

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

С.С. Веденская[✉], ssveden@yandex.ru, О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков, В.Г. Грачев, Е.С. Клячина, А.Д. Ковалева

Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Резюме

Введение. Нарушения гемостаза могут выступать в качестве дополнительных факторов риска у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП). Повышенный уровень липопротеина (а) (Лп(а)) может усугублять прокоагулянтные сдвиги.

Цель. Выявить нарушения в коагуляционном звене гемостаза у пациентов с АГ и МФАП в зависимости от уровня Лп(а).

Материалы и методы. В исследование были включены 219 пациентов с АГ и МФАП, медиана возраста 59 (53; 66) лет, из них 110 пациентов с контролируемой АГ I–II стадии (1-я группа) и 109 пациентов с контролируемой АГ III стадии с ишемическим инсультом в анамнезе. В зависимости от уровня Лп(а) пациенты каждой группы были распределены на 2 подгруппы: с уровнем Лп(а) ≤50 мг/дл и с уровнем Лп(а) выше 50 мг/дл. Пациенты обеих групп получали антигипертензивную, липидснижающую, антиагрегантную терапию и имели сопоставимые значения артериального давления и липидного спектра.

Результаты. У пациентов группы 2 достоверно чаще регистрировались прокоагулянтные сдвиги, несмотря на постоянный прием антиагрегантной терапии. Нарушения показателей гемостаза в зависимости от уровня Лп(а) наблюдались в подгруппах 1b и 2b. По результатам множественных апостериорных сравнений наиболее существенные гиперкоагуляционные изменения наблюдались у пациентов с перенесенным инсультом, а также с уровнем Лп(а) > 50 мг/дл.

Заключение. Таким образом, у части пациентов с АГ и МФАП, несмотря на прием антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии могут иметь место нарушения коагуляционного гемостаза. Повышенный уровень Лп(а) сочетается с более выраженными нарушениями гемостаза, особенно при наличии предшествующего инсульта. Интенсификация антитромботической терапии может быть рассмотрена у таких пациентов для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: многососудистое поражение, артериальное давление, инсульт, липопротеин (а), гиперкоагуляция

Для цитирования: Веденская СС, Смоленская ОГ, Бельтюков ЕК, Грачев ВГ, Клячина ЕС, Ковалева АД. Нарушения коагуляционного гемостаза и повышенный уровень липопротеина (а) у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом. *Медицинский совет*. 2024;18(16):46–52. <https://doi.org/10.21518/ms2024-405>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Coagulation hemostasis disorders and elevated lipoprotein (a) levels in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis

Svetlana S. Vedenskaya[✉], ssveden@yandex.ru, Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov, Vadim G. Grachev, Ekaterina S. Klyachina, Adelina D. Kovaleva

Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

Abstract

Introduction. Hemostatic disorders may act as additional risk factors in patients with arterial hypertension (AH) and multifocal atherosclerotic lesion (MFAL). Elevated lipoprotein (a) (Lp(a)) levels may exacerbate procoagulant shifts.

Aim. To identify disorders in the coagulation link of hemostasis in patients with AH and MFAL, depending on the level of Lp(a).

Materials and methods. The study included 219 patients with hypertension and MFAL, median age 59 (53; 66) years, of which 110 patients with stage I–II controlled hypertension (group 1) and 109 patients with stage III controlled hypertension with a history of ischemic stroke. Depending on the level of Lp(a), patients in each group were divided into 2 subgroups with Lp(a) levels < 50 mg/dl and with Lp(a) levels above 50 mg/dl. Patients of both groups received antihypertensive, lipid-lowering, antiplatelet therapy and had comparable values of blood pressure and lipid spectrum.

Results. In group 2 patients, procoagulant shifts were significantly more often recorded, despite the constant use of antiplatelet therapy. Violations of hemostasis parameters depending on the level of Lp(a) were observed in subgroups 1b and 2b. According to the results of multiple a posteriori comparisons, the most significant hypercoagulation changes were observed in patients with stroke, as well as with Lp(a) levels > 50 mg/dl.

Conclusions. Thus, in some patients with hypertension and MFAL, despite taking antihypertensive, lipid-lowering and antiplatelet therapy, coagulation hemostasis disorders may occur. Elevated Lp(a) levels are combined with more pronounced hemostatic disorders, especially in the presence of a previous stroke. Intensification of antithrombotic therapy may be considered in such patients to prevent cardiovascular complications.

