

13. Pagano L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and hematologic malignancies. *Emerging infectious diseases*, 2014, No. 20 (7), pp. 1235.

14. Ravioli S. Prevalence and impact on outcome of sodium and potassium disorders in patients with community-acquired pneumonia: A retrospective analysis. *European journal of internal medicine*, 2021, No. 85, pp. 63-7.

15. Rhodes A. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*, 2017, No. 43 (3), pp. 304-77.

16. Tzouveleakis L.S. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clinical microbiology reviews*, 2012, No. 25 (4), pp. 682-707.

ХУЛОСА

**В.И. Сахаров, П.И. Миронов,
И.И. Лутфарахманов, Т.Ш. Икромов**

ХУСУСИЯТҲОИ ЧАРАЁНИ КЛИНИКИИ ИЛТИҲОБИ ВАЗНИНИ ҒАЙРИ БЕМОРХО- НАВИИ ШУШҶО БО САБАБИ *KLEBSIELLA* *PNEUMONIAE* ДАР МАВРИДИ БЕМОРОНИ ГИРИФТОР БА ЛЕЙКОЗИ ШАДИД

Мақсади тадқиқот. арзёбии муқоисавии чараёни илтиҳоби вазнини хориҷибеморхонагии шушҷо, ки дар беморони гирифтор ба сафедхунии

шадида лимфобластӣ ва миелобластӣ бо сабаби *Kl.pneumoniae* пайдо шудааст.

Мавод ва усулҳои тадқиқот. Дизайн - ретроспективӣ, якмарказӣ, назоратшаванда, ғайри-рандомизишуда. 40 бемор таҳти назорат қарор дода шуд. Онҳо ба 2 гурӯҳ ҷудо карда шуданд: беморони гирифтор ба сафедхунии шадида миелобластӣ (22), марганҷомӣ 59% (13 бемор) ва маризони мубтало ба сафедхунии лимфобластӣ (18), марганҷомӣ 38% (7 бемор)-ро ташкил меод.

Натиҷаи тадқиқот ва муҳокимаи онҳо. Яқоя-шавии сафедхунии шадида миелобластӣ ва илтиҳоби вазнини ғайрибеморхонагии шуш, ки бо сабаби *Kl.pneumoniae* пайдо шудааст, марганҷомии бештар, давомнокии зиёди ёрии респираторӣ, инчунин дар муқоиса ба сафедхунии шадида лимфобластӣ ба раванди сироят ҷалб шудани басомади зиёди узву системаҳои нишон дод.

Хулоса. Дар беморони гирифтори ба сафедхунии шадида миелобластӣ инкишоф ёфтани илтиҳоби шуш бо сабаби *Kl.pneumoniae* бо чараёни шадид тавсиф меёбад. Шкалаҳои SOFA, APACHEII, PSI/PORT дар мавриди беморони гирифтор ба сафедхунии шадид ва илтиҳоби шадида ғайрибеморхонагии и шушҷо, ки бо сабаби *Kl.pneumoniae* пайдо шудааст, имкониятҳои маҳдуди пешгӯйикунанда доранд.

Калимаҳои калидӣ: илтиҳоби шуш; сафедхунӣ; *Kl.pneumoniae*, арзёбии дараҷаи вазнинӣ, оқибат.

УДК 616-005.6:616.151.5:612.115.3:616.72-002.772

doi: 10.52888/0514-2515-2022-355-4-82-91

Н.В. Середавкина, Ф.А. Чельдиева, А.М. Лила, Т.М. Решетняк

ПРОТРОМБОТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Решетняк Татьяна Магомедалиевна - д.м.н., профессор, руководитель лаборатории тромбовоспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; Тел.: +74951092910; E-mail: t_reshetnyak@yahoo.com

Цель исследования. Изучить показатели стандартной коагулограммы и теста тромбодинамики в нативной плазме и в тесте с фосфолипидами в зависимости от активности ревматоидного артрита и проводимой терапии.

Материалы и методы исследования. Обследованы 28 больных ревматоидным артритом и 8 сопоставимых по возрасту и полу здоровых человек группы контроля: 11 пациентов с высокой активностью ревматоидного артрита ($DAS28 \geq 5,2$) (1 группа), 9 больных с низкой и умеренной активностью ревматоидного артрита ($DAS28 < 5,2$) (2 группа) и 8 больных ревматоидным артритом, получавших антикоагулянты (3 группа).

Результаты исследования и их обсуждение. В стандартных тестах свёртывания повышение фибриногена чаще встречалось в группах больных ревматоидным артритом: в 1-й - 5/11(45%), во 2-й - 3/9(33%) и в 3-й - 3/8(38%) пациентов, в контроле фибриноген был в норме, $p < 0,05$. Повышение РФМК отмечалось у всех больных в трех группах (100%) и только у двоих в группе контроля (25%), $p < 0,05$. В тестах тромбодинамики средняя плотность сгустка была достоверно выше в группах больных ревматоидным артритом, чем в контрольной: 26811, 25437 и 24740 против 20631 усл.ед. в 1, 2, 3 группах и контрольной соответственно, $p < 0,01$. В группе 3 отмечалась более выраженная задержка роста сгустка 1,4 минуты, тогда как без антикоагулянтов задержка составляла 1,1-1,2 минуты, $p < 0,05$ во всех случаях. Спонтанные сгустки выявлялись только у пациентов: у 3-х в 1-й группе и по 1-му во 2-й и 3-й группах.

Гипокоагуляция зарегистрирована только в 3 группе у 1/8(12%) больного, состояние тромботической готовности выявлено в 1 и 2 группах: у 2/11(18%) и у 1/9(11%) пациентов соответственно. Частота нормо- и гиперкоагуляции в группах больных и контрольной не различалась.

Заключение. По данным теста тромбодинамики у больных РА имеет место гиперкоагуляция, что свидетельствует о состоянии тромботической готовности. Тест тромбодинамики может быть использован для выявления риска тромбоза и персонализации терапии у больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: протромботическое состояние, гиперкоагуляция, ревматоидный артрит, тромбодинамика.

