

ПОКАЗАТЕЛИ СвёрТЫВАЕМОСТИ КРОВИ И ИНДЕКСЫ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

*А.В. Аршинов, Н.П. Шилкина, И.В. Масина, И.В. Дряженкова, Н.Ю. Левшин, В.В. Редько
Ярославская государственная медицинская академия*

Резюме

Цель. Оценить показатели свертывания и индексы активности у больных системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. Обследовано 86 больных СКВ (83 жен и 3 муж), 12 из них с АФС.

Средний возраст $35,9 \pm 1,5$ лет (от 18 до 58 лет), средняя длительность заболевания $9,8 \pm 1,4$ лет.

Контроль - 60 здоровых добровольцев, средний возраст $37,1 \pm 4,1$ лет.

Оценка активности СКВ производилась в соответствии с индексами SLAM, SLEDAI и ECLAM.

Результаты. У больных СКВ определялось 5-кратное ($p < 0,01$) увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов и более чем 3х-кратное увеличение концентрации антигена фактора фон Виллебранда (ФВ:Аг). Активация тромбоцитов сочеталась со снижением агрегации тромбоцитов с коллагеном на 27% ($p < 0,01$). Характерным признаком активации коагуляционного гемостаза было значительное увеличение - на 81% ($p < 0,01$) - концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), а также повышение уровня Д-димеров у 53,3% больных. Концентрация фибриногена была повышена на 29%; показатели спонтанного фибринолиза снижены на 20%, активность антитромбина (АТ) III уменьшена на 21% по сравнению с контролем. Выявлена прямая корреляционная связь между индексами активности и РФМК (ECLAM, $r = 0,51$), концентрацией фибриногена (SLAM, $r = 0,34$), уровнем Д-димеров (ECLAM, $r = 0,5$), спонтанной агрегацией тромбоцитов (ECLAM, $r = 0,5$) и обратная корреляция с активностью АТ III (SLEDAI, $r = -0,73$).

Заключение. Изменение гемостазиологических показателей при СКВ может служить предиктором развития тромботических нарушений и показанием к медикаментозной коррекции нарушений свертывающей системы крови. Показана прямая зависимость между напряженностью свертывающей системы крови и индексами активности СКВ.

Ключевые слова: СКВ, индексы активности, антитромбин III, Д-димер, растворимые фибрин-мономерные комплексы

Системная красная волчанка (СКВ) - аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений, характеризующееся продукцией аутоантител, нарушением иммунорегуляции и ослаблением выведения иммунных комплексов (ИК), развитием воспаления и тканевой деструкции, опосредуемой аутоантителами и иммунными комплексами [1,2]. Хотя за последние десятилетия продолжительность жизни больных с СКВ значительно увеличилась, летальность среди пациентов остаётся в три раза выше, чем в популяции в связи с сердечно-сосудистой патологией и инфекционными осложнениями [3,4]. При многоцентровом анализе заболеваемости и летальности, проведённом среди 1000 больных СКВ Европейской рабочей группой (European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus), тромбозы были зарегистрированы практически у каждого десятого пациента. Тромбозы, наряду с инфекционными осложнениями и активностью СКВ, являлись наиболее частой причиной смерти [5].

В результате воспалительного повреждения эндотелий у пациентов СКВ развивается протромботическое, провоспалительное состояние, характеризующееся вазоконстрикцией, активацией и адгезией тромбоцитов и лейкоцитов, экспрессией фактора фон Виллебранда, фактора активации тромбоцитов, Р-селектина, ICAM-1, IL-8, MCP-1, ФНО- α и др., как и активацией процессов формирования тромбина, коагуляции и отложения фибрина на сосудистой стенке, экспрессией тканевого фактора, ингибитора активатора плазминогена-1, фосфатидилсерина и т.д. В тромбоцитарно-лейкоцитарных коагрегатах происходят дополнительные воспалительные взаимодействия тромбоцитарных CD40-лиганд с эндотелием, CD40 моноцитов и В-клеток