Keywords: polyvascular lesion, blood pressure, stroke, lipoprotein (a), hypercoagulation

For citation: Vedenskaya SS, Smolenskaya OG, Beltyukov EK, Grachev VG, Klyachina ES, Kovaleva AD. Coagulation hemostasis disorders and elevated lipoprotein (a) levels in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(16):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-405>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП) относятся к категории высокого и очень высокого риска. В качестве дополнительных факторов риска у таких пациентов могут выступать нарушения гемостаза. Несмотря на то что роль тромбоцитов в процессе атерогенеза общепризнана, появляется все больше данных о вкладе системы свертывания крови в формирование атеросклероза и развитие МФАП [1]. Атеросклеротическое поражение артерий характеризуется повреждением эндотелия, неспецифическим воспалением, накоплением липидов и образованием бляшек [2]. Атеросклеротические бляшки содержат большое количество тканевого фактора (ТФ) [3]. При эрозии или разрыве бляшки происходит экспрессия ТФ и запускается каскад коагуляции с одновременной активацией тромбоцитов и медиаторов воспаления [4]. У пациентов с АГ и МФАП прокоагулянтные сдвиги наблюдаются как на ранних, так и на поздних стадиях атеросклероза [5]. Процессы коагуляции и атеросклероза у пациентов с АГ и МФАП тесно связаны наличием специфических белков, таких как ТФ и фактор VII, находящихся внутри атеросклеротической бляшки [6]. Состояние гиперкоагуляции еще более отчетливо выражено после перенесенного ишемического инсульта (ИИ). У таких пациентов сохраняется высокая концентрация тромбина [7] и ТФ в головном мозге [8], что сопровождается повышением свертываемости крови. Одним из факторов, который может усугублять прокоагулянтные сдвиги у пациентов с АГ и МФАП, может быть липопротеин (а) (Лп(а)). Литературные данные свидетельствуют, что Лп(а) является более атерогенным, чем холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), т.к. содержит все компоненты ХС-ЛНП и аполипопротеин (а) [9]. Лп(а) проникает через эндотелий и накапливается в субэндотелиальном пространстве, обладая тромбогенным и атерогенным потенциалом. Аполипопротеин (а), входящий в состав Лп(а), имеет структурное сходство с плазминогеном, вытесняет плазминоген из мест его связывания, способствуя формированию протромботического фенотипа [10]. У пациентов с МФАП помимо ингибирования образования плазмина, Лп(а) способствует тромбозу за счет подавления функции ингибитора пути ТФ и повышения экспрессии ингибитора активатора плазминогена [11]. Кроме того, Лп(а) изменяет структуру фибриновой сети, делая ее менее проницаемой и более устойчивой к лизису [12]. Еще одним фактором

риска у пациентов с АГ и МФАП, который может оказывать влияние на гемостаз, является моноцитоз. Провоспалительные моноциты при атеросклеротическом поражении обладают большей способностью проникать в ткани и становиться макрофагами [13]. Лп(а) активирует моноциты, вызывая воспаление и тромбоз [14]. Поскольку маркеры гемостаза играют важную роль в атеросклеротическом процессе у пациентов с АГ и МФАП, а в современной литературе представлено мало данных по нарушениям гемостаза в зависимости от уровня Лп(а), **целью** данного исследования было выявить нарушения коагуляционного звена гемостаза у пациентов с АГ и МФАП в связи с уровнем Лп(а).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 219 пациентов в возрасте 40–70 лет (медиана возраста 59 (53; 66) лет), имеющих АГ I–III стадии, у которых подтверждено наличие атеросклеротического поражения как минимум 2 артериальных бассейнов, из них 110 пациентов с контролируемой АГ I–II стадии (1-я группа) и 109 пациентов с АГ III стадии на основании перенесенного ИИ (2-я группа). Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения в исследование: пациенты с симптомным атеросклеротическим заболеванием (ишемическая болезнь сердца и/или заболевания сосудов нижних конечностей), с наличием сахарного диабета, фибрилляции предсердий, геморрагического инсульта в анамнезе. Также не включали пациентов с другими декомпенсированными заболеваниями сердца, печени и почек, эндокринной системы, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями, психическими заболеваниями, соматическими заболеваниями в острой стадии. Исследование одобрено Этическим комитетом УГМУ (протокол от 19.11.2021 № 10). Диагноз МФАП устанавливался при поражении более одного артериального бассейна по данным сонографии с использованием цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой или постоянно-волновой доплерографии. Диагноз АГ устанавливался согласно Российским рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых Российского научного кардиологического общества» (РКО, 2020) [15]. Все пациенты имели сопоставимые значения АД, липидного спектра и получали антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную

терапию (ацетилсалициловая кислота – 100 мг 1 р/сут). Уровень Лп(а) определяли иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем с702, Roche Diagnostics, Швейцария (аналитическая чувствительность тест-системы: 0,83 мг/дл). Согласно действующим рекомендациям «Нарушения липидного обмена» (РКО, 2023) [16] уровень Лп(а) > 50 мг/дл связан с повышенным сердечно-сосудистым риском. В зависимости от уровня Лп(а) пациенты каждой группы были распределены на 2 подгруппы. В группе 1 у 88 пациентов (80%) уровень Лп(а) составил ≤50 мг/дл (подгруппа 1а), у 22 пациентов (20%) Лп(а) был выше 50 мг/дл (подгруппа 1б). В группе 2 уровень Лп(а) ≤50 мг/дл регистрировался у 84 пациентов (77,1%) (подгруппа 2а), Лп(а) > 50 мг/дл – у 25 человек (22,9%) (подгруппа 2б).

Для выявления нарушений коагуляционного гемостаза применяли локальные (рутинные) и глобальные (интегральные) тесты [17]. С помощью локальных тестов определяли стандартные показатели: протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, Д-димер и антитромбин III. Глобальные тесты гемостаза позволяют проследить рост фибринового сгустка с течением времени, тем самым обеспечивая более глубокое понимание кинетических аспектов коагуляции. В качестве такого теста использовался тест тромбодинамики (ТД) на анализаторе «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО «ГемаКор», Москва, Россия). Основными параметрами теста являются хронометрические (начальная скорость роста сгустка, Vi, мкм/мин, скорость роста сгустка, V, мкм/мин, стационарная скорость роста сгустка, VSt, мкм/мин, время задержки роста сгустка Tlag, мин) и структурные (размер фибринового сгустка, CS, мкм и плотность сгустка, D, усл. ед.). Для определения количества моноцитов проводили общий анализ крови на гематологическом анализаторе SYSMEX XN-1000. Статистический анализ был рассчитан с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1.0 версии. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Парные сравнения двух независимых выборок по количественным характеристикам проводили с помощью критерия Mann – Whitney. Множественные межгрупповые сравнения проводили с помощью критерия Kruskal – Wallis. При обнаружении статистически значимых различий между группами проводили апостериорные сравнения с использованием критерия Mann – Whitney с поправкой Bonferroni. Статистическая значимость рассматривалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки нарушений в системе коагуляционного гемостаза использовали локальные и глобальные тесты. Показатели тестов гемостаза пациентов обеих групп представлены в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Локальные и глобальные тесты гемостаза у пациентов группы 1 и 2

● **Table 1.** Local and global assays of hemostasis in patients of Groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 (n = 110)	Группа 2 (n = 109)	p
Показатели локальных тестов гемостаза			
ПТИ, %	98,7 (89,3; 109,3)	98,7 (90; 108,5)	0,99
МНО, у.е.	0,96 (0,9; 1)	0,99 (0,9; 1)	0,002*
АЧТВ, сек	27,7 (25,1; 30,2)	26,3 (23,4; 28,4)	0,008*
Фибриноген, г/л	3,1 (2,6; 3,5)	3,3 (2,9; 3,8)	0,001*
Д-димер, мкг/мл	0,36 (0,24; 0,46)	0,38 (0,28; 0,48)	0,30
Антитромбин III, %	98,8 (90,5; 106,4)	98,1 (90,8; 106,7)	0,73
Параметры глобальных тестов гемостаза			
V, мкм/мин	27,9 (25,4; 29,3)	29,1 (26,8; 31,6)	0,03*
Tlag, мин	0,9 (0,8; 1)	1 (0,9; 1,1)	0,008*
Vi, мкм/мин	53,6 (50,1; 57)	56,2 (53,8; 59)	<0,01**
VSt, мкм/мин	27,9 (25,4; 29,3)	29,1 (26,8; 31,6)	0,03*
CS, мкм	1140,8 (1059; 1219)	1158,3 (1080; 1245)	0,29
D, усл. ед.	22851 (21070; 24844)	23264,7 (21276; 25176)	0,25