N.V. Seredavkina, F.A. Cheldieva, A.M. Lila, T.M. Reshetnyak

PROTHROMBOTIC STATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Federal State Budgetary Institute «Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»

Reshetnyak Tatiana Magomedaliyeva - Doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of thrombopoiesis at the V.A. Nasonova Research Institute of Thrombopoiesis; Tel: +74951092910; E-mail: t_reshetnyak@yahoo.com

Aim. To study the indices of standard coagulogram and thrombodynamics test in native plasma and in the test with phospholipids in relation to the activity of rheumatoid arthritis (RA) and the ongoing therapy

Material and methods. We examined 28 patients with rheumatoid arthritis and eight age- and sex-matched healthy controls: 11 patients with high rheumatoid arthritis activity (DAS28>5.2) (Group 1), nine patients with low and moderate rheumatoid arthritis activity (DAS28<5.2) (Group 2) and eight rheumatoid arthritis patients receiving anticoagulants (Group 3).

Results. Elevated fibrinogen was more common in the RA patient groups: 5/11(45%) in group 1, 3/9(33%) in group 2 and 3/8(38%) in group 3. In the control group, fibrinogen was normal, $p<0.05$. Increased SFMC was found in all patients in all three groups (100%) and only in 2 of the controls (25%), with $p<0.05$. Mean clot density was significantly higher in RA groups than in controls: 26811, 25437 and 24740 versus 20631 c.u. in groups 1, 2, 3 and control, respectively, $p<0.01$. In patients with anticoagulants, lag time (1.4 minutes) was longer than without anticoagulants (1.1-1.2 minutes), with $p<0.05$ in all cases. Spontaneous clots were detected only in patients: 3 in groups 1 and 1 each in groups 2 and 3. Hypocoagulation was detected only in group 3 in 1/8(12%) patients, and thrombotic readiness status was detected in groups 1 and 2: in 2/11(18%) and 1/9(11%) patients, respectively. The frequency of normal- and hypercoagulation did not differ between the patient and control groups.

Conclusion. According to the thrombodynamics test, hypercoagulability is present in RA patients. Thrombodynamics test can be used to identify the risk of thrombosis and to individualize therapy in RA patients.

Keywords: prothrombotic state, hypercoagulation, rheumatoid arthritis, thrombodynamics.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) – одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов. Согласно последним исследованиям, РА в несколько раз увеличивает частоту тромбозов, как венозных, так и артериальных [4, 6]. К факторам риска венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) у больных РА относятся высокая воспалительная активность, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, варикозное расширение вен нижних конечностей, позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), возраст, курение, наличие системных проявлений, ожирение и применение базисных болезнь-модифицирующих препаратов [6].

Тромбоз – это динамический процесс, в котором ключевую роль играют факторы свертывания крови, тромбоциты, эндотелий, система фибринолиза и их взаимодействие. Патогенез тромбоза, ассоциированного с аутоиммунным воспалением, крайне сложен. Одной из особенностей гиперкоагуляции, обусловленной воспалением, является индукция цитокинами

экспрессии тканевого фактора (ТФ), дисфункции эндотелия (эндотелий теряет свои физиологические антикоагулянтное и вазодилаторное свойства), подавление функции системы протеина С и угнетение фибринолиза (из-за повышения уровня ингибитора активатора плазминогена 1). Подобная гиперкоагуляция, в свою очередь, может активировать воспалительный ответ и, наоборот, воспаление в свою очередь способствует гиперагрегации тромбоцитов и активации нейтрофилов [3]. Изучение механизмов образования тромбов при РА позволит разработать вопросы диагностики и профилактики тромбоза при любом воспалении.

Диагностика нарушений системы гемостаза в связи с широкой вариабельностью показателей, их связь с клиническими проявлениями остаётся непростой задачей во врачебной практике. Стандартные тесты исследования свертывания крови (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО)) осуществляют мониторинг свертывания. Эти тесты оценивают

только начальную фазу свертывания, не учитывают современные представления о механизмах гемостаза, а потому не информативны в отношении прогноза тромботических осложнений.

Для оценки работы системы свертывания крови в целом, были разработаны глобальные тесты оценки гемостаза, которые характеризуют одновременно

разные аспекты процесса формирования тромботического сгустка, время начала свертывания, скорость образования сгустка, плотность сгустка, т.е. представляющие паттерн гемокоагуляции. Тест тромбодинамики – новый глобальный тест для диагностики нарушений системы плазменного гемостаза, выявления рисков кровотечения и тромбообразования [1].

Таблица 1.

Клинико-лабораторная характеристика больных РА

Показатели	Пациенты		
	Группа 1 n=11	Группа 2 n=9	Группа 3 n=8
Женщины: Мужчины, n (%)*	11 (100%): 0	6 (66%): 3 (34%)	7 (88%): 1 (12%)
Возраст, лет, Ме [25; 75%]	53 [40; 66]	50 [45; 59]	36 [34; 48]
Длительность РА, лет Ме [25; 75%]	11 [5; 20]	13 [5; 20]	14 [10; 22]
Длительность наблюдения, лет Ме [25; 75%]*	1 [0,5; 4]	9 [2; 17]	9 [6; 17]
Активность РА по DAS 28, баллы, Ме [25; 75%]*	5,5 [5,4; 6,3]	4,4 [2,8; 4,8]	5,3 [1,8; 6,1]
Рентгенологическая стадия:			
I, n (%)*	2 (18%)	1 (11%)	0
II, n (%)	4 (36%)	3 (33%)	2 (25%)
III, n (%)*	0	1 (11%)	4 (50%)
IV, n (%)	5 (46%)	4 (45%)	2 (25%)
Уровень СРБ, мг/л, Ме [25; 75%]*	38 [24; 67,4]	4,8 [3,4; 6]	5,3 [3; 19,4]
Число пациентов с тромбозами в анамнезе:			
Всего, n (%)*	5 (45%)	2 (22%)	7 (86%)
Артериальными, n (%)*	0	1 (11%)	5 (65%)
Венозными, n (%)*	2 (18%)	0	2 (25%)
Комбинированными, n (%)*	3 (27%)	1 (11%)	0
Длительность ПТП, мес, Ме [25; 75%]	18 [7; 24]	22,5 [5; 40]	28 [12; 36]
Число пациентов с СПП ¹ , n (%)*	1/5 (20%)	0	2/4 (50%)
Число пациентов с АФС, n (%)*	1 (9%) с вероятным АФС	0	3 (42%)
Число пациентов с генетической тромбофилией ² , n (%)	1/5 (20%)	0	6/8 (75%)
Число больных, получавших ББМП на момент включения, n (%)	5 (45%)	9 (100%)	7 (88%)
Число больных, получавших пероральные ГК на момент включения, n (%)	6 (55%)	4 (50%)	6 (71%)
Число больных, получавших НПВП на момент включения, n (%)	10 (91%)	8 (89%)	7 (88%)
Число больных, получавших антикоагулянты на момент включения, n (%)	0	0	8 (100%)
Число больных, получавших аспирин на момент включения, n (%)*	3 (27%)	3 (30%)	6 (86%)

