

Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом

Пешкова А.Д.¹, Евдокимова Т.А.¹, Сибгатуллин Т.Б.¹, Атауллаханов Ф.И.², Литвинов Р.И.^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия; ²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», Москва, Россия; ³департамент клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета, Филадельфия, США
¹420012, Казань, ул. Карла Маркса, 76; ²119991, Москва, ул. Косыгина, 4а; ³США, Пенсильвания, Филадельфия

¹Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia; ²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ³Department of Cell and Developmental Biology, Faculty of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA
¹76, Karl Marx St., Kazan 420012; ²4a, Kosygin St., Moscow 119991; ³Philadelphia, Pennsylvania, USA

Контакты:
Алина Дмитриевна Пешкова;
alinapeshkova26@gmail.com

Contact:
Alina Peshkova;
alinapeshkova26@gmail.com

Поступила 18.12.2019

Аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный артрит (РА), являются факторами риска тромботических осложнений. Понимание патогенетической роли изменений гемостаза при РА может помочь в разработке мер профилактики, прогноза, ранней диагностики и лечения иммунных тромбозов.

Цель исследования — изучить состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с РА в сопоставлении с другими лабораторными показателями и клиническими проявлениями болезни.

Материал и методы. Гемостаз исследовали с помощью двух сравнительно новых лабораторных тестов — тромбодинамики и кинетики контракции сгустков крови (КСК). Обследовали 60 пациентов с РА в сравнении с 50 условно здоровыми лицами контрольной группы.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что параметры тромбодинамики и КСК у пациентов с РА достоверно отличаются от нормы. По данным тромбодинамики отмечалось увеличение скорости роста, размера и плотности сгустка плазмы крови, что указывает на хроническую гиперкоагуляцию. Скорость и полнота КСК у пациентов с РА по сравнению со здоровыми лицами были существенно снижены вследствие дисфункции тромбоцитов. Изменения параметров тромбодинамики и КСК коррелировали с лабораторными признаками системного воспаления и зависели от рентгенологической стадии заболевания.

Заключение. Результаты настоящей работы подтверждают наличие нарушений гемостаза при РА и указывают на информативность тестов тромбодинамики и КСК как показателей предтромботического состояния, в том числе при аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тромбодинамика; контракция сгустков крови; свертывание крови.
Для ссылки: Пешкова АД, Евдокимова ТА, Сибгатуллин ТБ и др. Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):294–303.

CHANGES IN THE PARAMETERS OF THROMBODYNAMICS AND BLOOD CLOT CONTRACTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Peshkova A.D.¹, Evdokimova T.A.¹, Sibgatullin T.B.¹, Ataulakhov F.I.², Litvinov R.I.^{1,3}

Autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis (RA), are risk factors for thrombotic events. Understanding the pathogenetic role of hemostatic changes in RA can assist in developing measures for prevention, prognosis, early diagnosis, and treatment of immune thromboses.

Objective: to investigate the state of platelet and plasma hemostasis in patients with RA, as compared to other laboratory parameters and clinical manifestations of the disease.

Subjects and methods. Hemostasis was investigated using two relatively new laboratory tests: thrombodynamics and kinetics of blood clot contraction (BCC). Examinations were made in 60 patients with RA and in 50 apparently healthy individuals of the control group.

Results and discussion. In patients with RA, the parameters of thrombodynamics and BCC were found to be significantly different from the normal values. According to thrombodynamics, there was an increase in plasma clot growth rate, size, and density, which indicates chronic hypercoagulation. The rate and completeness of BCC were substantially reduced due to platelet dysfunction in patients with RA compared to healthy individuals. The changes in the parameters of thrombodynamics and BCC correlated with the laboratory signs of systemic inflammation and depended on the radiographic stage of the disease.

Conclusion. The results of this investigation confirm that hemostatic disorders are present in RA and indicate the informative value of thrombodynamics and BCC tests as indicators of a pre-thrombotic state, including autoimmune pathology.

Keywords: rheumatoid arthritis; thrombodynamics; blood clot contraction; blood coagulation.

For reference: Peshkova AD, Evdokimova TA, Sibgatullin TB, et al. Changes in the parameters of thrombodynamics and blood clot contraction in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):294–303 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-294-303

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением и болью в суставах, их отеком, деформацией, ограничением подвижности и инвалидизацией [1]. Распространенность РА в общей популяции составляет в России 0,61% [2], тогда как в других странах значение этого показателя варьирует от 0,25 до 2,5% [3]. Помимо поражения суста-

вов, РА является фактором риска тяжелых внесуставных заболеваний, в том числе сопровождающихся тромботическими осложнениями, такими как инфаркт миокарда, ишемические инсульты, венозные тромбозы и тромбозы [4–9].

Хроническое воспаление при РА сочетается с протромботическими изменениями состава крови и эндотелиальной дисфунк-

цией, которые могут привести к развитию атеротромбоза [10]. Возникновению тромбозов при РА способствует также высокая частота поражений периферических артерий и вен, которая составляет 19,6 и 7,2% соответственно [11]. Воспаление суставных тканей сопровождается секрецией в кровь цитокинов, которые индуцируют протромботическое состояние путем активации эндотелия, сопровождающейся экспрессией тканевого фактора, а также ингибирования фибринолитической системы и протеина С [5, 12]. Важным протромботическим фактором при РА являются активированные тромбоциты [13] и тромбоцитарные микровезикулы [14]. Тромбоцитоз и увеличение среднего объема тромбоцитов у пациентов с РА указывают на стимуляцию тромбоцитопоэза, вероятно, под действием медиаторов хронического воспаления [13]. В крови пациентов с РА были обнаружены повышенные уровни фибриногена, тканевого активатора плазминогена (t-РА), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и D-димера, что в совокупности указывает на гиперкоагуляцию и протромботическое состояние [15, 16].

Все сказанное позволяет утверждать, что РА представляет собой фактор риска тромботических осложнений, что обуславливает сравнительно высокие показатели преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ранним серопозитивным артритом [11].

Несмотря на важность прогноза и ранней диагностики угрожающего или текущего тромбоза, осложняющего разные виды патологии, традиционные клинико-лабораторные методы изучения системы гемостаза не всегда позволяют адекватно оценить тромботический потенциал и, как правило, малочувствительны к внутрисосудистой активации системы гемостаза, в том числе при ревматических заболеваниях. В связи с этим представляет интерес сравнительно новый интегральный метод оценки гемостаза — тест тромбоэластики, который чувствителен как к гипо-, так и к гиперкоагуляции и способен обнаружить ранние изменения в системе гемостаза, лежащие в основе протромботических состояний [17, 18]. Принцип теста состоит в локальной активации свертывания плазмы крови поверхностью с тканевым фактором, имитирующим поврежденную стенку сосуда, и в последующем наблюдении за направленным ростом фибринового сгустка.

