

Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление

Чельдиева Ф.А.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}

¹Лаборатория сосудистой ревматологии, клинично-диагностическое лабораторное отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В обзоре содержатся сведения о физиологии системы гемостаза и ее составляющих, обсуждается связь системы гемостаза с воспалением. Описаны физиология нормального гемостаза, взаимодействие тромбоцитов с эндотелиальными клетками и лейкоцитами, а также с фактором фон Виллебранда и системой комплемента и их роль при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: система свертывания крови; ревматоидный артрит; воспаление; факторы свертывания крови; тромбоз; венозный тромбоз эмболизм; комплемент; цитокины.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Чельдиева ФА, Решетняк ТМ. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление. Современная ревматология. 2019;13(3):87–94.

Rheumatoid arthritis: some components of hemostasis and inflammation

Cheldieva F.A.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}

¹Laboratory of Vascular Rheumatology, Clinical Diagnostic Laboratory Department, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow, 125993

The review contains information about the physiology of the hemostatic system and its components and discusses the relationship of the hemostatic system to inflammation. It also describes the physiology of normal hemostasis, the interaction of platelets with endothelial cells and leukocytes, as well as with von Willebrand factor and the complement system and their role in rheumatoid arthritis.

Keywords: blood coagulation system; rheumatoid arthritis; inflammation; blood coagulation factors; thrombosis; venous thromboembolism; complement; cytokines.

Contact: Tatiana Magomedalievna Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For reference: 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

Гемостаз – одна из защитных систем организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой – образование тромбов при повреждении стенки сосудов для остановки кровотечения и предотвращения кровопотери. В то же время это одна из «проблемных» систем человеческого организма. Термины «гемостаз» и «свертывание» часто используют как синонимы, однако это не вполне корректно [1]. Гемостаз – комплексный и сложный процесс, требующий взаимодействия многочисленных физиологических механизмов. Он разделяется на первичный (эндотелиальные клетки и тромбоциты) и вторичный (плазменные факторы). Соответствующие клеточные и молекулярные механизмы направлены на «опечатывание» поврежденных сосудов с локальным образованием сгустков, предотвращающих кровотечение [2]. Как только целостность сосуда восстанавливается, происходит разрушение тромба и возобновляется нормальный гемостаз. Дисбаланс между составляющими гемостаза может произойти в периоперационном периоде или во время критической болезни, приводя к увеличенному риску тромбоза, кро-

вотечения или, в некоторых случаях, обоих осложнений. Поэтому понимание нормальных физиологических процессов важно для определения терапевтической тактики модуляции кровотечения и тромбоза. Нарушение сбалансированности между ее составляющими даже при различных физиологических состояниях (беременность, кровопотеря и т. д.), а тем более при различных патологических процессах (травмы, инфекции, онкологические, аутоиммунные заболевания) является причиной либо кровотечения, либо тромбоза.

Физиология плазменного гемостаза

Условно систему свертывания крови можно подразделить на три компонента: свертывание, противосвертывание и фибринолиз [3]. Условно, так как в действительности эти системы тесно взаимосвязаны, а их разделение является лишь способом изложения материала.

Существует несколько теорий свертывания крови: классическая теория свертывания; теория водопада, или каскадная теория; пересмотренная теория коагуляции; клеточная модель гемостаза [1, 2].

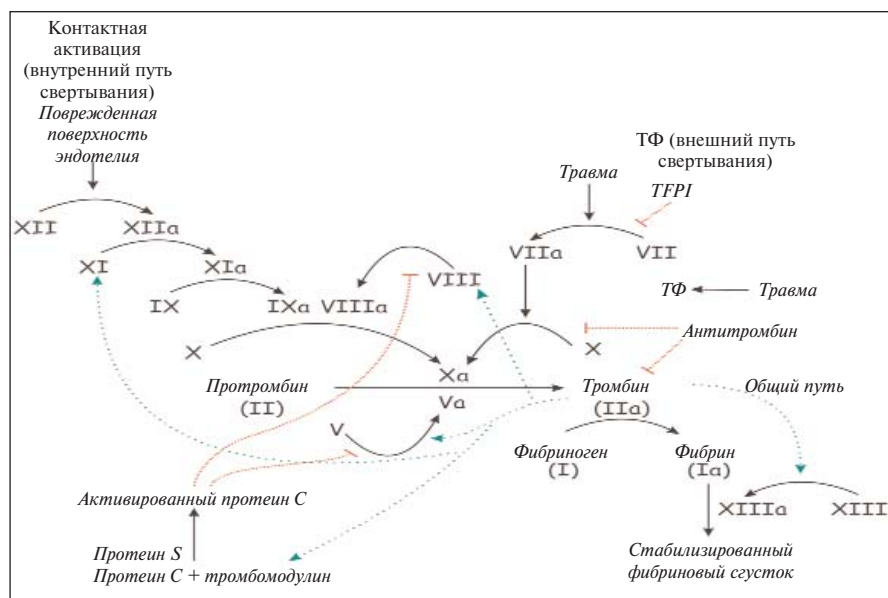


Рис. 1. Классическая схема свертывания крови. ТФ – тканевый фактор; TFPI (tissue factor pathway inhibitor) – ингибитор пути ТФ