Примечание: Ме [25,75%] - медиана [интерквартильный размах], p - вероятность ложноположительных результатов, нд – недостоверно, РА - ревматоидный артрит, АФС – антифосфолипидный синдром, СРБ – С-реактивный белок, ПТП – посттромботический период, СПП – синдром потери плода, ¹ - в числителе число эпизодов СПП на фоне болезни, в знаменателе – число беременностей на фоне болезни, ² - в числителе количество больных с тромбофилией, в знаменателе число пациентов с тромбозами, ББМП – базисные болезни модифицирующие препараты, ГК – глюкокортикоиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, * - p<0,05 при сравнении групп между собой.

Цель исследования. Изучить показатели стандартной коагулограммы и теста тромбодинамики в нативной плазме и в тесте с фосфолипидами в зависимости от активности РА и проводимой терапии.

Материалы и методы исследования. Исследование тромбодинамики было выполнено 28 больным (24 женщины и 4 мужчины) с достоверным диагнозом РА, соответствующего критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 года и 8 здоровым людям, включённым в контрольную группу, сопоставимым по возрасту и полу. В зависимости от активности РА пациенты были разделены на три группы: 11 пациентов с высокой активностью РА ($\text{DAS } 28 \geq 5,2$) (1 группа), 9 больных с низкой и умеренной активностью РА ($\text{DAS } 28 < 5,2$) (2 группа) и 8 больных РА, получавших антикоагулянты на момент исследования в связи с различными показаниями и независимо от активности РА (3 группа). Все больные находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с апреля по октябрь 2018 года и были включены в исследование при поступлении в плановом порядке. Длительность госпитализации составляла в среднем 14 дней. Информированное согласие было подписано всеми пациентами до включения в исследование. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1 (табл. 1).

Пациенты были сопоставимы по возрасту, во всех группах преобладали женщины. Тромбозы в анамнезе отмечались у 12/28 (43%): 5 пациентов в 1 группе, 2 – во 2 и у 7 пациентов в 3 группе. В группе контроля тромбозов не было. Среднее время после последнего эпизода тромбоза составляло 24 [7, 30] месяцев. У 3/9 (33%) пациенток в анамнезе были указания на синдром потери плода. Антифосфолипидный синдром был диагностирован у 4 больных (3 больных в 3 группе и 1 пациент с вероятным АФС в 1 группе). Наследственная тромбофилия была выявлена у 7 из 12 пациентов, у кого исследованы мутации системы гемостаза (1 больной 1 группы и 6 пациентов 3 группы). В 3 группе все пациенты получали антикоагулянты: дабигатран (3 больных), ривароксабан (1 больной), надропарин (3 пациентов) и солудексид (1 больной) (табл. 1).

Все пациенты прошли комплексное обследование. Активность РА в 1 и 3 группах была выше, чем во второй: $\text{DAS } 28$ 5,5 и 5,3 против 4,4 баллов соответственно, $p < 0,05$.

Стандартные тесты системы гемостаза включали АЧТВ (норма 26-32 сек), протромбин по Квику (норма 70-130%), МНО, фибриноген (норма 2-4 г/л), тромбиновое время (норма 14-21 сек), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) (норма $< 4 \times 10^{-2}$ г/л) и были выполнены на автоматизированном

селективном анализаторе гемостаза Coasys Plus C, Behnk Electronok, Roche Diagnostics, Германия.

Тест тромбодинамики [1] реализовывался с помощью лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» с расходными материалами (Гемакор, Россия) в нативной плазме и в плазме с добавлением фосфолипидов. Концентрация фосфолипидов в образце (4 мкМ) выбрана таким образом, чтобы соответствовать концентрации фосфолипидов, обычно используемой в стандартном тесте генерации тромбина [9], тем самым обеспечивая высокую чувствительность теста к реакциям внутреннего пути свертывания. Для анализа использовались следующие параметры: скорость образования тромботического сгустка (норма 20-29 мкм/мин), начальная скорость (норма 38-56 мкм/мин), стационарная скорость (норма 20-29 мкм/мин), задержка роста (норма 0,6-1,5 мин), размер сгустка через 30 минут (норма 800-1200 мкм), плотность (норма 15000-32000 усл.ед.) и время появления спонтанных сгустков (в норме спонтанные сгустки в течение исследования отсутствуют, т.е. время появления спонтанных сгустков в норме > 30 минут). Результаты интерпретировались как гипокоагуляция, нормокоагуляция, гиперкоагуляция и выраженная гиперкоагуляция (состояние тромботической готовности (СТГ)). Увеличение скорости образования сгустка выше верхней границы референсного диапазона и укорочение времени появления спонтанных сгустков свидетельствовало о гиперкоагуляции. При СТГ спонтанные сгустки появлялись на 15 минуте и к концу исследования могли заполнить всю кювету [1].

Забор крови осуществлялся приблизительно в 8:00 утра натощак до приема лекарственных средств. С целью оценки эффективности антикоагулянтной терапии забор крови осуществлялся перед приемом солудексид, дабигатрана и инъекцией надропарина и через 12 часов после приема ривароксабана.

