между основными лабораторными параметрами у пациентов с АГ и МФА была построена корреляционная матрица, представленная в виде тепловой карты, где цветовая шкала отражает степень и направление корреляционных связей: от -1 (обратная связь, желтый цвет) до +1 (прямая сильная связь, темно-зеленый цвет) (рисунок 4.3). В анализ были включены показатели липидного обмена (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, ХС неЛВП), локальные параметры коагуляционного гемостаза (фибриноген, ПТИ, МНО, АЧТВ, Д-димер, антитромбин III), глобальные показатели коагуляционного гемостаза (Vi, V, Vst, Tlag, CS, D), а также маркеры

системного воспаления (вЧСРБ, ИЛ-6). Карта позволяет визуализировать существующие кластеры сопряженности между параметрами коагуляции, липидного обмена и воспаления.



**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; 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; VS t – стационарная скорость роста сгустка; CS – размер фибринового сгустка; D – плотность сгустка; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Рисунок 4.3 – Корреляционная тепловая карта, отображающая взаимосвязи между показателями гемостаза, липидного обмена и воспаления у пациентов с АГ и МФА

При анализе корреляционных взаимосвязей между лабораторными показателями была выявлена определенные закономерности. Показатели, относящиеся к липидному обмену, системе гемостаза и воспалительным маркерам, показали преимущественно внутренние взаимосвязи. Так, глобальные показатели гемостаза ( $V$ ,  $Vi$ ,  $CS$ ) демонстрировали высокую степень положительной корреляции между собой:  $Vi$  и  $V$  ( $r=0,684$ ;  $p<0,001$ ),  $CS$  и  $V$  ( $r=0,835$ ;  $p<0,001$ ),  $CS$  и  $Vi$  ( $r=0,825$ ;  $p<0,001$ ), что подтверждает их участие в едином механизме прокоагулянтной готовности.

Локальные показатели системы гемостаза коррелировали с глобальными показателями: фибриноген с плотностью сгустка ( $r=0,254$ ;  $p<0,001$ ), что подтверждает его вклад в тромбообразование и гиперкоагуляционный каскад. Наблюдалась слабая положительная корреляция между уровнем Д-димера и глобальными показателями гемостаза:  $V$  ( $r=0,168$ ;  $p=0,013$ ),  $CS$  ( $r=0,169$ ;  $p=0,012$ ), что может отражать активацию коагуляции и фибринолиза.

Среди липидных параметров отмечались сильные прямые корреляции между ХС ЛПН и ОХС ( $r=0,928$ ;  $p<0,001$ ), а также ХС ЛПН и ХС нeЛВП ( $r=0,951$ ;  $p<0,001$ ).

Показатели воспаления (вчСРБ и ИЛ-6) слабо коррелировали между собой ( $r=0,188$ ;  $p=0,005$ ), отражая хроническое воспаление. При этом вчСРБ показал положительную корреляцию с ХС ЛНП ( $r=0,25$ ;  $p<0,001$ ) и ХС нeЛВП ( $r=0,259$ ;  $p<0,001$ ), а ИЛ-6 с ХС ЛНП ( $r=0,139$ ;  $p=0,039$ ), что подтверждает двустороннюю патогенетическую связь между воспалением и нарушением липидного обмена. Отмечена корреляция слабой силы между уровнем ИЛ-6 и ПТИ ( $r=0,161$ ;  $p=0,017$ ) и слабая обратная корреляция с МНО ( $r=-0,160$ ;  $p=0,017$ ), что может указывать на участие ИЛ-6 в активации процессов тромбообразования.

#### **4.4 Обсуждение**

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание, возникающее в ответ на повреждение сосудистой

стенки. Одними из ключевых факторов, способствующих эндотелиальной дисфункции и прогрессированию атерогенеза являются АГ и дислипидемия. В связи с этим оптимальный контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний имеет важное значение у пациентов с АГ и МФА, однако, несмотря на проводимую терапию, достижение целевых цифр ХС ЛНП часто является труднодостижимой задачей в реальной клинической практике [35, 154].

В нашей работе целевой уровень ХС ЛНП был зафиксирован только у 15 (13,6%) пациентов группы 1 [16]. Такой низкий процент достижения целевых цифр ХС ЛНП может быть связан с тем, что бессимптомные пациенты с МФА реже подвергаются интенсификации липидснижающей терапии. В другой работе у пациентов с МФА уровень ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л был зарегистрирован у 29,0% пациентов [198]. Более высокие цифры достижения целевого уровня ХС ЛНП зарегистрированы в исследовании АРГО-3: среди пациентов, пришедших с любыми жалобами на прием к терапевту или кардиологу, уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л был отмечен в 42,6% [1]. Среди пациентов группы 2 целевых уровней ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л достигли только 28 (25,7%) пациентов [61].

Результаты настоящей работы сопоставимы с данными других авторов, где большинство пациентов очень высокого риска с МФА не достигали оптимальных уровней липидного спектра. Так, в исследовании Wolf S. et al. целевые уровни ХС ЛНП 1,4 ммоль/л были достигнуты у 21% пациентов [253]. В другой работе из 1413 пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, целевые уровни ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л регистрировались только у 172 пациентов (12,17%) [205]. Поэтому интенсификация липидснижающей терапии у пациентов с АГ и МФА, безусловно, является первоочередной задачей. Однако, в нашей работе среди пациентов группы 1 только 8 человек (7,3%) получали высокоинтенсивную терапию статинами, а комбинированное лечение (статин + эзетимиб) - 19 человек (17,3%), что свидетельствует о недостаточной оптимизации липидснижающей терапии. В группе 2 высокоинтенсивная терапия статинами проводилась у 43 пациентов (39,4%), тогда как сочетанное

применение статина и эзетимиба отмечено у 17 пациентов (15,6%), несмотря на наличие предшествующего инсульта.

Добавление ривароксабана, который уменьшает общий объем бляшек в коронарных артериях за счет блокады рецептора, активируемого протеазой 2 (PAR-2) [291], может приводить и к уменьшению выраженности атеросклеротических изменений показателей липидного спектра. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что применение ривароксабана способствует повышению стабильности АСБ, что проявляется увеличением толщины фиброзной покрышки [170]. В другом исследовании анализ атеросклеротических поражений показал, что у мышей, получавших ривароксабан, макрофаги внутри бляшек содержали значительно большее количество аутофагосом по сравнению с животными контрольной группы, что может свидетельствовать об активации процессов аутофагии и её потенциальной роли в повышении стабильности бляшки [243].

Ривароксабан влияет на атерогенез за счет нескольких механизмов: снижение активации макрофагов [276], подавление воспаления и ингибирование экспрессии толл-подобного рецептора 4, который играет существенную роль в образовании АСБ. Улучшение липидных параметров также показано в недавнем исследовании Lou X. et al. (2019): у крыс Sprague Dawley уровни ОХС, ХС ЛПН и ТГ были значительно снижены, а уровни ХС ЛВП повышенены в группе приема ривароксабана [258]. Показано защитное действие ривароксабана на эндотелий сосудов [259], снижение перекисного окисления липидов [201] и уменьшение выраженности фиброза [109].

Особое значение дислипидемии среди факторов сердечно-сосудистого риска отмечается у пациентов, перенесших инсульт [228]. При атеротромботическом ИИ и транзиторной ишемической атаке риск рецидива крупных сосудистых событий намного выше, чем при других подтипах инсульта [48, 157], поэтому вторичная профилактика имеет важное значение. Уровень ХС ЛНП был исходно ниже у пациентов с АГ и МФА с перенесенным инсультом в

сравнении с пациентами без него, что может быть обусловлено известным снижением уровня липидов и приемом высоких доз статинов после ишемического события [100].

На фоне лечения низкими дозами ривароксабана при сохранении прежнего режима гиполипидемической терапии улучшение показателей липидного спектра отмечалось у пациентов обеих групп, но более выраженные сдвиги были у пациентов с перенесенным инсультом. В группе 1 изменения липидных параметров касались только ОХС, который был значимо ниже у пациентов, принимающих комбинированную антитромботическую терапию, в то время как в группе 2 на фоне приема ривароксабана улучшение касалось ОХС, ХС ЛНП и ХС неЛВП. Одним из возможных объяснений этого различия является системное воспаление и эндотелиальная дисфункция, особенно ярко выраженные у пациентов, перенесших инсульт [15]. Известно, что ривароксабан, помимо антикоагулянтного действия, оказывает противовоспалительное влияние за счет ингибирования фактора Xa и связанных с ним сигнальных путей через активируемые протеазой рецепторы типа 1 и 2 (PAR-1/PAR-2) [277]. Это приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов (в частности ИЛ-6), участвующих в регуляции липидного обмена, включая экспрессию рецепторов к ХС ЛНП и синтез липопротеинов в печени, что подтверждают полученные нами результаты.

Одним из факторов, который может приводить к недостижению ХС ЛНП у пациентов с АГ и МФА может быть Лп(а), который проникает через эндотелий и накапливается в субэндотелиальном пространстве, обладая не только атерогенным, но и тромбогенным потенциалом [14]. В одной работе было продемонстрировано, что риск, связанный с повышенным уровнем Лп(а), снижается у пациентов, имеющих ХС ЛНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) [110]. Однако другие авторы считают, что повышенный уровень Лп(а) увеличивает риск повторных сердечно-сосудистых событий, несмотря на оптимальное снижение ХС ЛНП при терапии статинами [238].

В нашем исследовании у пациентов обеих групп липидные параметры не отличались в зависимости от уровня Лп(а), что могло быть связано с тем, что все пациенты получали гиполипидемическую терапию и это могло нивелировать межгрупповые различия липидных параметров независимо от уровня Лп(а). Схожие результаты представлены в ряде других исследований [207]. Вместе с тем, имеются публикации, в которых сообщается о более высоких уровнях ОХС и ХС ЛНП в группах пациентов с повышенным уровнем Лп(а) [165].

Известно, что аполипопротеин (а), входящий в состав Лп(а), имеет структурное сходство с плазминогеном, вытесняет его из мест связывания, способствуя формированию протромботического фенотипа. У пациентов с повышенным уровнем Лп(а) наблюдались сдвиги в сторону гиперкоагуляции [52, 179]. Лп(а) влияет на путь коагуляции посредством стимулирования экспрессии ТФ, запускающего каскад свертывания. Протромботический эффект Лп(а) может быть опосредован несколькими механизмами, одним из которых является ингибирование активации плазминогена [107]. Помимо изменения скоростных показателей в обеих подгруппах с уровнем Лп(а)>50 мг/дл выявлено увеличение размеров фибринового сгустка. Повышенный уровень Лп(а) может изменять структуру волокон и приводить к уменьшенной проницаемости фибринового сгустка [106], что в свою очередь затрудняет лизис и увеличивает риск развития ИИ.

Однако, назначение комбинированной терапии (АСК + ривароксабан) не приводит к нормализации липидных параметров и показателей гемостаза у пациентов с повышенным уровнем Лп(а), несмотря на наличие у ривароксабана плейотропных эффектов, что указывает на то, что Лп(а) является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений. Добавление уровней Лп(а) к традиционным таблицам оценки риска повышает точность прогнозирования будущих сердечно-сосудистых событий [305]. У пациентов с уровнем Лп(а)<50 мг/дл средний балл по шкале NIHSS при госпитализации составил 3,3 балла, что расценивается как легкая степень тяжести инсульта, в то

время как средний балл по шкале NIHSS у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) был значимо выше и составил 5,7 баллов [12]. Эти данные согласуются с исследованием, в котором у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) наблюдался более высокий балл по шкале NIHSS (5-25 баллов) [212]. Кроме того, неблагоприятные функциональные исходы у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) отмечались как через 3 месяца, так и через год после ИИ [164]. В то же время, уровень ХС ЛНП не был связан с тяжестью инсульта или его исходом [255].

Исходя из полученных данных, Лп(а) является независимым фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то, что частота встречаемости повышенного уровня Лп(а) у пациентов с АГ и МФА, перенесших ИИ, была относительно невысокой (21,1%), течение инсульта было более тяжелым у пациентов подгруппы 2Лп(а)+ в сравнении с пациентами подгруппы 2Лп(а)–, что могло быть обусловлено Лп(а)-опосредованным влиянием.

У пациентов с МФА наблюдаются высокие концентрации маркеров воспаления, включая ИЛ-6 и вчСРБ, которые независимо связаны с рецидивирующим инсультом [136, 197]. В нашей работе отмечено исходное более низкое значение вчСРБ у пациентов группы 2 по сравнению с группой 1, ИЛ-6 был также ниже в группе пациентов с перенесенным инсультом, но без значимой разницы между группами. Данный феномен можно объяснить тем, что статины способны ингибировать экспрессию вчСРБ за счет модуляции сигнальных путей в гепатоцитах, в то же время уровень ИЛ-6, продуцируемый преимущественно иммунокомpetентными клетками, может оставаться стабильным как маркер хронического вялотекущего воспаления, не чувствительный к стандартным дозам статинов.

Ингибирование обоих путей гемостаза посредством комбинированного применения низких доз ривароксабана и АСК у пациентов с ИБС и/или ЗПА ассоциировалось со снижением уровней маркеров воспаления [152].

Уменьшение концентрации вчСРБ и ИЛ-6 на 12,5% и 9,2% соответственно при применении ривароксабана также получены в исследовании X-VeRT [159].

Таким образом, плейотропные эффекты ривароксабана, помимо его антикоагулянтного действия включают антиатеросклеротическое, антиоксидантное и противовоспалительное действие, что подчеркивает его потенциал в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

При проведении корреляционного анализа наличие слабых корреляций между различными показателями свидетельствует о том, что характер взаимодействия исследуемых липидных, гемостатических и воспалительных параметров неоднозначен и зависит от диапазона их совместного варьирования. Отсутствие значимых корреляционных связей между показателями гемостаза, липидными параметрами и маркерами воспаления, подтвержденное и другими авторами [187], указывает на наличие параллельно протекающих, но взаимодополняющих патогенетических механизмов развития атеротромбоза.

Указанные особенности подчеркивают необходимость комплексной оценки показателей гемостаза, липидных параметров и маркеров воспаления при стратификации остаточного риска, а также обосновывают целесообразность терапевтической стратегии, направленной на ключевые патогенетические звенья при ведении пациентов с АГ и МФА.

## **Глава 5. ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ РИВАРОКСАБАНА НА ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Ввиду высокой клинической значимости ранней диагностики атеросклероза церебральных артерий, который является ключевым фактором риска развития ИИ и часто протекает бессимптомно до момента развития острого сосудистого события, на следующем этапе исследования была выполнена оценка параметров церебральной гемодинамики с применением метода триплексного ультразвукового сканирования.

### **5.1 Особенности мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

Комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы головного мозга проведено у 35 пациентов (16%) с АГ и МФА (основная группа), из которых 17 человек (48,6%) перенесли ИИ. Согласно концепции иерархической организации сосудистой системы головного мозга, включающей пять структурно-функциональных уровней, был выполнен комплексный анализ параметров артериального и венозного церебрального кровотока у пациентов. К первому уровню отнесены магистральные артерии головы, обеспечивающие поступление крови к головному мозгу. Второй уровень представлен интракраниальными артериями, участвующими в распределении кровотока внутри мозгового вещества. Третий уровень включает оценку церброваскулярной реактивности, определяемую по СМА, а также реактивность венозного русла, в частности вен Розенталя. Четвертый структурно-функциональный уровень охватывает внутричерепную венозную систему, включая вены Розенталя и прямой венозный синус. Пятый уровень включает экстракраниальные венозные коллекторы, в частности яремные и

позвоночные вены, обеспечивающие отток венозной крови из полости черепа [42, 55].

В группу контроля вошли 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по социально-демографическим и клиническим характеристикам (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Социально-демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Основная группа (n=35)	Контроль (n=30)	p
Возраст (лет), Ме (Q1;Q3)	59,00 (51,00;62,00)	60,00 (51,00;62,25)	0,352
Пол: м/ж, n (%)	14 (40,0) / 21 (60,0)	10 (33,3) / 20 (66,7)	0,579
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) М ± SD (95% ДИ)	29,53±4,99 (27,82;31,25)	29,34±4,03 (27,84;30,85)	0,867
Курение: да/нет, n (%)	10(28,6)/ 25 (71,4)	6 (20)/ 24 (80)	0,424
САД, мм рт.ст, Ме (Q1;Q3)	126,00 (120,00;137,00)	120,00 (120,00;126,00)	0,027
ДАД, ммрт.ст, Ме (Q1;Q3)	80,00 (70,00;86,00)	73,00 (70,00;79,00)	<0,001
ЧСС, уд/мин, Ме (Q1;Q3)	72 (70,00;78,00)	72 (68,00;76,00)	0,420
ОХС, ммоль/л Ме (Q1;Q3)	4,71 (4,00;5,50)	4,13 (3,84;4,80)	0,048
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (Q1;Q3)	2,74 (1,90;3,60)	2,30 (1,65;2,63)	0,006
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (Q1;Q3)	1,40 (1,19;1,70)	1,54 (1,30;1,85)	0,419
ТГ, ммоль/л, Ме (Q1;Q3)	1,40 (1,00;1,63)	1,22 (0,90;1,82)	0,956
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – sistолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.			

Между группами не зарегистрировано различий по социально – демографическим характеристикам, а также по уровню ЧСС, ХС ЛВП, триглицеридам. В то же время наблюдались значимые различия по уровню АД, ОХС и ХС ЛНП, которые были выше у пациентов с АГ и МФА по сравнению с группой контроля.

С целью обеспечения логической последовательности и полноты анализа данных, в настоящей главе результаты исследования представлены в непосредственной связи с их обсуждением: каждый полученный показатель сопровождается его интерпретацией.

Результаты оценки структурно-функционального состояния сосудов первого и второго уровней цереброваскулярной системы – СМА, ОСА, ВСА, а также сосудов вертебро-базилярного бассейна, представленных ПА, приведены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Сравнение показателей мозгового кровотока первого и второго структурно-функционального уровней у пациентов основной и контрольной группы, Me (Q1;Q3)

	Параметр	Основная группа (n=35)	Контроль (n=30)	p
ОСА	Диаметр, мм	7,40 (7,00;7,70)	7,00 (6,5;7,00)	0,035
	KIM, мм	0,90 (0,80; 1,00)	0,70 (0,60; 0,80)	<0,001
	PSV, см/с	80,00 (75,00; 82,00)	85,20 (80,25; 105,25)	0,006
	EDV, см/с	16,90 (12,00; 24,90)	24,00 (17,35; 26,18)	0,251
	TAV, см/с	34,60 (27,00; 45,00)	40,00 (31,35; 43,63)	0,535
	RI	0,77 (0,74; 0,79)	0,73 (0,70; 0,81)	0,033
	PI	1,6 (1,40; 2,00)	1,7 (1,20; 1,93)	0,483
ВСА	Диаметр, мм	5,70 (5,20;6,10)	5,50 (5,15;5,85)	0,629
	PSV, см/с	64,00 (60,00;67,00)	73,00 (67,50;88,50)	<0,001
	EDV, см/с	25,80 (19,60;32,10)	30,00 (26,50; 36,50)	0,015
	TAV, см/с	44,00 (35,90;52,00)	46,00 (39,20;54,00)	0,411
	RI	0,70 (0,67; 0,72)	0,58 (0,56; 0,60)	<0,001
	PI	1,2 (1,00; 1,30)	0,9 (0,80; 1,10)	0,008

## Продолжение таблицы 5.2

	Параметр	Основная группа (n=35)	Контроль (n=30)	p
СМА	PSV, см/с	88,00 (86,00;95,00)	94,00 (79,00;104,00)	0,998
	EDV, см/с	44,00 (37,00;51,00)	40,00 (37,90;46,00)	0,908
	TAV, см/с	63,00 (59,00;70,00)	61,00 (55,25;69,50)	0,159
	RI	0,66 (0,60;0,74)	0,55 (0,50;0,58)	<0,001
	PI	0,90 (0,87;0,93)	0,80 (0,70;0,90)	<0,001
ПА	Диаметр, мм	3,90 (3,40;4,00)	3,90 (3,40;4,05)	0,972
	PSV, см/с	44,00 (36,00;46,00)	42,00 (38,00;49,00)	0,524
	EDV, см/с	18,00 (14,00;21,00)	14,00 (12,00;17,90)	0,111
	TAV, см/с	29,00 (26,00;34,00)	22,00 (19,50;28,40)	<0,001
	RI	0,59 (0,53;0,62)	0,63 (0,60;0,70)	<0,001
	PI	0,75 (0,72;0,79)	1,20 (1,00;1,60)	<0,001

Примечание: ОСА – общая сонная артерия; КИМ – комплекс интима-медиа; PSV – пиковая систолическая скорость; EDV – конечная диастолическая скорость; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; RI – индекс резистентности; PI – пульсационный индекс; ВСА – внутренняя сонная артерия; СМА – средняя мозговая артерия; ПА – позвоночная артерия.

Проведение сравнительного анализа позволило установить определенные различия в ряде изучаемых параметров. Изучение показателей диаметра и толщины КИМ выявило направленность изменений в сторону дилатации и гипертрофии стенки ОСА у пациентов основной группы в сравнении с группой контроля. Это, по-видимому, отражает преимущественное формирование эксцентрическо-концентрического типа ремоделирования сосудов у пациентов с АГ и МФА. При этом АГ приводит к концентрическому, а атеросклероз за счет системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и накопления липидов – к эксцентрическому ремоделированию. Диаметр ОСА был на 5,7% ( $p=0,035$ ), а КИМ на 28,6% ( $p<0,001$ ) больше в основной группе, чем в группе контроля, что

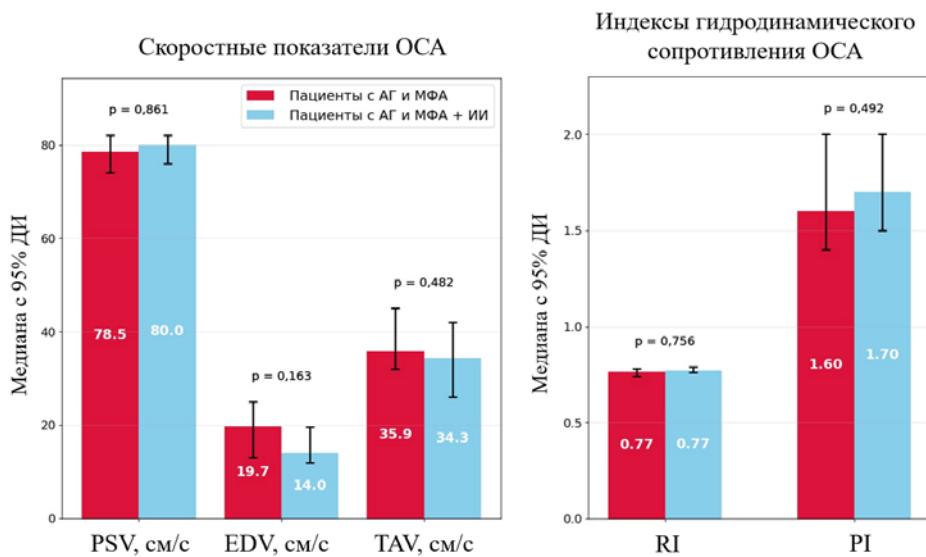
подтверждает структурную перестройку сосудистой стенки и снижение ее тонуса. Ремоделирование стенки ОСА, сопровождающееся утолщением КИМ, ведет к нарушению трансформации пульсовой волны и создает турбулентные потоки, особенно в зонах бифуркации, что снижает эффективность перфузии и может приводить к уменьшению средней линейной скорости кровотока.

В ОСА отмечалась редукция скоростных параметров: прежде всего PSV ( $p=0,006$ ), которая оказалась значимо ниже в основной группе, чем в группе контроля, отмечалась тенденция к снижению EDV от 24,00 см/с в группе контроля до 16,90 см/с в основной группе ( $p=0,251$ ) и TAV от 40,00 см/с в группе контроля до 34,60 см/с в основной группе ( $p=0,535$ ).

Также у пациентов основной группы на фоне дилатации, обусловленной эндотелиальной дисфункцией, утолщения стенки и сниженных скоростных показателей отмечался рост индексов гидродинамического сопротивления ОСА (RI) в сравнении с группой контроля.

Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении функционирования миогенного механизма ауторегуляции, включая гуморально-метаболический (снижение биодоступности оксида азота, повышение уровня вазоконстрикторов, оксидативный стресс) и миогенный (нарушение чувствительности гладкомышечных клеток к растяжению) контур сосудистого тонуса. Снижение кровотока в ОСА, сопровожданное ростом значений IR, согласно закону Лапласа, может быть компенсаторной реакцией, направленной на стабилизацию внутрисосудистого давления и поддержание эффективной работы механизмов ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов с АГ и МФА.

При этом стоит отметить, что у пациентов, перенесших ИИ, имело место статистически незначимое более выраженное повышение индексов гидродинамического сопротивления и снижение скоростных показателей в ОСА по сравнению с пациентами без инсульта (рисунок 5.1).



Примечание: ОСА – общая сонная артерия; PSV – пиковая систолическая скорость; EDV – конечная диастолическая скорость; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; RI – индекс резистентности; PI – пульсационный индекс; АГ – артериальная гипертензия; МФА – мультифокальный атеросклероз; ИИ – ишемический инсульт.

Рисунок 5.1 – Скоростные показатели мозгового кровотока и индексы гидродинамического сопротивления ОСА у пациентов с АГ и МФА в зависимости от инсульта в анамнезе

При анализе ВСА у пациентов основной группы также отмечалось значимое снижение по сравнению с группой контроля скоростных показателей: PSV ( $p<0,001$ ), EDV ( $p=0,015$ ), что сопровождалось повышением индекса резистентности ( $p<0,001$ ) и пульсационного индекса ( $p=0,008$ ). Указанные изменения могут отражать нарушение миогенного контура регуляции на фоне стенозирующих атеросклеротических процессов как на уровне самой ВСА, так и проксимальных отделов ОСА. В результате возникают условия, при которых сниженная чувствительность сосудистой стенки к колебаниям давления препятствует адекватной вазодилатации. Это, в свою очередь, ведет к уменьшению объема кровотока и снижению его скорости даже при отсутствии значимых стенозов.

У пациентов с перенесенным ИИ, по сравнению с пациентами без инсульта, все скоростные показатели ВСА 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 (1,2 против 1,1 соответственно;  $p=0,698$ ) не достигая при этом значимых различий, что могло быть связано с небольшой выборкой.

При наличии нарушений на первом структурно-функциональном уровне у пациентов основной группы отмечалось развитие патологических изменений на втором – интракраниальном уровне (СМА), где статистически значимые различия касались только маркеров гидродинамического сопротивления. Так, индекс резистентности ( $p<0,001$ ) и пульсационный индекс ( $p<0,001$ ) в СМА были значимо выше у пациентов с АГ и МФА в сравнении с группой контроля, при этом все скоростные показатели были сопоставимы между группами. Подобные изменения могут говорить об увеличении жесткости сосудистой стенки при наличии АГ и атеросклероза. Повышение сосудистой ригидности в данном случае нарушает буферную функцию артерий, усиливает амплитуду пульсаций и может расцениваться как ранний маркер цереброваскулярной дисфункции.

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,  $p=0,010$ ). Эти изменения могут отражать повышенное периферическое сопротивление в дистальных церебральных артериях вследствие нарушенной ауторегуляции после ишемического события, что указывает на ухудшение условий мозговой перфузии, несмотря на сохранные показатели магистрального кровотока.

В условиях сниженного кровотока в каротидном бассейне артерии вертебро-базилярного бассейна могут выполнять компенсаторную шунтирующую функцию, способствуя поддержанию адекватной перфузии головного мозга на регионарном уровне. При оценке скоростных характеристик

кровотока в ПА было установлено значимое отличие между основной и контрольной группами только для усредненной по времени средней скорости кровотока, которая была выше у пациентов с АГ и МФА ( $p<0,001$ ), в то же время индексы гидродинамического сопротивления в данной группе были значимо ниже по сравнению с группой контроля: RI (0,59 против 0,63 соответственно,  $p<0,001$ ) и PI (0,75 против 1,20 соответственно,  $p<0,001$ ). Выявленное повышение линейной скорости кровотока в ПА на фоне снижения индекса резистентности и пульсационного индекса может свидетельствовать о формировании активного шунтирования в вертебро-базилярном бассейне для поддержания мозгового кровотока на достаточном уровне.

При оценке кровотока в ПА в зависимости от наличия/отсутствия инсульта значимых различий не получено, что может быть связано с менее выраженным атеросклеротическим процессом в данных артериях, а также функционированием компенсаторных механизмов коллатерального кровообращения. Таким образом, у пациентов с АГ и МФА выявляются выраженные нарушения церебральной гемодинамики на экстракраниальном и интракраниальном уровнях.

У лиц, перенесших ИИ, данные изменения носят более выраженный и системный характер, что свидетельствует о нарастающей недостаточности механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, нарушении венозного оттока и ухудшении перфузионного баланса. Полученные результаты подчеркивают патогенетическую значимость системной сосудистой дисфункции в развитии острого цереброваскулярного события и её роль в формировании отдаленных неврологических последствий.

В результате проведенного исследования интегральных показателей церебральной гемодинамики в сравниваемых группах (таблица 5.3) установлено, что у пациентов основной группы в сравнении с контрольной, наблюдались более высокие значения внутричерепного давления ( $p=0,033$ ) на фоне низких значений гидродинамического сопротивления ( $p=0,037$ ).