Теории свертывания крови рассматривают последовательность событий, которые происходят с момента повреждения сосудистой стенки до образования фибринового сгустка. При повреждении сосуда включается каскадный механизм активации ферментов с последовательным образованием трех связанных с фосфолипидами клеточной мембраны ферментных комплексов. Каждый комплекс состоит из протеолитического фермента, белка-активатора и ионов Ca^{2+} : VIIa-TF- Ca^{2+} , IXa-VIIIa- Ca^{2+} (теназа), Xa-Va- Ca^{2+} (протромбиназа) (рис. 1). Комплекс Xa-Va- Ca^{2+} (протромбиназный комплекс) активирует протромбин. Каскад ферментативных реакций завершается образованием мономеров фибрина и последующим формированием тромба.

Система свертывания крови включает в себя тромбоциты, плазменные факторы свертывания и плазменные ингибиторы свертывания. В печени синтезируются многие факторы свертывания: фибриноген (фактор I), протромбин (фактор II), факторы V, VII, IX, X, XI, XII, XIII, а также ингибиторы свертывания и фибринолиза. Шероховатый эндоплазматический ретикулум гепатоцитов является основным местом синтеза белков свертывающей системы [3, 4].

В активации ферментов каскада выделяют три основных механизма: частичный протеолиз, взаимодействие с белками-активаторами и взаимодействии с модифицированными клеточными мембранами. Свертывание крови обеспечивается взаимодействием белков плазмы (факторов) и клеток крови (тромбоцитов и моноцитов) с поврежденным эндотелием или субэндотелиальными структурами. В норме все белки и клетки крови, участвующие в свертывании крови, находятся в латентном состоянии и активируются при нарушении целостности стенки сосудов. Считается, что при повреждении эндотелия первыми реагируют тромбоциты. Способность тромбоцитов прилипать к поврежденной поверхности стенки сосуда (адгезия) и друг к другу (агрегация), связываться с фибрином, образуя тромбоцитарный тромб, и секретировать в месте повреждения сосуда гемостатические факторы определяет их роль в гемостазе.

Активация тромбоцитов сопровождается появлением на поверхности плазматической мембраны отрицательно заряженных участков, образованных фосфатидилсеринами.

Основные индукторы активации и агрегации тромбоцитов – фактор фон Виллебранда, коллаген, тромбин, аденозиндифосфат. Плазматическая мембрана тромбоцитов содержит несколько типов рецепторов фактора фон Виллебранда. Этот фактор, связываясь с рецепторами, действует на тромбоциты через инозитолфосфатную систему передачи сигнала. В результате тромбоциты приобретают шиповидно-сферическую форму, облегчающую их взаимодействие друг с другом и с поверхностью поврежденного эндотелия. Наиболее важные первичные индукторы активации тромбоцитов – тромбин и коллаген. Взаимодействие этих белков со специфическими рецепторами плазматической мембраны тромбоцитов приводит к мобилизации Ca^{2+} из плотной тубулярной системы в цитоплазму, что приводит к их адгезии и агрегации.

Активация тромбоцитов сопровождается изменением их метаболизма и освобождением биологически активных веществ. Эти вещества вызывают морфологические изменения, адгезию, агрегацию тромбоцитов и участвуют в образовании тромба.

Нарушение функциональной активности рецепторов и системы вторичных посредников тромбоцитов сопряжено с изменением их функции и может явиться причиной ряда заболеваний, сопровождающихся тромбозами или кровотечениями. Тромбоциты, скапливаясь в месте повреждения, образуют тромбоцитарную пробку, которая может остановить кровотечение из мелких сосудов. Стабилизация тромбов зависит от появления тромбина, который вызывает образование нитей фибрина, стабилизирующих тромбоцитарные агрегаты в артериях и являющихся основным компонентом венозных тромбов. Образование тромбина происходит в результате серии последовательных реакций, в которых участвуют 12 белков – факторов свертывания, ионы Ca^{2+} и фосфолипиды. Все факторы системы гемостаза в активированной форме являются специализированными ферментами – сериновыми протеазами, а фактор XIII – трансглутаминазой. Процесс свертывания принято делить на последовательные стадии, каждая из которых состоит в превращении определенного компонента в его активную форму.

