

УДК 616-005.1-08:[616.12-008.331.1-06:616.13.002.2-004.6]

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.36>

<https://elibrary.ru/DPNWPQ>



Прокоагулянтная готовность у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом

Светлана Сергеевна Веденская^{1✉}, Ольга Георгиевна Смоленская¹,
Вадим Геннадьевич Грачёв¹, Екатерина Сергеевна Клячина¹,
Ксения Владимировна Широбокова²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Ситилаб-Урал, Екатеринбург, Россия

✉ ssveden@yandex.ru

Аннотация

Цель работы — установить особенности гемостаза и реологии крови у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП).

Материалы и методы. В исследование включены мужчины и женщины в возрасте 40–70 лет, из них 59 пациентов с контролируемой АГ I–II стадий, имеющие мультифокальное поражение сосудистого русла (1 группа), и 42 пациента с контролируемой АГ III стадии, перенесших ишемический инсульт и имеющих мультифокальное поражение сосудистого русла (2 группа). Для выявления нарушений гемостаза проводили тест на анализаторе «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО «ГемаКор», Москва, Россия).

Результаты. Пациенты с АГ и МФА имеют нарушения в системе коагуляционного гемостаза (увеличение средней и начальной скоростей роста сгустка, размера сгустка, а также наличие спонтанных сгустков), что приводит к высокому остаточному риску развития церебральных осложнений, несмотря на снижение АД до целевых цифр и контроль липидного спектра.

Обсуждение. Повышенное артериальное давление у пациентов с МФА приводит к дисфункции эндотелия, что сопровождается активацией путей коагуляции и фибринолиза. Эти изменения приводят к нарушению микроциркуляторного гемостаза в головном мозге, развитию и прогрессированию церебральной ишемии, а в последующем и возникновению инсульта, как первого, так и повторного.

Заключение. Важным результатом настоящей работы является впервые выявленное изменение коагуляционного звена гемостаза у пациентов 40–70 лет с АГ и МФАП, которое можно рассматривать как дополнительный предиктор развития инсульта.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз, нарушения в системе гемостаза, тромбодинамика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 10 от 19 ноября 2021 г.).

Для цитирования: Прокоагулянтная готовность у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / С. С. Веденская, О. Г. Смоленская, В. Г. Грачёв [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 36–45. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.36>. EDN: <https://elibrary.ru/DPNWPQ>.

Pro-coagulant Considerations in Patients with Arterial Hypertension and Multifocal Atherosclerosis

Svetlana S. Vedenskaya^{1✉}, Olga G. Smolenskaya¹, Vadim G. Grachev¹, Ekaterina S. Klyachina¹, Ksenia V. Shirobokova²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Sitilab-Ural, Ekaterinburg, Russia

✉ ssveden@yandex.ru

Abstract

The aim of the work to determine the features of hemostasis and blood rheology in patients with arterial hypertension (HTN) and multifocal atherosclerosis (MFA).

Materials and methods. The study enrolled male and female patients aged from 40 to 70 years, including 59 patients with controlled stage I–II hypertension and multifocal vascular lesions (Group 1) and 42 patients with controlled stage III hypertension, who have suffered an ischemic stroke and have multifocal vascular lesions (Group 2). A test using the Thrombodynamics analyser system T-2 (GemaKor, LLC, Moscow, Russia) was performed to detect the impairment of hemostasis.

Results. Patients with HTN and MFA have an impaired coagulation hemostasis system (an increase in the initial and stationary clot growth rate and the size of the clot, as well as the presence of spontaneous clots), which leads to a high residual risk of cerebral complications, despite BP lowering to target figures and control of lipid profile.

Discussion. Elevated blood pressure in patients with MFA leads to endothelial dysfunction, which is accompanied by activation of coagulation and fibrinolysis pathways. These changes lead to a violation of microcirculatory hemostasis in the brain, the development and progression of cerebral ischemia, and subsequently the occurrence of stroke, both the first and repeated.

Conclusion. An important result of this study is the first registered change in the coagulation link of hemostasis in patients with HTN and MFA aged from 40 to 70 years, which can be considered an additional criterion for stroke prediction.

Keywords: arterial hypertension, multifocal atherosclerosis, impairment of hemostasis, thrombodynamics

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed Patient Informed Consent to participate in the study. The study was approved by the Local Ethical Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 10 dated 19 November 2021).