Стандартные тесты оценки гемостаза и тест тромбодинамики в нативной плазме и с фосфолипидами однократно исследовались в группах 2, 3 и контроле (точка 1), и дважды исследовались у 9/11 больных в 1 группе (до (точка 1) и на фоне проводимой терапии (точка 2)) для оценки динамики показателей, эффективности проводимой терапии.

Статистический анализ результатов исследований проводился с использованием программ Statistica 12.0 и SPSS 19. Применялись методы описательной статистики и непараметрические методы. Статистическая значимость показателей была определена с вероятностью ложноположительных результатов $p < 0,05$. При описании центральных моментов количественных признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение, использовались среднее значение (M) и среднеквадратичное отклонение (SD),

при описании признаков, не имеющих нормального распределения, применялись медиана (Ме) и интерквартильный размах [между 25-й и 75-й процентилями]. При сравнении по количественному признаку двух независимых групп использовались критерии Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, трех групп – метод Краскела-Уоллиса (медианный тест); при анализе двух зависимых групп – критерий Вилкоксона. Качественные показатели в 2-х несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2x2 с помощью теста χ^2 . При количестве наблюдений менее 5 применялся точный критерий Фишера с поправкой по Йетесу. Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) развития неблагоприятных исходов оценивался по методу Каца, отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ для него – по методу Вулфа.

Результаты исследования и их обсуждение.

Как следует из таблицы 2, независимо от приема антикоагулянтов уровень фибриногена и РФМК был достоверно выше в группах больных РА, чем в группе контроля, между собой группы больных по этим показателям не различались. Повышение фибриногена чаще встречалось у больных РА: в 1 группе – у 5/11 (45%), во 2 – у 3/9 (33%) и в 3 – у 3/8 (38%) пациентов, в контрольной группе уровень фибриногена не превышал референсные значения, $p < 0,05$. Повышение РФМК отмечалось у всех больных в каждой из трех групп (100%) и только у двоих в группе контроля (25%), $p < 0,05$. В 1 группе уровень тромбоцитов был выше, чем в группах 2,3 и контрольной, но тромбоцитоз выше $390 \times 10^9/\text{л}$ был выявлен только у 2 больных в 1 группе. Значения АЧТВ, МНО, протромбинового и тромбинового времени были сопоставимы у всех пациентов и в группе контроля.

Результаты исследования тромбодинамики в нативной плазме показали, что средняя плотность тромботического сгустка была достоверно выше во

всех группах больных РА, чем в контрольной: 26811, 25437 и 24740 в 1, 2, 3 группах соответственно против 20631 усл.ед. в контрольной, $p < 0,01$ (табл. 3). Несмотря на прием антикоагулянтов, скорость образования сгустков, начальная и стационарная скорости в группах больных и контрольной не различались. В группе 3 (на фоне антикоагулянтов) отмечалась более выраженная задержка роста тромботического сгустка 1,4 минуты, тогда как без антикоагулянтов задержка составляла 1,1-1,2 минуты, $p < 0,05$ во всех случаях. Спонтанные сгустки в нативной плазме были зарегистрированы только в группах больных: у 3 пациентов 1-й группы и по 1 больному во 2-й и 3-й группах, время их появления было сопоставимым. Добавление в плазму фосфолипидов привело к достоверному повышению всех скоростей образования тромботических сгустков и увеличению размера сгустка через 30 минут во всех группах больных и контрольной (табл. 3), а также к появлению спонтанных сгустков у 4 человек в контрольной группе. Добавление фосфолипидов не влияло на задержку роста и плотность тромботического сгустка.

Результаты исследования тромбодинамики распределились следующим образом: гипокоагуляция была зарегистрирована только в 3 группе у 1 (12%) из 8 больных (рис. 1). СТГ был выявлен в 1 и 2 группах: у 2 (18%) из 11 и у 1 (11%) из 9 пациентов соответственно. Частота нормо- и гиперкоагуляции в группах больных и контрольной не различалась.

Добавление фосфолипидов ассоциировалось с гиперкоагуляцией: гиперкоагуляция отмечалась у 9/28 (32%) пациентов в тесте с нативной плазмой и у 20/28 (71%) больных в тесте с фосфолипидами (ОШ 5,3 (95% ДИ [1,7; 16,5]), $p < 0,001$, ассоциация сохранялась при анализе данных в каждой из групп больных и контрольной по отдельности.

Для сопоставления результатов локальных и глобального тестов показатели коагулограммы были оценены в зависимости от интерпретации теста

Таблица 2.

Значение локальных тестов у обследованных больных и в группе контроля (точка 1)

Показатель Ме [25; 75%]	1 группа	2 группа	3 группа	Контроль
АЧТВ, сек	30,3 [26,8; 38,1]	29,5 [28,0; 30,0]	36,3 [27,9; 41,3]	29,7 [28,2; 30,8]
Протромбиновое время, %	112,7 [96,7; 130,2]	130,2 [123,2; 130,2]	103,6 [95,9; 121,1]	114,3 [104,4; 124,7]
МНО	0,94 [0,86; 1,02]	0,86 [0,86; 0,89]	0,98 [0,9; 1,03]	0,93 [0,88; 0,98]
Фибриноген, г/л	3,95 [2,76; 5,46] *	4,1 [3,12; 4,35] *	3,78 [3,32; 4,96] *	2,5 [2,35; 2,64]
Тромбиновое время, сек	15,6 [15,2; 17,1]	15,4 [14,8; 16,4]	15,9 [14,7; 114,7]	16,0 [15,6; 16,3]
РКФМ, $\times 10^{-2}$ г/л	7,5 [6,5; 9,0] *	7,5 [6,5; 7,5] *	7,0 [5,5; 8,0] *	4,3 [4,0; 4,8]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	325 [263; 385] **	235 [211; 287] **	304 [208; 369] **	252 [248; 256]

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, РКФМ – растворимые комплексы фибринмономеров, * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля, ** - $p < 0,05$ при сравнении групп между собой

Таблица 3

Результаты исследования тромбодинамики в нативной плазме и в тесте с фосфолипидами у обследованных пациентов и группе контроля (точка 1)