Известно, что после свертывания крови *in vitro* наблюдается спонтанное сжатие сгустка крови — процесс, называемый контракцией или ретракцией. Поскольку движущей силой контракции сгустка крови (КСК) являются активированные тромбоциты, этот процесс можно использовать как тест для характеристики их количества и функционального состояния. Кроме тромбоцитов, процесс КСК обусловлен патологическими изменениями клеточного и молекулярного состава крови [19], следовательно, изучение КСК позволит дать интегральную характеристику гемокоагуляционного потенциала при патологии.

Клинические исследования показали, что в крови пациентов с (пред)тромботическими состояниями, такими как ишемический инсульт, венозные тромбозы, осложнения беременности, системная красная волчанка, привычное невынашивание беременности, КСК существенно угнетена вследствие дисфункции тромбоцитов, обусловленной их

хронической активацией и энергетическим истощением [20, 21]. Есть основания предполагать, что сходные процессы могут развиваться и при РА, а изучение КСК может дать дополнительную информацию о патогенезе тромботических осложнений, их прогностическом и диагностическом значении при РА.

Целью настоящей работы было изучение состояния тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с РА с помощью двух лабораторных тестов — тромбоэластики и кинетики КСК. Оценка информативности этих тестов проводилась в сопоставлении с другими лабораторными показателями и клиническими данными, которые характеризуют выраженность системного воспаления и тяжесть заболевания.

Материал и методы

Характеристика клинического материала. Основную группу составили 60 пациентов с РА, в том числе 14 мужчин (23%) и 46 женщин (77%), в возрасте от 22 до 78 лет (средний возраст — $57,0 \pm 1,0$ года), поступивших в отделение ревматологии Университетской клиники Казанского федерального университета в 2017–2018 гг. Использовались следующие критерии включения:

- наличие верифицированного диагноза РА, соответствующего критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, 2010) [22];
- возраст 18 лет и старше;
- наличие письменного согласия на участие в исследовании.

Пациенты *исключались* из исследования по следующим причинам:

- беременные и кормящие женщины;
- злокачественное новообразование;
- активное заболевание печени;
- бактериальный эндокардит;
- неконтролируемая гипертензия ($>180/100$ мм рт. ст.);
- тромбоцитопения $<100,0 \cdot 10^9/\text{л}$;
- анемия (гемоглобин <90 г/л);
- клиренс креатинина <25 мл/мин;
- кровоточивость;
- подозрение на антифосфолипидный синдром;
- если в течение 2 нед до момента обследования пациенты принимали антикоагулянты.

Пациенты с РА получали терапию согласно рекомендациям ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, EULAR и ACR. Метотрексат или сульфасалазин на момент исследования получали 23 пациента (38%), у 9 (15%) пациентов, резистентных к синтетическим базисным противовоспалительным препаратам, проводилось лечение генно-инженерными биологическими препаратами, такими как цертолизумаб пэгол и абатацепт, 31 пациент (52%) получал глюкокортикоиды (ГК) перорально и/или инфузионно; внутрисуставное введение проведено одному пациенту. Среднесуточная пероральная доза ГК в перерасчете на преднизолон — 8 мг/сут, среднесуточная доза ГК для внутривенного введения в перерасчете на преднизолон — 122 мг/сут, средняя кумулятивная доза ГК на курс в перерасчете на преднизолон — 366 мг. В одном случае выполнена инъекция дипроспана (0,5 мл) в голеностопный сустав. Всем пациентам были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — диклофенак, ибупрофен, кеторо-

лак, почти у половины из них ($n=25$) между назначением препарата и исследованием проходило не более 1 сут. Помимо этого, 23 больным (38%) был назначен пентоксифиллин при сопутствующих нарушениях периферического кровообращения, включая облитерирующий эндартериит, диабетическую ангиопатию, синдром Рейно, атеросклеротическую и дисциркуляторную ангиопатию и др.

Пациенты с РА были разделены на подгруппы в зависимости от уровня активности болезни (DAS28), рентгенологической стадии РА по Штейнброкеру, СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), наличия в крови антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Контрольную группу составили 50 здоровых доноров, включая 16 (32%) мужчин и 34 (68%) женщины в возрасте от 26 до 77 лет (средний возраст — $53,0 \pm 2,0$ года). Таким образом, основная и контрольная группы обследованных были сопоставимы по полу и по возрасту.

Исследуемая кровь и ее компоненты. Кровь для исследований у больных РА и здоровых доноров получали согласно разрешению этического комитета Казанского (Приволжского) федерального университета (выписка из протокола №7 от 04.12.2017 г.). Венозную кровь исследовали в течение 4 ч после взятия. Один образец крови, стабилизированной 3,8% цитратом натрия в соотношении 9:1 по объему, центрифугировали при 2000 g в течение 10 мин при комнатной температуре и отбирали сверху примерно 3/4 бедной тромбоцитами плазмы для коагулограммы. Для проведения теста тромбодинамики использовали бестромбоцитную плазму, которую получали путем дополнительного центрифугирования бедной тромбоцитами плазмы в течение 5 мин при 10 000 g при комнатной температуре. Второй образец цитратной крови использовали для анализа КСК. Третья проба крови была стабилизирована ЭДТА (конечная концентрация 5,48 мМ) для гематологического анализа. Четвертый образец с нестabilизированной цельной кровью смешивали с силикатным активатором (BD Vacutainer, Becton Dickinson International, США) и оставляли свертываться на 20–30 мин, затем центрифугировали при 2000 g 10 мин, чтобы получить сыворотку для биохимических и иммунологических исследований. Результаты лабораторного исследования образцов основной и контрольной групп представлены в табл. 2.

Кинетика направленного формирования сгустка в плазме крови (тромбодинамика). Метод тромбодинамики заключается в оптической регистрации направленного роста фибринового сгустка в плазме крови после контакта со вставкой-активатором, на поверхности которой иммобилизован тканевый фактор, после чего активируется свертывание крови в примыкающем слое плазмы (рис. 1, а). Процесс формирования и распространения фибринового сгустка фиксируется видеокамерой в рассеянном свете с помощью «Регистратора тромбодинамики» фирмы «ГемаКор» (Москва).

Для исследования параметров тромбодинамики брали бестромбоцитную плазму, переносили в пробирку с реагентом I (ингибитор ферментов контактной фазы), затем в пробирку с реагентом II (ацетат кальция). Полученный образец перемещали в измерительную кювету (120 мкл), погружали в него вставку-активатор с иммо-

билизированным тканевым фактором и запускали программу для регистрации образования фибрина. Его регистрировали оптически каждые 6 с в течение 30 мин. Полученные снимки были автоматически обработаны с помощью программы, которая вычисляла следующие параметры: 1) лаг-период — время, необходимое для начала образования фибрина с момента контакта плазмы с активирующей поверхностью; 2) начальная скорость роста сгустка — средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 2–6 мин после начала роста сгустка; 3) стационарная скорость роста сгустка — средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15–25 мин после начала роста сгустка; 4) размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы со вставкой-активатором; 5) плотность сгустка — показатель светорассеяния, пропорциональный плотности фибриновой сети; 6) наличие и время образования спонтанных сгустков в объеме плазмы, не прилегающем к активирующей поверхности.