Таблица 5.3 – Показатели церебральной перфузии у пациентов основной и контрольной группы, Мe (Q1;Q3)

Параметр	Основная группа (n=35)	Контроль (n=30)	p
ЦПД	47,63 (32,22;68,90)	49,31 (39,33;52,02)	0,192
ГС	1,45 (1,34;1,61)	1,58 (1,36;1,81)	0,037
ВЧД	0,99 (0,83;1,17)	0,85 (0,75;1,01)	0,033
ИЦК	34,00 (23,86;47,44)	31,67 (23,86;33,89)	0,215

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

Также обращали на себя внимание явные тенденции к снижению церебрального перфузионного давления и повышению индекса церебрального кровотока в сравнении с группой контроля, что может свидетельствовать о напряжении механизмов ауторегуляции и переходе к пассивному типу диффузии, что ассоциируется с высоким риском ишемического повреждения.

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), что подтверждает нарушение ауторегуляции, однако повышение сопротивления может отражать нарастание компрессии артериол и снижение эффективности церебральной микроциркуляции у данной категории пациентов.

Учитывая потенциальное влияние параметров венозной гемодинамики на состояние функционального цереброваскулярного резерва, на следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ венозного кровотока на экстракраниальном и интракраниальном уровнях (четвертый и пятый структурно-функциональный уровень) у пациентов основной и контрольной групп (рисунок 5.2) с целью выявления характерных паттернов венозного оттока

и их возможной роли в формировании компенсаторных механизмов мозгового кровообращения.

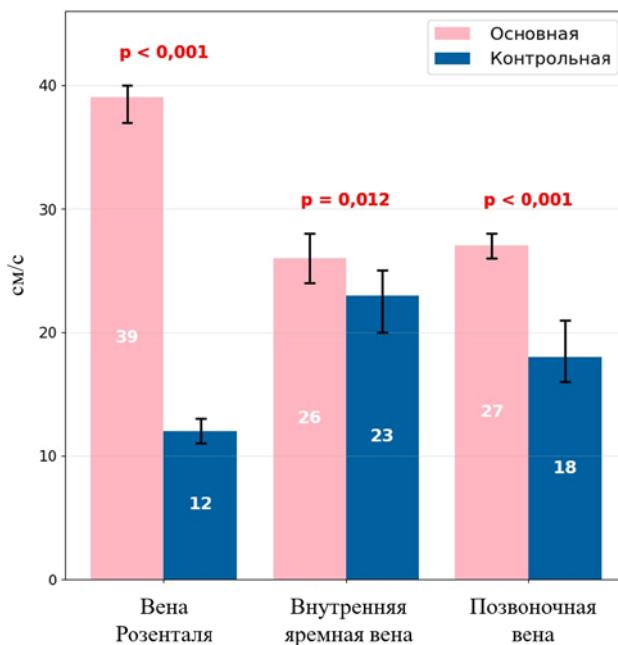


Рисунок 5.2 – Показатели средней скорости кровотока четвертого и пятого структурно-функциональных уровней

Анализ полученных данных показал увеличение линейной скорости кровотока в магистральных венозных коллекторах: вене Розенталя (39 см/с против 12 см/с соответственно,  $p<0,001$ ), внутренней яремной (26,00 см/с против 23 см/с соответственно,  $p=0,012$ ) и позвоночной венах (27 см/с против 12 см/с соответственно,  $p<0,001$ ) у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля. Данный феномен может отражать активацию компенсаторных механизмов венозного оттока, направленных на предотвращение дальнейшего нарастания внутричерепного давления и поддержание гемодинамического гомеостаза при нарушениях церебральной ауторегуляции.

При наличии ИИ более высокие скоростные показатели отмечались только в вене Розенталя (39 см/с против 37 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. Отсутствие статистически значимых различий в

показателях венозного оттока между пациентами с перенесенным ИИ и лицами без инсульта может свидетельствовать об относительной функциональной устойчивости венозного звена цереброваскулярной системы к ишемическим повреждениям.

### **5.1.1 Влияние комбинированной антитромботической терапии на церебральную гемодинамику у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

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 ( $p=0,615$ ). Исходные характеристики показателей мозгового кровотока между группами АСК + ривароксабан и АСК приведены в таблице 5.4.

**Таблица 5.4 – Исходные показатели мозгового кровотока первого и второго структурно-функционального уровней у пациентов группы вмешательства и группы стандартной терапии, Me (Q1;Q3)**

	Параметр	ACK + ривароксабан (n=18)	ACK (n=17)	p
OCA	Диаметр, мм	7,40 (6,80;7,80)	7,30 (7,10;7,65)	0,916
	KIM, мм	0,90 (0,80; 0,90)	0,90 (0,80; 1,00)	0,291
	PSV, см/с	80,00 (73,75; 86,25)	80,00 (75,50; 82,00)	0,910
	EDV, см/с	16,45 (13,00; 22,28)	19,60 (11,15; 27,20)	0,560
	TAV, см/с	33,25 (27,00; 43,63)	40,00 (27,30; 47,00)	0,294
	RI	0,78 (0,76; 0,79)	0,77 (0,74; 0,79)	0,742
	PI	1,75 (1,38; 2,00)	1,60 (1,40; 2,30)	0,550

## Продолжение таблицы 5.4

	Параметр	ACK + ривароксабан (n=18)	ACK (n=17)	P
BCA	Диаметр, мм	5,70 (5,20;6,10)	5,60 (5,35;6,05)	0,629
	PSV, см/с	64,50 (60,50;72,25)	64,00 (60,50;66,50)	0,532
	EDV, см/с	28,05 (23,75;32,33)	22,00 (16,50;32,00)	0,234
	TAV, см/с	45,00 (38,78;55,63)	42,50 (34,25;51,50)	0,385
	RI	0,69 (0,63;0,70)	0,71 (0,65;0,72)	0,683
	PI	1,04 (0,90;1,30)	1,30 (1,05;1,40)	0,215
CMA	PSV, см/с	89,50 (87,75;96,25)	86,00 (84,00;93,50)	0,279
	EDV, см/с	42,50 (30,00;52,25)	46,00 (42,00;49,00)	0,965
	TAV, см/с	65,00 (58,75;72,75)	62,00 (59,50;70,00)	0,564
	RI	0,64 (0,61;0,73)	0,69 (0,60;0,74)	0,269
	PI	0,89 (0,87;0,93)	0,90 (0,87;0,93)	0,269
ПА	Диаметр, мм	3,80 (3,50;4,03)	4,10 (3,40;4,30)	0,417
	PSV, см/с	44,50 (35,75;46,25)	43,00 (40,00;47,50)	0,203
	EDV, см/с	19,00 (12,75;21,00)	18,00 (15,00;20,00)	0,849
	TAV, см/с	28,50 (22,00;34,50)	29,00 (27,00;35,50)	0,189
	RI	0,57 (0,52;0,62)	0,59 (0,56;0,64)	0,209
	PI	0,76 (0,72;0,79)	0,74 (0,73;0,79)	0,943
Примечание: ОСА – общая сонная артерия; КИМ – комплекс интима-медиа; PSV – пиковая систолическая скорость; EDV – конечная диастолическая скорость; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; RI – индекс резистентности; PI – пульсационный индекс; BCA – внутренняя сонная артерия; CMA – средняя мозговая артерия; ПА – позвоночная артерия.				

В ходе проведенного анализа было установлено, что исходно линейные скорости кровотока и индексы гидродинамического сопротивления у пациентов в группе комбинированной терапии не отличались от таковых у пациентов в группе стандартной терапии. Также не получено значимой разницы на исходном уровне между двумя этими группами при сравнении интегральных показателей церебральной гемодинамики, таких как церебральное перфузионное давление (40,71 против 57,87 соответственно,  $p=0,890$ ), гидродинамическое сопротивление (1,48 против 1,44 соответственно,  $p=0,815$ ), внутричерепное давление (1,00 против 0,99 соответственно,  $p=0,763$ ), индекс церебрального кровотока (28,86 против 41,27 соответственно,  $p=0,892$ ). Изменения венозной гемоциркуляции отражены на рисунке 5.3.

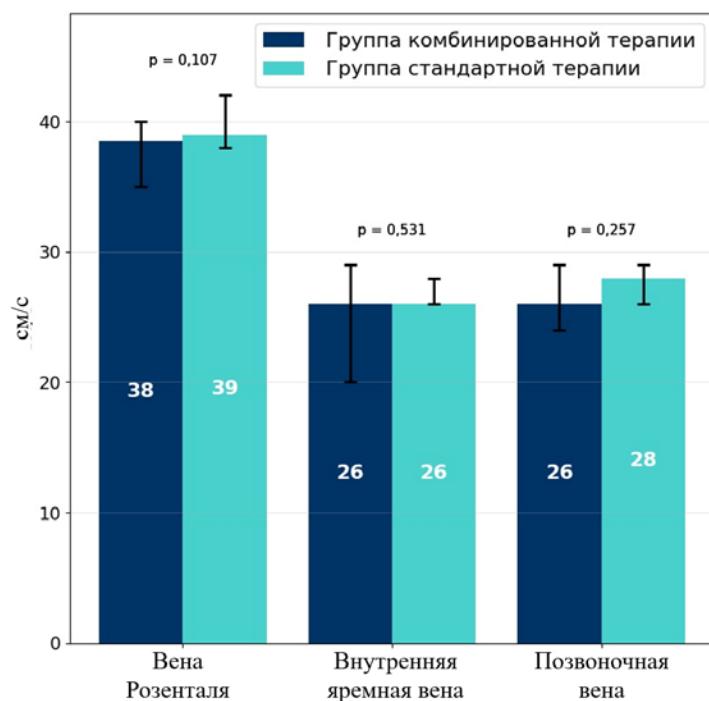


Рисунок 5.3 – Показатели средней скорости кровотока в вене Розенталя, внутренней яремной и позвоночной вене

Такие показатели, как скорость в вене Розенталя (38,00 см/с против 39,00 см/с соответственно,  $p=0,107$ ), скорость во внутренней яремной вене (26,00 см/с против 26,00 см/с соответственно,  $p=0,531$ ) и скорость в позвоночной вене (26,00

см/с против 28,00 см/с соответственно,  $p=0,257$ ) значимо не различались между группой комбинированной и стандартной терапии.

Следующим этапом стала оценка влияния ривароксабана на показатели мозговой гемодинамики у пациентов, принимающих комбинированную терапию (АСК + ривароксабан) и у пациентов, находящихся на монотерапии АСК (таблица 5.5).

Изучение динамики показателей кровотока в группе комбинированной терапии позволило установить положительное влияние ривароксабана на мозговую перфузию через 12 месяцев лечения. В группе двойной терапии (АСК + ривароксабан) в ОСА регистрировался значимый рост скоростных показателей кровотока: пиковой систолической скорости ( $p=0,030$ ), конечной диастолической скорости ( $p=0,002$ ) и усредненной по времени средней скорости кровотока ( $p=0,004$ ) при одновременном значимом снижении показателей гидродинамического сопротивления по сравнению с исходными данными. Положительная динамика может быть обусловлена комплексным сосудистым действием ривароксабана, включающим ингибицию воспалительных и вазоконстрикторных (за счет активации PAR-1 и PAR-2 гладкомышечных клеток) эффектов фактора Ха и тромбина, улучшение функции эндотелия и повышение продукции оксида азота.

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, что может быть интерпретировано как улучшение мозгового кровотока на уровне СМА.

Таблица 5.5 – Показатели мозгового кровотока первого и второго структурно-функционального уровней в группе комбинированной и стандартной терапии, Ме (Q1;Q3)

	Показатель	ACK + ривароксабан (n=18)		p	ACK (n=17)		p
		Исходно	Через 12 месяцев		Исходно	Через 12 месяцев	
OCA	Диаметр, мм	7,40 (6,80;7,80)	7,40 (6,90;7,70)	0,658	7,30 (7,10;7,65)	7,40 (7,20;7,65)	0,026
	KIM, мм	0,90 (0,80; 0,90)	0,90 (0,80; 0,90)	0,877	0,90 (0,80; 1,00)	0,90 (0,80; 1,00)	0,102
	PSV, см/с	80,00 (73,75; 86,25)	81,00 (75,50; 86,00)	0,030	80,00 (75,50; 82,00)	79,00 (77,00; 81,50)	0,925
	EDV, см/с	16,45 (13,00; 22,28)	16,70 (14,00; 23,00)	0,002	19,60 (11,15; 27,20)	18,00 (10,35; 25,50)	0,024
	TAV, см/с	33,25 (27,00; 43,63)	35,00 (28,50; 43,50)	0,004	40,00 (27,30; 47,00)	38,00 (25,50; 44,00)	0,007
	RI	0,78 (0,76; 0,79)	0,54 (0,52; 0,56)	<0,001	0,77 (0,74; 0,79)	0,77 (0,75; 0,79)	0,793
	PI	1,75 (1,38; 2,00)	1,60 (1,30; 1,80)	0,005	1,60 (1,40; 2,30)	1,70 (1,60; 2,30)	0,026
BCA	Диаметр, мм	5,70 (5,20;6,10)	5,70 (5,20;6,10)	0,096	5,60 (5,35;6,05)	5,50 (5,40;6,10)	0,042
	PSV, см/с	64,50 (60,50;72,25)	63,50 (61,00;71,75)	0,288	64,00 (60,50;66,50)	64,00 (59,00;69,00)	0,776
	EDV, см/с	28,05 (23,75;32,33)	28,50 (24,75;33,25)	0,006	22,00 (16,50; 32,00)	20,00 (16,00; 24,45)	0,012
	TAV, см/с	45,00 (38,78;55,63)	46,70 (39,25;55,88)	0,028	42,50 (34,25;51,50)	42,00 (34,25;49,00)	0,012
	RI	0,69 (0,63; 0,70)	0,65 (0,60; 0,67)	<0,001	0,71 (0,65; 0,72)	0,71 (0,68; 0,74)	0,073
	PI	1,04 (0,90; 1,30)	1,00 (0,90; 1,15)	0,017	1,30 (1,05; 1,40)	1,40 (1,20; 1,45)	0,017

Продолжение таблицы 5.5

	Показатель	ACK + ривароксабан (n=18)		p	ACK (n=17)		p
		Исходно	Через 12 месяцев		Исходно	Через 12 месяцев	
СМА	PSV, см/с	89,50 (87,75;96,25)	90 (86,75;96,50)	0,676	86,00 (84,00;93,50)	87,00 (84,00;95,00)	0,501
	EDV, см/с	42,50 (30,00;52,25)	42,00 (36,75;51,75)	0,408	46,00 (42,00;49,00)	46,00 (43,00;48,50)	0,300
	TAV, см/с	65,00 (58,75;72,75)	67,50 (60,50;76,25)	0,010	62,00 (59,50;70,00)	60,00 (57,00;62,50)	0,112
	RI	0,64 (0,61;0,73)	0,60 (0,59;0,63)	<0,001	0,69 (0,60;0,74)	0,69 (0,61;0,74)	0,066
	PI	0,90 (0,87;0,93)	0,89 (0,83;0,91)	0,021	0,90 (0,87;0,93)	0,90 (0,89;0,93)	0,102
ПА	Диаметр, мм	3,80 (3,50;4,03)	3,90 (3,48;4,03)	0,564	4,10 (3,40;4,30)	4,10 (3,40;4,20)	0,280
	PSV, см/с	44,50 (35,75;46,25)	44,00 (40,75;50,00)	0,092	43,00 (40,00;47,50)	43,00 (40,50;48,00)	0,717
	EDV, см/с	19,00 (12,75;21,00)	20,00 (18,00;22,00)	0,026	18,00 (15,00;20,00)	17,70 (15,00;20,00)	0,116
	TAV, см/с	28,50 (22,00;34,50)	28,50 (22,50;33,25)	0,265	29,00 (27,00;35,50)	30,00 (27,00;33,00)	0,437
	RI	0,57 (0,52;0,62)	0,54 (0,52;0,56)	0,034	0,59 (0,56;0,64)	0,59 (0,55;0,63)	0,451
	PI	0,76 (0,72;0,79)	0,72 (0,70;0,73)	0,004	0,74 (0,73;0,79)	0,74 (0,73;0,78)	0,220

Примечание: ОСА – общая сонная артерия; КИМ – комплекс интима-медиа; PSV – пиковая систолическая скорость; EDV – конечная диастолическая скорость; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; RI – индекс резистентности; PI – пульсационный индекс; ВСА – внутренняя сонная артерия; СМА – средняя мозговая артерия; ПА – позвоночная артерия.

Как видно из представленных в таблице 5.5 данных, улучшение церебрального кровотока на фоне приема низких доз ривароксабана отмечено и в вертебро-базилярном бассейне. Комбинированная терапия (АСК + ривароксабан) снижает вязкость крови, агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикторное влияние через блокаду активируемых протеазой рецепторов 1 и 2 (PAR-1 и PAR-2), что приводит к снижению сосудистого тонуса и улучшению кровотока. Учитывая высокую чувствительность вертебро-базилярного бассейна к ишемии, такие изменения можно расценивать как потенциально благоприятные в профилактике сосудистых событий.

В группе монотерапии АСК при оценке линейных скоростей в ОСА на фоне дилатации (7,40 мм против 7,30 мм соответственно,  $p=0,026$ ) выявлены статистически значимые снижения скоростных показателей: EDV (19,60 см/с против 18,00 см/с соответственно,  $p=0,024$ ) и TAV (40,00 см/с против 38,00 см/с соответственно,  $p=0,007$ ) при нарастании пульсационного индекса (1,70 против 1,60 соответственно,  $p=0,026$ ).

Через 12 месяцев монотерапии АСК отмечались изменения и в ВСА, где дилатация и снижение скоростных показателей кровотока сопровождались ростом пульсационного индекса. Указанные нарушения могут свидетельствовать об истощении компенсаторных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, нарастании сосудистой жесткости и атеросклеротического поражения.

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 5.6.

Таблица 5.6 – Оценка церебральной перфузии через 12 месяцев в группе комбинированной и стандартной терапии, Me (Q1;Q3)

Параметр	ACK + ривароксабан (n=18)		p	ACK (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 ( $p=0,306$ ). Совокупность этих изменений указывает на улучшение церебральной гемодинамики и оптимизацию условий перфузии мозговой ткани без признаков гиперперфузии или декомпенсации ауторегуляции.

У пациентов, получавших только ACK, несмотря на отсутствие значимых различий с исходным уровнем, была зафиксирована некоторая негативная динамика церебральной перфузии, выражавшаяся в повышении центрального перфузионного давления, внутричерепного давления и гидродинамического сопротивления при одновременном снижении индекса церебрального кровотока. Такая конфигурация параметров свидетельствует о неэффективной гиперперфузии с повышением сосудистого тонуса и недостаточным кровоснабжением мозговой ткани, что потенциально повышает риск ишемических событий.

С целью анализа особенностей церебровенозного оттока была проведена сравнительная оценка кровотока в вене Розенталя, внутренней яремной вене и позвоночной вене (рисунок 5.4) в группе комбинированной (ACK + ривароксабан) и стандартной (ACK) терапии.

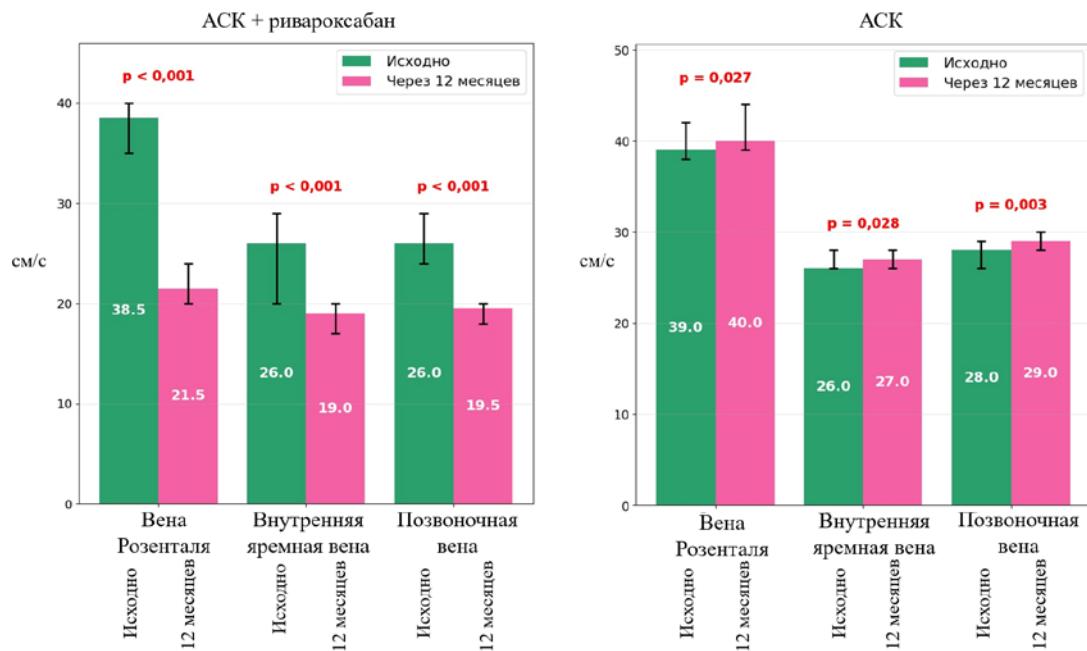


Рисунок 5.4 – Сравнительный анализ особенностей интракардиального и экстракраниального венозного кровотока у групп комбинированной и стандартной терапии

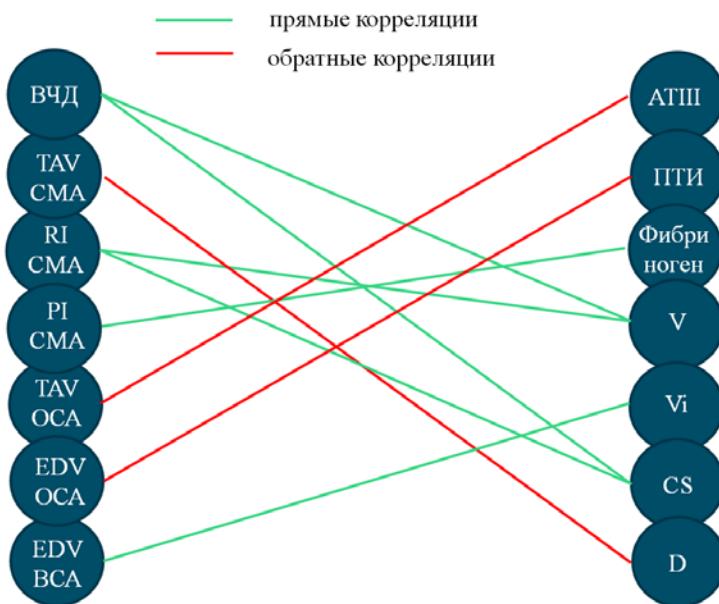
Изменения венозного кровотока в сравнении с начальными данными на фоне терапии ривароксабаном проявлялись значимым снижением линейных скоростей в вене Розенталя ( $p<0,001$ ). Выявленные изменения венозного оттока на интрацеребральном уровне сочетались с определенными изменениями кровотока во внутренней яремной вене ( $p<0,001$ ) и позвоночной вене ( $p<0,001$ ). Замедление венозного оттока может свидетельствовать о снижении внутрисосудистого давления и уменьшении венозного сопротивления, что, в свою очередь, способствует улучшению микроциркуляции и снижению венозного стаза.

У пациентов, получавших ACK в монотерапии, было зафиксировано значимое повышение линейной скорости кровотока во всех вышеперечисленных венах в сравнении с предшествующими значениями, что можно

интерпретировать как вынужденную компенсаторную реакцию на нарушение венозного оттока с поверхности мозга в верхний сагиттальный и поперечный синусы.

### 5.1.2 Корреляционный анализ

Для выявления возможных взаимосвязей между динамикой церебральной перфузии и изменениями гемостатического профиля под влиянием антикоагулянтной терапии (АСК + ривароксабан) был проведен корреляционный анализ (рисунок 5.5).



Примечание: ВЧД – внутричерепное давление; ТAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; СМА – средняя мозговая артерия; RI – индекс резистентности; PI – пульсационный индекс; ОСА – общая сонная артерия; EDV – конечная диастолическая скорость; ВСА – внутренняя сонная артерия; АТIII – антитромбин III; ПТИ – протромбиновый индекс; V – скорость роста сгустка; Vi – начальная скорость роста сгустка; CS – размер фибринового сгустка; D – плотность сгустка

Рисунок 5.5 – Корреляционный анализ параметров мозговой гемодинамики и показателей гемостаза на фоне лечения комбинированной терапией (АСК + ривароксабан)

Наибольшее число корреляций отмечалось в бассейне СМА: умеренная прямая связь между RI и скоростью роста сгустка ( $r=0,627$ ,  $p=0,005$ ) и размером

сгустка ( $r=0,527$ ,  $p=0,025$ ). Также средняя прямая корреляционная связь выявлена между PI и фибриногеном ( $r=0,568$ ,  $p=0,014$ ), а обратная между TAV и плотностью сгустка ( $r=-0,470$ ,  $p=0,049$ ). В бассейне ВСА значимая взаимосвязь наблюдалась между EDV и начальной скоростью роста сгустка ( $r=0,627$ ,  $p=0,039$ ). В ОСА конечная диастолическая скорость обратно коррелировала с ПТИ ( $r=-0,528$ ,  $p=0,024$ ), а усредненная по времени средняя скорость кровотока с антитромбином III ( $r=-0,497$ ,  $p=0,036$ ). При оценке взаимосвязи церебральной перфузии и системы гемостаза были выявлены следующие корреляции средней силы: ВЧД и скорость роста сгустка ( $r=0,507$ ,  $p=0,032$ ), ВЧД и размер сгустка ( $r=0,469$ ,  $p=0,048$ ).

## 5.2 Обсуждение

Атеросклероз интра- и экстракраниальных артерий представляет собой одно из ключевых звеньев в патогенезе ишемических поражений головного мозга и занимает ведущее место среди причин цереброваскулярных заболеваний. Особенно важно подчеркнуть, что на долю атеросклеротического поражения сосудов приходится значительная часть ишемических повреждений, составляющих до 87% всех инсультов в мире [177]. Атеросклероз крупных цереброваскулярных артерий может быть эффективным индикатором ранних изменений мозгового кровотока [265]. При этом степень каротидного стеноза не всегда свидетельствует о его гемодинамической значимости [38, 134]. В нашей работе из 35 человек у 17 пациентов (48,6%) зарегистрирован ИИ до включения в исследование, несмотря на незначительные стенозы (25-49%). В исследовании NASCET риск ипсолатерального инсульта при стенозе сонной артерии <50% в течение 5 лет составил 18,7%, что позволяет предположить, что морфология и свойства каротидной бляшки могут быть причиной инсульта независимо от степени стеноза [280, 299]. АГ сопровождается хронической церебральной гипоперфузией, что вносит свой вклад в развитие нарушений церебральной гемодинамики [267]. Начало атеросклероза сонных артерий характеризуется

увеличением КИМ, что в дальнейшем приводит к образованию бляшек и сужению сосудов [7, 269]. У пациентов с АГ и МФА выявлена закономерность к увеличению просвета и утолщению стенки ОСА в сравнении с группой контроля, что может отражать более высокий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других факторов риска [148].

Увеличение толщины КИМ связано с риском развития как первого, так и повторного инсульта [113, 122]. Выявленные в нашей работе структурные изменения сосудистой стенки сопровождались значимым снижением линейной скорости кровотока в магистральных артериях каротидного бассейна.

Низкие скоростные показатели ОСА (пиковая систолическая скорость, конечная диастолическая скорость) могут быть связаны с будущими сердечно-сосудистыми событиями, особенно с высокой частотой развития инсульта [129]. Дилатация и снижение скоростных показателей кровотока в ОСА сопровождались ростом маркеров гидродинамического сопротивления. Повышенные уровни пульсационного индекса могут отражать тяжелый артериосклероз и являться независимыми прогностическими факторами дальнейших сердечно-сосудистых событий [158].

Следовательно, нарушения церебральной гемодинамики у пациентов с АГ и МФА могут быть значимой причиной как первого, так и повторного инсульта. У пациентов с перенесенным инсультом, несмотря на малочисленную выборку, выявлены более выраженные нарушения мозговой гемодинамики, включая изменения как в артериальном, так и венозном русле, снижение церебральной перфузии и повышение сосудистого сопротивления по сравнению с пациентами без инсульта, что согласуется с другими авторами [173]. Зафиксированное возрастание напряжения сосудистой стенки у пациентов с АГ и МФА указывает на ухудшение ее эластических характеристик, что проявляется в виде нарастающей жесткости и снижении способности артерий адаптироваться к изменениям гемодинамической нагрузки. Артериальная жесткость приводит к тому, что крупные артерии становятся менее восприимчивыми к нормальному

пульсирующему потоку, в результате чего возникает непрерывная перфузия [102]. Головной мозг особенно восприимчив к увеличению нагрузки потоком, что приводит к нарушениям церебральной микроциркуляторной системы и развитию ишемии [223].