[6,7]. Значительная активация процессов апоптоза эндотелиальных клеток у больных СКВ, коррелирующая с увеличением уровня тканевого фактора, ведёт к ускоренному развитию процессов атеротромбоза [8]. Молекулярные связи между воспалением и коагуляцией не подлежат сомнению. Воспаление приводит к активации гемостаза путём внутрисосудистой экспрессии тканевого фактора, взаимодействия адгезивных молекул к поверхности интраваскулярных клеток, снижению активности фибринолитической системы и антикоагулянтной активности протеина С. Тромбин, в свою очередь, способствует дальнейшему развитию воспалительного процесса [9]. В то же время воспалительные медиаторы, такие как эндотоксин и ФНО- α , могут вызывать экспрессию тканевого фактора из моноцитов и, возможно, из эндотелия, запуская таким образом коагуляционный каскад [10,11].

Интерес, проявляемый к изучению роли процессов воспаления в активации прокоагуляционных механизмов при СКВ, нашёл свое отражение в ряде работ. Так, в частности, при оценке взаимозависимости ряда коагуляционных показателей с активностью болезни отмечена корреляция между уровнем маркеров гемостаза и индексами активности SLEDAI и SLAM. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать использование маркеров гемостаза для оценки активности процесса при СКВ [12, 13]. У больных с активной СКВ также отмечена корреляция коагуляционных маркеров с плазменным уровнем а-ДНК. Показано, что протромботическое состояние и компенсаторный фибринолитический процесс вторичны по отношению к субклиническому внутрисосудистому свертыванию, сопровождающемуся нарушением эндотелиальных функций [14]. Особенно выраженные прокоагулянтные изменения отмечаются у больных СКВ с вторичным АФС [15, 16]. В то же время в некоторых исследованиях не удалось выявить взаимосвязи между нарушениями гемостаза и активностью СКВ [17, 18].

Таким образом, представляется обоснованным проведение дальнейших исследований с целью уточнения связи между процессами воспаления и свёртывания крови у пациентов с СКВ.

Материал и методы

В исследование были включены 86 больных СКВ (83 жен и 3 муж) в возрасте от 18 до 58 лет (средний возраст 35,9±1,5 г) с длительностью болезни 9,8±1,4 лет. У 12 больных диагностирован антифосфолипидный синдром (АФС). Контрольную группу составили 60 здоровых доноров в возрасте от 22 до 51 года (средний возраст 37,1±4,1 г). Диагноз СКВ выставлялся согласно критериям АКР [19], АФС - согласно Сапоровским критериям [20]. Активность СКВ оценивалась согласно индексам ECLAM [21], SLEDAI [22] и SLAM [23]. Активность при поступлении больных в стационар согласно индексу ECLAM составляла 4,9 ± 0,2 балла, SLEDAI - 16,0 ± 0,7 балла, SLAM - 10,9 ± 0,3 балла.

Комплексное обследование гемостазиологических и иммунологических показателей проводилось до назначения (изменения) терапии. Использовались следующие коагулометрические исследования: подсчёт количества тромбоцитов, определение активированного частичного (парциального) тромбoplastинного времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени (активность протромбина по Квику), определение концентрации фибриногена по Р.А. Рутберг, количественное определение растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) ортофенантролиновым тестом, определение активности протеина С. Все исследования производилось согласно инструкции производителя реактивов "Технология-Стандарт" (Барнаул) [24]. Определение Д-димера осуществлялось методом латекс-теста (D-dimer-Test (Roche). Исследование агрегации тромбоцитов по G.V.R. Vogt выполнялось на лазерном анализаторе агрегации "Биола 230 LA" (Россия). Определялись показатели спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов с индукторами ристоцетин, АДФ, коллаген "Sigma" (США) [25]. Иммунологические исследования включали: определение антител к кардиолипину - аКЛ изотипов IgG и IgM твердофазным ИФМ, антител к нативной ДНК методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих наборов производства "Sigma Chemical" (США), согласно инструкции производителя. Концентрация антитромбина III исследовалась с помощью твердофазного ИФМ с использованием коммерческих реактивов фирмы "ДАКО" (Дания) и международных стандартов "Sigma" (США), концентрация антигена фактора Виллебранда (ФВ:Аг) в сыворотке крови - с помощью твердофазного иммуоферментного метода с использованием коммерческих реактивов фирмы "ДАКО" (Дания) и международных стандартов (NIBSC, Англия). Концентрации серотонина, адреналина и 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) измерялись спектрофлуориметрическим методом.