Показатель Me [25; 75%]	Тест	1 группа	2 группа	3 группа	Контроль
Скорость, мкм/мин	Пл	30,7 [27,8; 35,3]	30,0 [28,0; 32,7]	29,0 [27,1; 32,0]	31,1 [28,9; 33,5]
	Фл&	43,2 [37,4; 52,6]	42,0 [35,8; 47,5]	34,7 [31,2; 39,5]	44,0 [42,5; 47,7]
Начальная скорость, мкм/мин	Пл	57,3 [48,9; 58,9]	55,5 [50,9; 58,4]	50,1 [46,1; 55,3]	53,0 [50,8; 56,9]
	Фл&	66,8 [61,9; 71,3]	67,9 [64,9; 70,9]	60,6 [57,2; 64,4]	67,4 [63,9; 69,0]
Стационарная скорость, мкм/мин	Пл	29,9 [27,8; 32,6]	29,3 [26,8; 32,0]	29,0 [27,1; 32,0]	31,1 [28,9; 33,5]
	Фл&	42,2 [34,1; 45,4]	39,7 [34,6; 45,6]	34,7 [31,2; 39,5]	44,0 [42,5; 47,7]
Размер сгустка через 30 мин, мкм	Пл	1138,1 [1121,8; 1278,1]	1212,0 [1105,9; 1253,7]	1143,2 [1001,8; 1202,9]	1226,6 [1140,5; 1295,1]
	Фл&	1595,4 [1349,4; 1619,1]	1514,6 [1431,5; 1687,5]	1351,5 [1249,8; 1485,3]	1609,4 [1554,8; 1721,4]
Плотность, усл.ед.	Пл	26811 [23601; 29586] *	25437 [23174; 26828] *	24740 [23326; 27880] *	20631 [19594; 24410]
	Фл	27526 [25098; 33582]	26156 [23626; 27348]	25222 [23105; 28993]	23100 [20172; 26069]
Задержка роста, мин	Пл	1,1 [1,1; 1,4] **	1,1 [0,95; 1,15] **	1,4 [1,2; 1,5] *, **	1,2 [1,1; 1,3]
	Фл	1,1 [1,1; 1,4] *	1,2 [0,95; 1,2]	1,2 [1,2; 1,4]	1,3 [1,1; 1,3]
Время появления спонтанных сгустков, мин	Пл	n = 3 22,1 [14,0; 25,9]	n = 1 14,6	n = 1 26,5	n = 0 0
	Фл	n = 6 17,7 [11,3; 23,3] *	n = 3 17,7 [12,8; 23,0] *	n = 1 19,6 *	n = 4 27,0 [24,3; 27,4]

Примечание: Пл - тест тромбодинамики проведён в нативной плазме, Фл - тест тромбодинамики проведён с добавлением фосфолипидов, * - $p < 0,05$ – при сравнении с группой контроля, ** - $p < 0,001$ групп пациентов между собой, & - $p < 0,05$ при сравнении показателей в тесте с нативной плазмой и с фосфолипидами

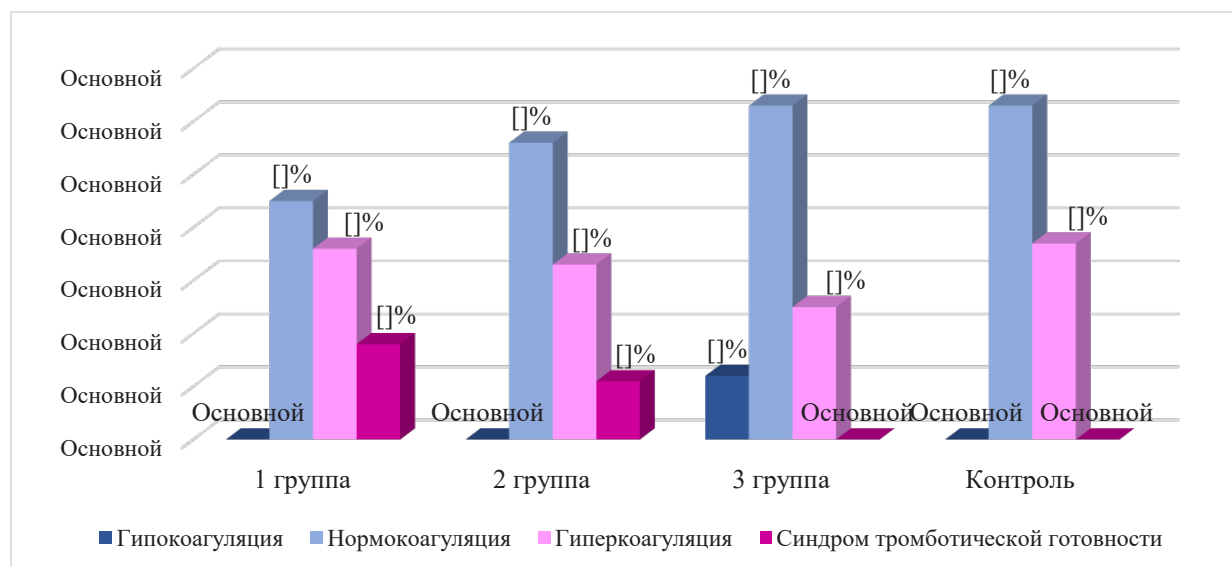


Рисунок 1. Частота гипо-, нормо- и гиперкоагуляции в исследуемых группах (точка 1)

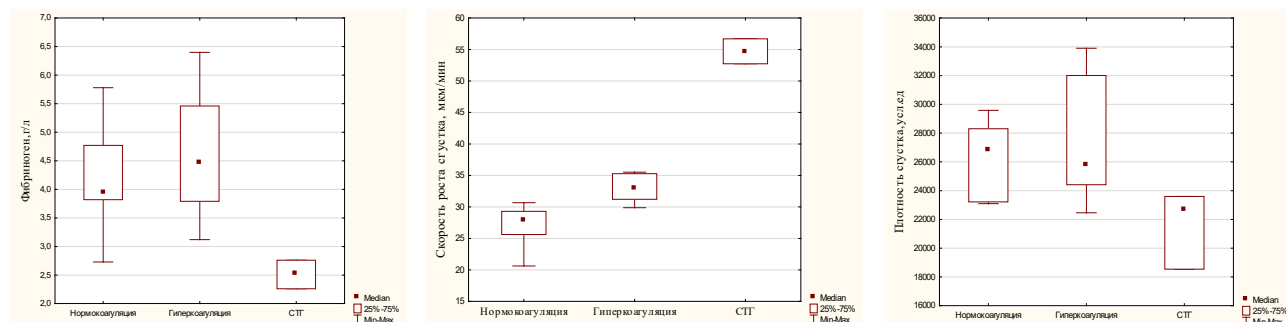


Рисунок 2. Уровни фибриногена (а), скорости роста (б) и плотности тромботического сгустка по результатам теста тромбодинамики (в) в зависимости от нормо-, гиперкоагуляции и СТГ (точка 1).