Изменения в ВСА, подтвержденные другими авторами, также сопровождались увеличением индексов гидродинамического сопротивления и снижением скоростных параметров [130]. Атеросклероз экстракраниальных или внутричерепных артерий может ограничивать приток крови и вызывать церебральную гипоперфузию, в результате чего не удовлетворяются метаболические потребности мозговой ткани [69, 231]. Однако компенсаторное увеличение кровотока через ПА может смягчить последствия ограничения гемодинамики, вызванного стенозом у пациентов с АГ и МФА [290]. В нашей работе отмечалось ускорение венозного оттока по глубоким венозным магистралям, которое компенсирует затруднение оттока по основным путям (через мостиковые вены, вену Галена и прямой синус).

Учитывая выявленные признаки нарушенной церебральной гемодинамики и формирования артерио-венозной ангиопатии, которые создают предпосылки к развитию ишемических событий даже при отсутствии выраженного стеноза, особую актуальность приобретает выбор терапии, способной не только предотвращать тромбоэмбolicкие осложнения, но и стабилизировать сосудистую стенку и улучшать параметры мозговой перфузии. В этом контексте ривароксабан, как прямой ингибитор фактора Xa, характеризуется высокой эффективностью в профилактике и лечении ишемических событий, связанных с нарушением мозгового кровотока. Пациенты на комбинированной терапии ривароксабаном демонстрировали нормализацию мозгового кровотока как в артериальном, так и в венозном русле по сравнению с пациентами на монотерапии АСК [20]. В исследовании CATIS-ICAD (Combination Antithrombotic Treatment for Prevention of Recurrent Ischemic Stroke in Intracranial Atherosclerotic Disease) – субанализе исследования COMPASS применение

двойной антитромботической терапии (АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сутки) приводило к снижению риска повторного ишемического инсульта на 15,7% у пациентов с атеросклерозом внутричерепных артерий [128]. В головном мозге процессы тромбообразования связаны также с синтезом тромбомодулина - рецептора тромбина, участвующего в антикоагуляции. Уровень продукции тромбомодулина в капиллярах мозга очень низкий по сравнению с другими сосудистыми руслами, что делает головной мозг более уязвимым к протромботическим состояниям [266]. После перенесенного инсульта экспрессия тромбомодулина увеличивается в периинфарктной зоне, но при этом снижается в центральной ишемической области [167]. Ривароксабан может увеличивать уровень тромбомодулина, тем самым снижая тромбообразование и инфильтрацию макрофагов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [239]. Ривароксабан способен ослаблять нейровоспаление, дисфункцию гематоэнцефалического барьера и когнитивный дефицит [257]. Другие плейотропные эффекты ривароксабана, в том числе антиатеросклеротическое действие, подробно описаны в главе 4. Несмотря на то, что в рекомендациях по лечению ИИ антиагрегантная терапия считается основополагающим компонентом [281], у пациентов на монотерапии АСК все показатели церебральной гемодинамики не изменились или ухудшились. Установлено, что АСК обеспечивает лишь 12% снижение риска основных сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт или сосудистая смерть) в случае первичной профилактики и 19% при вторичной профилактике [95].

Следует отметить, что количество выявленных значимых корреляционных связей между параметрами церебральной гемодинамики и показателями системы гемостаза оказалось ограниченным. Одним из возможных объяснений данного факта является специфика головного мозга как органа с выраженным ауторегуляторными механизмами кровотока. Известно, что поддержание мозговой перфузии осуществляется за счет гуморально-метаболического и миогенного контура. В то же время состояние системы гемостаза зависит от

состояния сосудистой стенки, а также работы свертывающей и антифибринолитической систем.

На основании проведенного анализа установлено, что комбинированная терапия, включающая АСК и ривароксабан, может оказывать положительное влияние на показатели церебральной гемодинамики. Сочетание антиагрегантного и антикоагулянтного механизмов действия способствует оптимизации мозгового кровообращения, снижению риска тромботических осложнений и улучшению перфузии головного мозга, что создает предпосылки для более эффективной профилактики ишемических событий у пациентов с АГ и МФА, в том числе с перенесенным инсультом.

## Глава 6. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

### 6.1 Оценка качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как АГ и МФА, в том числе с перенесенным инсультом могут испытывать ограничения физических функций, включая снижение толерантности к нагрузке и затруднения при выполнении повседневных действий.

Кроме того, для них характерны психоэмоциональные нарушения, такие как тревожность и депрессивные расстройства, а также снижение уровня социальной активности. Совокупность этих факторов приводит к значительному ухудшению показателей КЖ.

В рамках настоящего исследования шкалы КЖ оценивались у всех 219 пациентов при включении в исследование и через 12 месяцев лечения антитромботической терапией с помощью опросника SF-36. Мы не учитывали влияние социально-демографических характеристик пациентов на КЖ, т.к. они значимо не различались между группами 1 и 2.

#### 6.1.1 Данные первичной оценки параметров качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом

Исходные показатели КЖ у пациентов с АГ и МФА и группы контроля представлены в таблице 6.1.

Установлено значимое снижение показателей КЖ у пациентов с АГ и МФА по всем разделам опросника SF-36 по сравнению со здоровыми людьми.

Таблица 6.1 – Исходные показатели КЖ у пациентов с АГ и МФА и группы контроля, Me (Q1;Q3)

Шкала	Пациенты с АГ и МФА (n=219)	Контроль (n=30)	p
PF, балл	85,00 (80,00;95,00)	95,00 (91,25;100,00)	<0,001
RP, балл	75,00 (50,00;100,00)	95,00 (75,00;100,00)	0,002
BP, балл	96,70 (84,00;100,00)	98,00 (84,00;100,00)	0,554
GH, балл	57,00 (50,00;62,00)	85,00 (82,00;92,00)	<0,001
VT, балл	55,00 (45,00;60,00)	92,50 (90,00;95,00)	<0,001
SF, балл	96,90 (87,50;100,00)	98,40 (87,50;100,00)	0,387
RE, балл	78,80 (66,70;100,00)	95,80 (66,70;100,00)	0,018
MH, балл	64,00 (60,00;68,00)	92,00 (92,00;96,00)	<0,001
PCS, балл	51,70 (48,60;54,90)	56,15 (54,85;57,13)	<0,001
MCS, балл	48,60 (44,50;50,90)	59,95 (57,58;60,88)	<0,001

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 отдельных шкал продемонстрировал, что наиболее низкие суммарные баллы отмечались как по физическим (общее состояние здоровья ( $p<0,001$ )), так и психическим параметрам (жизненная активность ( $p<0,001$ ) и психическое здоровье ( $p<0,001$ )). Такие шкалы, как BP и SF не показали значимых различий между группами, что свидетельствует о высоком уровне социальных связей и отсутствии влияния болевых ощущений на повседневную деятельность у пациентов с АГ и МФА. Совокупная оценка психического компонента здоровья пациентов с АГ и МФА оказалась ниже, чем физического компонента, что указывает на негативное влияние коморбидной патологии на психоэмоциональное состояние.

## 6.1.2 Качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом в зависимости от наличия/отсутствия инсульта

Пациенты, перенесшие инсульт, испытывают не только физические ограничения, но и значительное психоэмоциональное напряжение, поэтому следующим этапом в нашей работе стал сравнительный анализ параметров КЖ в зависимости от наличия/отсутствия ИИ (таблица 6.2).

**Таблица 6.2 – Данные сравнительного анализа шкал КЖ у пациентов группы 1, 2 и контрольной группы, Me (Q1;Q3)**

Шкала	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=109)	Контроль (n=30)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	1	2	3			
PF, балл	90,00 (85,00;95,00)	80,00 (75,00;85,00)	95,00 (91,25;100,00)	<0,001	0,008	<0,001
RP, балл	75,00 (50,00;100,00)	75,00 (50,00;100,00)	95,00 (75,00;100,00)	0,908	0,002	0,013
BP, балл	94,80 (74,10;100,00)	98,60 (84,00;100,00)	98,00 (84,00;100,00)	<0,001	0,244	0,249
GH, балл	57,00 (50,00;62,00)	55,00 (50,00;62,00)	85,00 (82,00;92,00)	0,026	<0,001	<0,001
VT, балл	56,60 (50,00;65,00)	55,00 (45,00;60,00)	92,50 (90,00;95,00)	0,003	<0,001	<0,001
SF, балл	96,60 (87,50;100,00)	97,20 (87,50;100,00)	98,40 (87,50;100,00)	0,483	0,291	0,898
RE, балл	79,40 (66,70;100,00)	78,30 (66,70;100,00)	95,80 (66,70;100,00)	0,773	0,027	0,031
MH, балл	68,00 (63,00;72,00)	64,00 (60,00;68,00)	92,00 (92,00;96,00)	0,002	<0,001	<0,001
PCS, балл	52,55 (48,83;55,13)	51,10 (48,10;54,55)	56,15 (54,85;57,13)	0,194	<0,001	<0,001
MCS, балл	49,10 (44,65;51,40)	48,20 (44,05;50,40)	59,95 (57,58;60,88)	0,254	<0,001	<0,001

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.

Установлено, 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 RP 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 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.

При оценке КЖ у пациентов группы 1 по сравнению с контрольной группой выявлены более низкие показатели как по физическому, так и психическому компонентам КЖ практически по всем шкалам, за исключением BP и SF.

Пациенты группы 2 продемонстрировали схожие результаты по сравнению с пациентами контрольной группы как по физическим, так и психическим параметрам КЖ.

## **6.2 Влияние ривароксабана на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом**

Ривароксабан представляет собой препарат с многокомпонентным влиянием на систему гемостаза. Помимо антикоагулянтного эффекта в ряде исследований описаны его плейотропные эффекты, включая противовоспалительные, вазопротективные и антитромбоцитарные. Эти свойства обуславливают потенциал препарата в контексте не только улучшения клинического прогноза, но и повышения КЖ пациентов. Параметры КЖ на фоне лечения ривароксабаном/стандартной терапией в подгруппах 1а и 1б, 2а и 2б отражены в таблице 6.3.

Таблица 6.3 – Компоненты КЖ на фоне лечения ривароксабаном/стандартной терапией в подгруппах 1а и 1б, 2а и 2б, Me (Q1;Q3)

Шкала	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)	
PF, балл	95,00 (90,00;95,00)	93,00 (90,00;95,00)	0,097	90,00 (85,00;95,00)	85,00 (80,00;90,00)	<0,001
RP, балл	95,00 (75,00;100,00)	75,00 (50,00;100,00)	<0,001	93,60 (75,00;100,00)	80,10 (50,00;100,00)	<0,001
BP, балл	99,70 (86,00;100,00)	97,60 (84,00;100,00)	0,025	99,70 (96,00;100,00)	99,00 (96,00;100,00)	0,381
GH, балл	57,00 (52,00;62,00)	57,00 (47,00;62,00)	0,571	52,00 (42,00;57,00)	41,00 (32,00;52,00)	<0,001
VT, балл	61,00 (55,00;65,00)	60,00 (50,00;65,00)	0,414	57,40 (55,00;60,00)	52,50 (50,00;60,00)	0,004
SF, балл	99,30 (87,50;100,00)	98,18 (87,50;100,00)	0,114	99,30 (87,50;100,00)	97,20 (87,50;100,00)	0,018
RE, балл	95,15 (66,70;100,00)	85,45 (66,70;100,00)	0,019	93,90 (66,70;100,00)	82,10 (66,70;100,00)	0,002
MH, балл	68,00 (68,00;72,00)	68,00 (64,00;72,00)	0,925	68,00 (64,00;72,00)	64,00 (60,00;68,00)	<0,001
PCS, балл	54,60 (53,00;55,70)	53,00 (49,80;54,80)	<0,001	53,30 (51,700;54,70)	51,40 (47,63;53,83)	<0,001
MCS, балл	50,40 (47,90;52,00)	49,60 (47,50;52,30)	0,414	49,90 (47,30;50,90)	48,55 (45,30;50,30)	0,002

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.

На основании полученных данных у пациентов подгруппы 1а были обнаружены различия в физических компонентах КЖ после терапии ривароксабаном по физическому компоненту здоровья ( $p<0,001$ ) и таким шкалам как RP ( $p<0,001$ ) и BP ( $p=0,025$ ) по сравнению с пациентами подгруппы 1б. Чем выше данные показатели, тем меньше проблемы со здоровьем и болевые ощущения ограничивают повседневную деятельность пациентов. Также у пациентов подгруппы 1а 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.

Далее сравнивались результаты показателей КЖ в подгруппах 1а и 2а на фоне лечения комбинированной терапией (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Показатели КЖ на фоне лечения комбинированной терапией (АСК + ривароксабан) в подгруппах 1а и 2а

Показатель	Подгруппа 1а (n=55)	Подгруппа 2а (n=55)	p
PF, балл	95,00 (90,00;95,00)	90,00 (85,00;95,00)	<0,001
RP, балл	95,00 (75,00;100,00)	93,60 (75,00;100,00)	0,406
ВР, балл	99,70 (86,00;100,00)	99,70 (96,00;100,00)	1,000
GH, балл	57,00 (52,00;62,00)	52,00 (42,00;57,00)	<0,001
VT, балл	61,00 (55,00;65,00)	57,40 (55,00;60,00)	0,013
SF, балл	99,30 (87,50;100,00)	99,30 (87,50;100,00)	1,000
RE, балл	95,15 (66,70;100,00)	93,90 (66,70;100,00)	0,633
MH, балл	68,00 (68,00;72,00)	68,00 (64,00;72,00)	0,088
PCS, балл	54,60 (53,00;55,70)	53,30 (51,700;54,70)	<0,001
MCS, балл	50,40 (47,90;52,00)	49,90 (47,30;50,90)	0,240

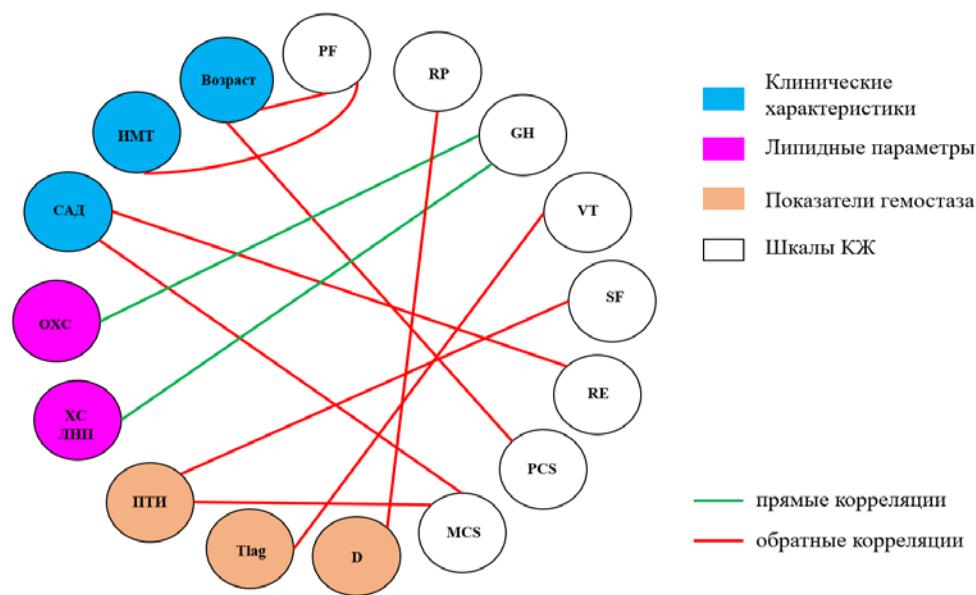
Примечание: PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, ВР – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF- социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием,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

В соответствии с представленными результатами через 12 месяцев терапии различия в физическом статусе между выделенными подгруппами пациентов наблюдались по таким шкалам, как PF ( $p<0,001$ ), GH ( $p<0,001$ ) и PCS ( $p<0,001$ ), что свидетельствует о меньшем реабилитационном потенциале пациентов, перенесших инсульт. Сравнение КЖ по психологическим составляющим

выявило различия только по шкале VT ( $p=0,013$ ), которая была ниже у пациентов подгруппы 2а.

### 6.3 Корреляционный анализ

Взаимосвязи клинико-лабораторных параметров и показателей КЖ представлены на рисунке 6.1.



Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ОХС – общий холестерин; ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ПТИ – протромбиновый индекс; Tlag – время задержки роста сгустка; D – плотность сгустка; PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; PCS – физический компонент здоровья; MCS – психический компонент здоровья.

Рисунок 6.1 – Корреляционные взаимосвязи между клиническими, лабораторными показателями и составляющими КЖ.

Корреляционный анализ позволил выявить ряд значимых ассоциаций между клинико-лабораторными показателями и параметрами КЖ пациентов с АГ и МФА. Установлено, что возраст оказывал негативное влияние на показатели физического здоровья и физического функционирования ( $r = -0,33$  и  $r = -0,54$  соответственно;  $p<0,01$ ), что согласуется с общими закономерностями

возрастного снижения физической активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Слабая обратная корреляция между индексом массы тела и физическим функционированием ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,01$ ) свидетельствует о том, что избыточная масса тела может способствовать снижению работоспособности и ограничению повседневной активности. Повышение АД ассоциировалось со снижением показателей эмоционально-ролевого функционирования и психического компонента здоровья ( $r = -0,28$  и  $r = -0,27$ ;  $p < 0,01$ ). Была выявлена положительная связь между ОХС и ХС ЛНП и общим состоянием здоровья ( $r=0,24$ ,  $p=0,01$ ) и ( $r=0,22$ ,  $p=0,02$ ) соответственно. Отмечалась слабая обратная корреляция между ПТИ и социальным функционированием и психическим компонентом здоровья ( $r=-0,19$ ,  $p=0,04$ ) и ( $r=-0,22$ ,  $p=0,03$ ) соответственно. Кроме того, отрицательная корреляция между плотностью сгустка и степенью ограничения повседневной активности ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,02$ ), а также между временем задержки роста сгустка и уровнем жизненного тонуса ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,01$ ) может указывать на взаимосвязь между гиперкоагуляционными изменениями и ухудшением общего самочувствия и функционального статуса.

#### **6.4 Обсуждение**

В современной клинической практике показатель КЖ приобретает возрастающее значение как один из ключевых критериев оценки эффективности терапии и принятия решений при ведении пациентов с хроническими заболеваниями. Оценка с помощью опросника SF-36 показала ухудшение КЖ, связанного со здоровьем у пациентов с АГ и МФА [10], что подтверждается ранее полученными научными данными о снижении КЖ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [21, 203]. В настоящем исследовании у пациентов с АГ и МФА без ИИ чаще регистрировались нарушения преимущественно в психическом компоненте КЖ, что может свидетельствовать о необходимости дополнительной психологической поддержки и целенаправленных

вмешательств в сфере психического здоровья [229]. Перенесенный инсульт приводит к еще большему снижению КЖ из-за сопутствующих ему физических и психологических последствий, включая снижение подвижности и активности, беспокойство и стресс [180]. Полученные как в нашей работе, так и в других исследованиях данные свидетельствуют о сниженных значениях как физического, так и психического компонентов КЖ у пациентов с ИИ в анамнезе [59, 175, 260], при этом в большей степени преобладали физические нарушения, вероятно, обусловленные очаговым неврологическим дефицитом, что подтверждают и другие авторы [41]. Однако дефицит КЖ у пациентов с инсултом не является постоянным и постепенно восстанавливается с течением времени при адекватной терапии, а также социальной и психологической поддержке.

Применение двойной антитромботической терапии (АСК + ривароксабан) способно положительно влиять на КЖ пациентов с АГ и МФА. В нашем исследовании пациенты, принимающие комбинированную терапию (АСК + ривароксабан), продемонстрировали более высокие показатели КЖ, особенно в подгруппе, перенесшей инсульт [13], что согласуется с результатами предшествующей научной работы, где комбинированное применение ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) и АСК (75–100 мг ежедневно) в течение двух месяцев у пациентов с ИБС также приводило к улучшению КЖ [22]. Однако в других работах, аналогичных профилю пациентов в исследовании COMPASS, не было получено разницы по КЖ у пациентов в группе, принимавшей ривароксабан + АСК и в группе, принимавшей только АСК [183, 294].

Установленное в нашей работе улучшение КЖ при приеме ривароксабана может быть связано с его основным прямым антикоагулянтным эффектом. Ривароксабан, кроме того, что ингибитирует фактор Xa, имеет синергичный эффект с АСК и может воздействовать на оба пути коагуляции: агрегацию тромбоцитов и образование тромбина [141], что уменьшает вероятность сердечно-сосудистых осложнений и снижает страх первого или повторного

события у пациентов, улучшая их психологическое состояние. Кроме этого, на сегодняшний день накоплены данные, свидетельствующие о наличии у ривароксабана дополнительных, плейотропных эффектов, потенциально способствующих улучшению клинических исходов и КЖ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Ривароксабан способствует нормализации сосудистого тонуса и снижению тромбогенности эндотелия [275]. Дополнительно следует подчеркнуть, что применение ривароксабана ассоциировалось с более высокой удовлетворенностью пациентов терапией по сравнению с варфарином. Данное обстоятельство обусловлено, в первую очередь, отсутствием необходимости частого лабораторного контроля показателей гемостаза, что снижало потребность в регулярных визитах в медицинские учреждения, а также более предсказуемым профилем безопасности и меньшей выраженностью нежелательных явлений [235].

Антиатеросклеротический эффект ривароксабана, описанный в главе 4, также может улучшать КЖ за счет стабилизации АСБ. Влияние на КЖ может также реализовываться через предполагаемый нейропротективный механизм ривароксабана, связанный с улучшением церебральной микроциркуляции за счет профилактики микротромбозов и уменьшения воспалительных реакций в ткани мозга, что особенно актуально у пациентов с высоким риском ИИ, к которым относятся пациенты с АГ и МФА [257]. Дополнительно обсуждается участие ривароксабана в процессах ангиогенеза и репарации тканей, хотя эти механизмы пока не получили окончательного подтверждения в клинических исследованиях [160]. Наличие у ривароксабана плейотропных эффектов расширяет его потенциальную клиническую ценность и оправдывает использование препарата не только как средства профилактики тромбозов, но и как элемента комплексной терапии пациентов с АГ и МФА.

Полученные результаты корреляционного анализа подтверждают многокомпонентный характер взаимосвязей между клиническими, лабораторными показателями и параметрами КЖ у пациентов с АГ и МФА, что

подчеркивает необходимость интегрированного подхода к их диагностике и лечению.

В заключение, несмотря на то что современные препараты значительно улучшают прогноз больных с АГ и МФА, наше исследование показывает, что такие пациенты чаще сообщают о сниженном КЖ по сравнению со здоровыми людьми. Поэтому, учитывая улучшение выживаемости лиц, получавших комбинацию ривароксабана и аспирина в исследовании COMPASS [275], оценка того, как себя чувствуют пациенты, еще более важна. Изучение КЖ является простым и доступным инструментом, позволяющим выявлять и корректировать скрытые проблемы у пациентов, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на их физическое и психическое здоровье.

## **6.5 Клинический случай**

Пациент Ч, 60 лет на момент включения в исследование, поступил 25.06.21 в неотложном порядке с жалобами на неустойчивость при ходьбе, онемение левых конечностей, головокружение, снижение внимания, нарушение речи. Утром 25.06.21 почувствовал слабость, головокружение, лег отдохнуть, уснул, проснулся днем с онемением, неловкостью в левых конечностях. Родственники вызвали бригаду СМП, госпитализирован в стационар с диагнозом: Ишемический атеротромботический инсульт в бассейне задней мозговой артерии, левосторонний гемипарез. Когнитивные нарушения. NIHSS – 5 б, Рэнкин – 3. Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга: ишемический инфаркт в бассейне правой задней мозговой артерии. Кортикалльная атрофия 1-2 степени.

Из анамнеза: в течение 10 лет отмечает повышение АД до 140-150/88-92 мм рт. ст. (максимально 174/102 мм рт. ст.), регулярно АД не контролирует, принимает лозартан 50 мг 2 раза/сутки, амлодипин – 5 мг 1 раз/сутки. Наружение показателей липидного спектра выявлено 2 года назад, принимает аторвастатин – 20 мг 1 раз/ сутки.

При осмотре: АД 148/92 мм рт. ст., ЧСС – 70 в минуту, ИМТ – 23,8.

Результаты дополнительных методов обследования:

- Общий анализ крови от 28.06.21 г.: лейкоциты -  $6,7 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $4,56 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 155 г/л, тромбоциты –  $239 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 10 мм/ч.;
- Биохимический анализ крови от 28.06.21: глюкоза – 5,3 ммоль/л, креатинин – 104 мкмоль/л, общий белок – 70,1 г/л, АЛТ – 14 Ед/л, АСТ – 16 Ед/л, общий холестерин – 4,2 ммоль/л, ХС ЛНП – 2,7 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,0 ммоль/л, ТГ – 1,1 ммоль/л.;
- Коагулологическое исследование от 28.06.21: ПТИ – 103 %, МНО – 0,97 у.е., АЧТВ – 30 сек.;
- ЭКГ от 28.06.21: синусовая брадикардия с ЧСС 55 в мин.;
- Ультразвуковое исследование сердца от 28.06.21: умеренные склеротические изменения корня аорты, аортального и митрального клапана. Сократимость в норме. ФВ - 72%. Митральная регургитация 1 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени;
- Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) от 28.06.21 – ВСА справа: в устье гомогенная АСБ 30% стеноз.

**Заключение:** Атеросклеротические изменения артерий БЦА без значимых гемодинамических сдвигов.

На момент выписки из стационара (03.07.21) общее состояние стабилизировалось, уменьшились стато-координаторные нарушения, уменьшилась дизартрия, но сохранялось головокружение и шум в ушах. Пациенту назначена терапия: телмисартан - 80 мг 1 раз/сутки, амлодипин - 5 мг 1 раз/сутки, аторвастатин - 40 мг 1 раз/сутки, АСК - 100 мг 1 раз/сутки.

Через 4 месяца после перенесенного ИИ пациент консультирован кардиологом, АД при осмотре 129/80 мм рт. ст. Пациенту рекомендовано проведение триплексного сканирования артерий нижних конечностей, которое выполнено 02.11.21:

- Артерии: общая подвздошная, наружная подвздошная, общая бедренная, поверхностная бедренная, глубокая артерия бедра, подколенная, задняя большеберцовая, малоберцовая, передняя большеберцовая, артерия тыла стопы;
- Проходимость: проходимы;
- Кровоток: магистральный;
- Скоростные показатели: в пределах допустимых значений;
- Стенки артерий: утолщены.

Внутрипросветные образования определяются:

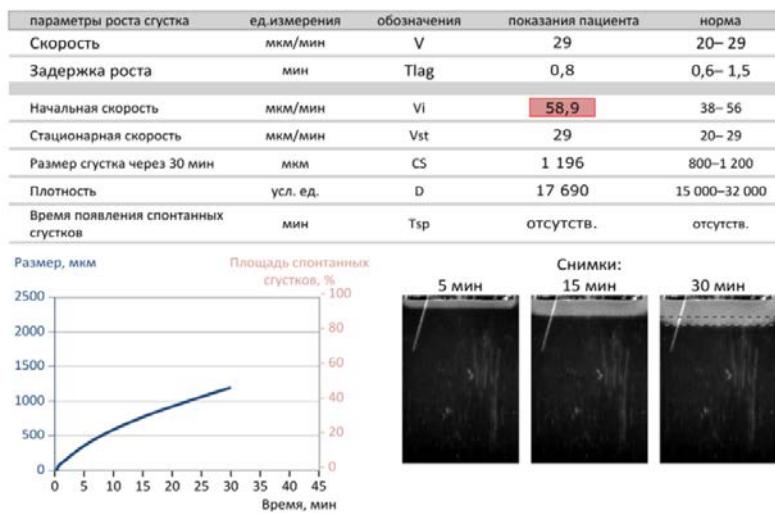
- в подвздошной артерии справа видна АСБ, редукция просвета 10% по площади, гемодинамически незначимая;
- в подколенной артерии справа видна АСБ, редукция просвета 10% по площади, гемодинамически незначимая;
- в подвздошной артерии слева видна АСБ, редукция просвета 34% по площади, гемодинамически незначимая.

**Заключение:** Эхографические признаки атеросклеротических изменений артерий нижних конечностей без гемодинамически значимых стенозов.

Коагулологическое исследование от 08.11.21: ПТИ – 95,3%, МНО – 1,02 у.е., АЧТВ – 24,6 сек., фибриноген – 2,02 г/л, Д-димер – 0,56 мкг/мл, антитромбин III – 114,3%.

На рисунке 6.2 представлены результаты теста ТД пациента Ч. от 10.11.21.

При исследовании стандартных показателей гемостаза значимых отклонений от нормы зафиксировано не было, при этом данные теста ТД отражали наличие изменений, затрагивающих коагуляционное звено системы гемостаза: начальная скорость роста сгустка была выше нормальных значений, а показатели скорости роста сгустка, стационарной скорости роста сгустка и плотности находились на верхней границе референсных значений, что характеризует гиперкоагуляционный фенотип у данного больного, несмотря на прием АСК.



Заключение: Умеренная гиперкоагуляция на фоне принимаемой антитромбоцитарной терапии.

Рисунок 6.2 – Показатели теста ТД у пациента Ч. на фоне лечения АСК

Диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ, риск 4 (очень высокий). Дислипидемия. Распространенный атеросклероз с поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей. Ишемический инсульт в бассейне правой ЗМА (2021). Целевое АД <130/<80 мм рт.ст.