For citation: Vedenskaya SS, Smolenskaya OG, Grachev VG, Klyachina ES, Shirobokova KV. Pro-coagulant considerations in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3): 36–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.36>. EDN: <https://elibrary.ru/DPNWPQ>.

© Веденская С. С., Смоленская О. Г., Грачёв В. Г., Клячина Е. С., Широбоква К. В., 2024

© Vedenskaya S. S., Smolenskaya O. G., Grachev V. G., Klyachina E. S., Shirobokova K. V., 2024

Введение

Хорошо известно, что артериальная гипертензия (АГ) относится к самым распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении АГ, повышенное артериальное давление (АД) остается ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. Снижение АД на фоне антигипертензивной терапии является эффективной мерой профилактики инсульта, как первого, так и повторного. Однако у пациентов с АГ, несмотря на снижение АД до целевых цифр, сохраняет-

ся высокий остаточный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Эти данные позволяют предположить, что на прогноз в отношении риска возникновения инсульта помимо контроля АД влияют и другие факторы.

Одним из значимых факторов является атеросклеротическое поражение сосудистого русла, особенно бессимптомное [4, 5]. Наличие атеросклеротического поражения одного сосудистого бассейна у пациентов с АГ встречается реже, чем сочетанное поражение нескольких бассейнов. Поражение артерий двух и более бассейнов квалифицируется как мультифокальный атеросклероз [6]. Наличие мультифокальных атеросклеротических поражений (МФАП) у пациентов с АГ сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых и церебральных осложнений. По данным исследования REACH¹ [7], комбинированный риск возникновения ишемического инсульта на 25 % выше при вовлечении двух сосудистых бассейнов и на 51 % — трех. В литературе до сих пор отсутствуют убедительные данные и единое мнение о частоте выявления, клинической и прогностической значимости МФАП у пациентов с АГ.

Кроме того, при атеросклерозе любой локализации быстро развивается дисфункция эндотелиальных клеток, гемостатические маркеры которой принимают участие в возникновении церебральных осложнений [8, 9]. Исследования, посвященные влиянию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза на процессы тромбообразования у пациентов с атеросклерозом, давно представлены в литературе [10–12]. Активация тромбоцитов приводит к тромбовоспалительным реакциям, усиливая образование фибрина [13, 14]. Значительно менее изученным механизмом тромбообразования у этой категории пациентов является коагуляционное звено гемостаза, которое также играет важную роль в развитии артериальных тромбозов, особенно при нарастании тяжести атеросклеротического поражения [15, 16]. Все это диктует необходимость проведения исследования, на основании результатов которого будет разработана оптимальная профилактика тромботических осложнений у пациентов с АГ и МФАП.

Цель работы — установить особенности гемостаза и реологии крови у пациентов с АГ и МФАП.

Материалы и методы

Всего обследовано 187 пациентов в возрасте 40–70 лет, имеющих контролируемую АГ I–III стадии, с подозрением на наличие МФАП.

В результате проведенного скрининга отобрана основная группа пациентов (101 человек), у которых подтверждено наличие атеросклеротического поражения двух и более артериальных бассейнов. В исследуемую группу включены мужчины и женщины в возрасте 40–70 лет, из них 59 пациентов с контролируемой АГ I–II стадий, имеющие мультифокальное поражение сосудистого русла (1 группа), и 42 пациента с контролируемой АГ III стадии, перенесших ишемический инсульт и имеющих мультифокальное поражение сосудистого русла (2 группа).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: пациенты, имеющие вторичную АГ, пациенты с гемодинамически значимыми атеросклеротическими стенозами 50 % и более, геморрагический инсульт в анамнезе, ишемический инсульт в ближайшие 3 месяца, а также имеющие тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы, тяжелое и декомпенсированное течение эндокринных заболеваний, аутоиммунные, психические заболевания, соматические заболевания в острой стадии.

¹ REACH — Уменьшение атеротромбоза для сохранения здоровья (англ. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health).