М. Hoffmann и D.M. Monroe [2] предложили клеточную модель свертывания крови (cell-based model of coagulation). Она предполагает, что процесс коагуляции регулируется за счет изменений свойств клеточной поверхности. Клеточная модель свертывания крови включает три фазы:

1) фаза инициации, в которую происходит активация фактора VII на поверхности клеток, содержащих ТФ. К таким клеткам относятся фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов, моноциты, нейтрофилы. Клетки, несущие ТФ, начинают контактировать с плазмой. При повреждении сосу-

дистой стенки обнажаются субэндотелиальные структуры (коллаген), что приводит к скоплению в этой области тромбоцитов (адгезия). ТФ связывается с фактором VII с образованием комплекса ТФ/VIIa, который локально на поверхности ТФ-несущих клеток активирует факторы X и IX. Фактор IXa мигрирует и связывается с поверхностью тромбоцитов, в то время как фактор Xa остается на поверхности клеток, несущих ТФ. Фактор Xa активирует фактор V. В результате образовавшийся на поверхности ТФ-несущих клеток комплекс Xa/Va расщепляет протромбин (фактор II) с образованием небольшого количества тромбина, ключевого фактора последующего усиления активации системы свертывания;

2) *фаза амплификации* – реакции этой фазы происходят на поверхности тромбоцитов. Небольшое количество тромбина, образовавшегося в фазу инициации, активирует тромбоциты, факторы V, VIII, XI. Тромбин способствует высвобождению фактора VIII из комплекса с фактором Виллебранда, в результате появляется фактор VIIIa. Активированные небольшим количеством образовавшегося в фазу инициации тромбина факторы в следующую фазу (фаза распространения) обеспечивают формирование на тромбоцитарной матрице огромного количества тромбина, которое способно перевести фибриноген в фибрин;

3) *фаза распространения*, во время которой на поверхности активированных тромбоцитов образуются теназный (VIIIa/IXa) и протромбиназный (Va/Xa/кальций/фактор III тромбоцитов) комплексы, что провоцирует так называемый тромбиновый взрыв. Тромбин переводит фибриноген в фибрин, а также активирует фактор XIII, обеспечивающий стабилизацию фибриновых нитей и формирование множества ковалентных перекрестных связей между ними.

Клеточная модель свертывания крови призвана описать процессы гемокоагуляции *in vivo* и объяснить ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов лабораторных коагуляционных тестов:

- *in vivo* процесс свертывания крови является единым и связан с гемостатическими реакциями тромбоцитов. Тромбоциты не только участвуют в активации коагуляционных факторов, но и выполняют функцию регуляции всего процесса свертывания крови;
- коагуляционный процесс в физиологических условиях локализован зоной дефекта сосуда. Его нераспространению способствуют противосвертывающая система и нормально функционирующие эндотелиоциты;
- избыток тромбина в организме человека инактивируется антитромбином III, который также активен в отношении факторов XIIIa, XIa, IXa, Xa;
- поддержанию крови в жидком состоянии способствуют ретикулоэндотелиальная система и гепатоциты посред-

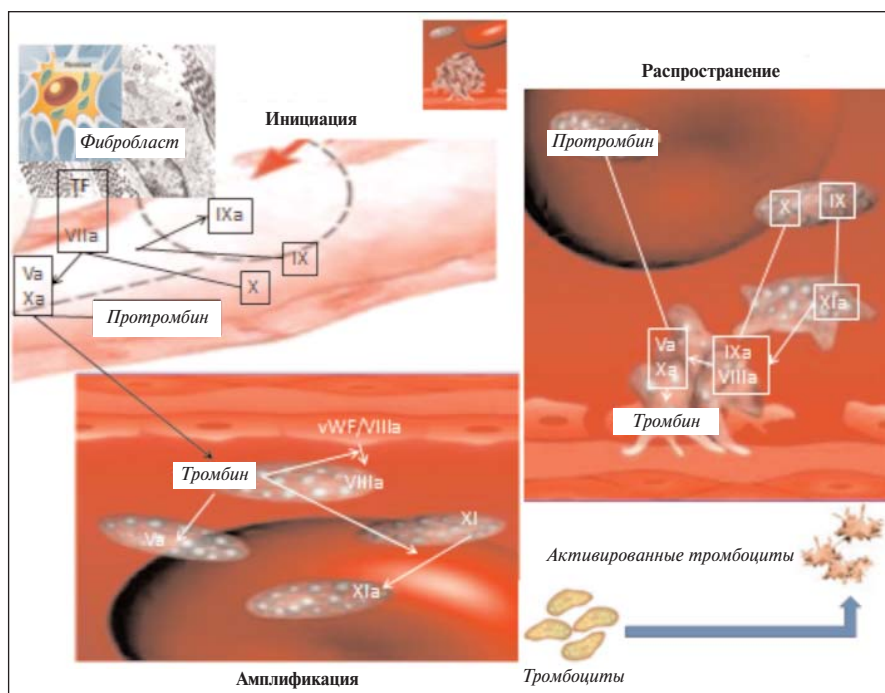


Рис. 2. Клеточная модель свертывания крови. Три фазы свертывания крови проходят на различных поверхностях клетки: фаза инициации – на ТФ-несущих клетках; фаза амплификации – на тромбоцитах, по мере их активирования, и фаза распространения – на активированной поверхности тромбоцитов