Также у пациента спустя 4 месяца после ИИ сохранялись жалобы на головокружение и шум в ушах, при активном расспросе предъявляет жалобы на быструю утомляемость, эмоциональную лабильность и опасения по поводу риска повторного инсульта, снижение уверенности в будущем, ухудшение сна. Пациенту проведена оценка КЖ по опроснику SF-36 (таблица 6.5).

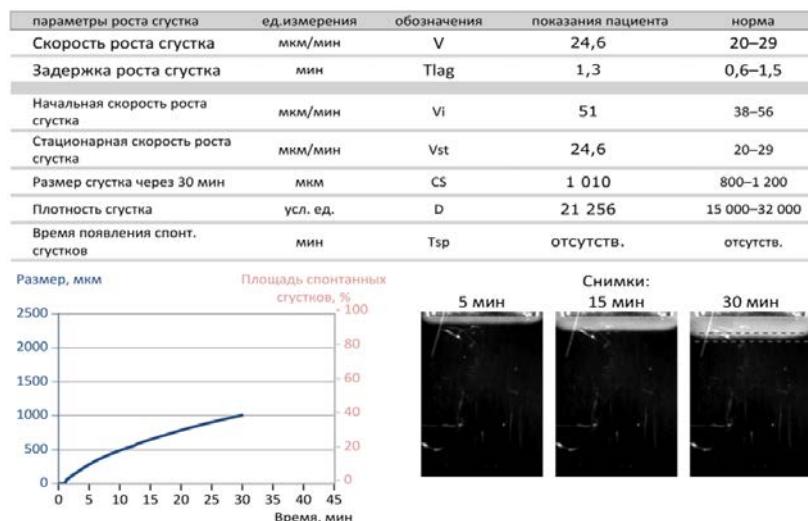
Анализ КЖ показал снижение физического функционирования и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием на фоне отсутствия болевого синдрома, однако наиболее выраженные нарушения затрагивали психоэмоциональную сферу, где отмечались низкие показатели жизненной активности, психического здоровья и суммарного психологического компонента здоровья, которые указывали на наличие эмоциональной нестабильности и сниженную адаптацию после перенесенного ИИ.

Таблица 6.5 – Исходные показатели КЖ пациента К.

Шкалы								Итоговые компоненты	
PF, балл	RP, балл	ВР, балл	GH, балл	VT, балл	SF, балл	RE, балл	MН, балл	PCS, балл	MCS, балл
65	50	100	65	55	87,5	66,7	52	49,1	43,8

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

Пациенту, с учетом высокого риска осложнений и риска кровотечений по шкале REACH – 6 баллов, к терапии добавлен ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сутки. На фоне лечения у пациента отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения головокружения и исчезновения шума в ушах уже через 2 недели терапии. Через 12 месяцев лечения комбинированной терапией (АСК + ривароксабан) по данным теста ТД все показатели гемостаза находились в рамках референсных значений (рисунок 6.3).



Заключение: Фактическая нормокоагуляция. Периодический контроль

Рисунок 6.3 – Тест ТД пациента Ч. на фоне лечения АСК + ривароксабан

При оценке КЖ через 12 месяцев лечения комбинированной терапией (АСК + ривароксабан) наблюдается выраженное улучшение как в физическом,

так и в психическом аспектах. Наибольшая положительная динамика отмечена по шкалам социального функционирования (SF), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) и психического здоровья (MH), что указывает на восстановление психологической адаптации и улучшение эмоционального благополучия. Увеличение показателей жизненной активности (VT) и физического функционирования (PF) свидетельствует о снижении ограничений в повседневной жизни (таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Показатели КЖ пациента К. на фоне лечения комбинированной терапией АСК + ривароксабан

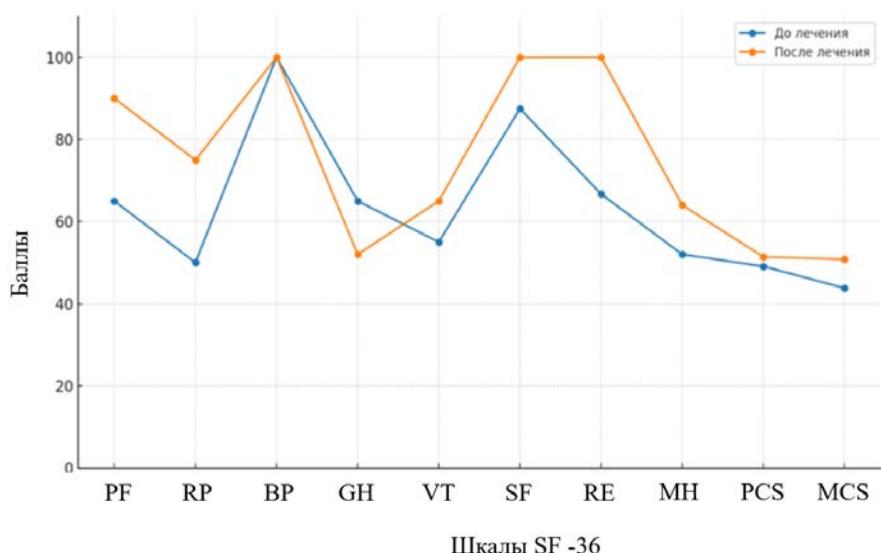
Шкалы								Итоговые компоненты	
PF, балл	RP, балл	ВР, балл	GH, балл	VT, балл	SF, балл	RE, балл	MH, балл	PCS, балл	MCS, балл
90	75	100	52	65	100	100,0	64	51,4	50,8

Примечание: PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, ВР – 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.

Пациент также отметил улучшение общего самочувствия, повышение социальной активности и удовлетворенности лечением. Динамика КЖ на фоне лечения комбинированной терапией АСК + ривароксабан представлена на рисунке 6.4.

При анализе динамики КЖ обращает внимание незначительное снижение показателя GH (общее состояние здоровья) после терапии ривароксабаном, несмотря на положительную динамику по большинству остальных шкал SF-36. Подобное расхождение можно объяснить, если учитывать, что шкала GH отражает не столько текущее функциональное состояние пациента, сколько его субъективные представления о состоянии здоровья и ожидания относительно его дальнейшей динамики. Известно, что у пациентов, перенесших инсульт, нередко сохраняются выраженные тревожно-депрессивные проявления и страх повторного сосудистого события, которые формируют более пессимистичное

восприятие перспектив собственного здоровья [261]. Дополнительным фактором может выступать переоценка приоритетов (так называемый «response shift»), когда в процессе лечения и реабилитации пациент изменяет внутренние стандарты и критерии самооценки здоровья, становясь более критичным к рискам и долгосрочному прогнозу [85]. Кроме того, осведомленность о возможных осложнениях антикоагулянтной терапии, в частности кровотечениях, даже при отсутствии клинически значимых событий, может оказывать негативное влияние на субъективную оценку общего здоровья [132].



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 6.4 – Динамика шкал опросника SF-36 на фоне лечения АСК + ривароксабан

Снижение показателя GH в данной ситуации, вероятнее всего, отражает не ухудшение соматического статуса, а изменение когнитивно-эмоциональной оценки здоровья на фоне лечения. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода, включающего не только оптимизацию антитромботической терапии, но и целенаправленное психологическое сопровождение пациентов с АГ и МФА после инсульта.

Представленный клинический случай демонстрирует, что назначение комбинированной антитромботической терапии (АСК в сочетании с ривароксабаном) может оказывать выраженный клинический эффект, проявляющийся регрессом субъективной симптоматики (снижение интенсивности шума в ушах, уменьшение эпизодов головокружения), а также нормализацией показателей коагуляционного звена системы гемостаза по данным теста ТД и улучшением КЖ, что проявилось как в объективных изменениях по шкалам SF-36, так и в субъективной оценке пациентом своего состояния. Данное наблюдение позволяет предположить, что использование такой терапевтической стратегии может быть особенно полезным у пациентов с ИИ в анамнезе, учитывая высокий риск тромботических осложнений, необходимость профилактики их рецидива и улучшения КЖ, что в совокупности может способствовать более полной медицинской и социальной реабилитации данной категории больных.

## Глава 7. ПЕРВИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Эффективность любого лечебного процесса в конечном итоге оценивается по влиянию на показатели заболеваемости и смертности. В связи с этим анализ применения новой терапевтической стратегии лечения больных АГ и МФА со стенозами 25-49% в виде комбинированной антитромботической терапии (ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки + АСК 100 мг в сутки) представляет большой клинический интерес. Оценка первичных конечных точек проводилась в течение 12-36 месяцев наблюдения.

### 7.1 Сравнение рисков неблагоприятных исходов в каждой из изучаемых групп

В качестве первичных конечных точек рассматривались клинически значимые неблагоприятные события у пациентов с АГ и МФА (рисунок 7.1).

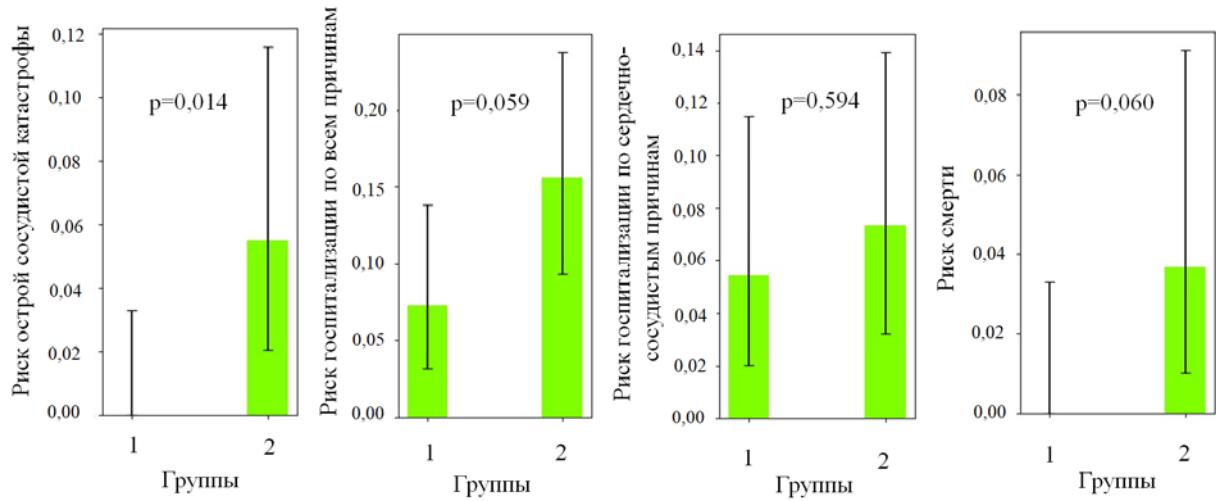


Рисунок 7.1 – Первичные конечные точки у пациентов с АГ и МФА

Доверительные интервалы (ДИ) были рассчитаны для оценки диапазона возможных значений истинного риска, особенно в случаях отсутствия событий, чтобы избежать недооценки риска и обеспечить корректную статистическую интерпретацию.

### Риск острой сосудистой катастрофы

группа 1: точечная оценка риска = 0,0; ДИ = [0;0,033]

группа 2: точечная оценка риска = 0,055; ДИ = [0,0205;0,116]

### Риск госпитализации по всем причинам

группа 1: точечная оценка риска = 0,073; ДИ = [0,0319;0,1383]

группа 2: точечная оценка риска = 0,156; ДИ = [0,0936;0,2379]

### Риск госпитализации по сердечно-сосудистым причинам

группа 1: точечная оценка риска = 0,0545; ДИ = [0,0203;0,1149]

группа 2: точечная оценка риска = 0,0734; ДИ = [0,0322;0,1395]

### Риск смерти

группа 1: точечная оценка риска = 0,0; ДИ = [0;0,033]

группа 2: точечная оценка риска = 0,0367; ДИ = [0,0101;0,0913]

Статистическая достоверность различий между группами оценивалась с использованием точного критерия Фишера, что обеспечивало корректность анализа при наличии небольших выборок и редких событий (таблица 7.1).

**Таблица 7.1 – 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

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.

Далее оценивали частоту развития первичных конечных точек в группах 1 и 2 в зависимости от характера антитромботической терапии. На рисунках 7.2 и 7.3 представлена частота развития первичных конечных точек в подгруппах 1a и 1b, 2a и 2b.

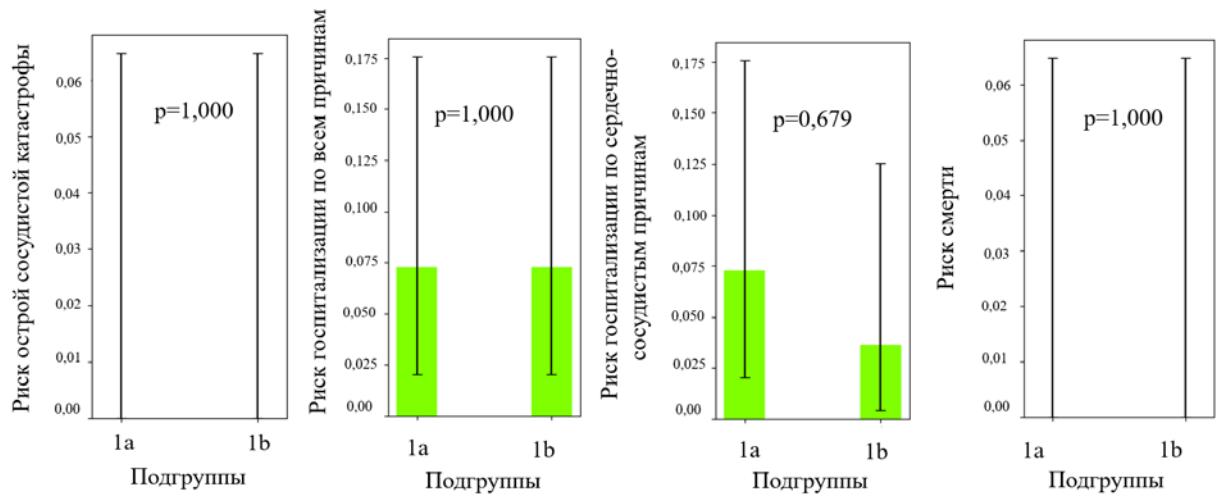


Рисунок 7.2 – Первичные конечные точки у пациентов с АГ и МФА в подгруппах 1a и 1b.

#### Риск острой сосудистой катастрофы

подгруппа 1a: точечная оценка риска = 0,0; ДИ = [0; 0,0649]

подгруппа 1b: точечная оценка риска = 0,0; ДИ = [0; 0,0649]

#### Риск госпитализации по всем причинам

подгруппа 1a: точечная оценка риска = 0,0727; ДИ = [0,0202; 0,1759]

подгруппа 1b: точечная оценка риска = 0,0727; ДИ = [0,0202; 0,1759]

#### Риск госпитализации по сердечно-сосудистым причинам

подгруппа 1a: точечная оценка риска = 0,0727; ДИ = [0,0202; 0,1759]

подгруппа 1b: точечная оценка риска = 0,0364; ДИ = [0,0044; 0,1253]

#### Риск смерти

подгруппа 1a: точечная оценка риска = 0,0; ДИ = [0; 0,0649]

подгруппа 1b: точечная оценка риска = 0,0; ДИ = [0; 0,0649]

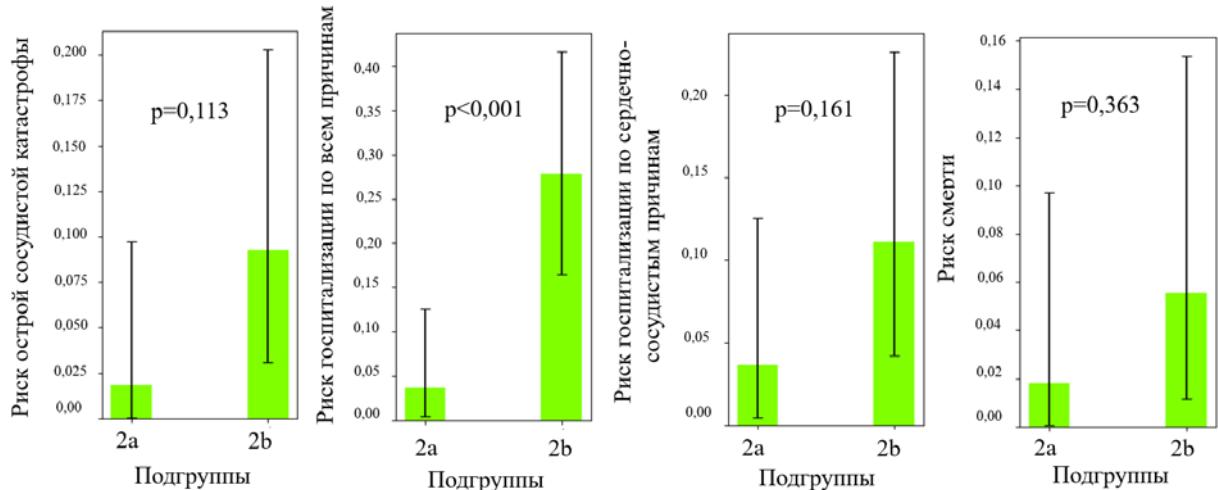


Рисунок 7.3 – Частота возникновения первичных конечных точек между подгруппами 2a и 2b при различных вариантах антитромботической терапии

#### Риск острой сосудистой катастрофы

подгруппа 2a: точечная оценка риска = 0,0182; ДИ = [0,0005; 0,0972]

подгруппа 2b: точечная оценка риска = 0,0926; ДИ = [0,0308; 0,2030]

#### Риск госпитализации по всем причинам

подгруппа 2a: точечная оценка риска = 0,0364; ДИ = [0,0044; 0,1253]

подгруппа 2b: точечная оценка риска = 0,2778; ДИ = [0,1646; 0,4164]

#### Риск госпитализации по сердечно-сосудистым причинам

подгруппа 2a: точечная оценка риска = 0,0364; ДИ = [0,0044; 0,1253]

подгруппа 2b: точечная оценка риска = 0,1111; ДИ = [0,0419; 0,2263]

#### Риск смерти

подгруппа 2a: точечная оценка риска = 0,0182; ДИ = [0,0005; 0,0972]

подгруппа 2b: точечная оценка риска = 0,0556; ДИ = [0,0116; 0,1539]

Статистическую значимость различий между подгруппами оценивали с использованием точного критерия Фишера, который обеспечивает достоверные результаты при анализе данных с небольшими выборками и редкими событиями.

Таблица 7.2 – Частота первичных конечных точек в подгруппах 1a, 1b, 2a и 2b и результаты точного критерия Фишера

Первичная конечная точка	Подгруппа 1a (n=55)	Подгруппа 1b (n=55)	p (тест Фишера)	Подгруппа 2a (n=55)	Подгруппа 2b (n=54)	p (тест Фишера)
Острая сосудистая катастрофа, n (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1,000	1 (1,82%)	5 (9,26%)	0,113
Госпитализация по всем причинам, n (%)	4 (7,27%)	4 (7,27%)	1,000	2 (3,64%)	15 (27,78%)	<0,001
Госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, n (%)	4 (7,27%)	2 (3,64%)	0,679	2 (3,64%)	6 (11,11%)	0,161
Смерть, n (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1,000	1 (1,82%)	3 (5,56%)	0,363

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 (госпитализации по всем причинам) была значимо выше ( $p<0,001$ ) у пациентов на монотерапии АСК. Для остальных конечных точек (острая сосудистая катастрофа, госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, смертельный исход) различия не достигли статистической значимости, однако сохранялась общая направленность к увеличению риска осложнений в подгруппе 2b.

На рисунке 7.4 представлены первичные конечные точки у пациентов с АГ и МФА в подгруппах 1a и 2a, принимавших комбинированную терапию (АСК + ривароксабан).

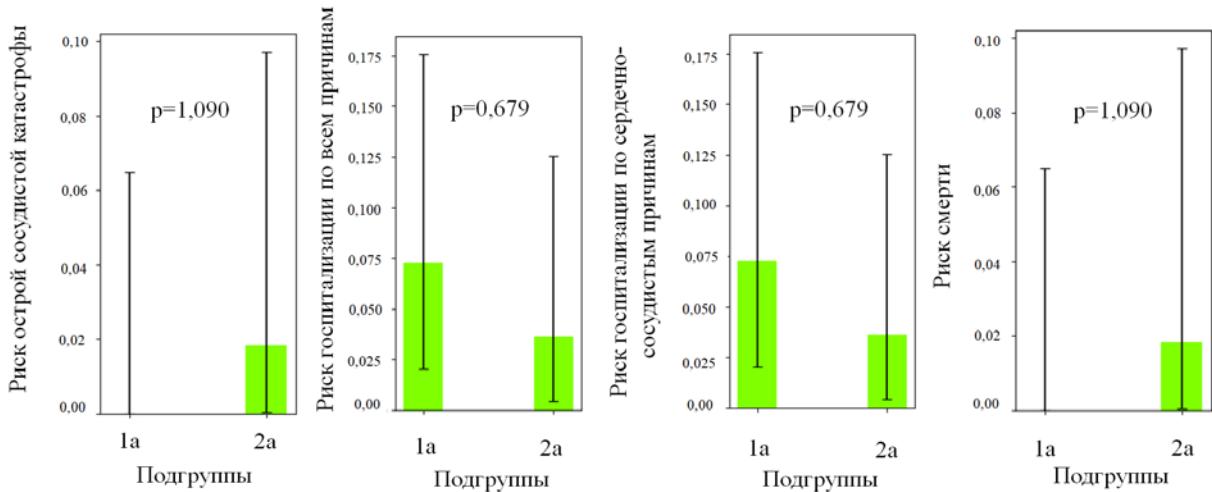


Рисунок 7.4 – Первичные конечные точки у пациентов с АГ и МФА в подгруппах 1а и 2а.

#### Риск острой сосудистой катастрофы

подгруппа 1а: точечная оценка риска = 0,0; ДИ = [0;0,0649]

подгруппа 2а: точечная оценка риска = 0,0182; ДИ = [0,0005;0,0972]

#### Риск госпитализации по всем причинам

подгруппа 1а: точечная оценка риска = 0,0727; ДИ = [0,0202;0,1759]

подгруппа 2а: точечная оценка риска = 0,0364; ДИ = [0,0044;0,1253]

#### Риск госпитализации по сердечно-сосудистым причинам

подгруппа 1а: точечная оценка риска = 0,0727; ДИ = [0,0202;0,1759]

подгруппа 2а: точечная оценка риска = 0,0364; ДИ = [0,0044;0,1253]

#### Риск смерти

подгруппа 1а: точечная оценка риска = 0,0; ДИ = [0;0,0649]

подгруппа 2а: точечная оценка риска = 0,0182; ДИ = [0,0005;0,0972]

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.

Рисунок 7.5 иллюстрирует распределение первичных конечных точек среди пациентов с АГ и МФА в подгруппах 1b и 2b на фоне монотерапии АСК.

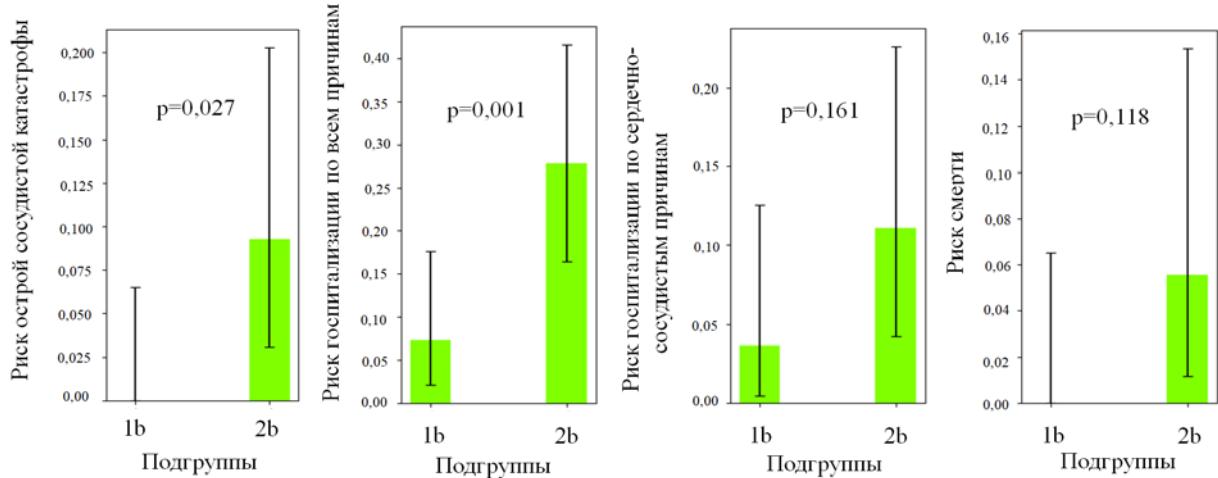


Рисунок 7.5 – Первичные конечные точки у пациентов с АГ и МФА в подгруппах 1b и 2b.

#### Риск острой сосудистой катастрофы

подгруппа 1b: точечная оценка риска = 0,0; ДИ = [0;0,0649]

подгруппа 2b: точечная оценка риска = 0,0926; ДИ = [0,0308;0;203]

#### Риск госпитализации по всем причинам

подгруппа 1b: точечная оценка риска = 0,0727; ДИ = [0,0202; 0,1759]

подгруппа 2b: точечная оценка риска = 0,2778; ДИ = [0,1646; 0,4164]

#### Риск госпитализации по сердечно-сосудистым причинам

подгруппа 1b: точечная оценка риска = 0,0364; ДИ = [0,0044;0,1253]

подгруппа 2b: точечная оценка риска = 0,1111; ДИ = [0,0419;0,2263]

#### Риск смерти

подгруппа 1b: точечная оценка риска = 0,0; ДИ = [0;0,0649]

подгруппа 2b: точечная оценка риска = 0,0556; ДИ = [0,0116;0,1539]

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. Для остальных первичных конечных точек статистически значимых различий между подгруппами 1b и 2b выявлено не было, что, вероятно, отражает ограниченные объемы выборки.

Статистическая значимость различий между подгруппами рассчитывалась с помощью точного критерия Фишера, обеспечивающий корректность анализа при ограниченном объеме выборки и низкой частоте событий (таблица 7.3).

**Таблица 7.3 – Частота первичных конечных точек в подгруппах 1а и 2а, 1б и 2б и результаты точного критерия Фишера**

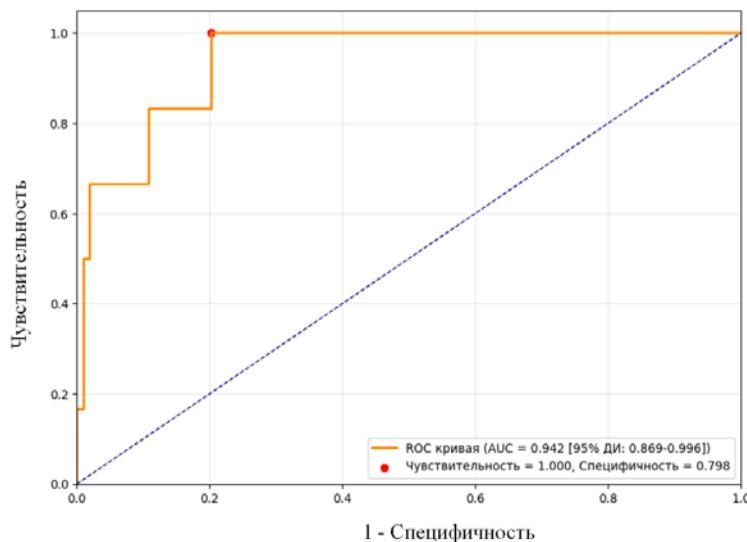
Первичная конечная точка	Подгруппа 1а (n=55)	Подгруппа 2а (n=55)	p 1a-2a (тест Фишера)	Подгруппа 1б (n=55)	Подгруппа 2б (n=54)	p 1b-2b (тест Фишера)
Острая сосудистая катастрофа, n (%)	0 (0,00%)	1 (1,82%)	1,000	0 (0,00%)	5 (9,26%)	0,027
Госпитализация по всем причинам, n (%)	4 (7,27%)	2 (3,64%)	0,679	4 (7,27%)	15 (27,78%)	0,001
Госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, n (%)	4 (7,27%)	2 (3,64%)	0,679	2 (3,64%)	6 (11,11%)	0,161
Смерть, n (%)	0 (0,00%)	1 (1,82%)	1,000	0 (0,00%)	3 (5,56%)	0,118

Более выраженные различия по первичным конечным точкам у пациентов группы 2 подчеркивают прогностическое значение цереброваскулярного анамнеза и могут свидетельствовать о недостаточной эффективности монотерапии АСК у пациентов с более высоким сосудистым риском.

## **7.2 Прогнозирование вероятности развития первичных конечных точек**

Для прогнозирования вероятности первичных конечных точек была построена предсказательная модель с использованием метода логистической регрессии. В качестве независимых переменных в модель были включены уровни САД и ДАД, показатели гемостаза, липидного профиля и маркеров воспаления. Качество модели оценивалось с использованием ROC-анализа, который позволяет определить способность модели различать случаи

наступления и отсутствия исследуемого события. ROC-кривая, демонстрирующая диагностическую точность модели, показана на рисунке 7.6.