Для статистической обработки данных применялась программа "Statistica 5 for Windows" с использованием методов вариационно-статистического анализа, включающего критерий χ^2 , точный метод Фишера, t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Среди клинических проявлений у больных СКВ по частоте преобладали артралгии (73,3%), фотосенсибилизация (65,1%), сосудистая бабочка (59,3%). Поражения ЦНС выявлены у половины больных (55,5%), головная боль/мигрень - у 46,5%; поражение почек - у 43% больных. Сегчатое ливедо наблюдалось у 21%. Среди клинических проявлений нарушений гемостаза преобладали флебиты - у 22,1% пациентов. ОНМК в анамнезе зафиксированы у 9% больных, у 5 пациентов (5,8%) флеботромбоз был диагностирован в момент обследования. Трофические язвы голени отмечены у 8,1% пациентов.

Гемостазиологические и биохимические показатели представлены в таблице, из которой следует, что средние значения тромбоцитов в группе больных СКВ и в контроле были сходными. Однако у 19% больных СКВ была зафиксирована тромбоцитопения. Среди пациентов с вторичным АФС тромбоцитопения была отмечена в 50% случаев.

В группе больных СКВ определялось 4х-кратное ($p < 0,01$)

увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов, более чем 3х-кратное увеличение концентрации ФВ:Аг и значительное повышение концентрации плазменного серотонина. Таким образом, активация тромбоцитов у больных СКВ происходила на фоне повреждения и активации эндотелиальных клеток. Данный факт находил подтверждение в наличии достоверных корреляционных связей между уровнем ФВ:Аг, показателем спонтанной агрегации тромбоцитов ($r=0,41$; $p < 0,01$) и таким клиническим проявлением тромбозов мелких сосудов кожи, как ливедо ($r=0,38$; $p < 0,01$).

Активация тромбоцитов у больных СКВ сочеталась со снижением их агрегации с коллагеном (на 27%; $p < 0,01$), коррелировавшим с уменьшением уровня тромбоцитарного серотонина ($r=0,25$; $p < 0,01$) и увеличением количества серотонина и адреналина в плазме ($r=-0,24$; $p < 0,01$). Выявленное снижение пула хранения тромбоцитов у больных СКВ отмечалось не столь часто, однако способствовало, по-видимому, развитию геморрагических проявлений (петехии), что и подтверждалось при проведении корреляционного анализа ($p < 0,01$). В то же время повышение спонтанной агрегации тромбоцитов и агрегации с АДФ коррелировало с такими тромботическими проявлениями, как развитие трофических язв голени ($r=0,36$; $p < 0,01$). Возможной причиной нарушения агрегации тромбоцитов с коллагеном могло быть также наличие антител, направленных против гликопротеиновых рецепторов (GP IIb/IIIa, GPIa/IIa и GPIb/IX), что подтверждалось достоверными корреляциями между показателями агрегации тромбоцитов с коллагеном и уровнем антител к кардиолипину IgG ($r=-0,33$; $p < 0,01$) и IgM (IgG ($r=-0,39$; $p < 0,01$)).