Диагноз артериальной гипертензии устанавливался согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, разработанным Российским кардиологическим обществом¹. Всем пациентам выполнено ультразвуковое дуплексное и триплексное исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, нисходящей аорты и артерий нижних конечностей. Исследование проводили в следующих режимах: 2D, цветового доплеровского картирования, энергетической доплерографии и импульсного доплера (*англ.* Pulsed Wave, PW). При продольном и поперечном сканировании осматривали с обеих сторон сосуды экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, визуализируемые участки нисходящей аорты, почечные артерии, крупные артерии нижних конечностей от уровня общих подвздошных артерий проксимально до уровня задних большеберцовых артерий дистально. Критерии атеросклеротической бляшки определяли согласно положениям консенсуса по толщине интимы сонной артерии и бляшкам Маннхейма (*англ.* Carotid Intima-Media Thickness, CIMT) [17, 18]. Оценивали процент редукции просвета сосуда планиметрически по площади в 2D-режиме, применяли ECST-метод² оценки стенозированного участка в соотношении с расчетной величиной диаметра просвета сосуда [19]. Гемодинамическая значимость выявленных стенозов оценивалась индивидуально для каждого вида сосудов, согласно принятым критериям и руководствам [19–21].

Для выявления нарушений гемостаза всем пациентам определяли показатели гемостазиограммы с помощью скрининговых тестов: тромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, D-димер. Одновременно со стандартными показателями всем пациентам выполнялся тест тромбодинамики (ТД). Метод ТД основан на том, что в организме свертывание крови активируется в месте повреждения эндотелия или на поверхности клеток, содержащих тканевой фактор [22]. Из крови пациента путем центрифугирования получают плазму, свободную от тромбоцитов, ее помещают в кювету для проведения теста ТД на анализатор «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО «ГемаКор», Москва, Россия). На торце специальной вставки помещен активатор свертывания — тканевой фактор. При контакте исследуемой плазмы с этим активатором имитируется повреждение сосуда и инициируется рост сгустка. Рост сгустка после инициации продолжается только за счет прокоагулянтной активности самой плазмы, т.к. перемешивания не происходит. Помимо роста основного сгустка может наблюдаться спонтанное образование сгустков в плазме, не контактирующей с активатором. Основные параметры теста: хронометрические (начальная скорость роста сгустка — V_p , мкм/мин.; скорость роста сгустка — V , мкм/мин.; стационарная скорость роста сгустка — V_{st} , мкм/мин.; время задержки роста сгустка — T_{lag} , мин.); структурные (размер фибринового сгустка — CS , мкм; плотность сгустка — D , усл. ед.); время спонтанного тромбообразования (в норме спонтанные сгустки образовываться не должны) [23].

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0.1.0. Использовались стандартные методы описательной статистики: проведена проверка статистических гипотез на нормальность распределения (W -критерий Шапиро — Уилка, критерий Колмогорова — Смирнова), при нормальном распределении количественные величины представлены в виде среднего арифметического и 95 % доверительного интервала (ДИ).

¹ Артериальная гипертензия у взрослых : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. кардиол. о-во. 2020. URL: <https://clck.ru/3AskbN> (дата обращения: 06.02.2024).

² ECST — Европейское исследование хирургии сонных артерий (*англ.* The European Carotid Surgery Trial).

Результаты

Анализ гемостазиограммы показал, что у всех обследованных пациентов основные показатели скрининговых тестов не превышали референсных значений. Так, в 1 группе основные показатели коагулограммы следующие: МНО — $(0,98 \pm 0,08)$; протромбиновый индекс (ПТИ) — $(102,9 \pm 14,8) \%$; фибриноген — $(2,90 \pm 0,46)$ г/л; D-димер — $(228,8 \pm 103,3)$ мкг/л. У пациентов 2 группы уровень D-димера в сыворотке крови составил $(246,4 \pm 108,2)$ мкг/л; МНО — $(0,97 \pm 0,06)$; ПТИ — $(104,5 \pm 9,4) \%$; фибриногена — $(3,44 \pm 0,77)$ г/л.

Тестом ТД определили характеристики коагуляционного гемостаза. В таблице 1 представлены показатели ТД всех обследованных пациентов.