тромбодинамики у 20 больных РА, не получающих антикоагулянты (1+2 группы). Уровни АЧТВ, тромбинового и протромбинового времени, МНО и РФМК были сопоставимы в обеих группах, независимо от степени коагуляции. Уровень фибриногена при СТГ был ниже, чем при нормо- и гиперкоагуляции: 2,5 [2,3; 2,8] против 4,0 [3,8; 4,8] и 4,5 [3,8; 5,5] г/л соответственно, $p = 0,02$ (рис. 2а).

Для исключения неточностей в полученных результатах были проанализированы показатели тромбодинамики в зависимости от степени коагуляции (нормо-, гипо- и гиперкоагуляция) в тесте тромбодинамики. Как и ожидалось, скорость роста сгустка нарастала от нормокоагуляции (28 [25,6; 29,3] мкм/мин) к СТГ (54,5 [52,7; 56,7] мкм/мин), $p < 0,001$ (рис. 2б). У больных с СТГ отмечалась тенденция к снижению плотности сгустка ($p = 0,08$) (рис. 2в), что соответствовало снижению уровня фибриногена, выявленному ранее, т.к. плотность сгустка характеризует структуру образовавшегося сгустка и зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью фактора XIII.

Обсуждение. За последние десятилетия в области физической биохимии свертывания крови были открыты новые механизмы процесса и регуляции системы свертывания, который стали рассматривать неразрывно с тем окружением, в котором формируется гемостатический сгусток. Из-за наличия множества положительных и отрицательных связей между участниками системы гемостаза, эта система является настолько сложным объектом для анализа, что становится практически невозможным судить о функции крови по концентрациям ее отдельных компонентов. Существующие диагностические методы исследования крайне малоинформативны, особенно, в области диагностики протромботических состояний [1]. Более достоверную информацию о состоянии системы гемостаза позволяют получить так называемые глобальные тесты, основная задача которых – оценить интегральный потенциал свертывающей системы крови пациента к образованию сгустка. В настоящее время в практике используются следующие глобальные тесты: тромбоэластометрия/тромбоэластография, исследование крови при по-

мощи Системы анализа тромбообразования в потоке (T-TAS – Total Thrombus-formation Analysis System), тесты генерации тромбина, тромбодинамики и контракции сгустка крови.

Связь между воспалением и свертыванием крови известна с давних времен и подтверждается все новыми данными [6]. К традиционным факторам, лежащим в основе развития тромбоэмболизма при РА, относятся такие, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, гипергомоцистеинемия, иммобилизация и другие [4]. К тромбогенным факторам при РА можно причислить хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, гиперсекрецию провоспалительных цитокинов, повышенную экспрессию молекул адгезии, антифосфолипидные антитела, дислипидемию и липопротеин- (а)-индуцированную гиперкоагуляцию, гиперфибриногеномию, гипергомоцистеинемию, активация тромбоцитов с высвобождением большого количества тромбоцитарных микровезикул и т.д. [6]. У больного РА происходит активация системы коагуляции, нарушение антикоагулянтной и фибринолитической активности, тем самым вызывая патологический сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Такое состояние, при котором регистрируется повышенная готовность циркулирующей крови к свертыванию вплоть до нарушения микроциркуляции при отсутствии симптомов явного тромбообразования ни в артериальной, ни в венозной системе, называется состоянием тромбоцитической готовности (СТГ). СТГ – это угрожаемое состояние в отношении развития тромбоза, коррекция которого на раннем этапе позволит предотвратить надвигающуюся сосудистую катастрофу.

Основной метод выявления СТГ – лабораторный, и включает коагулограмму, исследование агрегационной активности тромбоцитов, ХПа-зависимого фибринолиза, РФМК, плазминогена, антитромбина, протеина С и S, Д-димера и др. Глобальные тесты оценки гемостаза (тромбоэластометрия и тромбодинамика) работают, как правило, на опережение и до изменений в гемостазиограмме или повышения уровня Д-димера выявляют качественные (структурные) и кинетические (хронометрические) изменения тромбоцитического сгустка, приводящие впоследствии к развитию патологической гиперкоагуляции [5].

У ревматических пациентов такие стандартные тесты свертывания крови, как фибриноген, РФМК, Д-димер, уровень тромбоцитов, могут играть роль острофазовых показателей и быть повышенными вследствие хронического аутоиммунного воспаления [7, 10]. В нашем исследовании у всех пациентов уровень РФМК был выше, чем в группе контроля, что может отражать как текущее воспаление, так и активацию системы гемостаза. Тромбоцитоз отмечался у 2/28 (7%) больных.

СРБ может связывать фосфолипиды, вследствие чего очень высокие уровни СРБ могут ассоциироваться с удлинением АЧТВ, протромбинового времени [8]. В то же время высокий уровень фибриногена может укорачивать эти тесты и вести к гиперкоагуляции. Кроме того, присутствие в плазме ВА приводит к удлинению АЧТВ *in vitro* и, несмотря на это, клинически отмечаются тромбозы. По нашим данным превышение нормального значения АЧТВ отмечалось у 7 (25%) из 28 больных, из которых у четырех было связано с приемом антикоагулянтов, у двоих ассоциировалось с высоким СРБ. Трое больных АФС получали антикоагулянты, этим пациентам исследование ВА не проводилось. У всех больных, не получавших антикоагулянты, ВА не выявлен.