На фоне активации тромбоцитарно - сосудистого гемостаза у пациентов с СКВ отмечалась также выраженная активация плазменного гемостаза. Средние показатели коагуляционных тестов отражали явления гиперкоагуляции, хотя в пределах обследованной группы имелись значительные колебания, вплоть до случаев гипокоагуляции. Так, в частности, в тесте АЧТВ у 46,2% пациентов было зарегистрировано укорочение времени свёртывания, а у 14% - его удлинение. Концентрация фибриногена в сыворотках крови больных СКВ была достоверно повышена по сравнению с контрольной группой (на 29%), хотя и оставалась в пределах нормы. Следует отметить, что у 30% больных с АФС было зафиксировано снижение уровня фибриногена.

Характерным признаком активации коагуляционного гемостаза явилось значительное увеличение концентрации РФМК - на 81% ($p < 0,01$), а также повышение уровня Д-димеров у 53,3% больных. Роль активации плазменного гемостаза в развитии тромботических осложнений у больных СКВ подтверждалась корреляциями повышенных уровней РФМК с такими симптомами, как ливедо ($r=0,46$; $p < 0,01$), трофические язвы ($r=0,25$; $p < 0,01$), головная боль ($r=0,38$; $p < 0,01$), тромбоз флебит (0,22; $p < 0,01$). Увеличение концентрации фибриногена коррелировало с развитием ОНМК ($r=0,37$; $p < 0,01$) и трофических язв ($r=0,36$; $p < 0,01$), тромбозом флебитом ($r=0,22$; $p < 0,01$). Повышение уровня Д-димеров сочеталось с наличием ливедо ($r=0,38$; $p < 0,01$).

Важным фактом являлась корреляция концентрации РФМК с повышенным уровнем аКЛ IgG ($r=0,49$; $p < 0,01$), что подтвердило тезис о преобладании тромботического поражения сосудов при СКВ, связанного с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ) [26,27]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что протромботическое состояние, по-видимому, является вторичными по отношению к субклинической внутрисосудистой коагуляции, развивающейся у больных СКВ на фоне повышенного уровня ФВ:Аг, свидетельствующего о повреждении эндотелия.

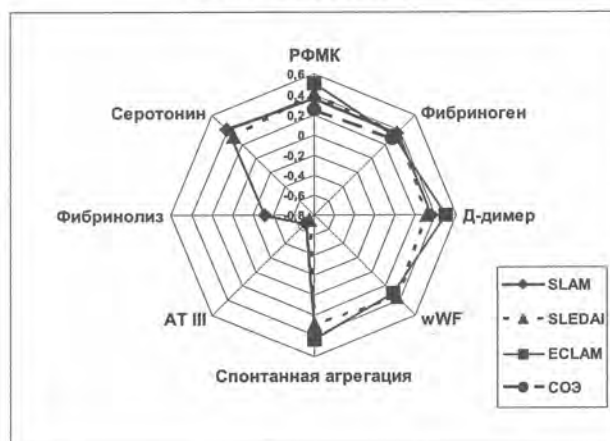
Процессы активации гемостаза у больных СКВ происходили на фоне снижения уровня АТ III ($p < 0,05$) и протеина С ($p < 0,05$) и сопровождалась снижением (почти в 2 раза) показателей спонтанного фибринолиза ($p < 0,01$). Уменьшение концентрации АТIII сопровождалось увеличением частоты развития ливедо ($r=-0,44$; $p < 0,01$), развитием тромбозом флебитом ($r=-0,33$; $p < 0,01$), а также повышением уровня аДНК ($r=-0,54$; $p < 0,01$) и показателя спонтанной агрегации тромбоцитов ($r=-0,51$; $p < 0,01$).

Роль гемостазиологических нарушений в патогенезе СКВ, взаимосвязь между иммунными факторами, показателями напряжения коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза были подтверждены при проведении корреляционного анализа показателей гемостаза с индексами активности СКВ - SLAM, SLEDAI и ECLAM, а также величиной СОЭ (рис.).