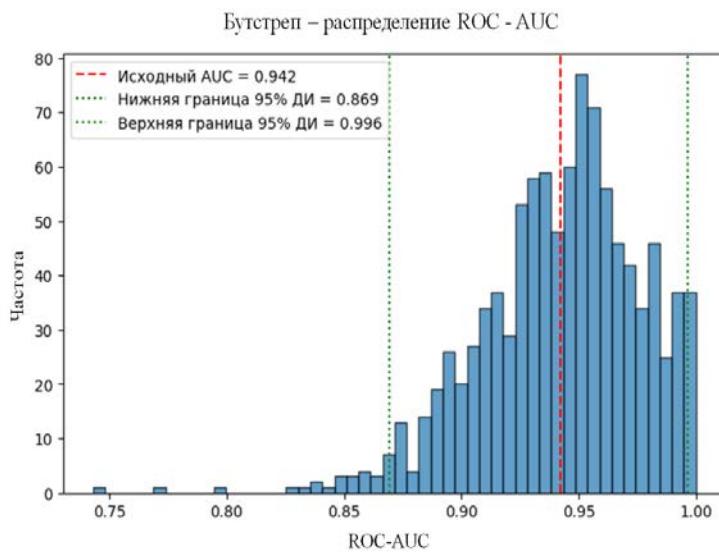


Примечание: ДИ – доверительный интервал, АУС – площадь под кривой

Рисунок 7.6 – ROC-кривая логистической регрессии для прогноза риска острой сосудистой катастрофы

Для исхода «острая сосудистая катастрофа» ROC-анализ показал удовлетворительную дискриминационную способность модели. Значение площади под ROC-кривой (AUC) составило 0,942 (95% ДИ: 0,869-0,996), что свидетельствует о способности модели различать пациентов с развитием события и без него. Оптимальная точка отсечения обеспечивала чувствительность 1,000 и специфичность 0,798, что указывает на приоритет максимального выявления пациентов группы риска при допустимом уровне ложноположительных результатов.

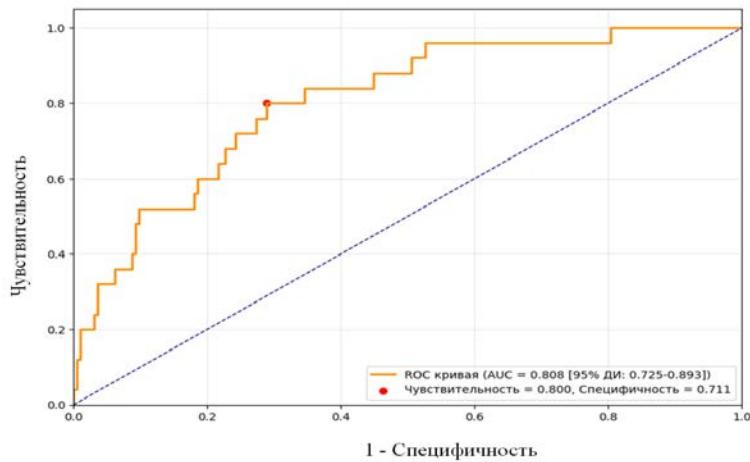
Для проверки стабильности результатов был проведен бутстреп-анализ (рисунок 7.7). Полученные распределения АУС показали, что исходные результаты являются устойчивыми: медиана совпадала с исходным АУС, а 95% ДИ для ROC-AUC составил (0,869, 0,996).



Примечание: ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под кривой

Рисунок 7.7 – Бутстреп-распределение ROC-AUC логистической регрессии для прогноза риска острой сосудистой катастрофы

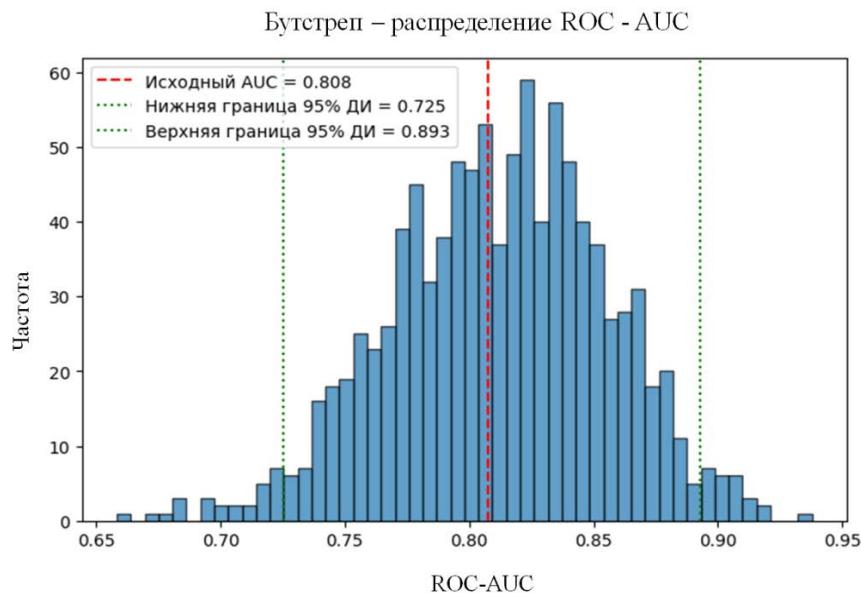
При анализе исхода «госпитализация по всем причинам» ROC-кривая также продемонстрировала значимую прогностическую точность. Площадь под кривой составила 0,808 (95% ДИ: 0,725-0,893). Оптимальный баланс чувствительности и специфичности был достигнут при точке отсечения, соответствующей чувствительности 81% и специфичности 71% (рисунок 7.8).



Примечание: ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под кривой

Рисунок 7.8 – ROC-анализ предсказательной модели риска госпитализации по всем причинам.

Применение бутстреп-метода подтвердило надежность прогностической модели: распределение AUC близко к нормальному с математическим ожиданием равным точечной оценке AUC, т.е. 0,808. Нижняя и верхняя граница 95% ДИ равны 0,725 и 0,893, соответственно (рисунок 7.9).



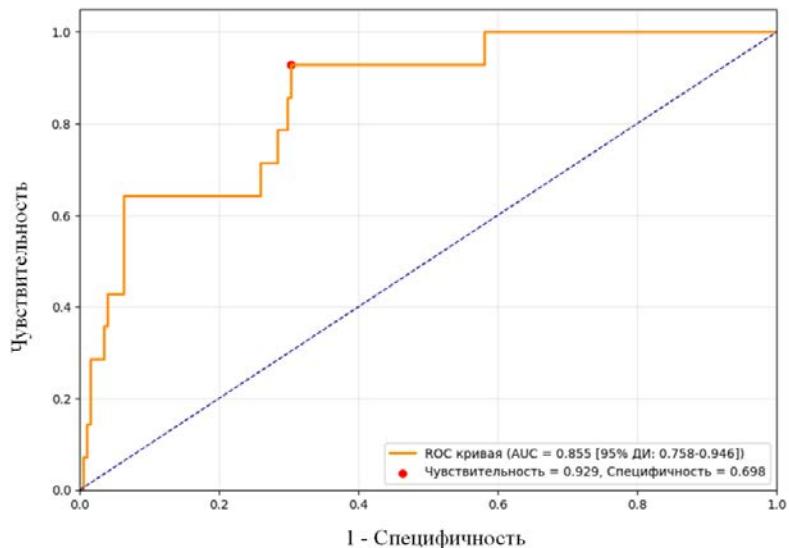
Примечание: ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под кривой

Рисунок 7.9 – Бутстреп-распределение ROC-AUC для предсказательной модели риска госпитализации по всем причинам.

Модель для прогнозирования вероятности госпитализации по сердечно-сосудистым причинам продемонстрировала высокую способность к различию пациентов с высоким и низким риском госпитализации, что подтверждается результатами ROC-анализа.

Площадь под ROC-кривой составила 0,855 (95% ДИ: 0,758-0,946), что свидетельствует о хорошей классификационной способности модели (рисунок 7.10). Оптимальная точка отсечения позволила достичь высокой чувствительности (92,9%) при удовлетворительной специфичности (69,8%).

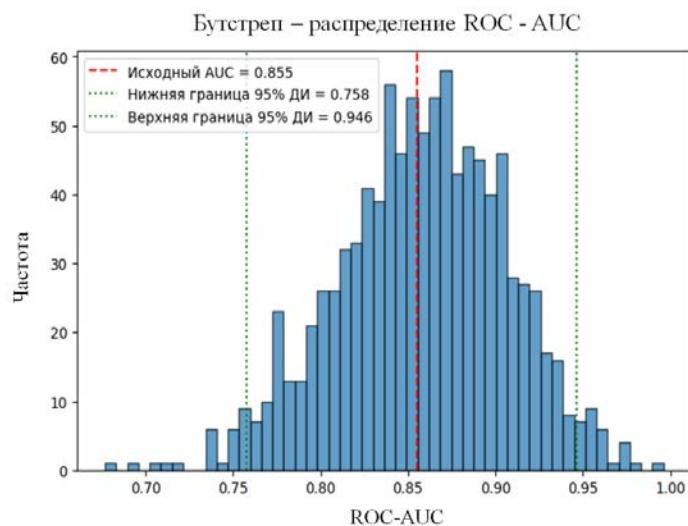
Таким образом, модель продемонстрировала высокую точность в прогнозировании вероятности госпитализации вследствие сосудистых осложнений и может быть использована для раннего выявления пациентов с повышенным риском неблагоприятных событий.



Примечание: ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под кривой

Рисунок 7.10 – ROC-кривая модели логистической регрессии для прогнозирования риска госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

При проведении бутстреп-анализа распределение AUC сосредоточилось вблизи исходного значения, подтверждая его устойчивость (рисунок 7.11), 95% ДИ: 0,758-0,946.



Примечание: ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под кривой

Рисунок 7.11 – Бутстреп-распределение значений AUC модели логистической регрессии для прогноза госпитализации по сердечно-сосудистым причинам

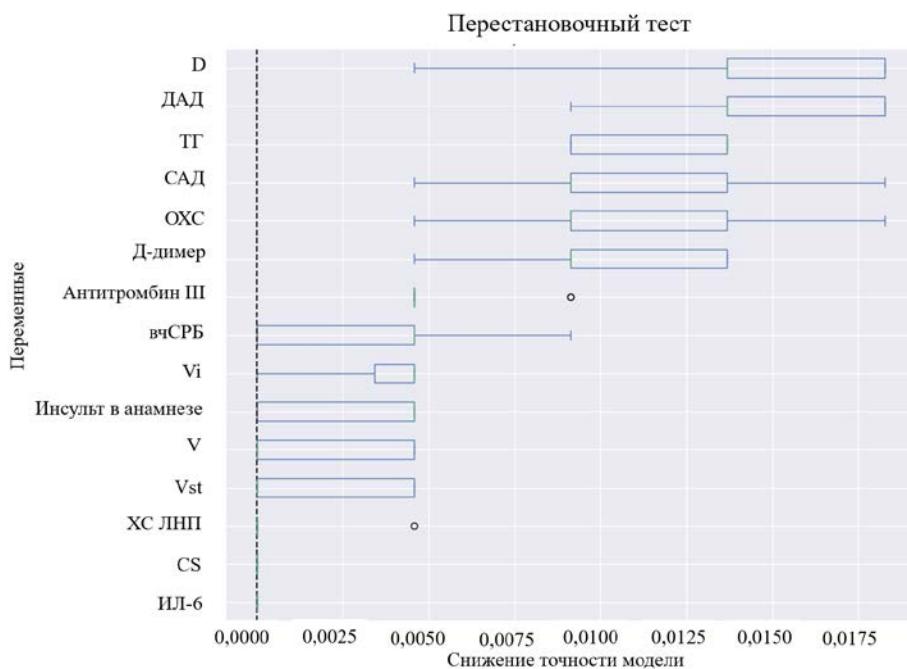
Построение ROC-кривой для прогнозирования летальных исходов не представлялось возможным в связи с малым числом регистрируемых событий. Низкая частота смертельных исходов ограничивает статистическую мощность анализа и не позволяет достоверно оценить чувствительность и специфичность модели при различных порогах отсечения вероятности.

Таким образом, ROC-анализ показал, что разработанные модели, основанные на логистической регрессии с включением ключевых клинико-лабораторных параметров, обладают удовлетворительными и в ряде случаев высокими прогностическими характеристиками в отношении всех изучаемых конечных точек. Бутстреп-оценка подтвердила устойчивость полученных результатов и воспроизводимость предсказательной способности моделей. Наибольшая классификационная ценность была выявлена для острой сосудистой катастрофы (AUC выше по сравнению с другими исходами), тогда как для риска госпитализации по всем причинам и сердечно-сосудистым причинам модели также продемонстрировали достоверную прогностическую силу, хотя несколько менее выраженную. Это позволяет использовать их в качестве инструмента индивидуальной оценки уровня риска неблагоприятных событий и госпитализаций с целью последующего планирования профилактических и лечебных мероприятий.

### **7.3 Оценка предикторов риска, влияющих на развитие первичных конечных точек**

Применение перестановочного теста важности признаков, описанного в главе «Материалы и методы», позволило объективно выделить признаки, наиболее значимые для прогноза в рамках используемой модели. Параметры, чьи доверительные интервалы не пересекали ноль, интерпретировались как статистически значимые предикторы риска в данной модели.

На рисунке 7.12 представлена диаграмма распределения значимости признаков на риск острой сосудистой катастрофы, полученная путем многоократного проведения перестановочного теста.



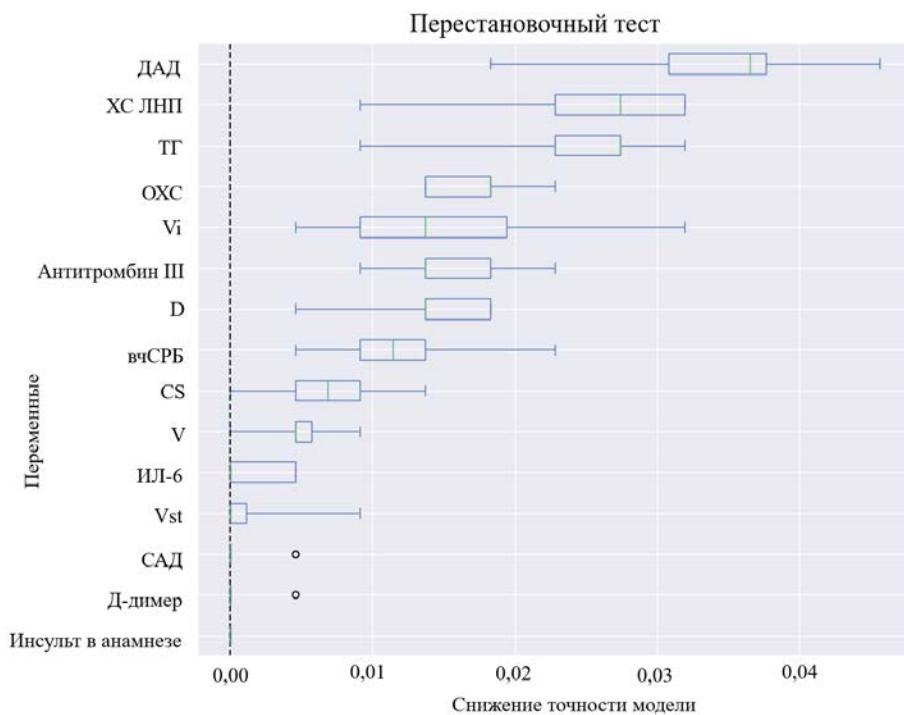
Примечание: о – выбросы данных; D – плотность сгустка; ДАД – диастолическое АД; ТГ – триглицериды; САД – систолическое АД; ОХС – общий холестерин; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; Vi – начальная скорость роста сгустка; V – скорость роста сгустка; Vst – стационарная скорость роста сгустка; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; CS – размер фибринового сгустка; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Рисунок 7.12 – Снижение точности прогноза острой сосудистой катастрофы при случайной перестановке значений признаков

Согласно результатам перестановочного теста оценки значимости признаков в модели случного леса, наибольшее снижение точности модели наблюдалось при случайной перестановке следующих признаков: уровня Д-димера, САД, ДАД, концентрации ТГ, а также ОХС. Выявленное снижение точности модели указывает на высокую прогностическую значимость указанных показателей в контексте риска развития острой сосудистой катастрофы, а также подчеркивает их ведущую роль в формировании исхода. В противоположность этому, такие переменные, как глобальные показатели гемостаза, маркеры воспаления, а также наличие инсульта в анамнезе, продемонстрировали незначительное либо отсутствующее влияние на точность прогностической

модели. Это позволяет рассматривать данные признаки как малозначимые для прогнозирования острой сосудистой катастрофы в пределах исследуемой когорты.

Влияние переменных на риск госпитализации по всем причинам представлено на рисунке 7.13

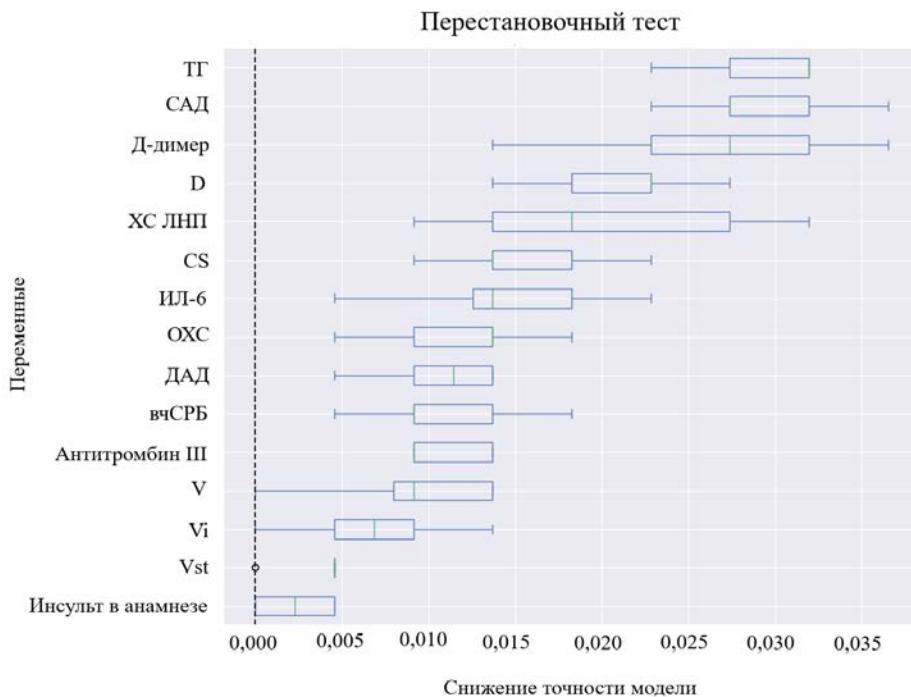


Примечание: о – выбросы данных; ДАД – диастолическое АД; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ОХС – общий холестерин; Vi – начальная скорость роста сгустка; D – плотность сгустка; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; CS – размер фибринового сгустка; V – скорость роста сгустка; ИЛ-6 – интерлейкин – 6; Vst – стационарная скорость роста сгустка; САД – систолическое АД.

Рисунок 7.13 – Результаты перестановочного анализа важности признаков в модели предсказания риска госпитализации по всем причинам

Наибольший вклад в точность прогностической модели предсказания риска госпитализации по всем причинам внесли традиционные сосудистые факторы риска: ДАД и показатели липидного спектра, а также показатели гемостаза и воспаления. Наличие инсульта в анамнезе показало минимальное снижение точности модели при перестановке, что может указывать на его менее выраженное влияние в данной выборке. На диаграмме (рисунок 7.14) представлены результаты перестановочного анализа значимости клинико-

лабораторных признаков при прогнозировании риска госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

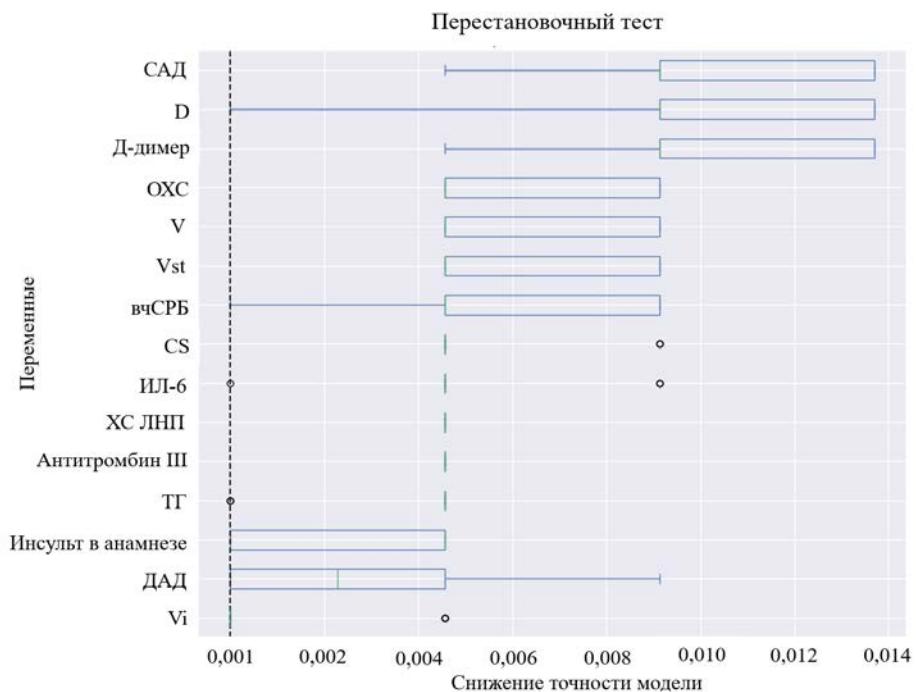


Примечание: о – выбросы данных; ТГ – триглицериды; САД – систолическое АД; D – плотность сгустка; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; CS – размер фибринового сгустка; ИЛ-6 – интерлейкин – 6; ОХС – общий холестерин; ДАД – диастолическое АД; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; V – скорость роста сгустка; Vi – начальная скорость роста сгустка; Vst – стационарная скорость роста сгустка

**Рисунок 7.14 – Распределение значимости признаков по результатам перестановочного анализа при прогнозировании госпитализации по сердечно-сосудистым причинам**

Проведенный перестановочный тест позволил достоверно ранжировать признаки по степени их влияния на точность модели госпитализации по сердечно-сосудистым причинам. Наибольшую прогностическую ценность продемонстрировали липидный профиль, показатели АД, а также локальные и глобальные параметры гемостаза и маркеры воспаления. Полученные результаты подтверждают многофакторную природу развития состояний, приводящих к госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, что подчеркивает необходимость комплексного, персонализированного и прогностически ориентированного подхода к их раннему выявлению и

стратификации риска. Основные предикторы риска летального исхода по итогам перестановочного теста отражены на рисунке 7.15.



Примечание: о - выбросы данных; САД – систолическое АД; D – плотность сгустка; ОХС – общий холестерин; V – скорость роста сгустка; Vst – стационарная скорость роста сгустка; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; CS – размер фибринового сгустка; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ДАД – диастолическое АД; Vi – начальная скорость роста сгустка

Рисунок 7.15 – Ранжирование переменных по уровню вклада в точность модели прогнозирования смерти

Метод перестановочного анализа важности признаков в модели случайного леса позволил выявить ключевые предикторы летального исхода. Результаты указывают на важную роль нарушений гемодинамики, липидного спектра и САД. Эти данные могут быть использованы для оптимизации алгоритмов стратификации риска и принятия клинических решений в отношении пациентов с высоким риском смерти.

Таким образом, анализ значимости клинико-лабораторных признаков в прогностических моделях случайного леса показал, что на формирование всех исследуемых первичных точек - острой сосудистой катастрофы, госпитализации по всем причинам, госпитализации по сердечно-сосудистым причинам и летального исхода оказывает влияние совокупность взаимодействующих

факторов, включая уровень АД, показатели липидного профиля, маркеры воспаления и параметры гемостаза. Степень вклада данных предикторов в модели была воспроизведимо высокой, что свидетельствует об их ключевой роли в патогенезе и клиническом течении сердечно-сосудистых осложнений.

#### **7.4 Обсуждение**

Комбинированная терапия ривароксабаном и АСК представляет собой стратегию антитромботической профилактики, которая, согласно ряду клинических наблюдений, может способствовать снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с применением только АСК. Это подтверждает субанализ исследования COMPASS, где пациенты с ИБС и/или ЗПА с предшествующим инсультом имели почти пятикратное увеличение частоты инсульта в течение года при приеме монотерапии АСК по сравнению с двойной терапией (АСК + ривароксабан), несмотря на хороший контроль АД и использование статинов [287]. В рамках исследования COMPASS также была проведена оценка совокупных (первичных и повторных) исходов основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events), включавших сердечно-сосудистую смерть, инсульт и инфаркт миокарда. Комбинация ривароксабан + АСК снижала общее количество случаев MACE по сравнению с применением одной АСК [303].

Полученные результаты обосновывают необходимость комплексного, многокомпонентного подхода, как к стратификации риска, так и к терапии данной категории пациентов. Интегративный подход к оценке риска и терапевтическому воздействию, основанный на мультифакторной модели патогенеза, представляется патогенетически обоснованным и перспективным с точки зрения персонализированной медицины и профилактики сердечно-сосудистых событий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклероз является прогрессирующим системным многофакторным сосудистым заболеванием с длительным бессимптомным течением, которое зачастую впервые проявляется острым атеротромботическим событием, таким как инфаркт миокарда или инсульт, и занимает ведущую позицию среди причин смертности во всем мире. АГ представляет собой один из ключевых факторов риска развития МФА. В сочетании с другими метаболическими нарушениями, такими как дислипидемия, АГ усугубляет прогрессирование МФА, ускоряя образование АСБ и повышая вероятность их нестабильности, в связи с чем, пациенты с АГ и МФА относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска ишемических событий.

Несмотря на адекватную терапию с использованием антигипертензивных, антиагрегантных препаратов, коррекцию показателей липидного спектра, у пациентов с АГ и МФА по-прежнему сохраняется высокий остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений, который не учитывается при первичной и вторичной профилактике.

Одним из основных факторов, определяющих высокий остаточный риск, являются нарушения в механизмах регуляции коагуляционного гемостаза, которые продолжают способствовать повышенной протромботической готовности, несмотря на прием антиагрегантной терапии (ACK). В рамках настоящего исследования у пациентов с АГ и МФА (группа 1, n=110) при использовании локальных тестов все показатели коагуляционного гемостаза находились в референсном диапазоне, в то же время, анализ глобальных параметров гемостаза продемонстрировал значимые сдвиги в сторону гиперкоагуляции по сравнению с результатами, полученными у здоровых добровольцев в рамках референсных значений. Это касалось как начальной фазы свертывания ( $V_i$ ), так и более поздних этапов коагуляционного каскада ( $V$ ,  $Vst$ ). При этом начальная скорость роста сгустка ( $V_i$ ) превышала нормальные

значения у 36,4% пациентов, а скорость роста сгустка (V) была выше референсных значений у 28,2%, что свидетельствует о высоком протромбогенном потенциале у пациентов с АГ и МФА. Эти изменения отражают персистирующий гиперкоагуляционный фон, обусловленный как эндотелиальной дисфункцией, характерной для АГ, так и выраженным воспалительным компонентом системного атеросклеротического процесса.

Таким образом, монотерапия АСК оказывается недостаточной для полноценной коррекции нарушений коагуляционного гемостаза у данной категории пациентов, что обосновывает необходимость комплексного антитромботического подхода.

При включении в схему терапии ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сутки была зафиксирована значимая положительная динамика локальных и интегральных показателей гемостаза, как в динамике через 12 месяцев, так и по сравнению с подгруппой, получавшей монотерапию АСК, что свидетельствует о нормализации гемостатического равновесия. Полученные в нашей работе результаты подтверждают ограниченность антиагрегантной монотерапии в условиях высокого тромбогенного риска и подчеркивают необходимость расширения антитромботической стратегии.

Одним из факторов, который может приводить к нарушениям гемостаза и выступать самостоятельным предиктором остаточного риска является дислипидемия. Результаты проведенного исследования показали, что, несмотря на регулярное применение гиполипидемической терапии, у значительной доли пациентов с АГ и МФА (86,4%) не удается достичь целевых значений ХС ЛНП. При включении в исследование среди пациентов группы 1 только 8 человек (7,3%) получали высокоинтенсивную терапию статинами, а комбинированное лечение (статин + эзетимиб) - 19 человек (17,3%). В нашей работе у пациентов с АГ и МФА уровень Лп(а) выше 50 мг/дл зарегистрирован у 22 пациентов (20%), при этом липидные параметры не отличались в зависимости от уровня Лп(а). Ввиду того, что Лп(а) имеет сходство с плазминогеном, у пациентов с АГ и

МФА, имеющих повышенный уровень Лп(а), отмечались изменения локальных (МНО) и глобальных параметров гемостаза, касающихся скорости роста сгустка (фаза распространения свертывания) и размера сгустка, что указывает на повышенную склонность к тромбообразованию.

Применение низких доз ривароксабана при сохранении прежнего режима гиполипидемической терапии сопровождалось снижением ОХС у пациентов подгруппы 1а по сравнению с пациентами, находившимися на монотерапии АСК. Это может быть связано как с опосредованным влиянием ривароксабана на липидный обмен через уменьшение воспаления и улучшение эндотелиальной функции, так и с более выраженным торможением тромбин-зависимых механизмов, участвующих в развитии атерогенеза. При наличии повышенного уровня Лп(а) терапия ривароксабаном не оказывала существенного влияния на липидный спектр и систему гемостаза. Это связано с тем, что Лп(а) реализует свой атеротромботический потенциал вне зависимости от других компонентов липидного профиля и антикоагулянтной терапии, подтверждая его роль как самостоятельного и трудно контролируемого фактора риска.