Таблица 1

Тромбодинамические показатели пациентов основной группы ($n = 101$)

Показатель	Норма	Референсный интервал	$M \pm \sigma$	min	max	95 % ДИ
V , мкм/мин.	27,9	20–29	$27,98 \pm 3,80$	22,7	52,9	27,23–28,73
T_{lag} , мин.	0,9	0,6–1,5	$0,96 \pm 0,82$	0,7	9	0,80–1,12
V_p , мкм/мин.	46,6	38–56	$55,42 \pm 4,73$	43,2	66,1	54,49–56,35
V_{st} , мкм/мин.	27,9	20–29	$27,98 \pm 3,80$	22,7	52,9	27,23–28,73
CS, мкм	992	800–1 200	$1\,148,95 \pm 99,75$	0	1 408	1 129,26–1 168,64
D , усл. ед.	23 536	15 000–32 000	$23\,218,89 \pm 2\,500,35$	14 569	29 164	22 725,29–23 712,49

Примечание: M — среднее арифметическое; σ — среднеквадратичное отклонение.

Из таблицы 1 видно, что все тромбодинамические показатели скорости роста сгустка находились в пределах нормы, однако некоторые показатели (V_p , CS) приближались к верхним границам референсных значений. На высокий протромбогенный потенциал плазмы указывает образование спонтанных фибриновых сгустков, которые наблюдались у девяти человек (8,9%).

В таблице 2 отражены результаты обследования больных с контролируемой АГ I–II стадий, имеющих мультифокальное поражение сосудистого русла.

Таблица 2

Тромбодинамические показатели пациентов с контролируемой АГ I–II стадий, имеющих мультифокальное поражение сосудистого русла ($n = 59$)

Показатель	Норма	Референсный интервал	$M \pm \sigma$	min	max	95 % ДИ
V , мкм/мин.	27,9	20–29	$27,51 \pm 4,06$	22,9	52,9	26,45–28,57
T_{lag} , мин.	0,9	0,6–1,5	$0,84 \pm 0,12$	0,7	1,4	0,81–0,87
V_p , мкм/мин.	46,6	38–56	$54,36 \pm 4,76$	43,2	66,1	53,12–55,60
V_{st} , мкм/мин.	27,9	20–29	$27,51 \pm 4,06$	22,9	52,9	26,45–28,57
CS, мкм	992	800–1 200	$1\,129,93 \pm 88,54$	951	1 291	1 106,86–1 153,01
D , усл. ед.	23 536	15 000–32 000	$23\,108,76 \pm 2\,726,33$	14 569	29 164	22 398,28–23 819,25

Как и в основной группе, у пациентов 1 группы все тромбодинамические параметры (V , V_i , V_{st} , T_{lag} , CS , D) находились в пределах референсных значений, что соответствовало состоянию нормокоагуляции. Однако V оказалась выше 29 мкм/мин. у 14 пациентов (23,7 %), в то время как V_i , отражающая фазу инициации свертывания, превышала референсные значения уже у 24 пациентов (40,7 %). Показатели CS , превышающие нормальные значения, регистрировались у 17 пациентов (28,8 %). Кроме того, появление спонтанных сгустков отмечено у 5 человек (8,5 %).

В таблице 3 представлены тромбодинамические показатели группы пациентов с перенесенным ишемическим инсультом.

Таблица 3

Показатели тромбодинамики пациентов с контролируемой АГ III стадии, перенесших ишемический инсульт и имеющих мультифокальное поражение сосудистого русла ($n = 42$)

Показатель	Норма	Референсный интервал	$M \pm \sigma$	min	max	95 % ДИ
V , мкм/мин.	27,9	20–29	$28,64 \pm 3,32$	22,7	35,5	27,61–29,68
T_{lag} , мин.	0,9	0,6–1,5	$0,93 \pm 0,15$	0,7	9	0,73–1,51
V_i , мкм/мин.	46,6	38–56	$56,91 \pm 4,30$	45,9	64,5	55,57–58,25
V_{st} , мкм/мин.	27,9	20–29	$28,65 \pm 3,32$	22,7	35,5	27,61–29,68
CS , мкм	992	800–1 200	$1\,175,67 \pm 109,21$	923	1 408	1 141,63–1 209,70
D , усл. ед.	23 536	15 000–32 000	$23\,373,60 \pm 2\,165,397$	17 690	26 575	23 373,60–23 819,25

В результате анализа показателей отчетливо прослеживается изменение тромбогенного потенциала крови: начальная скорость роста сгустка оказалась выше нормальных значений, что совпадает с моментом начала коагуляции и отражает состояние обоих путей коагуляционного каскада. Верхние границы доверительных интервалов всех остальных показателей (V , T_{lag} , V_{st} , CS), за исключением D , были выше референсных значений, что подтверждает тенденцию к повышению среднего значения указанных параметров. На вероятность повышенного тромбообразования указывает также наличие спонтанных сгустков в плазме у пациентов с АГ и перенесенным инсультом (11,9 %), несмотря на постоянный прием антиагрегантной терапии.