Кинетика контракции сгустков крови. Кинетику и степень КСК регистрировали *in vitro* с помощью того же «Регистратора тромбодинамики» («ГемаКор», Россия), который вместо роста сгустка оптически регистрировал уменьшение его размера, т. е. сжатие сгустка

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов с РА ($n=60$)

Характеристика	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	57 ± 1
Длительность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	9 ± 1
Активность заболевания по индексу DAS28 ($n=60$), n (%):	
низкая	18 (30)
средняя	21 (35)
высокая	21 (35)
Проявления основного заболевания ($n=51$), n (%):	
полиартрит	49 (82)
внеуставные проявления	8 (13)
Сопутствующие скелетно-мышечные нарушения ($n=49$), n (%):	
остеоартрит	48 (80)
остеопороз	11 (18)
Сердечно-сосудистые нарушения ($n=42$), n (%):	
гипертоническая болезнь	30 (50)
поражения сердца (гипертрофия, ИБС, пролапс митрального клапана, дилатация, экстрасистолия, гидроперикард)	23 (38)
хроническая сердечная недостаточность	26 (43)
Гематологические нарушения ($n=46$), n (%):	
анемия ($Hb < 110$ г/л)	23 (38)
тромбоцитоз ($> 420 \cdot 10^9$ /л)	8 (13)
гиперфибриногенемия ($> 4,5$ г/л)	34 (57)
лейкоцитоз ($> 9 \cdot 10^9$ /л)	4 (6)
лейкопения ($< 4 \cdot 10^9$ /л)	2 (3)
Почечные нарушения ($n=20$), n (%):	
киста почки	16 (27)
хроническая почечная недостаточность	7 (12)
Нарушения со стороны ЖКТ ($n=48$), n (%):	
стеатоз печени	9 (15)
хронический холецистит	22 (37)
хронический гастродуоденит	12 (19)
хронический гастрит	22 (37)
хронический панкреатит	10 (17)

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2 Лабораторные показатели у пациентов с РА и здоровых доноров, $M \pm \sigma$

Исследуемые параметры (в скобках – референсные значения)	Пациенты с РА (n=60)	Контрольная группа (n=50)
<i>Параметры гемостаза</i>		
АЧТВ, с (25–36)	34,4±0,6**	32,0±1,0
Протромбиновое время, с (9,4–12,5)	11,0±0,1*	11,3±0,1
Протромбиновый индекс, % (77–137)	109±2***	102±2
Фибриноген, г/л (1,8–4,0)	4,6±0,1***	3,8±0,1
<i>Гематологические показатели</i>		
Тромбоциты, • 10 ⁹ /л (180–320)	293±10***	228±10
Эритроциты, • 10 ¹² /л (3,7–4,7)	4,2±0,1***	4,5±0,1
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л (4–9)	6,7±0,3***	5,3±0,2
Нейтрофилы, % (47–72)	55±2	56±1
Лимфоциты, % (17–48)	28±1**	31±1
Моноциты, % (4–10)	8,3±0,4***	6,2±0,1
Эозинофилы, % (1–5)	2,7±0,2	2,7±0,4
СОЭ, мм/ч (2–20)	34,5±2***	8,5±1,1
Гемоглобин, г/дл (11,0–16,5)	14,2±1,9***	14,2±0,2
Средний объем эритроцитов (MCV), фл (80–97)	82±2	86±1
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг (26,5–33,5)	27,0±1,1***	32±0,3
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл (31,5–36,0)	32,6±0,5***	35,5±0,1
Ширина распределения эритроцитов (RDV), % (10–15)	15,0±0,4***	13,0±0,3
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл (6,5–11,0)	10,0±0,3***	8,1±0,1
Распределение тромбоцитов по объему (PDW), % (10–18)	11,2±1**	14,4±1,1
Тромбоцит (PCT), % (0,12–0,36)	0,28±0,02**	0,20±0,01
<i>Иммунологические параметры</i>		
IgA, мг/мл (0,8–4,0)	2,5±0,2	2,1±0,1
IgM, мг/мл (0,5–2,0)	2,4±0,1***	1,4±0,1
IgG, мг/мл (5,3–16,5)	14,7±0,9**	10,4±0,4
ЦИК, отн. ед. (0–120)	114±7**	88±5
Комплемент СН50, гемолитические единицы (50–80)	40±1***	57±1
Антитела к ДНК, МЕ/мл (25)	5,7±0,6	5,2±1,1
Антитела к кардиолипину, МЕ/мл (10)	3,6±0,6**	1,5±0,2
АЦЦП, Ед/мл (0–5)	374±67***	2,3±0,5
<i>Биохимические показатели</i>		
АЛТ, Ед/л (5–40)	18±2	21±2
АСТ, Ед/л (10–36)	19±1	18±1
Общий белок, г/л (64–84)	70±1***	73±1
Глюкоза, ммоль/л (3,8–6,1)	5,0±0,1	5,1±0,1
Креатинин, ммоль/л (62–110)	57±2***	89±2
Билирубин, ммоль/л (3,5–25)	7,6±0,5	8,3±0,4
Холестерин, ммоль/л (2,2–5,7)	4,7±0,1	4,6±0,1
Мочевая кислота, ммоль/л (202–420)	258±14***	329±16
Сывороточное железо, ммоль/л (10–34,5)	10±1***	20±1
Щелочная фосфатаза, Ед/л (40–130)	88±7	91±3
ГГТ, Ед/л (8–61)	33±6**	19±2

Примечания. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – γ -глутаминотрансфераза; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

крови во времени (рис. 1, б). Для определения КСК к цитратной крови добавляли 2 мМ хлорида кальция и 1 ЕД/мл тромбина, чтобы запустить процесс свертывания крови и активировать тромбоциты. Затем в каждый из каналов прозрачной кюветы переносили по 80 мкл образца активированной крови, а саму кювету помещали в термостатируемую камеру «Регистратора тромбодинамики» при 37 °С. Изображения сгустков регистрировались автоматически каждые 15 с в течение 20 мин и были затем проанализированы с помощью специальной компьютерной программы, которая рассчитывала следующие параметры кинетики КСК: 1) конечная степень контракции – степень сжатия сгустка в процентах через 20 мин относительно его первоначального размера; 2) лаг-период – время, когда размер сгустка достигает 95% от первоначального; 3) средняя скорость контракции – степень сжатия сгустка в процентах на единицу времени; 4) площадь под кинетической кривой, отражающая механическую работу тромбоцитов по сжатию сгустка.