Наиболее выраженные корреляционные связи были установлены между значениями индексов активности и показателями РФМК, фибриногена, Д-димера, уровнем ФВ:Аг, спонтанной агрегации тромбоцитов, уровнем АТ III, активностью спонтанного фибринолиза, концентрацией серотонина в плазме, клиническими проявлениями тромбозов. Так, уровень РФМК коррелировал с SLAM ($r=0,36$; $p<0,01$), SLEDAI ($r=0,41$; $p<0,01$), ECLAM ($r=0,51$; $p<0,01$), а также величиной СОЭ ($r=0,25$; $p<0,01$). Концентрация фибриногена коррелировала с SLAM ($r=0,34$; $p<0,01$), SLEDAI ($r=0,34$; $p<0,01$), ECLAM ($r=0,31$; $p<0,01$), СОЭ ($r=0,28$; $p<0,01$); повышение уровня Д-димеров - с SLAM ($r=0,35$; $p<0,01$), SLEDAI ($r=0,31$; $p<0,01$), ECLAM ($r=0,5$; $p<0,01$); концентрация ФВ:Аг - с SLEDAI ($r=0,34$; $p<0,01$), ECLAM ($r=0,3$; $p<0,01$). Показатель спонтанной агрегации тромбоцитов коррелировал с SLAM ($r=0,35$; $p<0,01$), SLEDAI ($r=0,28$; $p<0,01$), ECLAM ($r=0,43$; $p<0,01$); концентрация АТ III - с SLAM ($r=0,68$; $p<0,01$), SLEDAI ($r=0,73$; $p<0,01$), показатель спонтанного фибринолиза - с SLAM ($r=-0,32$; $p<0,01$).

Таким образом, для пациентов с СКВ достаточно типичным оказывалось нарушение свёртывающей системы, свойственное 3 степени синдрома постоянного внутрисосудистого свёртывания (ПВС) [28]. Важным фактом было появление феномена гипофибриногенемии и тромбоцитопении, характерных для раз-

Рисунок
ДОСТОВЕРНЫЕ КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И АКТИВНОСТЬЮ СКВ



вёрнутого ДВС-синдрома, исключительно в группе больных с вторичным АФС-синдромом.

Можно констатировать, что активация свёртывающей системы у больных СКВ характеризуется преимущественным напряжением тромбоцитарно - сосудистого и в меньшей степени - коагуляционного гемостаза в результате активации тромбоцитов и приобретения эндотелиальными клетками прокоагулянтных

Таблица

СРЕДНИЕ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ СКВ (M m)

1	2	3	4
№	Показатель	Больные СКВ n=86	Контроль n=60
1	Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ л	251,8 \pm 6,9	254,9 \pm 7,56
2	Активность протромбина по Квику, %	99,2 \pm 1,48**	93,7 \pm 0,93
3	АЧТВ, сек	47,4 \pm 1,1**	51,6 \pm 0,68
4	Тромбиновое время, сек	30,3 \pm 0,81	31 \pm 0,6
5	РФМК, $\times 10^{-2}$ г/л	5,9 \pm 0,43**	3,25 \pm 0,04
6	Концентрация фибриногена, г/л	3,17 \pm 0,21**	2,46 \pm 0,05
7	Спонтанный фибринолиз %	7,65 \pm 0,83**	13,2 \pm 0,45
8	Антитромбин III, Ме/мл	112,3 \pm 9,4	88,5 \pm 9,4*
9	Протеин С	1,138 \pm 0,08	1,22 \pm 0,4
10	Д-димер, 500 нг мл	53,3**	0
11	ФВ:Аг, Ме/мл	3,7 \pm 0,35**	1,08 \pm 0,04
12	Агрегация тромбоцитов спонтанная, %	8,68 \pm 1,01**	1,78 \pm 0,15
13	Агрегация тромбоцитов с ристоцетином, %	96,3 \pm 3,5	90,3 \pm 2,55
14	Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	86,1 \pm 4,13	79,5 \pm 1,83
15	Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	50,3 \pm 3,5**	68,5 \pm 2,9
16	Серотонин R, мкг/мл	0,087 \pm 0,004*	0,074 \pm 0,002
17	Серотонин P, мкг мл	0,102 \pm 0,005**	0,075 \pm 0,003
18	Адреналин R, мкг мл	0,154 \pm 0,014**	0,105 \pm 0,005
19	Адреналин P, мкг мл	0,140 \pm 0,013**	0,095 \pm 0,004
20	II-ОКС, мкг мл	0,737 \pm 0,047**	1,023 \pm 0,06