ством специфического удаления активированных факторов свертывания крови и фибриногена без какого-либо влияния на предшественники, путем ограничения распространения коагуляции при участии ингибитора пути ТФ (TFPI), тромбомодулина, гепариноподобных гликозаминогликанов поверхности эндотелиоцитов.

В норме система гемостаза находится в динамическом равновесии. Избыточное или недостаточное количество тромбогенных факторов или недостаточность антикоагулянтных факторов – основная причина нарушений гемостаза.

Тромбоз – процесс прижизненного свертывания крови в просвете сосуда или в полости сердца, препятствующий ее току. Различают *артериальные* и *венозные* тромбозы, клиническая картина которых может варьироваться от бессимптомного течения до развития жизнеугрожающих состояний. Существует множество факторов, предрасполагающих к тромбозу: мутации в генах системы гемостаза, атеросклеротическое поражение сосудов, артериальная гипертензия, сахарный диабет, злокачественные новообразования, ожирение, курение, малоподвижный образ жизни [5]. Помимо этого, к факторам риска тромбоза также относится хроническое воспаление.

Связь между воспалением и свертыванием крови известна с давних времен и подтверждается все новыми данными [6]. Оба эти процесса протекают с активацией тромбоцитов и образованием фибрина.

Система гемостаза включается по нескольким механизмам, к числу которых относится эндотелиальная дисфункция клетки, активация тромбоцитов, высвобождение ТФ, который опосредует активацию плазменного свертывания, подавляя функции антикоагулянтного пути с угнетением фибринолитической активности (рис. 2) [7, 8].

Механизм формирования венозных и артериальных тромбозов различается. Венозные тромбозы связаны с наличием «красных сгустков», богатых фибрином, тогда как артериальный тромб, как правило, накладывается на атеросклеротическую бляшку или поврежденный участок эндотелия и состоит из тромбоцитов, придающих вид белой ткани [9]. Именно воспалительный компонент объединяет эти разные по локализации виды тромбоза. В отличие от тромбоза, связанного с повреждением, воспалительный процесс может инициировать тромбоз в неповрежденном сосуде.

Несколько заболеваний отражают связь между воспалением и тромбозом. В одном из крупных исследований в Швеции была проанализирована частота аутоиммунных нарушений у пациентов, госпитализированных из-за тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с 1964 по 2008 г. [10]. Авторы выявили связь между аутоиммунной патологией и высоким риском ТЭЛА в первый год заболевания [11]. Кроме того, риск ишемического инсульта был в два раза выше в течение первого года болезни по 12 различным иммуноопосредованным нозологиям, среди которых были ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), кожная красная волчанка и неспецифический язвенный колит [11].

Другой ретроспективный анализ риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у госпитализированных пациентов в Великобритании показал значительное повышение его у лиц, страдавших иммуноопосредованными заболеваниями [12].

Воспаление является основным физиологическим процессом, возникающим в ответ на повреждение или действие патогенного фактора. Как правило, воспаление разрешается самопроизвольно. Однако при нарушении иммунного ответа (феномен молекулярной мимикрии, аутоиммунные заболевания) воспаление принимает хроническое течение. Система гемостаза, воспаление и врожденный иммунитет имеют общее эволюционное происхождение, что объясняет патогенетические аспекты взаимосвязи воспаления и нарушений в системе гемостаза [13, 14]. Непрерывная активация эндотелия при хроническом воспалении приводит к патологическим последствиям [14].