Лабораторные исследования гемостаза, клеточного состава крови, биохимических и иммунологических показателей. Состояние системы гемостаза оценивали на автоматизированном коагулометре ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory, США) по АЧТВ, протромбиновому времени (ПВ) и концентрации фибриногена, определявшейся по методу Клаусса. Клеточный состав крови изучали с помощью гематологического анализатора (ABXMicros 60, Horiba, Япония). Биохимические исследования проводили с использованием анализатора Cobas Intergra 400 plus (Cobas, Швейцария).

Уровень антител (IgG и IgM) и ЦИК определялся на автоматическом анализаторе Freedom EVO Clinic (TECAN, Германия). Концентрации АЦЦП, антител к ДНК и кардиолипину оценивались методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов производства Orgentec Diagnostika на многоканальном ридере Alegria (Orgentec, Германия). Уровень комплемента СН50 в сыворотке крови определяли фотометрически [23] на приборе КФК-3-01-30МЗ (Россия).

Статистический анализ. Статистический анализ осуществляли с использованием программного пакета GraphPad Prism 7. Нормальность распределения данных определяли по критериям Д’Агостино–Пирсона и Шапиро–Уилка. В зависимости от характера распределения достоверность различия показателей оценивали с помощью критериев Манна–Уитни или Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона (при нормальном распределении) или коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при ненормальном распределении). Для оценки достоверности использовали уровень статистической значимости 95% ($p < 0,05$). Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего.

Результаты

Параметры тромбодинамики у пациентов с РА в сопоставлении с другими лабораторными показателями. По данным тромбодинамики, у пациентов с РА в сравнении с контрольной группой обнаружены значимо более высокие показатели начальной и стационарной скорости роста сгустка, а также размера и оптической плот-

ности сгустка (рис. 2). Помимо этого, у 13 (22%) пациентов наблюдалось образование спонтанных сгустков на 21–29-й минуте, что в совокупности с кинетическими параметрами свидетельствует о гиперкоагуляции. Корреляционный анализ индивидуальных параметров тромбодинамики и показателей лабораторных тестов (см. табл. 2) выявил следующие значимые связи (табл. 3). Обнаружена высокая положительная корреляция оптической плотности сгустка (D) с уровнем фибриногена. Начальная скорость роста сгустка (V_i) умеренно отрицательно коррелировала с АЧТВ и уровнем аутоантител к кардиолипину и положительно коррелировала с протромбиновым временем. Стационарная скорость роста сгустка (V_{st}) отрицательно коррелировала с уровнем фибриногена. Лаг-период формирования сгустка положительно коррелировал с уровнем аутоантител к ДНК. Время образования спонтанных сгустков отрицательно коррелировало с числом моноцитов. Эти результаты подтверждают валидность теста тромбодинамики как интегрального метода изучения состояния гемостаза, который чувствителен к системному аутоиммунному воспалению и гиперкоагуляции, в том числе у пациентов с РА.

Кинетика контракции сгустков крови у пациентов с РА в сопоставлении с другими лабораторными показателями. При сравнении с контрольной группой у пациентов с РА обнаружено выраженное достоверное торможение всех стадий процесса КСК: снижение средней степени и скорости контракции,

площади под кинетической кривой, а также удлинение лаг-периода (рис. 3). Чтобы выявить возможные причины нарушения КСК при РА, ее параметры были сопоставлены с результатами тромбодинамики и других лабораторных исследований. Корреляционный анализ показателей КСК и гемокоагуляции выявил достоверные взаимосвязи, представленные в табл. 4. Степень КСК умеренно положительно коррелировала с начальной и стационарной скоростью роста сгустка по данным

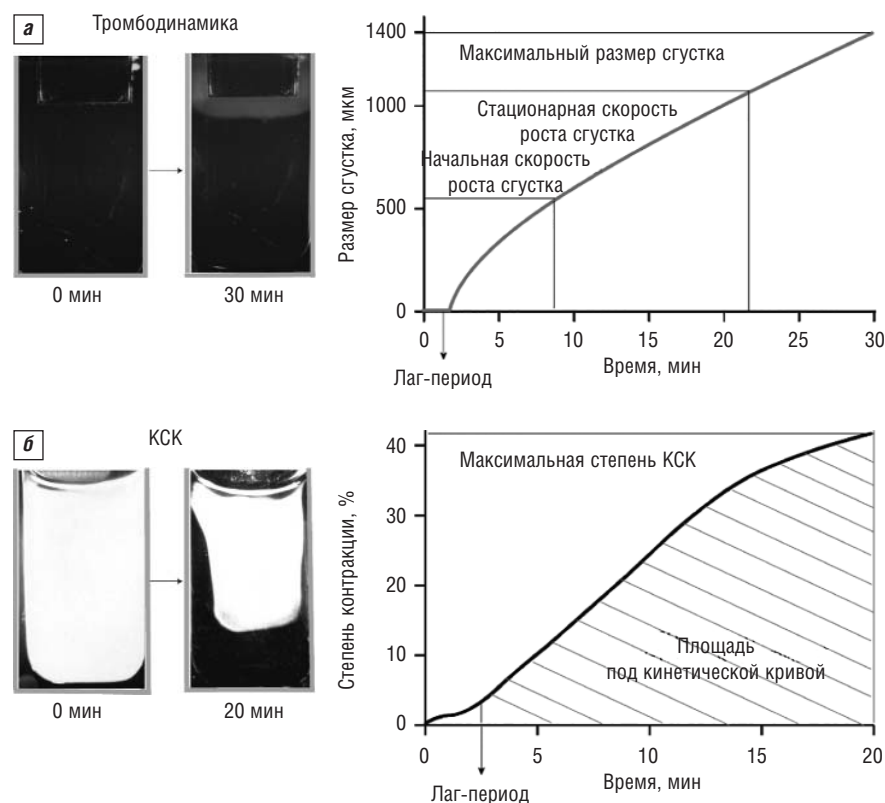


Рис. 1. Схема оптической системы, используемой для количественной оценки параметров тромбодинамики (а) и КСК (б) *in vitro*