Примечание. Данные представлены в виде Me (25%; 75%). * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, ПТИ – протромбиновый индекс, CS – размер фибринового сгустка, D – плотность сгустка, Tlag – время задержки роста сгустка, V – скорость роста сгустка, Vi – начальная скорость роста сгустка, VSt – стационарная скорость роста сгустка.

Такой показатель локальных тестов гемостаза, как фибриноген ($p = 0,001$) был значимо выше, а АЧТВ ($p = 0,008$) значимо ниже у пациентов группы 2, при этом все параметры находились в пределах референсных значений. МНО было достоверно ниже у пациентов группы 1, также не выходя за пределы нормальных измерений. Что касается глобальных тестов гемостаза, такие показатели, как начальная скорость роста сгустка ($p < 0,01$), скорость роста сгустка ($p = 0,03$) и стационарная скорость роста сгустка ($p = 0,03$) были достоверно выше у пациентов группы 2 и превышали нормальные показатели, несмотря на постоянный прием антиагрегантной терапии. Время задержки роста сгустка ($p = 0,008$) было значимо ниже у пациентов группы 1, хотя и находилось в пределах референсных значений. Абсолютное количество моноцитов ($10^9/\text{л}$) преобладало у пациентов группы 2: 0,62 (0,47; 0,76) против 0,51 (0,4; 0,62), $p < 0,01$.

Среднее значение Лп(а) в группе 1 составило 27,7 мг/дл, в группе 2 – 31,1 мг/дл. На следующем этапе сравнивались показатели гемостаза в связи с уровнем Лп(а) между подгруппами в каждой группе. Результаты тестов представлены в *табл. 2*.

В группе 1 показатели локальных тестов (МНО) были значимо ниже (в рамках референсных значений) ($p = 0,04$) в подгруппе 1b. Такая же закономерность зафиксирована в отношении интегральных показателей

коагуляционного гемостаза: V, Vst и CS были достоверно выше в подгруппе 1b ($p = 0,03$, $p = 0,03$, $p = 0,01$ соответственно). Среди пациентов группы 2 не было разницы между подгруппами ни по одному показателю, характеризующему гемостаз, за исключением антитромбина III, который был значимо ниже, в пределах нормальных значений, у пациентов подгруппы 2a. Однако средние показатели, характеризующие инициацию и распространение свертывания, были смещены в прокоагулянтную область в подгруппе 2a и 2b. Количество моноцитов ($10^9/\text{л}$) не отличалось между подгруппами 1a и 1b: 0,50 (0,39; 0,60) и 0,55 (0,41; 0,68), $p = 0,19$ и подгруппами 2a и 2b: 0,60 (0,43; 0,72) и 0,68 (0,54; 0,85), $p = 0,08$, однако у пациентов, перенесших инсульт, средние показатели превышали референсные значения.

При сравнении всех 4 подгрупп с помощью критерия Kruskal – Wallis различия были зафиксированы по таким показателям гемостаза, как МНО, фибриноген, скорость роста сгустка, задержка роста сгустка, начальная скорость роста сгустка, стационарная скорость роста сгустка и моноциты. По результатам множественных апостериорных сравнений получены следующие результаты между всеми подгруппами (табл. 3).