Знаменитый немецкий ученый-врач второй половины XIX в. Рудольф Вирхов сформулировал три базовых принципа тромбоза, которые вошли в историю медицины под названием *триады Вирхова*:

- *повреждение стенки сосуда*, способствующее развитию эндотелиальной дисфункции. При хроническом воспалении эндотелиальное повреждение выступает в качестве ключевого фактора развития тромбоза [10]. Повреждение стенки сосуда обусловлено взаимодействием эндотелиальных клеток, лейкоцитов и активированных тромбоцитов [5]. Взаимодействие с воспаленным эндотелием индуцирует высвобождение медиаторов воспаления тромбоцитами, что способствует увеличению экспрессии молекул межклеточной адгезии [15]. Помимо этого, воспалительные медиаторы, такие как СРБ, фактор некроза опухоли (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 6, могут вызывать синтез ТФ в моноцитах и эндотелиальных клетках. Это подтверждается повышением уровня ТФ у пациентов с РА, особенно при высокой активности болезни [16];

- *снижение скорости кровообращения*. Так, снижение физической активности при выраженном болевом синдроме (например, при РА) способствует стазу крови [17];

- *изменение вязкости крови — гиперкоагуляция*. Нормальное соотношение прокоагулянтов и антикоагулянтов, препятствующих формированию тромботического сгустка, обеспечивается системой гемостаза. Воспаление вызывает ряд изменений в данной системе:

- 1) *нарушения в эндотелиальной стенке* (эндотелиальная дисфункция) известны при РА [18–20];

- 2) *нарушения количественного соотношения факторов свертывания и фибринолиза* — хроническое воспаление может подавлять действие антикоагулянтов, увеличивать действие прокоагулянтов и угнетать фибринолиз [21]. Высокий уровень СРБ ассоциируется с увеличением вязкости крови вследствие конверсии фибриногена до фибрина [22]. Так, M.J. Peters и соавт. [23] обнаружили, что содержание ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином, у пациентов с РА при уровне СРБ >10 мг/л значительно выше, чем при меньшей его концентрации;

- 3) *активация тромбоцитов*, представляющих собой небольшие (2–4 мкм) безъядерные плоские бесцветные форменные элементы крови, образующиеся из мегакариоцитов. Они являются ключевым элементом гемостатической системы и одним из первых компонентов системы гемостаза, активируясь в ответ на повреждение стенки кровеносного сосуда. Однако в многочисленных исследованиях продемонстрирована важная роль тромбоцитов не только в сохранении гемостатического баланса, но и в патогенезе различных заболеваний, при которых ключевую роль играет воспаление [14]. Участие тромбоцитов в развитии воспаления обусловлено следующими факторами: взаимодействием с различными клетками, включая эндотелиальные клетки и лейкоциты; взаимодействием с фактором фон Виллебранда и системой комплемента; высвобождением медиаторов воспаления.

Взаимодействие тромбоцитов с эндотелиальными клетками и лейкоцитами

Эндотелиальная целостность и избирательная проницаемость сосудистой стенки поддерживаются тромбоцитами. Они способны «блокировать пробелы» в сосудистой стенке, способствуя также росту эндотелия. При отсутствии эндотелиального повреждения различные молекулы, включая оксид азота и простаглицлин, поддерживают антиадгезивный характер эндотелия. Повреждение эндотелия (в рамках воспаления) приводит к активации эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов с образованием микрочастиц, запускающих систему свертывания крови путем активации ТФ. Микрочастицы представляют собой небольшие (0,1–1,0 мкм) мембранные везикулы, высвобождение которых сопряжено с важными физиологическими эффектами [24]. В крови находятся микрочастицы разных типов клеток: в основном тромбоцитов, эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов. Микрочастицы, полученные из тромбоцитов, являются наиболее распространенными в потоке крови. Они составляют от 70 до 90% циркулирующих микрочастиц [25–27].

Е.А. Knijff-Dutmer и соавт. [28] изучали тромбоцитарные микрочастицы при аутоиммунных заболеваниях и продемонстрировали повышенный их уровень у пожилых пациентов с РА. По данным I.C. van Eijk и соавт. [29], пациенты с РА, даже на ранних стадиях, имеют повышенные уровни микрочастиц по сравнению с группой контроля. У паци-

ентов с высокой активностью РА отмечалась тенденция к более высокому содержанию тромбоцитарных микрочастиц по сравнению с пациентами с ремиссией. Таким образом, высокие уровни микрочастиц у пациентов с РА свидетельствуют о повышенном риске тромбозов по сравнению с таковыми у здоровых (контрольные группы).

Более того, взаимодействие тромбоцитов с эндотелием способствует высвобождению медиаторов воспаления, в частности ИЛ1 — мощного провоспалительного медиатора, увеличивающего активность других цитокинов и клеток в очаге воспаления, а также поверхностную экспрессию молекул адгезии. К тому же CD40-лиганд тромбоцитов является мощным стимулятором эндотелия и способствует увеличению его адгезивных свойств для лейкоцитов. Растворимый CD40-лиганд можно использовать в качестве воспалительного маркера. И, наконец, первичные рецепторы адгезии тромбоцитов, такие как GPIb-IX-V или GPVI, также регулируют адгезию тромбоцитов и лейкоцитов: GPIIb/IIIa-рецепторы тромбоцитов связываются с αMh2-рецепторами лейкоцитов, а PSGL-1-рецепторы лейкоцитов — с P-селектином на адгезивных активированных тромбоцитах.