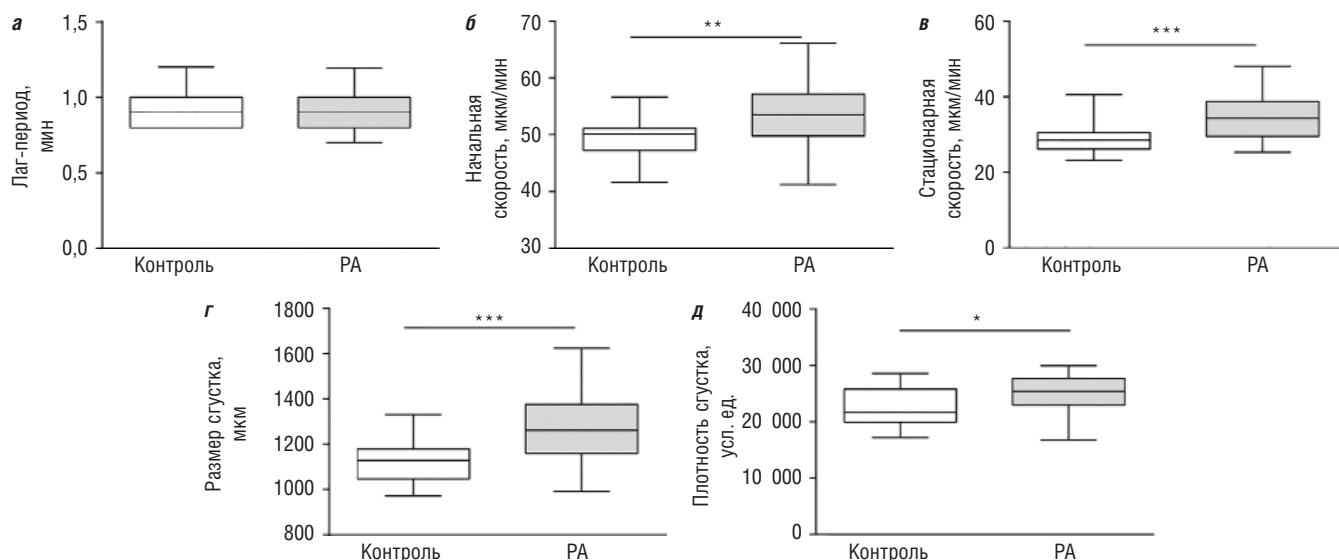


Рис. 2. Параметры тромбодинамики (а–д) у пациентов с РА (n=60) по сравнению со здоровыми донорами (n=17). * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

Таблица 3 Данные корреляционного анализа параметров тромбодинамики между собой и с другими лабораторными показателями (коэффициент корреляции Спирмена)

Параметры	Лег-период	Начальная скорость	Стационарная скорость	Размер сгустка	Плотность сгустка	Время образования спонтанных сгустков
Степень контракции	-0,067	0,233*	0,246*	0,210	0,016	-0,090
Начальная скорость	-0,214	—	0,587***	0,776***	0,081	0,399
Стационарная скорость	-0,125	0,587***	—	0,947***	0,024	-0,136
Размер сгустка	-0,169	0,776***	0,947***	—	0,073	0,013
АЧТВ	0,168	-0,384**	-0,271	-0,272	0,225	0,078
ПВ	0,043	0,272*	0,020	0,103	0,021	0,114
Фибриноген	0,177	-0,030	-0,236*	-0,175	0,535***	0,376
СОЭ	0,205	-0,051	-0,218*	-0,218	0,321*	0,262
Моноциты	0,006	-0,063	-0,015	0,007	0,074	-0,654**
Антитела к ДНК	0,435**	-0,039	-0,218	-0,125	0,103	0,162
Антитела к кардиолипину	0,220	-0,327*	-0,273	-0,273	0,219	-0,542

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

тромбодинамики, а также с протромбиновым временем и числом тромбоцитов. Отрицательная корреляция на-

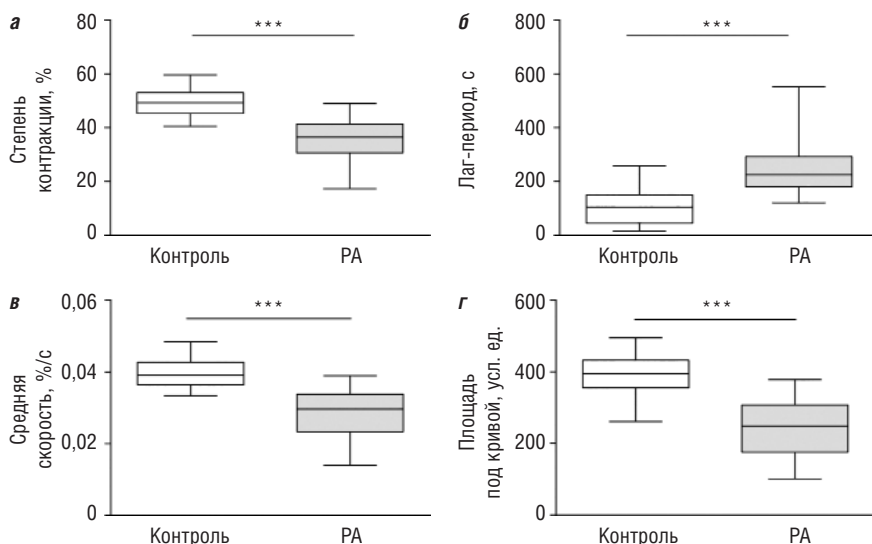
блюдалась между степенью КСК и числом эритроцитов, а также концентрацией гемоглобина. Уровень тромбо-

цитов положительно коррелировал с площадью под кривой и скоростью контракции. Эти закономерности указывают на информативность теста кинетики КСК для оценки системы гемостаза.

У пациентов с РА, принимавших пентоксифиллин, степень и скорость КСК, а также площадь под кинетической кривой достоверно снижены по сравнению с пациентами, не принимающими данный препарат (рис. 4), несмотря на отсутствие достоверных различий между двумя подгруппами по степени тяжести и стадиям заболевания. Этот эффект пентоксифиллина был замечен даже на фоне общего угнетения КСК у больных РА. Ингибирующий эффект пентоксифиллина на КСК обусловлен его угнетающим влиянием на функциональное состояние тромбоцитов [24], включая их сократительную способность.

Чтобы исключить влияние НПВП на КСК, мы сравнили ее параметры у пациентов с РА, принимавших и не принимавших НПВП. Было показано, что прием НПВП не вызывал достоверных изменений КСК (данные не представлены), следовательно, выявленное снижение ее параметров в группе пациентов с РА обусловлено патогенетически и не связано с возможным антитромбоцитарным эффектом НПВП.