Глобальные тесты в ревматологии начали использовать совсем недавно и существуют единичные исследования их у больных РА [2, 10]. А. Undas и соавт. [11] провели тест генерации тромбина и указали на замедленные, но усиленные тромбиновые «всплески» в сыворотке больных РА, главным образом, за счет повышенного VIII фактора свертывания, который относится к белкам острой фазы и может быть повышен за счет текущего воспаления.

А. Vranic и соавт. [12] показали значительное увеличение образования фибриновых сгустков и снижение фибринолиза в тесте генерации тромбина у пациенток с РА по сравнению с контролем. Уровни исследованных параметров коррелировали с активностью заболевания у больных РА. Авторы сделали вывод, что наблюдаемые изменения в тесте генерации тромбина в этих исследованиях являются значимыми и могут быть рассмотрены в качестве важного аспекта прокоагулянтного состояния при РА.

С целью выявления протромботического состояния и оценки влияния на него активности и характера течения болезни S.M. Türk и соавт. [10] выполнили ротационную тромбоэластометрию (ROTEM) 85 больным РА и при помощи линейной регрессионной модели показали, что наиболее значимым фактором риска тромбоза у больных является обострение артрита.

Ещё одно исследование А.Д. Пешковой и соавт. [2], в котором было изучено состояния тромбоцитарного и плазменного гемостаза у 60 больных РА с помощью двух лабораторных тестов – тромбодинамики и кинетики контракции сгустков крови. Результаты показали, что у больных РА в сравнении с контрольной группой обнаружены достоверно более высокие показатели начальной и стационарной скорости роста сгустка, а также размера и оптической плотности сгустка, у 20% пациентов на 21-29 минуте наблюдалось образование спонтанных сгустков. У пациентов по сравнению с контролем имелось выраженное торможение всех стадий процесса контракции:

снижение средней степени и скорости контракции, уменьшение площади под кинетической кривой, а также удлинение лаг-периода, что в совокупности с данными тромбодинамики свидетельствовало о гиперкоагуляции.

Наше исследование носило описательный характер. Скорости образования сгустков в группах больных РА и контрольной были сопоставимы. Различия касались только плотности тромботического сгустка, которая была выше в всех 3х группах больных, чем в контроле, и задержки роста сгустка, которая была больше всех в группе пациентов, получавших антикоагулянты. Спонтанные сгустки в нативной плазме были зарегистрированы только у больных РА: у 3 пациентов 1-й группы и по 1 больному во 2-й и 3-й группах, время их появления было сопоставимым. Наши результаты подтверждают данные А.Д. Пешковой и соавт. [2] по уровням плотности тромботического сгустка и частоте возникновения спонтанных сгустков в группах больных и контрольной, но противоречат в отношении скорости образования сгустков, которые были сопоставимы у больных и в контроле.

Нами впервые использован принципиально новый метод оценки системы гемостаза – тест тромбодинамики с добавлением фосфолипидов. Добавление в плазму фосфолипидов привело к достоверному повышению всех скоростей образования тромботических сгустков и увеличению размера сгустка через 30 минут во всех группах больных и контрольной, а также к появлению спонтанных сгустков у 4 человек в контрольной группе, что свидетельствовало о наличии состояния тромботической готовности. Добавление фосфолипидов не влияло на задержку роста и плотность тромботического сгустка.

Полученные результаты отражают срез данных. Исследование было выполнено в клиническом отделении, и главным временным фактором было выбрано достижение клинико-лабораторного улучшения у больного, исследование проводилось на следующий день после поступления и за сутки до выписки. Не проводилась стратификация выборки по времени исследования в зависимости от назначения глюкокортикоидов, смены или назначения базисного препарата и/или НПВП. В связи с чем вопрос появления, длительности, степени обратимости гиперкоагуляции в ответ на то или иное терапевтическое вмешательство остается открытым. Использование молекулярных маркеров процесса тромбообразования в ревматологии затруднено и возможным решением являются интегральные или глобальные тесты гемостаза. Тест тромбодинамики занимает важное место в комплексной диагностике состояния тромботической готовности и мониторинга терапии антикоагулянтами у пациентов с РА.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 7-12 см. в REFERENCES)

1. Атауллаханов Ф.И. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза / Ф.И. Атауллаханов, А.Н. Баландина, Д.М. Варданян и др. // Учебно-методические рекомендации. Под ред. д.м.н., профессора А.М. Шулутко. – 2015. 72 с.
2. Пешкова А.Д. Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом / А.Д. Пешкова, Т.А. Евдокимова, Т.Б. Сибгатуллин и др. // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, №3. – С. 294-303.
3. Сатыбалдыева М.А. Ревматоидный артрит и венозные тромбозомболические осложнения / М.А. Сатыбалдыева // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т.54, №4. – С. 456-462.
4. Сатыбалдыева М.А. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом / М.А. Сатыбалдыева, Т.М. Решетняк, Н.В. Середакина и др. // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, №6. – С. 692-696.
5. Сафиуллина С.И. Состояние тромботической готовности в клинической практике. Часть 1 / С.И. Сафиуллина, Л.И. Фейсханова // Учебное пособие для врачей. – 2017. – С. 35.
6. Чельдиева Ф.А. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление / Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, №3. – С. 87-94.

REFERENCES

1. Ataulakhanov F.I. *Primenenie testa trombodinamiki dlya otsenki sostoyaniya sistemy gemostaza. Uchebno-metodicheskie rekomendatsii* [Use of the thrombodynamics test to assess the state of the hemostasis system.]. Moscow, 2015. 72 p.
2. Peshkova A.D. *Izmeneniya parametrov trombodinamiki i kontratsii sgustkov krovi u patsientov s revmatoidnym artritom* [Changes in Thrombodynamics and Blood Clot Contraction Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Scientific and Practical Rheumatology*, 2020, Vol. 58, No. 3, pp. 294-303.
3. Satybaldyeva M.A. *Revmatoidnyy artrit i venoznye tromboembolicheskie oslozhneniya* [Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic complications]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Scientific and Practical Rheumatology*, 2016, Vol. 54, No. 4, pp. 456-462.
4. Satybaldyeva M.A. *Faktory riska venoznykh trombozov u bolnykh revmatoidnym artritom* [Risk factors for venous thrombosis in rheumatoid arthritis patients]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Scientific and practical rheumatology*, 2018, Vol. 56, No. 6, pp. 692-696.
5. Safiullina S.I. *Sostoyanie tromboticheskoy gotovnosti v klinicheskoy praktike. Chast 1. Uchebnoe posobie dlya vrachey* [The state of thrombotic readiness in clinical practice. Part 1. Training manual for physicians]. 2017. 35 p.
6. Cheldieva F.A. *Revmatoidnyy artrit: nekotorye komponenty gemostaza i vospalenie* [Rheumatoid arthritis: some components of hemostasis and inflammation]. *Sovremennaya*

revmatologiya – Modern Dentistry, 2019, Vol. 13, No. 3, pp. 87-94.