Как известно, лейкоциты являются основными участниками воспалительного процесса. Тромбоциты, помимо выработки хемокинов, способствующих миграции нейтрофилов и моноцитов в область повреждения, могут вызывать образование комплексов тромбоцит-нейтрофил и агрегатов тромбоцитарных моноцитов (агрегаты пластинчатых моноцитов) считаются полезными маркерами активации тромбоцитов. Нарушение взаимодействия между тромбоцитами и моноцитами/нейтрофилами приводило к уменьшению выраженности воспалительного ответа [14]. Применение некоторых антиагрегантных веществ снижает активацию тромбоцитов, что уменьшает их связывание с лейкоцитами.

Взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда и системой комплемента

Взаимодействие фактора фон Виллебранда и тромбоцитов может привести к тромбоцитопении и микрососудистому тромбозу, что часто наблюдается при воспалительных заболеваниях. При остром и хроническом воспалении снижается уровень фермента ADAMTS-13 (металлопротеиназа, расщепляющая молекулу фактора фон Виллебранда). А.К. Chauhan и соавт. [30] продемонстрировали недостаток ADAMTS-13 в присутствии избытка фактора фон Виллебранда, что повышало адгезию лейкоцитов в воспаленных венах. Таким образом, фактор фон Виллебранда и ADAMTS-13 могут использоваться в качестве маркеров воспаления. Прерывание взаимодействия фактора фон Виллебранда с тромбоцитами и лейкоцитами посредством фермента ADAMTS-13 может подавлять воспаление. Система комплемента является основным компонентом иммунной системы и играет центральную роль во многих защитных иммунных процессах, включая циркуляцию иммунных комплексов, клиренс, распознавание чужеродных антигенов, модуляцию гуморального и клеточного иммунитета, удаление апоптотических и мертвых клеток, а также вовлечение процессов разрешения травм и регенерации тканей. Однако неадекватно контролируемая активация комплемента лежит в основе патогенеза воспалительных и аутоиммунных заболеваний человека, включая РА, при котором хрящ, кость и синовиальная оболочка являются мишенью. Аутоиммунные реакции при этом

заболевании развиваются в доклинической стадии, протекают бессимптомно и обуславливают вовлечение синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов с РА увеличивается также содержание фрагментов активации комплемента. Одним из триггеров активации комплемента могут быть иммунные комплексы, содержащие РА-ассоциированные антитела [32]. Кроме того, некоторые исследования показали, что активные компоненты каскада коагуляции могут расщеплять и/или активировать белки системы комплемента и наоборот [33]. Число потенциальных активаторов комплемента в местах тромбоза огромно, среди ведущих кандидатов — тромбин, плазмин, поврежденный эндотелий, ДНК и эластаза [34]. Известно, что при расщеплении C5-компонента комплемента высвобождаются продукты расщепления C5a и C5b, которые совместно активируют тромбоциты [35], индуцируют экспрессию ТФ [36–40] и активируют эндотелиальные клетки, тем самым вызывая секрецию фактора фон Виллебранда [41].

Взаимодействие тромбоцитов с медиаторами воспаления

Хроническое воспаление, опосредованное многочисленными цитокинами (ИЛ1, ФНОα, ИЛ6, ИЛ8), факторами роста и аутоантителами, стимулирует тромбоцитарный оборот в костном мозге. Стимуляция костного мозга и увеличение оборота тромбоцитов способствуют увеличению количества ретикулированных тромбоцитов (тромбоциты стресса, или активированные тромбоциты). Эти тромбоциты имеют сферическую форму, увеличенный размер и псевдоподии [42–44]. Они вырабатывают белки, которые вызывают образование тромбов [45]. В течение относительно короткого периода жизни (8–10 дней) тромбоциты наряду с белками, способствующими образованию тромба, продуцируют P-селектин, CD40L (лиганды), тромбоцитарный фактор роста [46]. Об уровне ретикулированных тромбоцитов можно судить по среднему объему тромбоцитов (mean platelet volume, MPV). На связь между воспалением, активацией тромбоцитов, протромботическим состоянием также указывает выявленное высокое значение MPV при семейной средиземноморской лихорадке [47].