Связь показателей тромбодинамики и контракции сгустка крови с клиническими характеристиками РА. В табл. 5 представлены результаты изучения тромбодинамики

**Рис. 3.** Параметры КСК (а–г) у пациентов с РА (n=60) по сравнению со здоровыми донорами (n=50). *** – $p < 0,001$ **Таблица 4** Данные корреляционного анализа параметров контракции сгустка крови между собой и с другими лабораторными показателями (коэффициент корреляции Спирмена)

Параметры	Степень контракции	Лег-период	Площадь под кривой	Скорость контракции
Степень контракции	—	-0,484***	0,843***	0,922***
Лег-период	-0,484***	—	-0,645***	-0,482***
Площадь под кривой	0,834***	-0,645***	—	0,902***
Скорость контракции	0,922***	-0,482***	0,902***	—
Стационарная скорость по данным тромбодинамики	0,246*	-0,196	0,113	0,183
Протромбиновое время	0,258*	-0,003	0,215	0,236
Эритроциты	-0,295*	-0,074	-0,163	-0,182
Гемоглобин	-0,255*	0,067	-0,173	-0,157
Тромбоциты	0,321*	-0,113	0,320*	0,369*

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

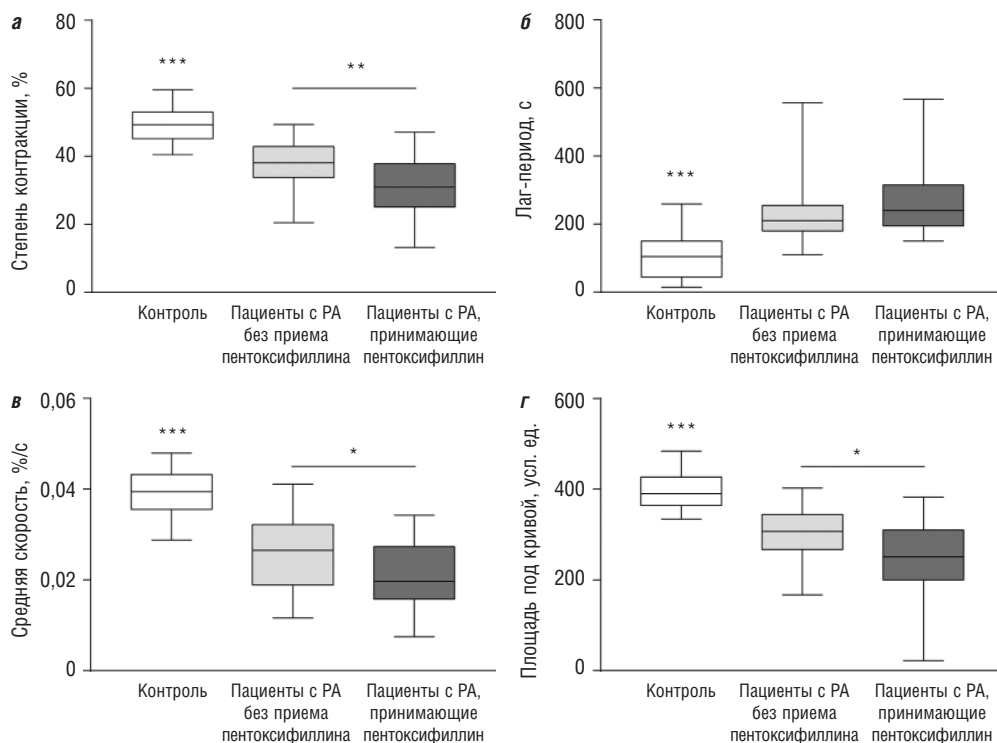


Рис. 4. Параметры КСК (а–г) у пациентов с РА, принимавших (n=23) и не принимавших (n=37) пентоксифиллин, по сравнению со здоровыми донорами (n=50). * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

и КСК у пациентов с РА в зависимости от степени выраженности системного воспаления, определяемого по СОЭ. Установлено, что увеличение СОЭ сочетается с повышенной плотностью сгустка по данным тромбодинамики, а также с более высокой скоростью и большей степенью КСК.

При серопозитивном по РФ РА степень и скорость сокращения были достоверно повышены по сравнению с серонегативным РА, в то время как параметры тромбодинамики не были связаны с наличием РФ (табл. 6).

Отмечалось значимое снижение степени и скорости КСК при II стадии РА по сравнению с III и IV стадиями за-

болевания. Остальные параметры КСК, как и показатели тромбодинамики, в этих подгруппах существенно не различались (табл. 7).

Не обнаружено достоверных различий параметров тромбодинамики и КСК в зависимости от давности заболевания, значения DAS28, а также от наличия в крови АЦЦП и от уровня СРБ.

Обсуждение

Многочисленные исследования показали, что частота артериальных и венозных тромбозов и тромбозов возрастает на фоне РА, хотя причины и механизмы этих

Таблица 5 Параметры КСК и тромбодинамики в зависимости от СОЭ, $M \pm \sigma$

Исследуемые параметры	СОЭ	
	<40 мм/ч (n=35)	>40 мм/ч (n=25)
<i>Параметры сокращения</i>		
Конечная степень КСК, %	33±1*	38±2*
Лаг-период, с	248±22	247±15
Средняя скорость сокращения, %/с	0,02±0,001*	0,03±0,002*
Площадь под кинетической кривой, усл. ед.	225±14*	269±16*
<i>Параметры тромбодинамики</i>		
Лаг-период, мин	0,8±0,03	0,9±0,03
Начальная скорость, мкм/мин	53±1	54±1
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	35±1	34±1
Размер сгустка, мкм	1291±27	1254±34
Плотность сгустка, усл. ед.	24 081±702*	26 262±541*

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 6 Показатели КСК и тромбодинамики в зависимости от наличия в крови РФ, $M \pm \sigma$

Исследуемые параметры	Тест на РФ	
	позитивный (n=50)	негативный (n=10)
<i>Параметры сокращения</i>		
Степень сокращения, %	36±1*	30±3
Лаг-период, с	240±13	279±51
Скорость сокращения, %/с	0,03±0,004*	0,02±0,002
Площадь под кинетической кривой, усл. ед.	250±11	218±30
<i>Параметры тромбодинамики</i>		
Лаг-период, мин	1±0,01	1±0,06
Начальная скорость, мкм/мин	53±1	54±1,5
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	34±1	36±2
Размер сгустка, мкм	1265±23	1322±49
Плотность сгустка, усл. ед.	25 050±522	24 740±1144

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 7 Параметры КСК и тромбодинамики в зависимости от рентгенологической стадии РА, $M \pm \sigma$

Исследуемые параметры	Стадия заболевания			
	I (n=5)	II (n=24)	III (n=23)	IV (n=8)
<i>Параметры контракции</i>				
Степень контракции, %	35 $\pm$ 3	32 $\pm$ 2	37 $\pm$ 2*	40 $\pm$ 2**
Лаг-период, с	201 $\pm$ 19	266 $\pm$ 25	238 $\pm$ 22	249 $\pm$ 35
Скорость контракции, %/с	0,028 $\pm$ 0,002	0,025 $\pm$ 0,002	0,029 $\pm$ 0,002	0,030 $\pm$ 0,002**
Площадь под кинетической кривой, усл. ед.	263 $\pm$ 43	216 $\pm$ 15	256 $\pm$ 19	272 $\pm$ 28
<i>Параметры тромбодинамики</i>				
Лаг-период, мин	0,9 $\pm$ 0,07	0,9 $\pm$ 0,03	0,9 $\pm$ 0,03	0,9 $\pm$ 0,05
Начальная скорость, мкм/мин	55 $\pm$ 2	53 $\pm$ 1	53 $\pm$ 1	52 $\pm$ 2
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	33 $\pm$ 1	35 $\pm$ 1	34 $\pm$ 1	34 $\pm$ 3
Размер сгустка, мкм	1261 $\pm$ 28	1293 $\pm$ 39	1253 $\pm$ 30	1275 $\pm$ 69
Плотность сгустка, усл. ед.	24 391 $\pm$ 2035	25 297 $\pm$ 678	24 440 $\pm$ 917	25 440 $\pm$ 963

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (III и IV стадии заболевания по сравнению со II стадией).