Таким образом, у пациентов с АГ и МФАП отмечается изменение показателей ТД, свидетельствующих о нарушениях в коагуляционном звене гемостаза и повышении тромбогенного потенциала крови.

Обсуждение

Проведенное исследование хорошо соотносится с результатами, полученными разными авторами, согласно которым повышенное АД приводит к дисфункции эндотелия, что сопровождается активацией путей коагуляции и фибринолиза [24–26]. Эти изменения приводят к нарушению микроциркуляторного гемостаза в головном мозге, развитию и прогрессированию церебральной ишемии, а в последующем и возникновению инсульта [27–29]. Локальная и системная гиперкоагуляция, развивающаяся после перенесенного инсульта, а также повреждение структур головного мозга, ответственных за регуляцию гемостаза, приводят к прогрессированию уже имеющихся прокоагулянтных нарушений

и последующему изменению свертывающей и противосвертывающей систем [30, 31], способствуя развитию повторного инсульта у пациентов.

Полученные в нашей работе изменения в коагуляционном звене гемостаза могут служить предикторами инсульта у пациентов с АГ, т. к. в мозге человека присутствуют протеиназа-активируемые рецепторы 4 и 1 (*англ.* Protease-Activated Receptors, PAR4, PAR1), которые при связывании с тромбином могут активировать тромбоциты. Кроме того, тромбин способен отщеплять фрагменты от молекулы фибриногена и тем самым превращать его в фибрин. Это свидетельствует о том, что коагуляционное звено больше, чем тромбоциты, может вызывать разнообразные сдвиги в системе гемостаза, приводя к развитию церебральных осложнений [30].

В нашем исследовании у пациентов с АГ и МФА, как без инсульта, так и перенесших ишемический инсульт, отмечались выраженные изменения системы коагуляционного гемостаза, несмотря на снижение АД до целевых цифр, прием липидснижающих и антиагрегантных препаратов (для пациентов 2 группы). Это говорит о том, что у таких пациентов сохраняется высокий остаточный риск неблагоприятных исходов, который не учитывается при назначении первичной и вторичной профилактики.

По данным некоторых авторов, у значительной части пациентов с перенесенными ишемическими сердечно-сосудистыми событиями наблюдается неполное угнетение функции тромбоцитов при приеме аспирина в низких и средних дозах [32, 33]. По этой причине перспективным и патогенетически обусловленным направлением в профилактике ишемического инсульта может быть комплексное воздействие на разные механизмы тромбообразования. Именно такой инновационный подход — двойного пути ингибирования тромбообразования — изучен в исследовании COMPASS¹ [34] у пациентов, имеющих стабильное атеросклеротическое заболевание (ишемическая болезнь сердца и (или) заболевание периферических артерий). Пациенты были рандомизированы в одну из трех групп: 1) комбинированная терапия — ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день + аспирин 100 мг в день; 2) монотерапия — ривароксабан 5 мг 2 раза в день; 3) монотерапия — аспирин 100 мг в день. Во всех группах отмечалась высокая частота АГ. Результаты исследования COMPASS показали, что схема лечения, включающая комбинацию ривароксабана и аспирина, связана со значительно меньшим количеством сердечно-сосудистых событий, что в основном было достигнуто за счет снижения частоты инсультов (на 50 %).

Заключение

Важным результатом настоящей работы является впервые выявленное изменение коагуляционного звена гемостаза у пациентов 40–70 лет с АГ и МФАП при наличии нормальных стандартных показателей гемостазиограммы и приема антиагреганта ацетилсалициловой кислоты, которое можно рассматривать как дополнительный предиктор сосудистых осложнений артериальной гипертензии.

Использование теста ТД позволяет выявить склонность к гиперкоагуляционным изменениям уже на ранней стадии, когда другие методы верификации нарушений гемостаза еще недостаточно чувствительны, и сформировать группу повышенного риска тромботических осложнений среди больных АГ и МФАП.

¹ COMPASS — Сердечно-сосудистые исходы у пациентов, которым выбрана стратегия антикоагулянтной терапии (*англ.* Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease).