Помимо этого, стоит отметить, что в гранулах тромбоцитов хранятся различные вещества, включая фактор роста, цитокины, хемокины, биогенные амины и молекулы адгезии. В обзоре А. Saghazadeh и соавт. [48] описано взаимодействие компонентов иммунной системы, в частности цитокинов, хемокинов, лейкоцитов, с процессами формирования венозной тромбоземболии. Кроме того, было доказано прямое воздействие медиаторов воспаления на некоторые факторы свертывания и тем самым активацию внешнего пути свертывания крови [49]. Так, при активации тромбоцитов полифосфат, находящийся в плотных гранулах, высвобождается и усиливает активацию V и XII факторов свертывания крови. Также известно, что гистоны и нуклеосомы оказывают прямое повреждающее действие на эндотелий, запуская внешний путь активации свертывающей системы крови [50]. Помимо этого, они несут ответствен-

ность за пять признаков воспаления, описанных известным греческими врачом и философом Галеном. Гистамин вызывает покраснение, гистамин и серотонин – местное повышение температуры, гистамин и фактор роста – припухание/отечность, а в совокупности они способствуют потере функции и возникновению боли.

Роль тромбоцитов при некоторых воспалительных заболеваниях

РА, СКВ и системная склеродермия – классические аутоиммунные заболевания, сопровождающиеся хроническим воспалением. При этих нозологических формах уровень тромбоцитов коррелирует с активностью заболевания. Тромбоцитоз при РА рассматривают как проявление высокой активности, тромбоцитопению при СКВ – как маркер неблагоприятного прогноза и формирования микрососудистых тромбов, поражения почек. При всех нозологических формах отмечается гиперреактивность тромбоцитов со стимуляцией тромбоцитарного оборота в костном мозге, способствующего увеличению количества ретикулированных тромбоцитов. Связь между активацией тромбоцитов и воспалением была продемонстрирована при РА. Поражение суставов ассоциировалось с наличием тромбоцитарных и лейкоцитарных микрочастиц. Подобные изменения выявлялись и в системном кровотоке [14]. Взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов в суставах может способствовать разрушению хряща, а хемокины тромбоцитов – ангиогенезу и синовиальной гипертрофии. Лечение, направленное на подавление воспаления, позволяет снизить количество активированных тромбоцитов. Однако не всегда понятно, что первично – активация тромбоцитов или воспаление?

Серия исследований, рассмотренных в работе R.J. Bisoendial и соавт. [51], демонстрирует усиленную активацию каскада коагуляции/фибринолиза у пациентов с РА и гиперкоагуляционное состояние, вызванное воспалением. По сравнению с группой контроля у пациентов с РА наблюдалось увеличение уровня фибриногена, фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), тканевого активатора плазминогена, D-димера и протромбинового фрагмента F1 + 2 (маркер тромбина). Аутоиммунные заболевания, включая РА, являются фактором риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [13]. Воспалительный процесс может быть как следствием венозной тромбоэмболии, так и ее причиной. Однако современные антикоагулянты не предназначены для купирования воспаления. Многие факторы риска ВТЭО, такие как ожирение, хирургическое вмешательство, сепсис, онкологический процесс, воспалительные заболевания кишечника, СКВ, запускают процесс тромбообразования за счет высвобождения медиаторов воспаления. Последующая активация тромбоцитов этими соединениями усиливает протромботическое состояние. По данным А.К. Васали и соавт. [52], у 813 пациентов с РА был более чем в два раза повышен риск ВТЭО по сравнению с группой контроля соответствующего возраста и пола. В исследованиях, проведенных в больницах Англии и США, отмечался повышенный риск ВТЭО у пациентов с РА [12, 53]. J.H. Kang и соавт. [54] обнаружили значимую связь между РА и ВТЭО. Результаты этой работы согласуются с данными исследования, проведенного в Оксфордском университете

S.V. Ramagopalan и соавт. [12], которые показали, что риск тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) был значительно выше у пациентов с иммунными нарушениями. Они также обнаружили, что относительный риск ТГВ и ТЭЛА у пациентов с РА в 1,75 раза выше, чем в контрольной группе.

Острое повреждение легких может возникать при различных патологических состояниях, в том числе при РА. Высокой активности СКВ сопутствует тромбоцитопения, высокой активности РА – тромбоцитоз. Активация тромбоцитов, их взаимодействие с лейкоцитами с секвестрацией этих клеток крови в легочных сосудах могут быть причиной уменьшения количества тромбоцитов. Нарушение эндотелиальной целостности при острой травме легкого, а также функций тромбоцитов (поддержка эндотелиальной целостности) может привести к увеличению эндотелиальной проницаемости и формированию отека.

При изучении роли тромбоцитов при бронхиальной астме и аллергических воспалительных заболеваниях дыхательных путей выяснилось, что в образцах легочной ткани, полученных при аутопсии пациентов, умерших от астматического статуса, определялись высокие уровни тромбоцитов как маркера активации, а также фактора 4 тромбоцитов в периферической крови, что указывает на участие тромбоцитов в эозинофильном воспалении [55]. Еще одна более новая концепция заключается в том, что тромбоциты, мигрируя в легочную ткань пациентов, страдающих бронхиальной астмой, оказывают на нее прямое повреждающее действие.