осложнений до конца не ясны [11, 25–27]. В настоящем исследовании изменения гемостаза у пациентов с РА изучались с использованием сравнительно новых лабораторных тестов тромбодинамики и кинетики КСК, которые могут дать дополнительную информацию о клеточных и молекулярных механизмах развития тромботических осложнений при РА.

Было показано, что в крови пациентов с РА наблюдается гиперкоагуляция в сочетании с выраженным снижением способности сгустков крови к контракции, по сравнению со здоровыми людьми. Гиперкоагуляция у пациентов с РА ранее была выявлена методом ROTEM/TEG [28] и объясняется эндотелиальной дисфункцией, активацией и экспрессией тканевого фактора, а также ингибированием фибринолитической системы в сочетании с повышением в крови уровней воспалительных маркеров, таких как СРБ и фибриноген [12, 29]. Что касается впервые выявленного нарушения КСК при РА, то оно прежде всего связано с дисфункцией тромбоцитов, как это было показано ранее при некоторых других протромботических состояниях [20, 30, 31], включая аутоиммунную патологию [21].

Увеличение числа тромбоцитов при РА напрямую связано с признаками воспаления, такими как повышение СОЭ, уровня СРБ и других белков острой фазы, появлением РФ, лейкоцитозом и др. [32, 33]. Хроническая активация тромбоцитов сопровождается экспрессией фосфатидилсерина, формированием прокоагулянтной поверхности и высвобождением большого количества тромбоцитарных микровезикул, также обладающих прокоагулянтной активностью и высоким протромботическим потенциалом [34]. В пользу того, что тромбоциты при РА находятся в стимулированном состоянии в результате системного воспаления, говорит обнаруженное нами повышение степени и скорости КСК при СОЭ > 40 мм/ч. Об этом же говорит тот факт, что при серопозитивном РА степень и скорость контракции выше, чем при серонегативном. Наиболее вероятным прямым активатором тромбоцитов при РА являются циркулирующие иммунные комплексы, действующие на тромбоциты через рецепторы Fc γ RIIA [4],

в том числе образованные АЦП [4, 35].

Однако, несмотря на относительный тромбоцитоз и системную активацию тромбоцитов, по мере развития патологического процесса их функциональное состояние нарушается вследствие энергетического истощения и вторичной рефрактерности [36, 37], что объясняет обнаруженное нами угнетение КСК при РА. Зависимость КСК от функционального состояния тромбоцитов подтверждается ингибирующим эффектом пентоксифиллина (см. рис. 4), который известен способностью подавлять активность тромбоцитов [24]. Однако следует подчеркнуть, что обнаруженное нами угнетение КСК при РА не связано с возможной антитромбоцитарной активностью лекарственных препаратов

(см. рис. 4) и обусловлено патологическими изменениями клеточного и белкового состава крови. Высокая концентрация фибриногена в крови пациентов с РА, выявляемая в том числе по повышению оптической плотности сгустка в тесте тромбодинамики, может быть дополнительной причиной уменьшения степени КСК [19]. Важно отметить, что повышение плотности фибриновой сети и изменение ее структуры [38] при гиперфибриногенемии может способствовать снижению проницаемости фибриновой сети для фибринолитических ферментов, дополнительно увеличивая протромботический потенциал [29].

Заключение

Полученные результаты показывают, что параметры тромбодинамики и КСК у пациентов с РА достоверно изменены. По данным тромбодинамики обнаружено увеличение скорости роста, размера и плотности сгустка плазмы у пациентов с РА по сравнению со здоровыми донорами, что указывает на хроническую гиперкоагуляцию. При РА отмечается снижение степени и скорости КСК, площади под кинетической кривой и удлинение лаг-периода по сравнению со здоровыми донорами, что в совокупности указывает на дисфункцию тромбоцитов и патологические изменения клеточного и белкового состава крови. При II рентгенологической стадии заболевания обнаружено достоверное снижение степени и скорости КСК по сравнению с III и IV стадиями. Связь обнаруженных изменений с воспалением подтверждается ассоциацией повышения СОЭ с большой степенью и скоростью КСК, а также увеличением плотности сгустка по данным тромбодинамики. Кроме того, у пациентов с серопозитивным РА степень и скорость КСК достоверно повышены по сравнению с серонегативным РА, что может быть обусловлено иммунной активацией тромбоцитов в результате системного воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о наличии изменений тромбоцитарного и плазменного гемостаза при РА. Тесты тромбодинамики и КСК могут быть использованы для выявления предтромботического состояния, обусловленного системным воспалением.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Благодарности

Авторы выражают благодарность ООО «ГемаКор» (Москва) за предоставление регистратора тромбодинамики, использованного в данной работе.

Работа выполнена при поддержке Программы Правительства Российской Федерации по повышению конкурентоспособности Казанского (Приволжского) федерального университета среди мировых научно-образовательных центров, а также при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук (AAAA-A18-118012390250-0) и грантов Российского фонда фундаментальных исследований 19-015-00075, 19-51-15004 и 18-415-160004 (совместный с Республикой Татарстан).

разования Российской Федерации в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук (AAAA-A18-118012390250-0) и грантов Российского фонда фундаментальных исследований 19-015-00075, 19-51-15004 и 18-415-160004 (совместный с Республикой Татарстан).

Acknowledgement

The authors are grateful to the ООО «GemaKor» (Moscow) for providing a thrombodynamics recorder used in this investigation.