Установлено, что пациенты подгруппы 2a имели более выраженные нарушения гемостаза в сравнении с подгруппой 1a: уровни МНО и фибриногена, находясь в пределах референсных значений, были достоверно выше у пациентов, перенесших ИИ. Такая же закономерность отмечалась и среди глобальных показателей гемостаза, которые значимо выше были у пациентов

● **Таблица 2.** Показатели локальных и глобальных тестов гемостаза у пациентов в зависимости от уровня Лп(а)

● **Table 2.** Results of local and global assays of hemostasis in patients according to Lp(a) levels

Показатель	Подгруппа 1a (n = 88)	Подгруппа 1b (n = 22)	p	Подгруппа 2a (n = 84)	Подгруппа 2b (n = 25)	p
Показатели локальных тестов гемостаза						
ПТИ, %	97,4 (89,2; 107)	103,9 (95,4; 112,6)	0,11	98,4 (90; 108,5)	99,4 (90,5; 107,5)	0,75
МНО, у.е.	0,97 (0,9; 1)	0,93 (0,9; 1)	0,04*	1 (0,9; 1)	1 (0,9; 1)	0,06
АЧТВ, сек	27,6 (25,1; 30)	28,3 (25,7; 31,9)	0,43	26,5 (23,5; 28,4)	25,6 (22,7; 28,8)	0,31
Фибриноген, г/л	3,1 (2,6; 3,5)	3 (2,6; 3,6)	0,75	3,4 (2,9; 3,9)	3,3 (2,9; 3,7)	0,68
Д-димер, мкг/мл	0,35 (0,24; 0,46)	0,40 (0,28; 0,51)	0,13	0,38 (0,27; 0,48)	0,38 (0,27; 0,49)	0,90
Антиромбин III, %	98,4 (90,3; 104,3)	100,2 (93,3; 109,1)	0,53	96,6 (90; 103,8)	103,2 (96,3; 111,2)	0,04*
Параметры глобальных тестов гемостаза						
V, мкм/мин	27,5 (25,3; 28,8)	29,6 (26; 31,3)	0,03*	29 (26,2; 31,5)	29,5 (27,7; 32,2)	0,56
Tlag, мин	0,9 (0,8; 1)	1 (0,8; 1,1)	0,24	1 (0,9; 1,1)	1 (0,9; 1,1)	0,93
Vi, мкм/мин	53,4 (49,8; 57,3)	54,1 (51,2; 56,6)	0,62	56 (53,6; 59)	56,9 (54,6; 59,7)	0,36
VSt, мкм/мин	27,5 (25,3; 28,8)	29,6 (26; 31,3)	0,03*	29 (26,2; 31,5)	29,5 (27,7; 32,2)	0,56
CS, мкм	1127 (1050; 1190)	1196 (1076; 1282)	0,01*	1151,9 (1057; 1236)	1180,1 (1121; 1281)	0,33
D, усл. ед.	22601,6 (20868; 24606)	23848,5 (21355; 26277)	0,07	23286,5 (21272; 25181)	23191,7 (21554; 25255)	0,86

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%). * $p < 0,05$. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, ПТИ – протромбиновый индекс, CS – размер фибринового сгустка, D – плотность сгустка, Tlag – время задержки роста сгустка, V – скорость роста сгустка, Vi – начальная скорость роста сгустка, VSt – стационарная скорость роста сгустка.

● **Таблица 3.** Различия показателей локальной и глобальной системы гемостаза между подгруппами 1a, 1b, 2a, 2b

● **Table 3.** Differences in the profile of local and global hemostasis between Subgroups 1a, 1b, 2a, 2b

Подгруппа	МНО	Фибриноген	V	Tlag	Vi	Vst	Моноциты
	p	p	p	p	p	p	p
1a–1b	0,23	1,00	0,22	0,83	1,00	0,22	1,00
1a–2a	0,02*	0,04*	0,01*	0,03*	0,01*	0,01*	0,01*
1a–2b	1,00	0,76	0,01*	0,47	0,01*	0,01*	<0,01**
1b–2a	<0,01*	0,28	1,00	1,00	0,50	1,00	1,00
1b–2b	0,31	1,00	1,00	1,00	0,17	1,00	0,20
2a–2b	0,55	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,32

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$. МНО – международное нормализованное отношение, Tlag – время задержки роста сгустка, V – скорость роста сгустка, Vi – начальная скорость роста сгустка, VSt – стационарная скорость роста сгустка.