Существенным звеном в патогенезе остаточного риска у пациентов с АГ и МФА, является активация хронического воспаления. Уровни вчСРБ и ИЛ-6 были значимо выше у пациентов группы 1 по сравнению с контрольной группой: вчСРБ ( $3,11 \pm 2,05$  мг/л против  $1,61 \pm 1,11$  мг/л соответственно,  $p < 0,001$ ) и ИЛ-6 ( $12,67 \pm 22,69$  пг/мл против  $3,52 \pm 3,03$  пг/мл соответственно,  $p = 0,030$ ). Повышенные уровни вчСРБ и ИЛ-6 могут свидетельствовать о продолжении вялотекущего воспалительного процесса, способствующего прогрессированию атеросклероза, увеличивая вероятность формирования нестабильных АСБ и тромбообразования. Кроме того, низкая приверженность к терапии статинами, которые, как известно, обладают противовоспалительными эффектами, может вносить свой вклад в поддержание провоспалительного статуса у пациентов группы 1.

При приеме комбинированной антитромботической терапии (АСК + ривароксабан) отмечено значимое снижение уровней вчСРБ ( $p<0,001$ ) и ИЛ-6 ( $p=0,003$ ) в сравнении с монотерапией АСК.

Таким образом, остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и МФА является результатом взаимодействия нескольких патофизиологических механизмов. Нарушение коагуляционного гемостаза, недостижение целевых уровней ХС ЛНП и хроническое воспаление создают взаимосвязанный каскад факторов, которые вносят вклад в развитие ишемических осложнений у данной категории пациентов. Полученные в настоящей работе результаты подтвердили потенциальную роль ривароксабана в стабилизации коагуляционного каскада, улучшении липидного профиля, а также в снижении активности сосудистого воспаления в наблюданной выборке.

Одним из важных сосудистых бассейнов, который вовлекается в процесс при АГ и МФА, являются сосуды головного мозга. Атеросклероз как интра-, так и экстракраниальных артерий может быть эффективным индикатором ранних изменений мозгового кровотока. Выявленные структурные изменения сосудистой стенки у пациентов с АГ и МФА сопровождались значимым снижением линейной скорости кровотока в магистральных артериях каротидного бассейна: в ОСА и ВСА на фоне роста индексов гидродинамического сопротивления. Также у пациентов с АГ и МФА выявлено ускорение венозного оттока по глубоким венам головного мозга и изменения интегральных показателей церебральной гемодинамики на фоне атеросклероза. Все вышесказанное свидетельствует о том, что у пациентов с АГ и МФА выявляются нарушения мозговой гемодинамики, отражающие системный характер сосудистого поражения и способствующие формированию высокого риска цереброваскулярных осложнений.

Включение в схему лечения антикоагулянтов ( rivaroxaban 2,5 мг 2 раза/сутки) привело к улучшению показателей церебральной гемодинамики, а также к значимому снижению внутричерепного давления ( $p<0,001$ ) и

гидродинамического сопротивления ( $p=0,012$ ) сосудов мозга за счет нормализации реологических свойств крови, что указывает на оптимизацию условий перфузии мозговой ткани.

Выявленные нарушения гемостаза, липидного спектра, активация маркеров воспаления и изменения мозговой гемодинамики создают предпосылки для ухудшения КЖ пациентов с АГ и МФА. Снижение КЖ зафиксировано по всем шкалам опросника SF-36. Низкие значения выявлены в доменах, отражающих как физическое состояние (в первую очередь, общее состояние здоровья), так и психоэмоциональные аспекты (жизненная активность и психическое здоровье). Кроме того, у пациентов группы 1 существенно нарушено ролевое функционирование, связанное как с физическим, так и с эмоциональным состоянием. Совокупный психический компонент здоровья оказался более низким по сравнению с физическим, что указывает на превалирующее влияние психоэмоциональных нарушений на общее восприятие КЖ у пациентов с АГ и МФА, такие как страх осложнений, прием комбинаций препаратов, ежедневный контроль АД.

На фоне терапии, включающей ривароксабан, наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась по физическим шкалам SF-36, отражающим улучшение соматического состояния, в то время как психоэмоциональные параметры улучшаются более медленно и часто требуют дополнительной психологической поддержки у данной категории пациентов.

Таким образом, ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сутки в сутки, применяемый в составе комбинированной антитромботической терапии у пациентов с АГ и МФА, оказывает не только антикоагулянтное действие, но и проявляет значительные плейотропные эффекты, включая противовоспалительное, антиатерогенное влияние, что приводит к улучшению функции эндотелия. Эти эффекты, вероятно, способствуют снижению сосудистого риска, стабилизации течения заболевания и, как следствие, улучшению КЖ пациентов.

Одним из наиболее тяжелых и часто развивающихся осложнений АГ и МФА является ИИ. Пациенты, перенесшие инсульт (группа 2, n=109 человек), представляют собой лиц с неблагоприятным прогнозом, характеризующихся высоким риском развития как ранних, так и отдаленных сосудистых осложнений. При проведении стандартной терапии у данной категории больных сохраняется существенный остаточный риск, связанный с полиморбидностью, с предшествующим повреждением сосудистого русла и выраженными нарушениями нейрогуморальной регуляции. Кроме того, в этой группе больных могут сохраняться нарушения коагуляционного гемостаза, связанные с перенесенным инсультом, несмотря на проводимую терапию, что обуславливает значительную частоту повторных ИИ. Такие локальные показатели системы гемостаза, как уровень фибриногена и МНО, хотя и оставались в пределах референсных значений у пациентов группы 2, демонстрировали статистически значимые различия с группой контроля и с пациентами без инсульта. Это может свидетельствовать о наличии различий в степени активации коагуляционного каскада и баланса между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами, не всегда выявляемых при интерпретации абсолютных значений в пределах нормы. При этом глобальные параметры гемостаза, включая хронометрические и структурные, были статистически значимо смещены в сторону гиперкоагуляции и, в ряде случаев, превышали нормативные значения у пациентов группы 2. Так, скорость роста сгустка (29,10 мкм/мин), стационарная скорость роста сгустка (29,10 мкм/мин) и начальная скорость роста сгустка (56,30 мкм/мин) подтверждали высокий тромбогенный потенциал данной категории пациентов, несмотря на прием АСК.

Включение в схему лечения ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки привело к нормализации всех параметров гемостаза как в динамике через год терапии, так и по сравнению с монотерапией АСК. Такое выраженное улучшение показателей гемостаза у пациентов с перенесенным ИИ может быть патогенетически обусловлено исходно более высоким уровнем активации коагуляционного

каскада и эндотелиальной дисфункцией, что усиливает эффект ривароксабана как прямого ингибитора фактора Xa.

При анализе параметров липидного спектра, рассматриваемых в контексте остаточного сердечно-сосудистого риска, при включении в исследование было выявлено недостижение целевого уровня ХС ЛНП (2,60 (1,41;3,47) моль/л), который для пациентов с перенесенным инсультом должен составлять менее 1,4 ммоль/л. Согласно полученным данным, среди пациентов группы 2 высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию статинами получали 43 человека (39,4%), в то время как комбинированная терапия, включающая статины в сочетании с эзетимибом, применялась лишь у 17 пациентов (15,6%), несмотря на наличие предшествующего инсульта.

Применение низких доз ривароксабана при сохранении прежнего режима гиполипидемической терапии способствовало улучшению липидных параметров: ОХС, ХС ЛНП и ХС нелВП в сравнении с подгруппой монотерапии АСК. Увеличенная концентрация Лп(а) у пациентов, перенесших инсульт, ассоциирована с высоким остаточным риском сердечно-сосудистых осложнений и более тяжелым течением ИИ (по шкале NIHSS 5,7 баллов против 3,3 баллов,  $p<0,001$ ). Повышенный уровень Лп(а) среди лиц группы 2 составил 21,1%. В когорте пациентов с перенесенным ИИ не установлено значимых различий в показателях липидного спектра между подгруппами в зависимости от уровня Лп(а), что может отражать особенности метаболизма Лп(а), как самостоятельного фактора риска и полностью согласуется с результатами, полученными у больных МФА и АГ без ИИ в анамнезе. Применение ривароксабана 2,5 мг 2 раза / сутки не оказывало значимого влияния на показатели липидного спектра у пациентов группы 2 независимо от уровня Лп(а).

Нарушения гемостаза у лиц с перенесенным инсультом, имеющих повышенный уровень Лп(а) были более выражеными по сравнению с пациентами без инсульта и сопровождались высокими значениями начальной

(58,40 мкм/мин) и стационарной (30,50 мкм/мин) скоростей роста фибринового сгустка, а также увеличенным его размером (1213,00 мкм). Подобные изменения отражают выраженную активацию коагуляционного каскада и формирование устойчивых к лизису фибриновых сгустков. Ингибиение фактора Xa с помощью ривароксабана у пациентов перенесших инсульт и имеющих повышенный уровень Лп(а) сопровождалось снижением только скорости роста (V) и стационарной (Vst) скорости роста фибринового сгустка, что отражает частичную эффективность терапии ривароксабаном в отношении коагуляционного звена гемостаза у лиц с уровнем Лп(а)>50 мг/дл. Отсутствие выраженной динамики других показателей, включая размер и плотность сгустка, может быть обусловлено комплексным тромбогенным действием Лп(а), реализуемым через активацию ТФ, угнетение фибринолиза и провоспалительное действие на эндотелий. Эти эффекты находятся вне сферы прямого действия ингибиторов фактора Xa, что подтверждает роль Лп(а) как автономного патогенетического звена высокого остаточного тромбогенного риска.

Уровень вчСРБ в группе 2 был значимо ниже, чем у пациентов без инсульта:  $1,28 \pm 1,29$  мг/л (1,04;1,53) против  $3,11 \pm 2,05$  мг/л (2,72;3,49);  $p<0,001$ , чему могла способствовать высокоинтенсивная терапия статинами после ишемического события. В то же время ИЛ-6 у пациентов группы 2 превышал референсные значения, что может свидетельствовать о локализованной и хронической активации сосудистого и нейровоспалительного ответа, не полностью подавляемой статинами. Это отражает диссоциацию между системной и тканевой воспалительной активностью и подчеркивает роль ИЛ-6 как более чувствительного маркера остаточного воспалительного риска у пациентов, перенесших инсульт.

При приеме комбинированной терапии отмечено снижение уровней вчСРБ и ИЛ-6, что свидетельствует о возможном противовоспалительном эффекте ривароксабана. Эти изменения указывают на наличие у ривароксабана не только антикоагулянтных, но и потенциальных противовоспалительных свойств,

реализуемых, вероятно, через снижение активности тромбина, модуляцию рецепторов PAR-1 и PAR-2, а также уменьшение тромбин-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

На основании полученных данных можно заключить, что имеющиеся у пациентов с АГ, МФА и перенесенным ИИ такие нарушения, как гиперкоагуляция, дислипидемия и воспаление формируют устойчивый фон для повторных тромботических событий. Терапия ривароксабаном в низкой дозе продемонстрировала потенциал к системной коррекции нарушений, лежащих в основе остаточного сердечно-сосудистого риска у пациентов, перенесших инсульт.

Нарушения мозговой гемодинамики, отражающие дестабилизацию цереброваскулярного кровотока, часто встречается в постинсультном периоде. Атеросклеротическое ремоделирование сосудистой стенки, повышение её ригидности, дисфункция эндотелия и нарушение венозного оттока формируют неблагоприятный гемодинамический профиль, препятствующий восстановлению адекватного кровоснабжения мозговой ткани. Наличие инсульта в анамнезе привело к снижению скоростных характеристик ОСА, ВСА и увеличению индексов гидродинамического сопротивления. При анализе показателей церебральной перфузии отмечалось значимое повышение внутричерепного давления, а также тенденция к увеличению показателей гидродинамического сопротивления церебрального кровотока у пациентов с инсультом по сравнению с пациентами без него.

На фоне приема ривароксабана у пациентов с АГ и МФА, в том числе перенесших ИИ, наблюдалось достоверное улучшение гемодинамических показателей в ОСА, ВСА и СМА, где отмечалось повышение скоростей кровотока на фоне одновременного снижения индексов пульсатильности и резистивности.

После перенесенного ИИ существенно ухудшается КЖ, что обусловлено комплексом сопутствующих физических ограничений и психологических

нарушений, возникающих в постинсультном периоде. Пациенты группы 2 показали более низкие баллы практически по всем составляющим шкалам физического компонента здоровья по сравнению с пациентами без инсульта, при этом среди психических компонентов значимая разница была получена только для жизненной активности и психического здоровья, которые были ниже у пациентов с перенесенным инсультом.

При приеме ривароксабана у пациентов группы 2 было зафиксировано значительное улучшение показателей КЖ по большинству ключевых доменов, охватывающих как физические, так и психические аспекты. Эти данные позволяют рассматривать ривароксабан в качестве важного элемента комплексной терапии у пациентов с АГ и МФА, особенно в постинсультном периоде, где особую значимость приобретает восстановление как соматического статуса, так и субъективного восприятия собственного здоровья.

Таким образом, у пациентов с АГ в сочетании с МФА после перенесенного инсульта выявлен комплекс взаимосвязанных нарушений, которые обусловливают высокий остаточный риск: дисбаланс системы гемостаза, атерогенные изменения липидного профиля, повышенный уровень маркеров воспаления, а также нарушения церебральной гемодинамики и ухудшение КЖ. Проведенный анализ подтверждает недостаточную эффективность 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 оцениваемых параметров (восстановление церебральной перфузии, нормализация гемостатического и улучшение липидного статуса, снижение системного воспалительного ответа), а также отмечалась положительная динамика субъективных показателей качества жизни у пациентов с АГ и МФА с ИИ в анамнезе. Полученные данные следует интегрировать в клиническую практику для раннего выявления и

своевременного вмешательства у представленной категории пациентов для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности и хорошем профиле безопасности комбинированной антитромботической терапии, включающей АСК и ривароксабан у пациентов с АГ и МФА. Предложенный терапевтический подход можно рассматривать как перспективное персонализированное направление оптимизации профилактики ИИ у пациентов с АГ и МФА, имеющих высокий атеротромботический риск и низкий риск кровотечений.

## 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 плейотропном 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.

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

У пациентов с АГ и МФА сохраняется высокий остаточный сердечно-сосудистый риск, что делает необходимым поиск новых диагностических маркеров и терапевтических решений. В связи с этим представляется весьма перспективным дальнейшее изучение коагуляционного звена гемостаза с применением как локальных, так и глобальных методов анализа, позволяющих выявить скрытую гиперкоагуляцию, а также изучение влияния воспалительных маркеров и способы их коррекции.

Кроме того, повышение информированности клиницистов о роли Лп(а) как независимого фактора сердечно-сосудистого риска стимулирует проведение новых исследований, направленных на изучение его влияния на различные патологические процессы.

Важное значение приобретает и разработка персонализированных стратегий ведения, основанных на интеграции клинических данных, лабораторных показателей и инструментальных исследований, что может способствовать формированию индивидуальных профилактических программ.

Перспективным направлением также является оптимизация антитромботической терапии, в том числе оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии (АСК в сочетании с ривароксабаном) у других категорий больных.

Не менее перспективным представляется создание регистров и долгосрочных наблюдательных программ, которые позволят оценить эффективность различных терапевтических стратегий в реальной клинической практике и сформировать надежную доказательную базу для совершенствования стандартов лечения.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АСК – ацетилсалициловая кислота

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВЧД – внутричерепное давление

ДАД – диастолическое АД

ИИ – ишемический инсульт

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

КИМ – комплекс интима-медиа

МНО – международное нормализованное отношение

МФА – мультифокальный атеросклероз

ОХС – общий холестерин

САД – систолическое АД

СМА – средняя мозговая артерия

ОСА – общая сонная артерия

ПА – позвоночная артерия

ПТИ – протромбиновый индекс

ТД – тромбодинамика

ТГ – триглицериды

ТФ – тканевой фактор

ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС нeЛВП – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности

CS – размер фибринового сгустка

D – плотность сгустка

EDV – конечная диастолическая скорость

PI – пульсационный индекс

PSV – пиковая sistолическая 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторная практика назначения гиполипидемической терапии по данным исследования АРГО-3 (анализ распространенности гиперхолестеринемии в амбулаторной практике) / М. В. Ежов, Н. М. Ахмеджанов, Т. Е. Колмакова [и др.]. – DOI 10.20996/1819-6446-2023-04-04 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 143-150.
2. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009-2014 гг.) / Л. В. Стаковская, О. А. Ключикова, М. Д. Богатырева, С. А. Чугунова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 9. – С. 8-11.
3. Артериальная гипертония в Российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования эссе-РФЗ / Ю. А. Баланова, О. М. Драпкина, В. А. Куценко [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2023-3785 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S8. – С. 105-120.
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149-218.
5. Атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей у пациентов 40-64 лет с различным статусом сердечно-сосудистого риска / В. В. Генкель, А. С. Кузнецова, Е. В. Лебедев [и др.]. – DOI 10.17116/profmed20232604134 // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 34-42.
6. Афанасьева, О. И. Липопротеид(а) – недооцененный в России фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Время внедрять в клиническую

практику / О. И. Афанасьева, С. Н. Покровский. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-6035. // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8. – С. 8-13.

7. Бадейникова, К. К. Ранние маркеры атеросклероза: предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений / К. К. Бадейникова, М. Н. Мамедов. – DOI 10.17116/profmed202326011103 // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 103-108.

8. Барбараши, О. Л. Нуждаются ли пациенты с атеросклерозом периферических артерий в медикаментозной терапии до проведения реваскуляризации? / О. Л. Барбараши, В. В. Кашталап. – DOI 10.26442/00403660.2019.12.000498 // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 12. – С. 129-134.

9. Биоимпедансный 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 [и др.] // 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Взаимосвязь воспаления, эндотелиальной дисфункции и клеточного звена гемостаза у больных в восстановительном периоде инсульта / Э. Ю. Соловьева, О. А. Баранова, А. В. Чеканов [и др.]. – DOI 10.31857/S102872210006974-6 // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 2-1(22). – С. 560-562.

16. 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.

17. Власов, Т. Д. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? / Т. Д. Власов, С. М. Яшин. – DOI 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 1(81). – С. 78-86.
18. Власов, Т. Д. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? / Т. Д. Власов, И. И. Нестерович, Д. А. Шиманьски. – DOI 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2(70). – С. 19-27.
19. 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.
20. Влияние комбинированной антитромботической 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. 26, № 2. – С. 6-13.
21. Влияние мультифокального атеросклероза на качество жизни больных ИБС через 1 год после коронарного шунтирования / А. Н. Сумин, М. Г. Мосъкин, А. В. Безденежных [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 13-19.
22. Влияние низких доз ривароксабана на клинические проявления стабильной стенокардии II-III функционального класса и качество жизни больных ишемической болезнью сердца / А. А. Некрасов, Е. С. Тимошенко, Т. А. Некрасова [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2021.9.n1696 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 9. – С. 47-51.
23. Влияние уровня липопротеида (а) на долгосрочные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом и однососудистым поражением коронарных артерий / А. М. Намитоков, С. В. Кручинова, М. Н. Гендугова [и др.].

– DOI 10.21886/2712-8156-2024-5-3-46-53 // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2024. – Т. 5, № 3. – С. 46-53.

24. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Н. Э. Звартая [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5195 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 92-104.

25. Воробьева, Н. М. Резистентность к ацетилсалicyловой кислоте: значение лекарственной формы / Н. М. Воробьева // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – С. 76-81.

26. «Глобальные» методы исследования системы гемостаза в современной акушерской практике / И. Г. Мустафин, Т. Е. Курманбаев, А. А. Шмидт [и др.]. – DOI 10.17816/KMJ2019-958 // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 6. – С. 958-964.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. Гулевская, Т. С. Современное состояние проблемы церебральной микроангиопатии при артериальной гипертензии / Т. С. Гулевская, П. Л. Ануфриев, А. Н. Евдокименко. – DOI 10.17116/patol20218306145 // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 6. – С. 45-53.

32. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.] . – DOI 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 1(38). – С. 7-40.

33. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска / О. М. Драпкина, А. Э. Имаева, В. А. Куценко [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2023-3791 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S8. – С. 92-104.

34. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты / В. В. Киреева, Н. В. Кох, Г. И. Лифшиц, К. А. Апарцин // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 10. – С. 64-68.

35. Ежов, М. В. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики / М. В. Ежов, У. В. Чубыкина, В. А. Дмитриев. – DOI 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0003 // Атеросклероз и дислипидемии. – 2023. – № 4(53). – С. 27-34.

36. Зимницкая, О. В. Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни / О. В. Зимницкая, М. М. Петрова. – DOI

10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-29-33 // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 3(378). – С. 29-33.

37. Интенсивность экспрессии CD36 субпопуляциями моноцитов и показатели липидного спектра крови у пациентов без установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний / И. И. Долгушин, В. В. Генкель, И. И. Шапошник [и др.]. – DOI 10.18699/SSMJ20210408 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41, № 4. – С. 58-65.

38. Информативность распределения кровотока в прецеребральных артериях при определении гемодинамической значимости каротидного стеноза / В. Б. Семенютин, А. А. Никифорова, В. А. Алиев, Г. К. Панунцев. – DOI 10.24884/1682-6655-2021-20-2-45-51 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 2(78). – С. 45-51.

39. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации, 2024: одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ / Всероссийское общество неврологов [и др.]. – Текст: электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций: [сайт Минздрава России]. – URL: [https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/814\\_1](https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1) (дата обращения: 16.10.2025)

40. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертонии в России / С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Баланова [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2018-4-53-60 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 53-60.

41. Кислицын, Ю. В. Качество жизни больных, перенесших атеротромботический инсульт в каротидной системе / Ю. В. Кислицын, Д. Н. Борисов. – DOI 10.17116/jnevro20151159220-22 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 9-2. – С. 20-22.

42. Клинико-неврологические и ультразвуковые критерии конституциональной венозной недостаточности при гипертонической

энцефалопатии / Ю. М. Никитин, Л. А. Белова, В. В. Машин [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2010. – № 4. – С. 12-15.

43. Клиническое значение блокады тромбина с помощью малых (2,5мг) доз ривароксабана у больных ишемической болезнью сердца / А. Б. Сумароков, Л. И. Бурячковская, Ю. В. Доценко [и др.]. – DOI 10.20996/1819-6446-2020-01-03 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 99-107.

44. Когнитивные нарушения у пациентов, страдающих артериальной гипертензией / Е. Д. Галеева, А. С. Козлова, Е. И. Почкарева [и др.] // 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.

45. Кучеренко, С. С. Современные стратегии антитромботической терапии при мультифокальном атеросклерозе / С. С. Кучеренко, Т. М. Алексеева. – DOI 10.17116/jnevro202212202149. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 2. – С. 49-55.

46. Левин, О. С. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации / О. С. Левин, А. Н. Боголепова. – DOI 10.17116/jnevro202012011199 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 11. – С. 99-107.

47. Липопротеин(а), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск / Е. А. Полякова, Ю. Ш. Халимов, Е. А. Баженова, Т. М. Бахер. – DOI 10.20996/1819-6446-2024-3080 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20, № 5. – С. 559-565.

48. Максимова, М. Ю. Современные возможности вторичной профилактики атеротромботического инсульта / М. Ю. Максимова. – DOI

10.17116/jnevro202112108197 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 8. – С. 97-105.

49. Место ривароксабана в лечении и продленной профилактике рецидивов ВТЭО у пациентов с тромбоэмболией легочных артерий / Л. Ю. Королева, В. П. Носов, Д. С. Злобина, Р. В. Садырин. – DOI 10.17116/flebo202115031199 // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 199-204.

50. Морозова, Т. Е. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь к повышению приверженности / Т. Е. Морозова, Е. О. Самохина. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4184 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 177-184.

51. Москаленко, С. А. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза / С. А. Москаленко, Ю. А. Шувалова, А. И. Каминный. – DOI 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0001 // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 2(39). – С. 5-11.

52. 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.

53. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, И. В. Сергиенко [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5471 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 250-297.

54. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска / В. С. Гуревич, Н. А. Козиолова, М. В. Ежов [и др.]. – DOI 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003 // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – № 1(46). – С. 31-38.

55. Никитин, Ю. М. Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в

неврологической практике / Ю. М. Никитин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № S20. – С. 46-49.

56. Оптимизация вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками высокого риска / А. А. Кулеш, С. Н. Янишевский, Д. А. Демин [и др.]. – DOI 10.17116/jneuro202312306136 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 6. – С. 36-43.

57. Параметры тромбодинамики у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2 / О. М. Драпкина, С. А. Бернс, А. Ю. Горшков [и др.]. – DOI 10.17116/profmed20212412124 // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 12. – С. 24-30.

58. Пациенты с необструктивной ИБС и мультифокальным атеросклерозом. Субанализ регистра реальной клинической практики КАММА (Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии) / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2024.8.n2683 // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 8. – С. 13-23.

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

60. 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.

61. 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. – № 1(58). – С. 24-32.

62. 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.

63. 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.

64. Распространенность и значение повышенного уровня липопротеина(а) у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ / М. В. Ежов, Р. М. Шахнович, И. А. Алексеева [и др.]. – DOI 10.17116/Cardiobulletin20252001139 // Кардиологический вестник. – 2025. – Т. 20, № 1. – С. 39-48.

65. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата КардиACK® (ACK): регистрационный номер ЛП-002676 от 06.03.2012: дата переоформления 18.01.2022. – Текст : электронный // Государственный реестр лекарственных средств : [сайт]. – URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f1bd99e1-08a5-4eb0-9853-cf5592c1b267](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f1bd99e1-08a5-4eb0-9853-cf5592c1b267) (дата обращения: 16.10.2025)

66. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата Ксарелто® (ривароксабан): регистрационный номер ЛП-002318 от 02.12.2013: дата переоформления 11.11.2022. – Текст : электронный // Государственный реестр лекарственных средств : [сайт]. – URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fdf0e433-74f4-4c0d-bd6b-485ed2235285](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fdf0e433-74f4-4c0d-bd6b-485ed2235285) (дата обращения: 16.10.2025)

67. Рипп, Т. М. Значение оценки цереброваскулярной реактивности при артериальной гипертензии и коморбидной патологии / Т. М. Рипп, Н. В. Реброва. – DOI 10.18705/1607-419X-2021-27-1-51-63 // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 51-63.
68. Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений. Данные доказательной медицины и реальная практика / С. Ю. Марцевич, М. Л. Гинзбург, А. М. Малышева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 319-322.
69. Сорокоумов, В. А. Атеросклероз внутричерепных артерий: причины ишемического инсульта, диагностика и лечение / В. А. Сорокоумов, А. В. Савелло. – DOI 10.14412/2074-2711-2014-2S-50-55 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № S2. – С. 50-55.
70. Сравнение методов тромбодинамики и рутинных тестов гемостаза в оценке гиперкоагуляционного синдрома при хроническом гломерулонефrite / Н. В. Чеботарева, Е. А. Харионовская, Е. А. Бирюкова [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2024.06.202723 // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 6. – С. 565-570.
71. Танашян, М. М. Интракраниальный атеросклероз: современное состояние проблемы (обзор литературы) / М. М. Танашян, А. С. Мазур, А. А. Раскуражев. – DOI 10.18705/1607-419X-2024-2425 // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30, № 4. – С. 354-363.
72. Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты / З. А. Гебекова, И. И. Иванов, А. Асамбаева [и др.]. – DOI 10.20996/1819-6446-2022-09-07 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 5. – С. 544-552.
73. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как

воспалительных клеток / Н. Б. Серебряная, С. Н. Шанин, Е. Е. Фомичева, П. П. Якуцени. – DOI 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796 // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 785-796.

74. Уровень экспрессии и структурные варианты гена толл-подобного рецептора 4 в развитии атеросклероза / И. А. Побожева, К. В. Драчева, М. В. Музалевская [и др.]. – DOI 10.25557/2073-7998.2023.02.18-29 // Медицинская генетика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 18-29.

75. Факторы риска и субклинический каротидный атеросклероз в условиях арктической вахты / Н. П. Шуркевич, А. С. Ветошкин, Л. И. Гапон, А. А. Симонян. – DOI 10.15829/1728-8800-2019-4-86-91 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 86-91.

76. Шлык, И. Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / И. Ф. Шлык. – DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54 // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 48-54.

77. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000678 // Circulation. – 2019. – Vol. 140, № 11. – P. e596-e646.

78. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab484 // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227-3337.

79. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/V ESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / H. L. Gornik, H. D. Aronow, P. P. Goodney [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0000000000001251 // Circulation. – 2024. – Vol. 149, № 24. – P. e1313-e1410.

80. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke / P. Amarenco, J. S. Kim, J. Labreuche [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1910355 // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382, № 1. – P. 9.
81. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) / CAPRIE Steering Committee. – DOI 10.1016/s0140-6736(96)09457-3 // Lancet. – 1996. – Vol. 348, № 9038. – 1329-1339.
82. A review of studies mapping (or cross walking) non-preference based measures of health to generic preference-based measures / J. E. Brazier, Y. Yang, A. Tsuchiya, D. L. Rowen. – DOI 10.1007/s10198-009-0168-z // Eur J Health Econ. – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 215-225.
83. Activated Factor VII-Antithrombin Complex, a Biomarker of Tissue Factor-Related Pathways in Different Clinical Settings: A Narrative Review from Cardiovascular Diseases to Cancer / S. Moruzzi, A. Castagna, M. Spizzo [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics14161711 // Diagnostics (Basel). – 2024. – Vol. 14, № 16. – P. 1711.
84. AIUM Practice Parameter for the Performance of Diagnostic and Screening Ultrasound Examinations of the Abdominal Aorta in Adults / DOI 10.1002/jum.15668 // J Ultrasound Med. – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. E34-E38.
85. An exploratory study of response shift in health-related quality of life and utility assessment among patients with osteoarthritis undergoing total knee replacement surgery in a tertiary hospital in Singapore / X. H. Zhang, S. C. Li, F. Xie [et al.]. – DOI 10.1016/j.jval.2011.11.011 // Value Health. – 2012. – Vol. 15, № 1 Suppl. – P. S72-78.
86. Analyzing lipid profiles and dyslipidemia prevalence in hypertensive patients: a cross-sectional study from primary community health institutions / W. Wang, X. Li, D. Lv [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2024.1425414 // Front Med (Lausanne). – 2024. – Vol. 11. – P. 1425414.
87. Anatomical Distribution Patterns of Peripheral Arterial Disease According to Patient Characteristics: A Unicentral Cohort Study / I. A. Alghanimi,

A. M. Al-Sharydah, A. A. Alqutub [et al.]. – DOI 10.2147/VHRM.S416967 // Vasc Health Risk Manag. – 2023. – Vol. 19. – P. 447-457.

88. Angiotensin II, tissue factor and the thrombotic paradox of hypertension / A. Celi, S. Cianchetti, G. Dell'Omo, R. Pedrinelli. – DOI 10.1586/erc.10.161 // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2010. – Vol. 8, № 12. – P. 1723-1729.

89. Ankle Brachial Index is a strong predictor of mortality in hypertensive patients: results of a five-year follow-up study / K. Farkas, E. Kolossváry, T. Ferenci [et al.]. – DOI 10.23736/S0392-9590.22.04930-6 // Int Angiol, № 2022. – Vol. 41, № 6. – 517-524.

90. Antiplatelet Therapy for Atherothrombotic Disease in 2022-From Population to Patient-Centered Approaches / G. Jourdi, A. Godier, M. Lordkipanidzé [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2022.805525 // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 805525.

91. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans / M. J. Graham, N. Viney, R. M. Crooke, S. Tsimikas. – DOI 10.1194/jlr.R052258ERR // J Lipid Res. – 2016. – Vol. 57, № 3. – P. 340-351.

92. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke / R. Meng, Z. Y. Li, X. Ji [et al.]. – DOI 10.1016/j.clineuro.2010.12.016 // Clin Neurol Neurosurg. – 2011. – Vol. 113, № 5. – P 380-386.

93. Apolipoproteins and lipoprotein(a) as factors modulating fibrin clot properties in patients with severe aortic stenosis / J. Siudut, J. Natorska, E. Wypasek [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2022.01.011 // Atherosclerosis. – 2022. – Vol. 344. – P. 49-56.

94. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial / H. C. Diener, J. Bogousslavsky, L. M. Brass [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(04)16721-4 // Lancet. – 2004. – Vol. 364, № 9431. – P. 331-337.

95. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials / Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration ; C. Baigent, L. Blackwell, R. Collins [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(09)60503-1 // Lancet. – 2009. – Vol. 373, № 9678. – 1849-1860.
96. Assessing the Impact of Hypertension on Health-Related Quality of Life: Insights from Sociodemographic, Economic, and Clinical Features Using SF-36 / G. Kandasamy, M. Almanasef, K. Orayj [et al.]. – DOI 10.3390/healthcare13070838 // Healthcare (Basel). – 2025. – Vol. 13, № 7. – P. 838.
97. Association Between Low-Dose Rivaroxaban With or Without Aspirin and Ischemic Stroke Subtypes: A Secondary Analysis of the COMPASS Trial / K. S. Perera, K. K. H. Ng, S. Nayar [et al.]. – DOI 10.1001/jamaneurol.2019.2984 // JAMA Neurol. – 2020. – Vol. 77, № 1. – P. 43-48.
98. Association of blood pressure elevation and nocturnal dipping with brain atrophy, perfusion and functional measures in stroke and nonstroke individuals / I. Hajjar, P. Zhao, D. Alsop [et al.]. – DOI 10.1038/ajh.2009.187 // Am J Hypertens. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 17-23.
99. Association of Polyvascular Disease and Elevated Interleukin-6 With Outcomes in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack / Y. Tian, J. Jing, H. Wang [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2021.661779 // Front Neurol. – 2021. – Vol. 12. – P. 661779.
100. Atherogenic circulating lipoproteins in ischemic stroke / S. Benitez, N. Puig, P. Camps-Renom, J. L. Sánchez-Quesada. – DOI 10.3389/fcvm.2024.1470364 // Front Cardiovasc Med. – 2024. – Vol. 11. – P. 1470364.
101. Badimon L. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture / L. Badimon, G. Vilahur. – DOI 10.1111/joim.12296 // J Intern Med. – 2014. – Vol. 276, № 6. – P. 618-632.

102. Baradaran H. Carotid Artery Stiffness: Imaging Techniques and Impact on Cerebrovascular Disease / H. Baradaran, A. Gupta. – DOI 10.3389/fcvm.2022.852173 // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 852173.
103. Bardage C. Hypertension and health-related quality of life. an epidemiological study in Sweden / C. Bardage, D. G. Isacson. – DOI 10.1016/s0895-4356(00)00293-6 // J Clin Epidemiol. – 2001. – Vol. 54, № 2. – P. 172-181.
104. Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension / S. J. Cho, Y. H. Sohn, G. W. Kim, J. S. Kim. – DOI 10.1016/s0022-510x(97)05391-4 // J NeurolSci. – 1997. – Vol. 150, № 1. – P.77-80.
105. Blood Pressure and Stroke: A Review of Sex- and Ethnic/Racial-Specific Attributes to the Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Raised Blood Pressure / X. Wang, C. Carcel, M. Woodward, A. E. Schutte. – DOI 10.1161/STROKEAHA.121.035852// Stroke. – 2022. – Vol. 53, № 4. – P. 1114-1133.
106. Boffa M. B. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? / M. B. Boffa, M. L. Koschinsky. – DOI 10.1194/jlr.R060582 // J Lipid Res. – 2016. – Vol. 57, № 5. – P. 745–757.
107. Boffa M. B. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease / M. B. Boffa, M. L. Koschinsky. – DOI 10.1042/BCJ20240037 // Biochem J. – 2024. – Vol. 481, № 19. – P. 1277-1296.
108. Carbon dioxide induced changes in cerebral blood flow and flow velocity: role of cerebrovascular resistance and effective cerebral perfusion pressure / F. Grüne, S. Kazmaier, R. J. Stolker [et al.]. – DOI 10.1038/jcbfm.2015.63 // J Cereb Blood Flow Metab. – 2015. – Vol. 35, № 9. – P. 1470-1477.
109. Cardiac Expression of Factor X Mediates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Pressure Overload / DOI 10.1016/j.jacbts.2022.08.001 // JACC Basic Transl Sci. – 2022. – Vol. 7, № 9. – P. 970-971.
110. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention

setting / R. Verbeek, R. M. Hoogeveen, A. Langsted [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehy334 // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 27. – P. 2589-2596.

111. Carotid Artery End-Diastolic Velocity and Future Cerebro-Cardiovascular Events in Asymptomatic High Risk Patients / H. Chung, Y. H. Jung, K. H. Kim [et al.]. – DOI 10.4070/kcj.2016.46.1.72 // Korean Circ J. – 2016. – Vol. 46, № 1. – P. 72-78.

112. Carotid Intima-Media Thickness and Markers of Brain Health in a Biracial Middle-Aged Cohort: CARDIA Brain MRI Sub-study / P. Cermakova, J. Ding, O. Meirelles [et al.]. – DOI 10.1093/gerona/glz039 // J GerontolA Biol Sci Med Sci. – 2020. – Vol. 75, № 2. – P. 380-386.

113. Carotid Intima-Media Thickness and the Risk of First Stroke in Patients With Hypertension / P. Sun, L. Liu, C. Liu [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.119.026587 // Stroke. – 2020. – Vol. 51, № 2. – 379-386.

114. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis / M. Bauer, S. Caviezel, A. Teynor [et al.]. – DOI 10.4414/smw.2012.13705 // Swiss Med Wkly. – 2012. – Vol. 142. – P. w13705.

115. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the northern Manhattan study / S. Prabhakaran, T. Rundek, R. Ramas [et al.]. – DOI 10.1161/01.STR.0000244780.82190.a4 // Stroke. – 2006. – 37, № 11. – P. 2696-2701.

116. Cerebral angiography, blood flow and vascular reactivity in progressive hypertension / Y. Li, Q. Shen, S. Huang [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2015.02.053 // Neuroimage. – 2015. – Vol. 111. – P. 329-337.

117. Cerebral hemodynamics in hypertensive patients compared with normotensive volunteers. A transcranial Doppler study / H. Sugimori, S. Ibayashi, K. Irie [et al.]. – DOI 10.1161/01.str.25.7.1384 // Stroke. – 1994. – Vol. 25, № 7. – P. 1384-1389.

118. Cerebral perfusion pressure and autoregulation in eclampsia-a case control study / L. Bergman, C. Cluver, N. Carlberg [et al.]. – DOI

10.1016/j.ajog.2021.03.017 // Am J Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 225, № 2. – P. 185.e1-185.e9.

119. 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.

120. Chionchio A. Primary and Novel Lipid-Lowering Therapies to Reduce Risk in Patients With Peripheral Arterial Disease / A. Chionchio, A. Galmer, B. Hirsh. – DOI 10.1007/s11936-019-0791-7 // Curr Treat Options Cardiovasc Med. – 2019. – Vol. 21, № 12. – P. 94.

121. Ch'ng A. M. Coping with the challenges of recovery from stroke: long term perspectives of stroke support group members / A. M. Ch'ng, D. French, N. McLean. – DOI 10.1177/1359105308095967 // J Health Psychol. – 2008. – Vol. 13, № 8. – P. 1136-46.

122. CIMT as a risk factor for stroke subtype: Asystematic review / Kumar P, Sharma R, Misra S [et al.]. – DOI 10.1111/eci.13348 // Eur J Clin Invest. – 2020. – Vol. 50, № 11. – P. e13348.

123. Circulating Biomarkers for Laboratory Diagnostics of Atherosclerosis-Literature Review / G. Bordeianu, I. Mitu, R. S. Stanescu [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics12123141 // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. 3141.

124. Clinical Performance and Persistence on Dual Pathway Inhibition with Rivaroxaban and Aspirin in Real-World Setting / V. Russo, D. Fabiani, E. Imbalzano [et al.]. – DOI 10.1097/FJC.0000000000001595 // J Cardiovasc Pharmacol. – 2024. – 84, № 2. – 170-174.

125. Coagulation biomarkers for ischemic stroke / A. Barakzie, A. J. G. Jansen, H. Ten Cate, M. P. M. de Maat. – DOI 10.1016/j.rpth.2023.100160 // Res Pract Thromb Haemost. – 2023. – Vol. 7, № 4. – P. 100160.

126. Cockcroft D. W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D. W. Cockcroft, M. H. Gault. – DOI 10.1159/000180580 // Nephron. – 1976. – Vol. 16, № 1. – P. 31-41.
127. Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease / P. A. Gurbel, K. A. A. Fox, U. S. Tantry [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033580 // Circulation. – 2019. – Vol. 139, № 18. – P. 2170-2185.
128. Combination Antithrombotic Therapy for Reduction of Recurrent Ischemic Stroke in Intracranial Atherosclerotic Disease / K. S. Perera, M. A. Sharma, J. W. Eikelboom [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.124.047715 // Stroke. – 2025. – Vol. 56, № 2. – P. 380-389.
129. Common carotid artery end-diastolic velocity is independently associated with future cardiovascular events / S. Y. Chuang, C. H. Bai, H. M. Cheng [et al.]. – DOI 10.1177/2047487315571888 // Eur J Prev Cardiol. – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 116-24.
130. Comparing Carotid Artery Velocities with Current ASCVD Risk Stratification: A Novel Approach to Simpler Risk Assessment / Y. C. Lu, P. J. Chen, S. N. Lu [et al.]. – DOI 10.1007/s44197-024-00308-3 // J Epidemiol Glob Health. – 2024. – Vol. 14, № 4. – P. 1569-1578.
131. Compensatory patterns of collateral flow in stroke patients with unilateral and bilateral carotid stenosis / H. Fang, B. Song, B. Cheng [et al.]. – DOI 10.1186/s12883-016-0560-0 // BMCNeurol. – 2016. – Vol. 16. – P. 39.
132. Convenience and satisfaction in direct oral anticoagulant-treated patients with atrial fibrillation / M. Piersma-Wichers, T. Elling, A. M. B. de Vries-Bots [et al.]. – DOI 10.1002/rth2.12577 // Res Pract Thromb Haemost. – 2021. – Vol. 5, № 6. – P. e12577.
133. Cornel J. H. Emphasis on prevention: how to approach residual cardiovascular risk / J. H. Cornel, R. J. G. Peters. – DOI 10.1007/s12471-021-01643-x // Neth Heart J. – 2022. – Vol. 30, № 1. – P. 1-2.

134. Correlation between Morphological and Hemodynamic Parameters of Carotid Arteries and Cerebral Vasomotor Reactivity / S. Stoisljevic, M. Stojanovic, M. Zdraljevic [et al.]. – DOI 10.3390/brainsci14020167 // Brain Sci. – 2024. – Vol. 14, № 2. – P. 167.
135. Cortes-Canteli M. Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar / M. Cortes-Canteli, C. Iadecola. – DOI 10.1016/j.jacc.2019.10.062 // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75, № 8. – P. 942-951.
136. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Vascular Recurrence After Stroke: An Individual Participant Data Meta-Analysis / J. J. McCabe, C. Walsh, S. Gorey [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.122.040529 // Stroke. – 2023. – Vol. 54, № 5. – P. 1289-1299.
137. Current Biomarkers for Carotid Artery Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature / H. Khan, F. Shaikh, M. H. Syed [et al.]. – DOI 10.3390/metabo13080919 // Metabolites. – 2023. – Vol. 13, № 8. – P. 919.
138. Cutting-edge lipid-lowering pharmacological therapies: Improving lipid control beyond statins / M. Capuozzo, A. Ottiano, C. Cinque [et al.]. – DOI 10.1016/j.hipert.2024.12.002 // Hipertens Riesgo Vasc. – 2025. – Vol. 42, № 2. – P. 116-127.
139. Daniels L. B. Pretenders and Contenders: Inflammation, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 / L. B. Daniels. – DOI 10.1161/JAHA.117.007490 // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 10. – P. e007490.
140. Day to Day Blood Pressure Variability Associated With Cerebral Arterial Dilation and White Matter Hyperintensity / B. Zhang, Y. Huo, Z. Yang [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19269 // Hypertension. – 2022. – Vol. 79, № 7. – P. 1455-1465.
141. De Luca L. Low-dose rivaroxaban: can cardiovascular events be reduced? / L. De Luca. – DOI 10.1093/eurheartj/suad034 // Eur Heart J Suppl. – 2023. – Vol. 25, Suppl C. – P. C20-C26.

142. Detection of Vulnerable Coronary Plaques Using Invasive and Non-Invasive Imaging Modalities / A. vanVeelen, N. M. R. van der Sangen, R. Delewi [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11051361 // J ClinMed. – 2022. – Vol. 11, № 5. – P. 1361.
143. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group / DOI 10.1017/s0033291798006667 // Psychol Med. – 1998. – Vol. 28, № 3. – P. 551-558.
144. Diabetic Platelets: Pathophysiology, Clinical Significance, and Therapeutic Perspectives / N. Sharma, S. K. Verma, S. Sharma [et al.]. – DOI 10.1007/s13300-025-01801-z // Diabetes Ther. – 2025. – Oct 6. – Online ahead of print.
145. Different Relationship Between Systolic Blood Pressure and Cerebral Perfusion in Subjects With and Without Hypertension / L. Glodzik, H. Rusinek, W. Tsui [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11233 // Hypertension. – 2019. – Vol. 73, № 1. – P. 197-205.
146. Differential Inhibition of Platelet Reactivity by Dual Therapy With Aspirin and Low-Dose Rivaroxaban in Peripheral Arterial Disease: A Pilot Study / K. Jurk, K. F. Rothenaicher, K. Groß [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2022.865166 // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 865166.
147. Dikilitas O. Risk Factors for Polyvascular Involvement in Patients With Peripheral Artery Disease: A Mendelian Randomization Study / O. Dikilitas, B. A. Satterfield, I. J. Kullo. – DOI 10.1161/JAHA.120.017740 // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9, № 24. – P. e017740.
148. Dilated hypertrophic phenotype of the carotid artery is associated with accelerated age-associated central arterial stiffening / M. AlGhatrif, E. G. Lakatta, C. H. Morrell [et al.]. – DOI 10.1007/s11357-022-00699-w // Geroscience. – 2023. – Vol. 45, № 2. – P. 1001-1013.
149. Discovery of four plasmatic biomarkers potentially predicting cardiovascular outcome in peripheral artery disease / B. M. M. Kremers, J. N. Posma,

S. Heitmeier [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-022-23260-3 // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 18388.

150. Disease-Specific Quality of Life among Patients with Peripheral Artery Disease in Hungary / L. Horváth, I. Boncz, Z. Kívés [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph20043558 // Int J Environ Res Public Health. – 2023. – Vol. 20, № 4. – P. 3558.

151. Donkor E. S. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life / E. S. Donkor. – DOI 10.1155/2018/3238165 // Stroke Res Treat. – 2018. – Vol. 2018. – P. 3238165.

152. Dual Pathway Inhibition with Rivaroxaban and Aspirin Reduces Inflammatory Biomarkers in Atherosclerosis / V. Russo, D. Fabiani, S. Leonardi [et al.]. – DOI 10.1097/FJC.0000000000001382 // J Cardiovasc Pharmacol. – 2023. – Vol. 81, № 2. – P. 129-133.

153. Dual-pathway inhibition for secondary and tertiary antithrombotic prevention in cardiovascular disease / D. Capodanno, D. L. Bhatt, J. W. Eikelboom [et al.]. – DOI 10.1038/s41569-019-0314-y // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. 242-257.

154. Dyslipidemia and peripheral arterial disease / A. Yadav, V. Sawant, V. Singh Bedi, K. Yadav. – DOI 10.1016/j.ihj.2024.01.010 // Indian Heart J. – 2024. – Vol. 76 Suppl 1(Suppl 1). – P. S86-S89.

155. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease / R. Naylor, B. Rantner, S. Ancetti [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejvs.2022.04.011 // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2023. – Vol. 65, № 1. – P. 7-111.

156. Effect and Safety of Rosuvastatin in Acute Ischemic Stroke / J. H. Heo, D. Song, H. S. Nam [et al.]. – DOI 10.5853/jos.2015.01578 // J Stroke. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 87-95.

157. Effect of atherosclerosis on 5-year risk of major vascular events in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: an international prospective cohort study / P. C. Lavallée, H. Charles, G. W. Albers [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(23)00067-4 // Lancet Neurol. – 2023. – Vol. 22, № 4. – P. 320-329.
158. Effectiveness of pulsatility index of carotid Doppler ultrasonography to predict cardiovascular events / Y. Hitomi, N. Masaki, Y. Ishinoda [et al.]. – DOI 10.1007/s10396-021-01164-5 // J Med Ultrason (2001). – 2022. – Vol. 49, № 1. – P. 95-103.
159. Effects of Rivaroxaban on Biomarkers of Coagulation and Inflammation: A Post Hoc Analysis of the X-VeRT Trial / P. Kirchhof, M. D. Ezekowitz, Y. Purmah [et al.]. – DOI 10.1055/s-0040-1701206 // TH Open. – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. e20-e32.
160. Effects of the factor Xa inhibitor rivaroxaban on the differentiation of endothelial progenitor cells / R. Sohma, M. Sakuma, S. Obi [et al.]. – DOI 10.1186/s12872-023-03318-4 // BMC Cardiovasc Disord. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 282.
161. Effects of walking impairment on mental health burden, health risk behavior and quality of life in patients with intermittent claudication: Across-sectional path analysis / F. Rezvani, M. Pelt, M. Härter, J. Dirmaier. – DOI 10.1371/journal.pone.0273747 // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, № 9. – P. e0273747.
162. Efficacy and Safety of Combination Therapy with Low-Dose Rivaroxaban in Patients with Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / T. Bucci, F. Del Sole, D. Menichelli [et al.]. – DOI 10.3390/jcm13072033 // J ClinMed. – 2024. – Vol. 13, № 7. – P. 2033.
163. Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial / B. Gencer, F. Mach, S. A. Murphy [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.0882 // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, № 8. – P. 952-957.

164. Elevated lipoprotein(a) and lipoprotein-associated phospholipaseA2 areassociated with unfavorable functional outcomes in patients with ischemic stroke / X. Jiang, J. Xu, X. Hao [et al.]. – DOI 10.1186/s12974-021-02359-w // J Neuroinflammation. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 307.
165. Elevated lipoprotein(a) in the middle-aged Polish population: Preliminary data on the genetic background / M. Konieczyska, K. Nowak, J. Pudło [et al.]. – DOI 10.33963/v.kp.97660 // Kardiol Pol. – 2023. – Vol. 81, № 12. – P. 1279-1281.
166. Elevated lipoprotein(a) levels: A crucial determinant of cardiovascular disease risk and target for emerging therapies / Z. Afzal, H. Cao, M. Chaudhary [et al.]. – DOI 10.1016/j.cpcardiol.2024.102586 // Curr ProblCardiol. – 2024. – Vol. 49, № 8. – P. 102586.
167. Endogenous THBD (Thrombomodulin) Mediates Angiogenesis in the Ischemic Brain-Brief Report / J. Wenzel, D. Spyropoulos, J. C. Assmann [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.120.315061 // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2020. – Vol. 40, № 12. – P. 2837-2844.
168. Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease / J. Klingelhöfer, B. Conrad, R. Benecke [et al.]. – DOI 10.1007/BF00314307 // JNeurol. – 1988. – Vol. 235, № 3. – P. 159-162.
169. Evaluation of Lipoprotein(a) as a Prognostic Marker of Extracoronary Atherosclerotic Vascular Disease Progression / T. R. Bellomo, E. E. Bramel, Lee J [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.073579 // Circulation. – 2025. – Vol. 152, № 9. – P. 585-598.
170. Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban / Q. Zhou, F. Bea, M. Preusch [et al.]. – DOI 10.1155/2011/432080 // Mediators Inflamm. – 2011. – Vol. 2011. – P. 432080.
171. Evidence-based assessment of lipoprotein(a) as a risk biomarker for cardiovascular diseases – Some answers and still many questions / K. Kotani,

M. C. Serban, P. Penson [et al.]. – DOI 10.1080/10408363.2016.1188055 // Crit Rev Clin Lab Sci. – 2016. – Vol. 53, № 6. – P. 370-378.

172. Friedewald W. T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // Clin Chem. – 1972 – Vol. 18, № 6. – P. 499-502.

173. Fukuhara T. Evaluation of extracranial carotid artery duplex ultrasound scanning parameters in cerebral ischemic or nonischemic patients with out significant cervical carotid artery stenosis / T. Fukuhara, Y. Namba, H. Kuyama. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.09.001 // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 12-6.

174. Gallo G. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications / G. Gallo, M. Volpe, C. Savoia. – DOI 10.3389/fmed.2021.798958 // Front Med (Lausanne). – 2022. – Vol. 8. – P. 798958.

175. Ghosh P. A. Assessment of Depression, Anxiety, Stress, Quality of Life, and Fatigue in Patients After a Cerebrovascular Accident / P. A. Ghosh, S. Chaudhury, S. Rohatgi. – DOI 10.7759/cureus // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 10. – P. e72051.

176. Global perspective on carotid intima-media thickness and plaque: should the current measurement guidelines be revisited? / L. Saba, A. Jamthikar, D. Gupta [et al.]. – DOI 10.23736/S0392-9590.19.04267-6 // Int Angiol. – 2019 – Vol. 38, № 6. – P. 451-465.

177. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Stroke Collaborators. – DOI 10.1016/S1474-4422(21)00252-0 // Lancet Neurol. – 2021. – Vol. 20, № 10. – P. 795-820.

178. Grover S. P. Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis / S. P. Grover, N. Mackman. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.003 // Atherosclerosis. – 2020. – Vol. 307. – P. 80-86.

179. Haplotype of the Lipoprotein(a) Gene Variantsrs10455872 an drs3798220 Is Associated with Parameters of Coagulation, Fibrinolysis, and Inflammation in Patients after Myocardial Infarction and Highly Elevated Lipoprotein(a) Values / S. Ugovšek, A. Rehberger Likozar, T. Levstek [et al.]. – DOI 10.3390/ijms25020736 // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25, № 2. – P. 736.
180. Health related quality of life in stroke patients and risk factors associated with patients for return to work / Q. Chen, C. Cao, L. Gong, Y. Zhang. – DOI 10.1097/MD.0000000000015130 // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, № 16. – P. e15130.
181. Health-related quality of life among long-term survivors of stroke: results from the Auckland Stroke Study, 1991-1992 / M. L. Hackett, J. R. Duncan, C. S. Anderson [et al.]. – DOI 10.1161/01.str.31.2.440 // Stroke. – 2000. – Vol. 31, № 2. – P. 440-447.
182. Health-related quality of life in stroke survivors: a 5-year follow-up of The Fall Study of Gothenburg (FallsGOT) / M. Segerdahl, P. O. Hansson, C. M. Samuelsson, C. U. Persson. – DOI 10.1186/s12877-023-04308-z // BMC Geriatr. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 584.
183. Health-related quality of life with rivaroxaban plus aspirin vs. Aspirin alone in chronic stable cardiovascular disease: Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial / F. Xie, J. Yan, J. Eikelboom [et al.]. – DOI 10.1093/ehjopen/oeae083 // Eur Heart J Open. – 2024. – Vol. 4, № 5. – P. oeae083.
184. High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program / K. Farkas, Z. Járai, E. Kolossváry [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0b013e3283559a6a // JHypertens. – 2012. – Vol. 30, № 8. – P. 1526-1532.
185. High-sensitivity C-reactive Protein in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: To Measure or Notto Measure? / A. Mehta, R. S. Blumenthal, T. J. Gluckman [et al.]. – DOI 10.15420/usc.2024.25 // US Cardiol. – 2025. – Vol. 19. – P. e06.

186. Hurford R. Prevalence, prognosis, and treatment of atherosclerotic intracranial stenosis in Caucasians / R. Hurford, P. M. Rothwell. – DOI 10.1177/1747493020974461 // Int J Stroke. – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. 248-264.
187. Hyper-coagulable profile with elevated pro-thrombotic biomarkers and increased cerebro- and cardio-vascular disease risk exist among healthy dyslipidemic women / C. N. Ferreira, M. G. Carvalho, H. J. Reis [et al.]. – DOI 10.2174/1567202611666140307104724 // Curr Neurovasc Res. – 2014. – Vol. 11, № 2. – P. 142-148.
188. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment / A. V. Poznyak, N. K. Sadykhov, A. G. Kartuesov [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2022.959285 // Front CardiovascMed. – 2022. – Vol. 9. – P. 959285.
189. Hypertension Enhances Advanced Atherosclerosis and Induces Cardiac Death in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits / B. Ning, Y. Chen, A. B. Waqar [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajpath.2018.08.007 // Am J Pathol. – 2018. – Vol. 188, № 12. – P. 2936-2947.
190. Hypoxia and Ischemia Promote a Maladaptive Platelet Phenotype / S. J. Cameron, D. S. Mix, S. K. Ture [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.118.311186 // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2018. – Vol. 38, № 7. – P. 1594-1606.
191. Identifying the highest risk vascular patients: Insights from the XATOA registry / S. S. Anand, V. Aboyans, J. Bosch [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2024.01.001 // Am Heart J. – 2024. – Vol. 269. – P. 191-200.
192. Impact of hypertension on health-related quality of life in a population-based study in Shanghai, China / R. Wang, Y. Zhao, X. He [et al.]. – DOI 10.1016/j.puhe.2009.06.009 // Public Health. – 2009. – Vol. 123, № 8. – P. 534-539.
193. Incidence, risk factors, prognosis, and health-related quality of life after stroke in a low-resource community in Chile (ÑANDU): a prospective population-based study / P. M. Lavados, L. Hoffmeister, A. M. Moraga [et al.]. – DOI 10.1016/S2214-109X(20)30470-8 // Lancet Glob Health. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. e340-e351.

194. Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology / G. A. Mensah, N. Arnold, S. D. Prabhu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2025.08.047 // J Am Coll Cardiol. – 2025. – Online ahead of print. – P. S0735-1097(25)07555-2.
195. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials / P. M. Ridker, D. L. Bhatt, A. D. Pradhan [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(23)00215-5 // Lancet. – 2023. – Vol. 401, № 10384. – P. 1293-1301.
196. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P. M. Ridker, M. Cushman, M. J. Stampfer [et al.]. – DOI 10.1056/NEJM199704033361401 // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 336, № 14. – P. 973-979.
197. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY trial (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial / C. Held, H. D. White, R. A. H. Stewart [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.116.005077 // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 10. – P. e005077.
198. Intensity of Lipid-Lowering Therapy Among Patients With Polyvascular Disease / B. E. Peterson, D. L. Bhatt, C. M. Ballantyne [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2023.4709 // JAMA Netw Open. – 2023. – Vol. 6, № 3. – P. e234709.
199. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt, P. G. Steg, E. M. Ohman [et al.]. – DOI 10.1001/jama.295.2.180 // JAMA. – 2006. – Vol. 295, № 2. – P. 180-189.
200. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis / V. S. Conn, T. M. Ruppar, J. A. Chase [et al.]. – DOI 10.1007/s11906-015-0606-5 // Curr Hypertens Rep. – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 94.

201. Investigation the effects of Rivaroxaban on oxidative stress and antioxidant capacity in patients heart failure / G. Dilanchian, Z. Rezvani Sichani, H. Nayeri, S. Asgary S. – DOI 10.48305/arya.2025.43452.3024 // ARYA Atheroscler. – 2025. – Vol. 21, № 4. – P. 36-43.
202. Joint Modifiable Risk Factor Control and Incident Stroke in Hypertensive Patients / X. Hou, S. Yue, Z. Xu [et al.]. – DOI 10.1111/jch.14905 // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2024. – Vol. 26, № 11. – 1274-1283.
203. Komalasari R. Quality of Life of People with Cardiovascular Disease: A Descriptive Study / R. Komalasari, Nurjanah, M. M. Yoche. – DOI 10.31372/20190402.1045 // Asian Pac Isl Nurs J. – 2019. – Vol. 4, № 2. – P. 92-96.
204. Larsen J. B. Fibrin clot properties in coronary artery disease: new determinants and prognostic markers / J. B. Larsen, A. M. Hvas. – DOI 10.20452/pamw.16113 // Pol Arch Intern Med. – 2021. – Vol. 131, № 11. – P. 16113.
205. Lipid-Lowering Treatment and the Lipid Goals Attainment in Patients with a Very High Cardiovascular Risk / A. Lis, P. Lis, W. Łowicka [et al.]. – DOI 10.3390/jcdd10080329 // J Cardiovasc Dev Dis. – 2023. – Vol. 10, № 8. – P. 329.
206. Lipids and Antiplatelet Therapy: Important Considerations and Future Perspectives / N. Đukanović, S. Obradović, M. Zdravković [et al.]. – DOI 10.3390/ijms22063180 // Int J Mol Sci. – 2021. - Vol. 22, № 6. – P. 3180.
207. Lipoprotein (a) and the Occurrence of Lipid Disorders and Other Cardiovascular Risk Factors in Patients without Diagnosed Cardiovascular Disease / J. Ratajczak, A. Kubica, Ł. Pietrzykowski [et al.]. – DOI 10.3390/jcm13164649 // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13, № 16. – P. 4649.
208. Lipoprotein (a) levels and clinical decision-making: data from a Mexican cohort at a tertiary medical institution / I. Cruz-Bautista, Y. Flores-Jurado, G. Roa-Álvarez [et al.]. – DOI 10.1186/s12944-025-02610-w // Lipids Health Dis. – 2025. – Vol. 24, № 1. – P. 192.

209. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications / R. C. Maranhão, P. O. Carvalho, C. C. Strunz, F. Pileggi. – DOI 10.5935/abc.20140101 // Arq Bras Cardiol. – 2014. – Vol. 103, № 1. – P. 76-84.
210. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement / F. Kronenberg, S. Mora, E. S. G. Stroes [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehac361 // EurHeartJ. – 2022. – Vol. 43, № 39. – P. 3925-3946.
211. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis / E. Björnson, M. Adiels, M. R. Taskinen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2023.10.039 // J Am Coll Cardiol. – 2024. – Vol. 83, № 3. – P. 385-395.
212. Lipoprotein(a) Levels and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke / K. S. Lange, A. H. Nave, T. G. Liman [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.116.014436 // Stroke. – 2017. – Vol. 48, № 1. – P. 36-42.
213. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / G. Reyes-Soffer, H. N. Ginsberg, L Berglund [et al.]. – DOI 10.1161/ATV.000000000000147 // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. e48-e60.
214. Liu R. Research progress on risk factors related to intracranial artery, carotid artery, and coronary artery stenosis / R. Liu, J. Shao. – DOI 10.3389/fcvm.2022.970476 // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 970476.
215. Long-Term Clinical Impact of Patients with Multi-Vessel Non-Obstructive Coronary Artery Disease / J. Jung, S. N. Lee, S. H. Her [et al.]. – DOI 10.3390/life13112119 // Life (Basel). – 2023. – Vol. 13, № 11. – P. 2119.
216. Long-Term Health-Related Quality of Life following Acute Type A Aortic Dissection with a Focus on Male-Female Differences: A Cross Sectional Study / F. Meccanici, C. G. E. Thijssen, A. L. Gökalp [et al.]. – DOI 10.3390/jcm13082265 // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13, № 8. – P. 2265.

217. Long-term statin persistence is poor among high-risk patients with dyslipidemia: a real-world administrative claims analysis / P. P. Toth, C. Granowitz, M. Hull [et al.]. – DOI 10.1186/s12944-019-1099-z // Lipids Health Dis. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 175.
218. Long-Term Treatment with the Combination of Rivaroxaban and Aspirin in Patients with Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease: Outcomes During the Open Label Extension of the COMPASS trial / J. W. Eikelboom, J. Bosch, S. J. Connolly [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvac023 // Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. – 2022. – Vol. 8, № 8. – P. 786-795.
219. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction / M. P. Bonaca, D. L. Bhatt, M. Cohen [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1500857 // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372, № 19. – P. 1791-1800.
220. Low Carotid Mean Flow Velocity: A Noninvasive Marker for Coronary Heart Disease-A Community-Based Study / L. C. Wu, C. L. Chou, S. H. Wu [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics15081005 // Diagnostics (Basel). – 2025. – Vol. 15, № 8. – P. 1005.
221. Low Dose Rivaroxaban for Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Chen, Y. Kan, Z. Shi [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2020.608247 // Front Pharmacol. – 2021. – Vol.11. – P. 608247.
222. Lowe G. The relevance of coagulation in cardiovascular disease: what do the biomarkers tell us? / G. Lowe, A. Rumley. – DOI 10.1160/TH14-03-0199 // Thromb Haemost. – 2014. – Vol. 112, № 5. – P. 860-867.
223. Macrovasculature and Microvasculature at the Crossroads Between Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension / R. E. Climie, T. T. vanSloten, R. M. Bruno [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11769 // Hypertension. – 2019. – Vol. 73, № 6. – P. 1138-1149.
224. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim,

Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011 / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.]. – DOI 10.1159/000343145 // Cerebrovasc Dis. – 2012. – Vol. 34, № 4. – P. 290-296.

225. Mazzone P.M. Low dose rivaroxaban for the management of atherosclerotic cardiovascular disease / P. M. Mazzone, D. Capodanno. – DOI 10.1007/s11239-023-02821-x // J Thromb Thrombolysis. – 2023. – Vol. 56, № 1. – P. 91-102.

226. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott, H. P. Adams Jr, C. P. Olinger [et al.]. – DOI 10.1161/01.str.20.7.864 // Stroke. – 1989. – Vol. 20, № 7. – P. 864-870.

227. Mechanism and clinical significance of the prothrombotic state in patients with essential hypertension / P. Yang, Y. F. Liu, L. Yang [et al.]. – DOI 10.1002/clc.20719 // Clin Cardiol. – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. E81-86.

228. Medical Management of Dyslipidemia for Secondary Stroke Prevention: Narrative Review / Y. Chang, S. Eom, M. Kim T. J. Song. – DOI 10.3390/medicina59040776 // Medicina (Kaunas). – 2023. – Vol. 59, № 4. – P. 776.

229. Megerssa Y. Health-related quality of life and its predictors among hypertensive patients on follow up at public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: application of Tobit regression model / Y. Megerssa, G. Kune, M. Nigatu. – DOI 10.1186/s13104-024-06787-8 // BMC Res Notes. – 2024. – Vol. 17, № 1. – P. 126.

230. Moskalensky A. E. The platelet shape change: biophysical basis and physiological consequences / A. E. Moskalensky, A. L. Litvinenko. – DOI 10.1080/09537104.2018.1514109 // Platelets. – 2019. – Vol. 30, № 5. – P. 543-548.

231. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review) / Y. Zhao, X. Zhang, X. Chen, Y. Wei. – DOI 10.3892/ijmm.2021.5070 // Int J Mol Med. – 2022. – Vol. 49, № 2. – P. 15.

232. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis / P. G. Steg, D. L. Bhatt, P. W. Wilson [et al.]. – DOI 10.1001/jama.297.11.1197 // JAMA. – 2007. – Vol. 297, № 11. – P. 1197-1206.

233. Optimal Control of all Modifiable Vascular Risk Factors Among Patients With Atherosclerotic Disease. A Real-Life Study / G. Escudero-Sánchez, S. Rico-Martín, C. Sánchez-Bacaicoa [et al.]. – DOI 10.1016/j.cpcardiol.2022.101530 // Curr Probl Cardiol. – 2023. – Vol. 48, № 3. – P. 101530.
234. Ozyuncu N. Antiplatelet Therapy in Heart Disease / N. Ozyuncu. – DOI 10.31083/RCM36522 // Rev Cardiovasc Med. – 2025. – Vol. 26, № 6. – P. 36522.
235. Patient satisfaction after conversion from warfarin to direct oral anticoagulants for patients on extended duration of anticoagulation for venous thromboembolism – The SWAN Study / T. Hendriks, S. McGregor, S. Rakesh [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0234048 // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. e0234048.
236. Patients selected for dual pathway inhibition in clinical practice have similar characteristics and outcomes to those included in the COMPASS randomized trial: The XATOA Registry / K. A. A. Fox, V. Aboyans, E. S. Debus [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvac028 // Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. – 2022. – Vol. 8, № 8. – P. 825-836.
237. Peripheral Vascular Resistance in Cerebral Arteries in Patients With Carotid Atherosclerosis – Substudy Results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated With a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients With the Carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQUE) / P. Kešnerová, D. Školoudík, R. Herzig [et al.]. – DOI 10.1002/jum.15703 // J Ultrasound Med. – 2022. – Vol. 41, № 1. – P. 237-246.
238. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease / P. J. Nestel, E. H. Barnes, A. M. Tonkin [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.113.302479 // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2013. – Vol. 33, № 12. – P. 2902-2908.
239. Plasma proteomics of patients with non-valvular atrial fibrillation on chronic anti-coagulation with warfarin or a direct factor Xa inhibitor / M. Y. Chan,

M. Lin, J. Lucas [et al.]. – DOI 10.1160/TH12-05-0310 // Thromb Haemost. – 2012. – Vol. 108, № 6. – P. 1180-1191.

240. Platelet activation in essential hypertension: implications for antiplatelet treatment / E. Gkaliagkousi, G. Passacquale, S. Douma [et al.]. – DOI 10.1038/ajh.2009.247 // Am J Hypertens. – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 229-236.

241. Polyvascular Disease: Reappraisal of the Current Clinical Landscape / J. A. Gutierrez, A. W. Aday, M. R. Patel, W. S. Jones. – DOI 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.0073857 // Circ Cardiovasc Interv. – 2019. – Vol. 12, № 12. – P. e007385.

242. Poor Attainment of Lipid Targets in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease / J. F. Dopheide, L. Papac, M. Schindewolf [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacl.2018.02.013 // J. Clin. Lipidol. – 2018. – Vol. 12. – P. 711-717.

243. Posma J. J. N. Pleiotropic, Cellular Effects of Rivaroxaban on Autophagy Explain Atheroprotective Effects / J. J. N. Posma, J. C. Sluimer. – DOI 10.1016/j.jacbts.2021.10.015 // JACC Basic Transl Sci. – 2021. – Vol. 6, № 12. – P. 981-983.

244. Post-translational modifications of fibrinogen: implications for clotting, fibrin structure and degradation / F. Nencini, A. Bettoli, F. R. Argento [et al.]. – DOI 10.1186/s43556-024-00214-x // Mol Biomed. – 2024. – Vol. 5, № 1. – P. 45.

245. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / S. D. Wiviott, E. Braunwald, C. H. McCabe [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0706482 // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357, № 20. – P. 2001-2015.

246. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials / I. R. König, A. Ziegler, E. Bluhmki [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.107.505867 // Stroke. – 2008. – Vol. 39, № 6. – P. 1821-1826.

247. Prescribing of low-dose rivaroxaban in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in the United Kingdom and the Netherlands / N. B. Hunt,

R. Pajouheshnia, A. Salih [et al.]. – DOI 10.1111/bcp.15708 // Br J Clin Pharmacol. – 2023. – Vol. 89, № 7. – P. 2263-2271.

248. Prevalence and Control of Dyslipidemia in Patients Referred for High Blood Pressure: The Disregarded «Double-Trouble» Lipid Profile in Overweight/Obese / F. Spannella, F. Giulietti, C. Di Pentima, R. Sarzani. – DOI 10.1007/s12325-019-00941-6 // Adv Ther. – 2019. – Vol. 36, № 6. – P. 1426-1437.

249. Prevalence and risk factors of asymptomatic carotid artery stenosis in Indian population: An 8-yearfollow-upstudy / S. Kaul, S. Alladi, K. R. Mridula [et al.]. – DOI 10.4103/neuroindia.NI\_523\_16 // Neurol India. – 2017. – Vol. 65, № 2. – P. 279-285.

250. Prevalence of dyslipidemia and its association with blood pressure control in Iranian hypertensive patients: in sights from STEPS 2021 / S. Mossavarali, Y. Azizpour, A. Golestani [et al.]. – DOI 10.1186/s12944-025-02660-0 // LipidsHealthDis. – 2025. – Vol. 24, № 1. – P. 232.

251. Prevalence of Non-Stenotic (<50%) Carotid Plaques in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. M. Ospel, M. Marko, N. Singh [et al.]. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105117 // JStrokeCerebrovascDis. – 2020. – Vol. 29, № 10. – P. 105117.

252. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study / L. Fernández-Friera, J. L. Peñalvo, A. Fernández-Ortiz [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310 // Circulation. – 2015. – Vol. 131, № 24. – P. 2104-2113.

253. Prevalent use of high-intensity statin therapy and LDL-C target attainment among PAD patients undergoing angioplasty / S. Wolf, D. Spirk, G. Forgo [et al.]. – DOI 10.1024/0301-1526/a001025 // Vasa. – 2022. – Vol. 51, № 6. – P. 357-364.

254. Prognostic impact of residual inflammatory and triglyceride risk in statin-treated patients with well-controlled LDL cholesterol and atherosclerotic

cardiovascular disease / F. M. Di Muro, B. Vogel, S. Sartori [et al.]. – DOI 10.1093/eurjpc/zwaf112 // Eur J Prev Cardiol. – 2025. – Online ahead of print. – P. zwaf112.

255. Prognostic significance of major lipids in patients with acute ischemic stroke / K. Tziomalos, V. Giampatzis, S. D. Bouziana [et al.]. – DOI 10.1007/s11011-016-9924-9 // Metab Brain Dis. – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 395-400.

256. Progression of external and internal carotid artery stenosis is associated with a higher risk of ischemic neurologic events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis / R. Masoomi, Z. Shah, B. Dawn [et al.]. – DOI 10.1177/1358863X17722626 // VascMed. – 2017. – Vol. 22, № 5. – P. 418-423.

257. Protective Effect of Rivaroxaban Against Amyloid Pathology and Neuroinflammation Through Inhibiting PAR-1 and PAR-2 in Alzheimer's Disease Mice / Z. Bian, X. Liu, T. Feng [et al.]. – DOI 10.3233/JAD-215318 // J Alzheimers Dis. – 2022. – Vol. 86, № 1. – P. 111-123.

258. Protective effect of rivaroxaban on arteriosclerosis obliterans in rats through modulation of the toll-like receptor 4/NF-κB signaling pathway / X. Lou, Z. Yu, X. Yang, J. Chen. – DOI 10.3892/etm.2019.7726 // Exp Ther Med. – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 1619-1626.

259. Protective, repairing and fibrinolytic effects of rivaroxaban on vascular endothelium / E. Álvarez, B. Paradela-Dobarro, S. Raposeiras-Roubín, J. R. González-Juanatey. – DOI 10.1111/bcp.13440 // Br J Clin Pharmacol. – 2018. – Vol. 84, № 2. – P. 280-291.

260. Quality of life and physical activities of daily living among stroke survivors; cross-sectional study / S. Ellepol, N. Nadeesha, I. Jayawickrama [et al.]. – DOI 10.1002/nop2.1188 // Nurs Open. – 2022. – Vol. 9, № 3. – P. 1635-1642.

261. Quality of Life of Post-stroke Patients / S. Bártlová, L. Šedová, L. Havierníková [et al.]. – DOI 10.2478/sjph-2022-0014 // Zdr Varst. – 2022. – Vol. 61, № 2. – P. 101-108.

262. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study / R. L. Sacco, D. E. Kargman, Q. Gu, M. C. Zamanillo. – DOI 10.1161/01.str.26.1.14 // Stroke. – 1995. – Vol. 26, № 1. – P. 14-20.
263. Recent Advances in Targeted Management of Inflammation In Atherosclerosis: A Narrative Review / R. Zubirán, E. B. Neufeld, A. Dasseux [et al.]. – DOI 10.1007/s40119-024-00376-3 // Cardiol Ther. – 2024. – Vol. 13, № 3. – P. 465-491.
264. Recurrent cardiovascular and limb events in 294,428 patients with coronary or peripheral artery disease or ischemic stroke on antiplatelet monotherapy: The RESRISK cohort study / A. J. Vallejo-Vaz, K. I. Dharmayat, N. Nzeakor [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118589 // Atherosclerosis. – 2024. – Vol. 398. – P. 118589.
265. Reduction of cerebral blood flow in community-based adults with subclinical cerebrovascular atherosclerosis: A 3.0T magnetic resonance imaging study / H. Han, R. Zhang, G. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2018.12.021 // Neuroimage. – 2019. – Vol. 188. – P. 302-308.
266. Regional distribution of thrombomodulin in human brain / V. L. Wong, F. M. Hofman, H. Ishii, M. Fisher. – DOI 10.1016/0006-8993(91)90540-c // Brain Res. – 1991. – Vol. 556, № 1. – P. 1-5.
267. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation / J. A. H. R. Claassen, D. H. J. Thijssen, R. B. Panerai, F. M. Faraci. – DOI 10.1152/physrev.00022.2020 // Physiol Rev. – 2021. – Vol. 101, № 4. – P. 1487-1559.
268. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population / G. Mancia, R. Facchetti, M. Bombelli [et al.]. – DOI 10.1161/01.HYP.0000165672.69176.ed // Hypertension. – 2005. – Vol. 45, № 6. – P. 1072-1077.

269. Relevance of common carotid intima-media thickness and carotid plaque as risk factors for ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus / E. J. Lee, H. J. Kim, J. M. Bae [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2007. – Vol. 28, № 5. – P. 916-9.
270. Resch J. A. Etiologic Mechanisms in Cerebral Atherosclerosis. Preliminary Study Of 3,839 Cases / J. A. Resch, A. B. Baker. – DOI 10.1001/archneur.1964.00460180083008 // Arch Neurol. – 1964. – Vol. 10. – P. 617-628.
271. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis / K. M. Mohan, C. D. Wolfe, A. G. Rudd [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.110.60261 // Stroke. – 2011. – Vol. 42, № 5. – P. 1489-1494.
272. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis / G. Ducrocq, J. S. Wallace, G. Baron [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehq021 // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 10. – P. 1257-1265.
273. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome / J. L. Mega, E. Braunwald, S. D. Wiviott [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1112277 // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366, № 1. – P. 9-19.
274. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization / M. P. Bonaca, R. M. Bauersachs, S. S. Anand [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2000052 // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382, № 21. – P. 1994-2004.
275. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease / J. W. Eikelboom, S. J. Connolly, J. Bosch [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1709118 // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377, № 14. – P. 1319-1330.
276. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice / T. Hara, D. Fukuda, K. Tanaka [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023 // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 242, № 2. – P. 639-646.
277. Rocha B. M. L. A narrative review of low-dose rivaroxaban in patients with atherothrombotic cardiovascular disease: vascular protection beyond

anticoagulation / B. M. L. Rocha, G. J. L. da Cunha, C. M. T. Aguiar. – DOI 10.21037/cdt-20-859 // Cardiovasc Diagn Ther. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 130-141.

278. Role of C-Reactive Protein as a Predictor of Early Revascularization and Mortality in Advanced Peripheral Arterial Disease / G. Di Stolfo, M. Mastroianno, M. A. Pacilli [et al.]. – DOI 10.3390/jcm14030815 // J Clin Med. – 2025. – Vol. 14, № 3. – P. 815.

279. Role of Thrombin in Central Nervous System Injury and Disease / N. A. Shlobin, M. Har-Even, Z. Itsekson-Hayosh [et al.]. – DOI 10.3390/biom11040562 // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 562.

280. Rupture of nonstenotic carotid plaque as a cause of ischemic stroke evidenced by multimodality imaging / F. Hyafil, I. Klein, J. P. Desilles [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000467 // Circulation. – 2014. – Vol. 129, № 1. – P. 130-131.

281. Scalia L. Antiplatelet therapy after noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack / L. Scavia, D. Calderone, D. Capodanno. – DOI 10.1080/17512433.2022.2118713 // Expert Rev Clin Pharmacol. – 2022. – Vol. 15, № 9. – P. 1027-1038.

282. Schulman S. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients / S. Schulman, C. Kearon. – DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x // J Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 3, № 4. – P. 692-694.

283. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time Is Associated With Acute Ischemic Stroke, Stroke Severity, and Neurological Worsening / C. H. Lin, Y. W. Kuo, C. Y. Kuo [et al.]. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.008 // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2015. – Vol. 24, № 10. – P. 2270-2276.

284. Short-term effects of rivaroxaban combined with aspirin in the treatment of lower limb arterial atherosclerosis occlusion with stent placement: A retrospective study / J. Chen, F. Chen, C. Lu [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000042147 // Medicine (Baltimore). – 2025. – Vol. 104, № 15. – P. e42147.

285. Single vs. dual antiplatelet therapy in patients with severe peripheral arterial disease undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the Hostile registry / M. Galli, R. Nerla, F. Castriota [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvaf049 // Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. – 2025. – Vol. 11, № 6. – P. 524-531.
286. Statin treatment after acute coronary syndrome: Adherence and reasons for non-adherence in a randomized controlled intervention trial / H. Daniel, W. Christian, H. Robin [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-019-48540-3 // SciRep. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 12079.
287. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial / M. Sharma, R. G. Hart, S. J. Connolly [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864 // Circulation. – 2019. – Vol. 139, № 9. – P. 1134-1145.
288. Stroke recurrence is associated with unfavorable intracranial venous outflow in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic large vessel severe stenosis or occlusion / J. Gao, L. Zhang, J. Lin [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2023.1156315 // Front Neurol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1156315.
289. Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) / H. P. Adams Jr, P. H. Davis, E. C. Leira [et al.]. – DOI 10.1212/wnl.53.1.126 // Neurology. – 1999. – Vol. 53, № 1. – P. 126-31.
290. Sultan S. R. Compensatory Hemodynamics in Severe Unilateral Internal Carotid Artery Stenosis: A Case Report / S. R. Sultan. – DOI 10.5812/icrj-158776 // Int Cardiovasc Res J. – 2025. – Vol. 19, № 1. – P. e158776.
291. Targeting Coagulation Factor Xa Promotes Regression of Advanced Atherosclerosis in Apolipoprotein-E Deficient Mice / J. J. Posthuma, J. J. N. Posma, R. vanOerle [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-019-40602-w // SciRep. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 3909.
292. Tekle W. G. Intracranial Atherosclerotic Disease: Current Concepts in Medical and Surgical Management / W. G. Tekle, A. E. Hassan. – DOI

10.1212/WNL.0000000000012805 // Neurology. – 2021. – Vol. 97, № 20 Suppl 2. – P. S145-S157.

293. The Associations of Arterial Stiffness and Central Hemodynamics with Carotid Atherosclerosis in Patients at a High Coronary Risk: A Cross-Sectional Study / H. L. Kim, S. Kwon, H. S. Joh [et al.]. – DOI 10.1159/000543001 // Pulse (Basel). – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 11-21.

294. The cost-effectiveness of rivaroxaban with or without aspirin in the COMPASS trial / A. Lamy, J. Eikelboom, W. Tong [et al.]. – DOI 10.1093/ehjqcco/qcac054 // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. – 2023. – Vol. 9, № 5. – P. 502-510.

295. The Effect of Blood Pressure Variability on Coronary Atherosclerosis Plaques / Y. Liu, X. Luo, H. Jia, B. Yu. – DOI 10.3389/fcvm.2022.803810 // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 803810.

296. The Effects of Statins, Ezetimibe, PCSK9-Inhibitors, Inclisiran, and Icosapent Ethyl on Platelet Function / A. Di Costanzo, C. Indolfi, S. Sorrentino [et al.]. – DOI 10.3390/ijms241411739 // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 14. – P. 11739.

297. The impact of high on-treatment platelet reactivity and fibrinogen levels on ischemic events in patients with ST elevation myocardial infarction: a prospective observational study / Y. Yao, X. Li, Z. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s11096-022-01525-1 // Int J ClinPharm. – 2023. – Vol. 45, № 2. – P. 461-472.

298. The Need for Individualized Risk Assessment in Cardiovascular Disease / H. Y. Lim, L. M. Burrell, R. Brook [et al.]. – DOI 10.3390/jpm12071140 // J Pers Med. – 2022. – Vol. 12, № 7. – P. 1140.

299. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients / G. G. Ferguson, M. Eliasziw, H. W. Barr [et al.]. – DOI 10.1161/01.str.30.9.1751 // Stroke. – 1999. – Vol. 30, № 9. – P. 1751-1758.

300. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease /

J. Belch, A. Mac Cuish, I. Campbell [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.a1840 // BMJ. – 2008. – Vol. 337. – P. a1840.

301. The Role of the Coagulation System in Peripheral Arterial Disease: Interactions with the Arterial Wall and Its Vascular Microenvironment and Implications for Rational Therapies / G. Miceli, M. G. Basso, G. Rizzo [et al.]. – DOI 10.3390/ijms232314914 // Int J MolSci. – 2022. – Vol. 23, № 23. – P. 14914.

302. The Role of Thrombin in Brain Injury After Hemorrhagic and Ischemic Stroke / F. Ye, H. J. L. Garton, Y. Hua [et al.]. – DOI 10.1007/s12975-020-00855-4 // Transl Stroke Res. – 2021. – Vol. 12, № 3. – P. 496-511.

303. Total events and net clinical benefit of rivaroxaban and aspirin in patients with chronic coronary or peripheral artery disease: The COMPASS trial / K. R. H. Branch, J. L. Probstfield, J. Bosch [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2023.01.008 // Am Heart J. – 2023. – Vol. 258. – P. 60-68.

304. Touyz R. M. c-Src induces phosphorylation and translocation of p47 phox: role in superoxide generation by angiotensin II in human vascular smooth muscle cells / R. M. Touyz, G. Yao, E. L. Schiffrin. – DOI 10.1161/01.ATV.0000069236.27911.68 // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2003. – Vol. 23, № 6. – P. 981-987.

305. Ugovšek S. Lipoprotein(a)-The Crossroads of Atherosclerosis, Atherothrombosis and Inflammation / S. Ugovšek, M. Šebeštjen. – DOI 10.3390/biom12010026 // Biomolecules. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 26.

306. Undercover Peripheral Arterial Disease / C. Costa, B. Riquito, S. Perdigão [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.51590 // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. e51590.

307. Unused potential of lipid-lowering therapy in very high-risk patients with atherosclerotic cardiovascular disease. A retrospective data analysis / S. B. Pohl, C. Engelbertz, H. Reinecke [et al.]. – DOI 10.1016/j.numecd.2024.03.007 // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2024. – Vol. 34, № 7. – P. 1670-1680.

308. Vilahur G. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis / G. Vilahur, S. Ben-Aicha, L. Badimon. – DOI 10.1093/cvr/cvx086 // Cardiovasc Res. – 2017. – Vol. 113, № 9. – P. 1046-1054.
309. Ware Jr J. E. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / J. E. Ware Jr, C. D. Sherbourne // Med Care. – 1992. – Vol. 30, № 6. – P. 473-483.
310. Webb A. J. S. New Insights Into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension / A. J. S. Webb, D. J. Werring. – DOI 10.1161/STROKEAHA.121.035850 // Stroke. – 2022. – Vol. 53, № 4. – P. 1054-1064.
311. Williams K. P. Persistence of cerebral hemodynamic changes in patients with eclampsia: A report of three cases / K. P. Williams, S. Wilson. – DOI 10.1016/s0002-9378(99)70101-8 // Am J Obstet Gynecol. – 1999. – Vol. 181, № 5 Pt 1. – P. 1162-1165.
312. Zedde M. Many strokes from a singlenon-stenosing plaque: from the last event a light to the first one? / M. Zedde, R. Pasarella. – DOI 10.1007/s10072-024-07975-x // Neurol Sci. – 2025. – Vol. 46, № 5. – P. 2303-2307.