Список источников | References

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–182. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>. Erratum in: Incorrect Values and Excluded Units of Measure. *JAMA*. 2017;317(6):648. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0013>.
2. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, Bhatt DL, Ewen S, Kario K, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *European Heart Journal*. 2023;44(23):2066–2077. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac395>.
3. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of hypertension: A review. *JAMA*. 2022;328(18):1849–1861. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.19590>.
4. Poredos P, Jezovnik MK. Preclinical carotid atherosclerosis as an indicator of polyvascular disease: A narrative review. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(14):1204. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-5570>.
5. Sebastian SA, Co EL, Tidd-Johnson A, Chowdhury S, Jain E, Davidson M, et al. Usefulness of carotid ultrasound screening in primary cardiovascular prevention: A systematic review. *Current Problems in Cardiology*. 2023;49(1 Pt C):102147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102147>.
6. Bockeria LA, Spiridonov AA, Buziashvili YuI, Alekhan BG, Makarenko VN, Pirtskhalaishvili ZK, et al. Cardiac complications in patients with atherosclerotic combined lesions of the brachiocephalic arteries and the abdominal aorta. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2005;6(1):44–53. (In Russ). EDN: <https://elibrary.ru/kvqogh>.
7. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al.; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180–189. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.180>.
8. Cimmino G, Muscoli S, De Rosa S, Cesaro A, Perrone MA, Selvaggio S, et al. Pathogenesis of atherosclerosis working group of the Italian Society of Cardiology. Evolving concepts in the pathophysiology of atherosclerosis: from endothelial dysfunction to thrombus formation through multiple shades of inflammation. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2023;24(Suppl 2):e156–e167. DOI: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001450>.
9. Di Costanzo A, Indolfi C, Sorrentino S, Esposito G, Spaccarotella CAM. The effects of statins, ezetimibe, PCSK9-inhibitors, inclisiran, and icosapent ethyl on platelet function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(14):11739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241411739>.
10. Goli RR, Contractor MM, Nathan A, Tuteja S, Kobayashi T, Giri J. Antiplatelet therapy for secondary prevention of vascular disease complications. *Current Atherosclerosis Reports*. 2017;19(12):56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0698-2>.
11. Gardin C, Ferroni L, Leo S, Tremoli E, Zavan B. Platelet-derived exosomes in atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(20):12546. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232012546>.
12. Berger M, Dressel A, Kleber ME, März W, Hellstern P, Marx N, et al. Platelet reactivity and cardiovascular mortality risk in the LURIC study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(5):1913. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12051913>.
13. Badimon L, Suades R, Arderiu G, Peña E, Chiva-Blanch G, Padró T. Microvesicles in atherosclerosis and angiogenesis: From bench to bedside and reverse. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;4:77. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00077>.
14. Muravlev IA, Dobrovolsky AB, Antonova OA, Khaspekova SG, Mazurov AV. Effects of platelets activated by different agonists on fibrin formation and thrombin generation. *Platelets*. 2023;34(1):2139365. DOI: <https://doi.org/10.1080/09537104.2022.2139365>.
15. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology*. 2005;131(4):417–430. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x>.
16. Visser M, Heitmeier S, Ten Cate H, Spronk HMH. Role of factor XIa and plasma kallikrein in arterial and venous thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(6):883–993. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710013>.
17. Sprynger M, Rigo F, Moonen M, Aboyans V, Edvardsen T, de Alcantara ML, et al.; EACVI Scientific Documents Committee. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: Complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2018;19(11):1195–1221. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej103>.
18. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;23(1):75–80. DOI: <https://doi.org/10.1159/000097034>.