подгруппы 2а, как и абсолютное количество моноцитов. При попарном сравнении подгрупп 1а и 2б было установлено, что у пациентов с уровнем Лп(а) >50 мг/дл, перенесших ИИ, все параметры интегральных тестов коагуляционного гемостаза были значимо смещены в прокоагулянтную область, за исключением времени задержки роста сгустка. Количество моноцитов также было выше у пациентов подгруппы 2б. Анализ по подгруппам 1б и 2а выявил достоверное снижение МНО, не выходящее за пределы референсных значений у пациентов с повышенным уровнем Лп(а). По остальным подгруппам различий не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с АГ и МФАП могут встречаться нарушения коагуляционного гемостаза. Прокоагулянтные сдвиги у этой категории пациентов могут быть обусловлены повышенным уровнем ТФ, который запускает каскад свертывания крови, способствуя образованию тромбина [18]. При АГ ангиотензин II стимулирует экспрессию ТФ как *in vitro*, так и *in vivo* [19]. Все вышеперечисленные механизмы приводят к гиперкоагуляции и могут способствовать повышенному риску ишемических осложнений у пациентов с АГ и МФАП. Более выраженные изменения коагуляции отмечаются у пациентов с перенесенным ИИ, у которых уровни ТФ в плазме остаются длительно повышенными, что может приводить к прокоагулянтным сдвигам [20]. Можно предположить, что у обследованных пациентов группы 2 гиперкоагуляционному состоянию могут способствовать высокие уровни ТФ и тромбина. Кроме того, тромбин в высоких концентрациях активирует микроглию и вызывает гибель астроцитов и нейронов [21], что усиливает отрицательное влияние на исход патологического процесса. Моноциты являются одним из основных источников ТФ как ключевого элемента внешнего каскада коагуляции [22]. У пациентов с перенесенным инсультом абсолютное количество моноцитов было значимо выше, что также может быть косвенным подтверждением гиперкоагуляции.

В реальной клинической практике нарушения гемостаза могут часто сочетаться с высоким уровнем Лп(а). У пациентов с повышенными значениями Лп(а) баланс между коагуляцией и фибринолизом нарушается в пользу коагуляции [23]. Среди обследованных пациентов группы 1 гиперкоагуляционные сдвиги наблюдались в основном в коагуляционном звене гемостаза у пациентов подгруппы 1б. Липопротеин(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 [24]. Помимо скоростных показателей у пациентов в группе 1б мы отметили увеличение размеров фибринового сгустка. Повышенный уровень Лп(а) может изменять структуру волокон и приводить к уменьшенной проницаемости фибринового сгустка [25], что в свою очередь затрудняет лизис

и увеличивает риск развития ИИ [26]. Таким образом, пациенты с АГ и МФАП имеют значимые нарушения коагуляционного гемостаза, особенно при наличии повышенного уровня Лп(а). В группе 2 не было обнаружено достоверных отличий между подгруппами 2а и 2б по всем показателям гемостаза. Это может быть связано со следующими факторами. Считается, что Лп(а) способствует повышению риска развития острых событий посредством 3 основных механизмов: атерогенная природа его холестерин липопротеида низкой плотности – подобной части, тромбогенные / антифибринолитические и провоспалительные эффекты [27]. По данным исследования Y. Muramatsu [28], повышенный уровень Лп(а) (≥ 25 мг/дл) связан с более высокой распространенностью фиброатеромы с тонкой покрывкой, что свидетельствует об уязвимости бляшек. Вероятно, у пациентов группы 2 приоритетным механизмом инсульта в обеих подгруппах явился атерогенный, а нарушения гемостаза были вторичны и не зависели от уровня Лп(а), хотя и превышали референсные значения. Моноциты в абсолютном количестве преобладали у пациентов группы 1б и 2б. При контакте Лп(а) с моноцитами повышается выработка ТФ и его количество на клеточной мембране [29], что усугубляет прокоагулянтные нарушения.

При попарном сравнении всех 4 подгрупп нарушения как локальных, так и глобальных тестов гемостаза наблюдались у пациентов с перенесенным инсультом, а также с уровнем Лп(а) >50 мг/дл. Гиперкоагуляционные сдвиги можно рассматривать как остаточный риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с АГ и МФАП, особенно при наличии повышенного уровня Лп(а), который по данным ряда авторов является независимым фактором риска ИИ [30]. В связи с отсутствием специфической терапии, направленной на снижение Лп(а) [31], коррекция нарушений гемостаза в контексте ингибирования обоих путей тромбообразования у пациентов с АГ и МФАП может снизить остаточный риск у этой категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с АГ и МФАП, несмотря на прием антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии, могут выявляться нарушения коагуляционного гемостаза, наиболее выраженные у больных с повышенным уровнем Лп(а). Предшествующий инсульт вносит свой дополнительный вклад в нарушения гемостаза. Наличие этих факторов (повышение Лп(а) и ИИ) необходимо учитывать при интенсификации антитромботической терапии у таких пациентов для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.