* - результат достоверен между 3 и 4 ($p<0,05$)

** - результат достоверен между 3 и 4 ($p<0,01$)

свойств под влиянием иммунной агрессии. Данные нарушения происходят на фоне угнетения процессов фибринолиза, снижения активности антикоагулянтной системы и коррелируют с клиническими проявлениями нарушений гемостаза.

Значительное повышение концентрации РФМК, показателя спонтанной агрегации тромбоцитов, ФВ:Аг в периоды обострения СКВ, их корреляция с величинами индексов активности и клиническими проявлениями нарушений гемостаза подтвердили целесообразность использования этих показателей для оцен-

ки активности болезни у пациентов с СКВ. Проведённое исследование позволяет рекомендовать определение у больных СКВ таких гемостазиологических показателей, как концентрация Д-димеров, РФМК, фибриноген, уровни спонтанной агрегации тромбоцитов, ФВ:Аг и АТ III, изменение которых в динамике болезни может служить предиктором развития тромботических нарушений и показанием к проведению медикаментозной коррекции нарушений свёртывающей системы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Роль нарушений иммунитета и воспаления при ревматических заболеваниях. В кн.: В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука, ред. Ревматические болезни. М., Медицина, 1997, 29-52
2. Dixit K., Ali R. Role of nitric oxide modified DNA in the etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2004, 13(2), 95-100
3. Насонова В.А., Фоломеева О.М. Медико-социальное значение XIII класса болезней для населения России. *Науч.-практ. ревматол.*, 2001, 1,7-11
4. Manger K., Manger B., Repp R. et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61(12), 1065-1070
5. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82(5), 299-308
6. Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S. Endothelial function and hemostasis. *Z. Kardiol.*, 2000, 89(3), 160-167
7. Ekdahl K.N., Ronnblom L., Sturfelt G., Nilsson B. Increased phosphate content in complement component C3, fibrinogen, vitronectin, and other plasma proteins in systemic lupus erythematosus: covariation with platelet activation and possible association with thrombosis. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40(12), 2178-2186
8. Rajagopalan S., Somers E.C., Brook R.D. et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood*, 2004, 103(10), 3677-3683
9. Esmon C.T., Fukudome K., Mather T. et al. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematolog.*, 1999, 84(3), 254-259
10. Ekdahl K.N., Bengtsson A.A., Andersson J. et al. Thrombotic disease in systemic lupus erythematosus is associated with a maintained systemic platelet activation. *Br. J. Haematol.*, 2004, 125(1), 74-78
11. Esmon C.T. Does inflammation contribute to thrombotic events? *Haemostas.*, 2000, 30 (suppl. 2), 34-40
12. Inoh M., Tokuda M., Kiuchi H. et al. Evaluating systemic lupus erythematosus disease activity using molecular markers of hemostasis. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39(2), 287-291
13. Segal J., Kickler T., Petri M. Tissue factor activity in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *J. Rheumatol.*, 2000, 27(12), 2827-2832
14. Kiraz S., Ertenli I., Benekli M. et al. Clinical significance of hemostatic markers and thrombomodulin in systemic lupus erythematosus: evidence for a prothrombotic state. *Lupus*, 1999, 8(9), 737-741
15. Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A., Hughes G.R. The role of the tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost.*, 1998, 79(2), 276-281
16. Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis. Mon.*, 2003, 49(12), 696-741
17. Ames P.R., Alves J., Pap A.F., et al. Fibrinogen in systemic lupus erythematosus: more than an acute phase reactant? *J. Rheumatol.*, 2000, 27(5), 1190-1195
18. Doria A., Ghirardello A., Boscaro M. et al. Fibrinolysis and coagulation abnormalities in systemic lupus erythematosus. Relationship with Raynaud's phenomenon, disease activity, inflammatory indices, anticardiolipin antibodies and corticosteroid therapy. *Rheumatol. Int.*, 1995, 14(5), 207-211
19. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1982, 25, 1271-1277
20. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1309-1311
21. Vitali C., Bencivelli W., Isenberg D.A. et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the consensus study group of the European workshop for rheumatology research. II Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *Clin. Exp. Rheum.*, 1992, 10, 541-547
22. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. The development and validation of the SLE disease activity index (SLE DAI). *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 630-640.
23. Liang M.H., Socher S.A., Larson M.G., Schur P.H. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1989, 32(9), 1107-1118
24. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы нарушений диагностики гемостаза. М., "Ньюдиамед АО", 1999, 220
25. Ройтман Е.В., Смоляницкий А.Я. Методы исследования системы гемостаза. В кн.: Под ред. Меньшикова В.В. Клиническая лабораторная техника. Том III. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. М., "Лабпресс", 2000, 156-313
26. Drenkard C., Villa A.R., Reyes E. et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1997, 6, 235-242
27. Wallberg-Jonsson S., Cvetkovic J.T., Sundqvist K.G. et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29(5), 875-882
28. Бокарев И.Н. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней: Кровоточивость, или геморрагический синдром. Дифференциальная диагностика и лечение. М., 2002, 76