19. Atkov OY, Balakhonova TV, Gorokhova SG, Saidova MA, Smolyaninova NG, Aleksandrova-Tebenkova ES, et al. *Ultrasound examination of the heart and blood vessels*. Moscow: Eksmo; 2015. 456 p. (In Russ.).
20. Hathout GM, Fink JR, El-Saden SM, Grant EG. Sonographic NASCET index: A new doppler parameter for assessment of internal carotid artery stenosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2005;26(1):68–75. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15661704>.
21. Gerhard-Herman M, Gardin JM, Jaff M, Mohler E, Roman M, Naqvi TZ. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing: A report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vascular Medicine*. 2006;11(3):183–200. DOI: <https://doi.org/10.1177/1358863x06070516>.
22. Fadeeva OA, Pantelev MA, Karamzin SS, Balandina AN, Smirnov IV, Ataullakhanov FI. Thromboplastin immobilized on polystyrene surface exhibits kinetic characteristics close to those for the native protein and activates in vitro blood coagulation similarly to thromboplastin on fibroblasts. *Biochemistry (Moscow)*. 2010;75(6):734–743. DOI: <https://doi.org/10.1134/s0006297910060088>.
23. Safiullina SI, Feiskhanova LI. *The state of thrombotic readiness in clinical practice. Part 1*. Kazan: Kazan State Medical University; 2017. 35 p. EDN: <https://elibrary.ru/ysxqgs>.
24. Lee KW, Blann AD, Lip GY. High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery disease: Relationship to thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction. *American Journal of Hypertension*. 2005;18(1):104–115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.09.003>.
25. Yang P, Liu YF, Yang L, Wei Q, Zeng H. Mechanism and clinical significance of the prothrombotic state in patients with essential hypertension. *Clinical Cardiology*. 2010;33(6):E81–E86. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.20719>.
26. Aboukhater D, Morad B, Nasrallah N, Nasser SA, Sahebkar A, Kobeissy F, et al. Inflammation and hypertension: Underlying mechanisms and emerging understandings. *Journal of Cellular Physiology*. 2023;238(6):1148–1159. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.31019>.
27. Voskresenskaia ON, Zakharova NB, Ivanov MV. Mechanisms of development of chronic cerebral ischemia in arterial hypertension. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):68–71. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172168-71>.
28. Gyawali P, Lillicrap TP, Tomari S, Bivard A, Holliday E, Parsons M, et al. Whole blood viscosity is associated with baseline cerebral perfusion in acute ischemic stroke. *Neurological Sciences*. 2022;43(4):2375–2381. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05666-5>.
29. Wadowski PP, Schörghofer C, Rieder T, Ertl S, Pultar J, Serles W, et al. Microvascular rarefaction in patients with cerebrovascular events. *Microvascular Research*. 2022;140:104300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104300>.
30. Gritsay NN, Mishchenko VP, Pinchuk VA. Hemostasis system in disorders of cerebral circulation. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskii zhurnal = International Journal of Neurology*. 2006;5(9):53–57. (In Russ.).
31. Barakzie A, Jansen AJG, Ten Cate H, de Maat MPM. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023;7(4):100160. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100160>.
32. McCabe DJ, Harrison P, Mackie IJ, Sidhu PS, Lawrie AS, Purdy G, et al. Assessment of the antiplatelet effects of low to medium dose aspirin in the early and late phases after ischaemic stroke and TIA. *Platelets*. 2005;16(5):269–280. DOI: <https://doi.org/10.1080/09537100400020567>.
33. Noh KC, Choi HY, Woo HG, Chang JY, Heo SH, Chang DI, et al. High-on-aspirin platelet reactivity differs between recurrent ischemic stroke associated with extracranial and intracranial atherosclerosis. *Journal of Clinical Neurology*. 2022;18(4):421–427. DOI: <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.4.421>.
34. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–1330. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>.

Информация об авторах

Светлана Сергеевна Веденская ✉ — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ssveden@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>

Ольга Георгиевна Смоленская — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: o.smolenskaya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>

Вадим Геннадьевич Грачёв — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: grach_vad@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9397-4063>

Екатерина Сергеевна Клячина — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: katrina.s.sharm@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>

Ксения Владимировна Широбокова — заведующий клинико-диагностической лабораторией, Сити-лаб-Урал, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ksenia.kirillova@citilab.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1817-1250>

Information about the authors

Svetlana S. Vedenskaya ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ssveden@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>

Olga G. Smolenskaya — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: o.smolenskaya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>

Vadim G. Grachev — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: grach_vad@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9397-4063>

Ekaterina S. Klyachina — Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: katrina.s.sharm@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>

Ksenia V. Shirobokova — Head of the Clinical Diagnostics Laboratory, Sitalab-Ural, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ksenia.kirillova@citilab.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1817-1250>

Рукопись получена: 13 ноября 2023. Одобрена после рецензирования: 9 февраля 2024. Принята к публикации: 27 мая 2024.

Received: 13 November 2023. Revised: 9 February 2024. Accepted: 27 May 2024.