7. Aksu K. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Current pharmaceutical design*, 2012, No. 18 (11), pp. 1478-1493.

8. Jie Liu. The analysis of false prolongation of the activated partial thromboplastin time (activator: silica): Interference of C-reactive protein. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2018, No. 32 (8), pp. e22571.

9. Trossaert M. Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII measurements. *Haemophilia*, 2014, No. 20 (4), pp. 550-558.

10. Türk S.M. Can We Predict Thrombotic Tendency in Rheumatoid Arthritis? A Thromboelastographic Analysis (With ROTEM). *Clinical rheumatology*, 2018, No. 37 (9), pp. 2341-2349.

11. Undas A. Thrombin generation in rheumatoid arthritis: dependence on plasma factor composition. *Thrombosis and haemostasis*, 2010, No. 104, pp. 224-230.

12. Vranic A. Assessment of hemostatic disturbances in women with established rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 2019, No. 38 (11), pp. 3005-3014.

ХУЛОСА

Н.В. Середавкина, Ф.А. Челдиева, А.М. Лиля, Т.М. Решетняк

ҲОЛАТИ ПРОТРОМБОЗӢ ҲАНГОМИ АРТРИТИ РЕВМАТОИДӢ

Мақсади тадқиқот. аз худ кардани нишондиҳандаи коагулограммаи стандартӣ ва тести тромбодинамика дар плазмаи табиӣ ва дар тесте, ки бо фосфолипидҳои вобаста ба фаъолнокии АР ва муолиҷаи татбиқшаванда алоқамандӣ дорад.

Мавод ва усулҳои тадқиқот. 28 бемори гирифта ба АР ва 8 нафар муқоисашаванда, ки мувофиқи синну сол ва ҷинс аз гурӯҳи одамони солим шомиланд, таҳқиқ карда шуданд: 11 бемори гирифта ба фаъолнокии баланди АР ($DAS28 \geq 5,2$) (гурӯҳи

1), 9 мариҷи гирифта ба фаъолнокии паст ва муътадили АР ($DAS28 < 5,2$) (гурӯҳи 2) ва 8 беморе, ки аз АР ранҷ мекашад антикоагулянт қабул кардааст (гурӯҳи 3).

Натиҷаи тадқиқот ва муҳокимаи онҳо. Дар тестҳои стандартӣ лахтабандӣ зиёд будани фиброген бештар зимни гурӯҳҳои беморони АР мушоҳида гардид: ҳангоми санҷиши беморони гурӯҳҳои 1-ум - 5/11(45%), 2-юм - 3/9(33%) ва 3-юм - 3/8(38%) сатҳи фибриноген дар меъёр буд, $p < 0,05$. Зиёд будани дар тамоми беморони се гурӯҳ (100%) ва фақат зимни 2 нафар дар гурӯҳи санҷишӣ (25%) ба қайд гирифта шуд, $p < 0,05$. Дар тестҳои тромбодинамика зичии миёна лахта дар гурӯҳи гирифта ба АР қиёсан ба гурӯҳи санҷишӣ саҳеҳан зиёд буд: 26811, 25437 ва 24740 ба муқобили 20631 воҳ.шартӣ мутаносибан дар гурӯҳҳои 1, 2, 3-юм ва санҷишӣ. Зимни гурӯҳи 3-юм таъхири ошкорои афзоиши лахта 1,4 дақиқа ба мушоҳида расид, дар ҳоле ки бе антикоагулянтҳо замони таъхир 1,1-1,2 дақиқаро ташкил медод, $p < 0,05$ дар ҳама ҳолатҳо. Лахтаҳои ғайриинтиёрӣ танҳо дар мавриди 3 нафари гурӯҳи 2 ва якнафарӣ дар гурӯҳҳои 2 ва 3-юм зоҳир шуд. Гипокоагулятсия фақат дар гурӯҳи 3 зимни 1/8(12%) беморон ва ҳолати омодагии тромбозӣ дар гурӯҳи 1 ва 2 ошкор гардид: мутаносибан дар 2/11(18%) ва 1/9(11%)-и беморон. Басомади меъёр ва гиперкоагулятсия дар гурӯҳҳои беморон ва санҷишӣ фарқ намекард. Илова кардани фосфолипидҳо бо гиперкоагулятсияи ОШ 5,3 (95% ДИ [1,7;16,5]), $p < 0,001$ якҷоя шуд.

Хулоса: мувофиқи маълумотҳои тести тромбодинамика дар гирифта ба АР гиперкоагулятсия мавҷуд аст, ки аз омодагии тромбозӣ дарак медиҳад. Тести тромбодинамикаро барои ошкор кардани хатари тромбоз ва ба таври инфиродӣ интиҳоб кардани муолиҷа дар мавриди беморони мубтало ба АР ба қарор бурдан мумкин аст.

Калимаҳои калидӣ: ҳолати протромбозӣ, гиперкоагулятсия, артрити ревматоидӣ, тромбодинамика.

УДК: 577.15:615.355:616-092

doi: 10.52888/0514-2515-2022-355-4-91-100

Д.Д. Султанов^{1,2}, О. Неъматзода¹, А.Ш. Шохсаворбеков², Р.К. Давлатов¹, Х.А. Юнусов¹, С.Г. Али-Заде³

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ, ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

¹ГУ «Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ и СЗН РТ

²Кафедра хирургических болезней №2 им. академика Н.У. Усманова, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

³Кафедра хирургических болезней №1, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»