Поступила 23.09.04

Abstract

A.A. Arshinov, N.P. Shilkina, I.V. Masina, I.V. Dryazenkova, N.Y. Levshin, V.V. Redko
Blood coagulation parameters and activity indices in patients with systemic lupus erythematosus.

Objective. To assess coagulation parameters and activity indices in pts with systemic lupus erythematosus (SLE).
Material and methods . 86 pts with SLE (83 female and 3 male) were examined. 12 of them had antiphospholipid syndrome. Mean age was $35,9 \pm 1,5$ years (from 18 to 58 years), mean disease duration was $9,8 \pm 1,4$ years. Control group consisted of 60 healthy volunteers with mean age $37,1 \pm 4,1$ years. SLE activity assessment was performed with SLAM, SLEDAI and ECLAM indices.

Results. SLE pts showed 5-fold ($p < 0,01$) increase of spontaneous platelets aggregation and more than 3-fold increase of factor von Willebrand antigen (FWA) concentration. Platelet activation in pts was accompanied by decrease of platelet aggregation with collagen (on 27%), $p < 0,01$. Characteristic sign of coagulation hemostasis activation was significant increase of soluble fibrin-monomer complexes (SFMC) concentration on 81% ($p < 0,01$) so as increase D-dimers level in 53,3% of pts. Fibrinogen concentration was increased on 29%, spontaneous fibrinolysis parameters were decreased on 20%, antithrombin (AT) III - on 21% in comparison with control. Direct correlation between activity indices and SFMC (ECLAM, $r = 0,5$), fibrinogen concentration (SLAM, $r = 0,34$), D-dimers level (ECLAM, $r = 0,5$), spontaneous platelet aggregation (ECLAM, $r = 0,5$) so as inverse correlation with AT III activity (SLEDAI, $r = 0,73$) was revealed.

Conclusion. Changes of hemostasis parameters in SLE may serve as predictors of thrombotic disorders development and indication to drug correction of blood coagulation disorders. Direct correlation between blood coagulation system activity and indices of SLE activity.

Key words: *SLE, activity indices, antithrombin III, D-dimer, soluble fibrin-monomer complexes*