Ограничением данного исследования является наблюдательный характер, что не позволяет исключить неучтенные факторы, которые могли бы повлиять на уровни Лп(а) и/или систему гемостаза.



Поступила / Received 01.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2024
Принята в печать / Accepted 17.09.2024

Список литературы / References

- Miceli G, Basso MG, Rizzo G, Pintus C, Tuttolomondo A. The Role of the Coagulation System in Peripheral Arterial Disease: Interactions with the Arterial Wall and Its Vascular Microenvironment and Implications for Rational Therapies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14914. <https://doi.org/10.3390/ijms232314914>.
- Ambrosini S, Mohammed SA, Costantino S, Paneni F. Disentangling the epigenetic landscape in cardiovascular patients: a path toward personalized medicine. *Minerva Cardiol Angiol*. 2021;69(3):331–345. <https://doi.org/10.23736/S2724-5683.20.05326-8>.
- Grover SP, Mackman N. Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis. *Atherosclerosis*. 2020;307:80–86. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.003>.
- Saha D, Saha S, Sergeeva EG, Ionova ZI, Gorbach AV. Tissue factor and atherothrombosis. *Curr Pharm Des*. 2015;21(9):1152–1157. <https://doi.org/10.2174/1381612820666141013154946>.
- Ten Cate H, Guzik TJ, Eikelboom J, Spronk HMH. Pleiotropic actions of factor Xa inhibition in cardiovascular prevention: mechanistic insights and implications for anti-thrombotic treatment. *Cardiovasc Res*. 2021;117(9):2030–2044. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa263>.
- Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(8):2839–2843. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.8.2839>.
- De Luca C, Colangelo AM, Alberghina L, Papa M. Neuro-Immune Hemostasis: Homeostasis and Diseases in the Central Nervous System. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:459. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00459>.
- Mackman N, Sawday MS, Keeton MR, Loskutoff DJ. Murine tissue factor gene expression in vivo. Tissue and cell specificity and regulation by lipopolysaccharide. *Am J Pathol*. 1993;143(1):76–84. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/8317556>.
- Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, Pare G, Bahl VK. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2019;71(2):99–112. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.03.004>.
- Romagnuolo R, Marcovina SM, Boffa MB, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by apo(a): role of carboxyl-terminal lysines and identification of inhibitory domains in apo(a). *J Lipid Res*. 2014;55(4):625–634. <https://doi.org/10.1194/jlr.M036566>.
- Pavlatos N, Kalra DK. The Role of Lipoprotein(a) in Peripheral Artery Disease. *Biomedicines*. 2024;12(6):1229. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061229>.
- Boffa MB. Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis. *Atherosclerosis*. 2022;349:72–81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.009>.
- Amengual J, Barrett TJ. Monocytes and macrophages in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(5):401–408. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000634>.
- Rosenstock RS, Tate A, Chen Q, Grushko O, Damodaran D, Mejia P et al. Lipoprotein(a) integrates monocyte-mediated thrombosis and inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*. 2022;146(Suppl. 1):11904. https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.11904.
- Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
- Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
- Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
- Чеботарева НВ, Харионовская ЕА, Бирюкова ЕА, Бернс СА, Вуймо ТА. Сравнение методов тромбодинамики и рутинных тестов гемостаза в оценке гиперкоагуляционного синдрома при хроническом гломерулонефрите. *Терапевтический архив*. 2024;96(6):565–570. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.06.202723>.
- Chebotaeva NV, Kharionovskaya EA, Biryukova EA, Berns SA, Vuimo TA. Comparison of thrombodynamic methods and routine hemostasis tests in the evaluation of hypercoagulable syndrome in chronic glomerulonephritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(6):565–570. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.06.202723>.
- Borisoff JJ, Heeneman S, Kiliñç E, Kassák P, Van Oerle R, Winkers K et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation*. 2010;122(8):821–830. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907121>.
- Celi A, Cianchetti S, Dell’Omo G, Pedrinelli R, Angiotensin II, tissue factor and the thrombotic paradox of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(12):1723–1729. <https://doi.org/10.1586/erc.10.161>.
- Reganon E, Vila V, Martínez-Sales V, Vaya A, Alonso P, Aznar J. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke. *Thromb Res*. 2003;112(4):217–221. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2003.12.008>.
- Ye F, Garton HJL, Hua Y, Keep RF, Xi G. The Role of Thrombin in Brain Injury After Hemorrhagic and Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2021;12(3):496–511. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00855-4>.
- Han Z, Liu Q, Li H, Zhang M, You L, Lin Y et al. The role of monocytes in thrombotic diseases: a review. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1113827. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1113827>.
- Ugovšek S, Rehberger Likozar A, Levstek T, Trebušak Podkrajšek K, Zupan J, Šebestjen M. Haplotype of the Lipoprotein(a) Gene Variants rs10455872 and rs3798220 Is Associated with Parameters of Coagulation, Fibrinolysis, and Inflammation in Patients after Myocardial Infarction and Highly Elevated Lipoprotein(a) Values. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):736. <https://doi.org/10.3390/ijms25020736>.
- Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem*. 2003;278(26):23260–23269. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302780200>.
- Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res*. 2016;57(5):745–757. <https://doi.org/10.1194/jlr.R060582>.
- Risman RA, Belcher HA, Ramanujam RK, Weisel JW, Hudson NE, Tutwiler V. Comprehensive Analysis of the Role of Fibrinogen and Thrombin in Clot Formation and Structure for Plasma and Purified Fibrinogen. *Biomolecules*. 2024;14(2):230. <https://doi.org/10.3390/biom14020230>.
- Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692–711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>.
- Muramatsu Y, Minami Y, Kato A, Katsura A, Sato T, Kakizaki R et al. Lipoprotein (a) level is associated with plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;24:100382. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100382>.
- Ferretti G, Bacchetti T, Johnston TP, Banach M, Pirro M, Sahebkar A. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? *J Cell Physiol*. 2018;233(4):2966–2981. <https://doi.org/10.1002/jcp.26050>.
- Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):496–503. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021>.
- Shiyovich A, Berman AN, Besser SA, Biery DW, Kaur G, Divakaran S et al. Association of Lipoprotein (a) and Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors With Incident Myocardial Infarction: The Mass General Brigham Lp(a) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(10):e034493. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.034493>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.С. Веденская, О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков

Концепция и дизайн исследования – С.С. Веденская, О.Г. Смоленская

Написание текста – С.С. Веденская

Сбор и обработка материала – С.С. Веденская, В.Г. Грачев

Обзор литературы – С.С. Веденская, Е.С. Клячина, А.Д. Ковалева

Анализ материала – С.С. Веденская, О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков

Статистическая обработка – С.С. Веденская, Е.С. Клячина

Редактирование – О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana S. Vedenskaya, Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov

Study concept and design – Svetlana S. Vedenskaya, Olga G. Smolenskaya

Text development – Svetlana S. Vedenskaya

Collection and processing of material – Svetlana S. Vedenskaya, Vadim G. Grachev

Literature review – Svetlana S. Vedenskaya, Ekaterina S. Klyachina, Adelina D. Kovaleva

Material analysis – Svetlana S. Vedenskaya, Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov

Statistical processing – Svetlana S. Vedenskaya, Ekaterina S. Klyachina

Editing – Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov

Approval of the final version of the article – Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov

Информация об авторах:

Веденская Светлана Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург; ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>; ssveden@yandex.ru

Смоленская Ольга Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург; ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru

Бельтюков Евгений Кронидович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург; ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Грачев Вадим Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург; ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9397-4063>; grach_vad@mail.ru

Клячина Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург; ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>; katrina.s.sharm@gmail.com

Ковалева Аделина Дмитриевна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург; ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0007-4068-0388>; adelinababak0301@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana S. Vedenskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>; ssveden@yandex.ru

Olga G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru

Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Vadim G. Grachev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9397-4063>; grach_vad@mail.ru

Ekaterina S. Klyachina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>; katrina.s.sharm@gmail.com

Adelina D. Kovaleva, Student, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-4068-0388>; adelinababak0301@gmail.com