This work was supported by the Program of the Government of the Russian Federation to increase the competitiveness of Kazan (Volga) Federal University among the world's research and educational centers, as well as by the Ministry of science and higher education of the Russian Federation as part of the Basic Research Program of the state academies of sciences (AAAA18-118012390250-0) and grants from the Russian Foundation for Basic Research 19-015-00075, 19-51-15004 and 18-415-160004 (joint with the Republic of Tatarstan).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mameli A, Barcellona D, Marongiu F. Rheumatoid arthritis and thrombosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(5):846-55.
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32-9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh Klinicheskoi Meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 (In Russ.)].
- Olumuyiwa-Akeredolu OO, Page MJ, Soma P, Pretorius E. Platelets: emerging facilitators of cellular crosstalk in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(4):237-48. doi: 10.1038/s41584-019-0187-9
- Stack JR, Madigan A, Helbert L, et al. Soluble glycoprotein VI, a specific marker of platelet activation is increased in the plasma of subjects with seropositive rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188027. doi: 10.1371/journal.pone.0188027
- Van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):954-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204767
- Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середавкина НВ и др. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):692-6. doi: 10.14412/1995-4484-2018-692-696 [Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboses in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):692-6. doi: 10.14412/1995-4484-2018-692-696 (In Russ.)].
- Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середавкина НВ и др. Факторы риска развития венозных тромбозомболических осложнений у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):398-403. doi: 10.14412/1995-4484-2016-398-403 [Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):398-403. doi: 10.14412/1995-4484-2016-398-403 (In Russ.)].
- Сатыбалдыева МА. Ревматоидный артрит и венозные тромбозомболические осложнения. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):456-62. doi: 10.14412/1995-4484-2016-456-462 [Satybaldyeva MA. Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):456-62. doi: 10.14412/1995-4484-2016-456-462 (In Russ.)].
- Чельдиева ФА, Решетняк ТМ. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление. *Современная ревматология*. 2019;13(3):87-94. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94 [Cheldieva FA, Reshetnyak TM. Rheumatoid arthritis: some components of hemostasis and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):87-94. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94 (In Russ.)].
- Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):297-304. doi: 10.1007/s10067-014-2492-7
- Liang KP, Liang KV, Matteson EL, et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extra articular disease manifestations. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):642-8. doi: 10.1002/art.21628
- Zoller B, Li X, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2:171-83.
- Beinsberger J, Heemskerk JW, Cosmans JM. Chronic arthritis and cardiovascular disease: altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):345-52. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.006
- Melki I, Tessandier N, Zufferey A, Boilard E. Platelet microvesicles in health and disease. *Platelets*. 2017;28(3):214-21. doi: 10.1080/09537104.2016.1265924
- Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Canhã o H, et al. Early vascular alterations in SLE and RA patients — a step towards understanding the associated cardiovascular risk. *PLoS One*. 2012;7(9):e44668. doi: 10.1371/journal.pone.0044668
- Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, et al. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation*. 1996;94(9):2057-63. doi: 10.1161/01.CIR.94.9.2057
- Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282-91. doi: 10.1016/j.talanta.2017.12.055

18. Balandina AN, Koltsova EM, Teterina TA, et al. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216724. doi: 10.1371/journal.pone.0216724
19. Tutwiler V, Litvinov RI, Lozhkin AP, et al. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by molecular and cellular blood composition. *Blood*. 2016;127(1):149-59. doi: 10.1182/blood-2015-05-647560
20. Tutwiler V, Peshkova AD, Andrianova IA, et al. Blood clot contraction is impaired in acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):271-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308622
21. Le Minh G, Peshkova AD, Andrianova IA, et al. Impaired contraction of blood clots is a novel prothrombotic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Clin Sci*. 2018;232(2):243-54. doi: 10.1042/CS20171510
22. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА, Лучихина ЕЛ. Новые квалификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2019 шаг вперед к ранней диагностике. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(1):10-15. doi: 10.14412/1995-4484-2011-861 [Karateev DE, Olyunin YuA, Luchikhina EL. New ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a step forward in its early diagnosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):10-5. doi: 10.14412/1995-4484-2011-861 (In Russ.)].
23. Costabile M. Measuring the 50% haemolytic complement (CH50) activity of serum. *J Vis Exp*. 2010;37:e1923. doi: 10.3791/1923
24. Magnusson M, Gunnarsson M, Berntorp E, et al. Effects of pentoxifylline and its metabolites on platelet aggregation in whole blood from healthy humans. *Eur J Pharmacol*. 2008;581(3):290-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.054
25. Chung WS, Peng CL, Lin CL, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1774-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380
26. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107(9):1303-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2
27. Kim KJ, Baek IW, Park KS, Association between antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis in patients with rheumatoid arthritis. *Lupus*. 2017;26(1):88-94. doi: 10.1177/0961203316658557
28. Tü rk SM, Cansu DÜ, Teke HÜ, et al. Can we predict thrombotic tendency in rheumatoid arthritis? A thromboelastographic analysis (with ROTEM). *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2341-9. doi: 10.1007/s10067-018-4134-y
29. Göbel K, Eichler S, Wiendl H, et al. The coagulation factors fibrinogen, thrombin, and factor XII in inflammatory disorders – a systematic review. *Front Immunol*. 2018;9:1731. doi: 10.3389/fimmu.2018.01731
30. Peshkova AD, Safiullina SI, Evtugina NG, et al. Premorbid hemostasis in women with a history of pregnancy loss. *Thromb Haemost*. 2019;119(12):1994-2004. doi: 10.1055/s-0039-1696972
31. Peshkova AD, Malyasev DV, Bredikhin RA, et al. Contraction of blood clots is impaired in deep vein thrombosis. *BioNanoScience*. 2016;6(4):457-9. doi: 10.1007/s12668-016-0251-8
32. Olumuyiwa-Akeredolu OO, Pretorius E. Platelet and red blood cell interactions and their role in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(12):1955-64. doi: 10.1007/s00296-015-3300-7
33. Yazici S, Yazici M, Erer B, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets*. 2010;21(2):122-5. doi: 10.3109/09537100903474373
34. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, et al. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatol Int*. 2011;31(2):153-64. doi: 10.1007/s00296-010-1446-x
35. Habets KL, Trouw LA, Levarht EW, et al. Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:209. doi: 10.1186/s13075-015-0665-7
36. Heemskerk JW, Kuijpers MJ, Munnix IC, Siljander PR. Platelet collagen receptors and coagulation. A characteristic platelet response as possible target for antithrombotic treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2005;15(3):86-92. doi: 10.1016/j.tcm.2005.03.003
37. Vasina EM, Cauwenberghs S, Staudt M, et al. Aging- and activation-induced platelet microparticles suppress apoptosis in monocytic cells and differentially signal to proinflammatory mediator release. *Am J Blood Res*. 2013;3(2):107-23.
38. Litvinov RI, Nabiullina RM, Zubairova LD, et al. Lytic susceptibility, structure, and mechanical properties of fibrin in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2019;10:1626. doi: 10.3389/fimmu.2019.01626

Пешкова А.Д. <http://orcid.org/0000-0002-8790-1818>

Евдокимова Т.А. <http://orcid.org/0000-0001-6029-7975>

Сибгатуллин Т.Б. <http://orcid.org/0000-0002-8898-3165>

Атауллаханов Ф.И. <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Литвинов Р.И. <http://orcid.org/0000-0003-0643-1496>