Воспалительное заболевание кишечника. Тромбоцитоз у пациентов, страдающих ВЗК, был отмечен еще в 1960-х годах. Это явление связывают с повышением уровня ИЛ6, который стимулирует выработку тромбопоэтина (тромбоцитарный гормон) печени – как часть реакции острой фазы в ответ на железодефицитную анемию. Увеличение образования тромбоцитов обусловлено необходимостью первичного гемостаза, а также является следствием железодефицитной анемии. Лечение препаратами железа способствует нормализации количества тромбоцитов.

Болезнь Альцгеймера – стойкая активация тромбоцитов при этом заболевании может быть связана с увеличением перекисного окисления липидов вследствие неадекватного уровня витамина E.

Влияние некоторых препаратов на воспалительный процесс и гемостаз

По данным ряда авторов [56–58], метотрексат, наиболее часто используемый при лечении РА, приводит к заметному снижению числа случаев инфаркта миокарда (ИМ) и общего количества сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение ингибиторами ФНО α способствует уменьшению уровня СРБ, а также двух признанных предикторов кардиоваскулярного риска – РАI-1 и РАI-1/t-РА [59, 60]. Оно также позволяет добиться значительного улучшения эндотелиальной функции. По данным В. Zolleg и соавт. [61], риск ТЭЛА и ТГВ может быть выше на ранней стадии РА, например в первый год после начала лечения базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или установления диагноза РА, что может быть связано с неконтролируемой воспалительной активностью до достижения положительного эффекта противоревматической терапии. Однако использование нестероидных противовоспалительных препаратов и

О Б З О Р Ы

глюкокортикоидов (ГК) для купирования воспалительного процесса, как известно, увеличивает риск ВТЭО. Также известно, что ГК повышают уровни факторов свертывания крови, что способствует увеличению риска ВТЭО. S. C. Kim и соавт. [62] обнаружили у пациентов, получающих ингибиторы ФНО α , более высокий риск возникновения ВТЭО по сравнению с пациентами, которым проводилось лечение БПВП, в частности метотрексатом.

Таким образом, тромбоциты можно рассматривать не только как гемостатические, но и как воспалительные клетки. Модулируя функции тромбоцитов, можно ограничить воспалительный процесс. Приведенные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи воспалительного процесса при РА с нарушениями в системе гемостаза. В недавнем нашем исследовании была показана связь развития ВТЭО при РА с активностью заболевания [63].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Sira J, Eyre L. Physiology of haemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016; 17(2):79–82. doi:10.1016/j.mpaic.2015.11.004.
2. Hoffman M, Monroe DM. 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):958-65.
3. Решетняк ВИ, Журавель СВ, Кузнецова НК, Писарев ВМ, Клычникова ЕВ, Сюткин ВЕ, Решетняк ТМ. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). *Общая реаниматология*. 2018;(5):85-96. [Reshetnyak VI, Zhuravel' SV, Kuznetsova NK, Pisarev VM, Klychnikova EV, Syutkin VE, Reshetnyak TM. Hemostatic system in normal and in liver transplantation (review). *Obshchaya reanimatologiya*. 2018; (5):85-96. (In Russ.)].
4. Струкова СМ. Основы физиологии гемостаза. 2-е изд. Москва: Издательство МГУ; 2013. Strukova SM. *Osnovy fiziologii gemostaza* [Basic physiology of hemostasis]. 2nd ed. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 2013.
5. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-Induced Thrombosis: Mechanisms, Disease Associations and Management. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1478-93.
6. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004 Jun 8; 109(22):2698-704. doi: 10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A.
7. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(1):49-62. doi: 10.11613/BM.2012.006.
8. Aisina RB, Mukhametova LI, Ostryakova EV, et al. Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor type 1 gene, plasminogen level and thromboses in patients with the antiphospholipid syndrome. *Biomed Khim*. 2014 Jan-Feb;60(1):72-93. doi: 10.1134/S1990750813010010.
9. Katz OB, Brenner B, Horowitz NA. Thrombosis in vasculitic disorders – clinical manifestations, pathogenesis and management. *Thromb Res*. 2015 Sep;136(3):504-12. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.016. Epub 2015 Jul 15.
10. Westerweel PE, Verhaar MC. Endothelial progenitor cell dysfunction in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Jun;5(6):332-40. doi: 10.1038/nrrheum.2009.81.
11. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol*. 2012 Jun 18;12:41. doi: 10.1186/1471-2377-12-41.
12. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med*. 2011 Jan 10;9:1. doi: 10.1186/1741-7015-9-1.
13. Van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):954-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204767. Epub 2014 Jan 15.
14. Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Sep; 41(6):572-581. doi: 10.1055/s-0035-1556589. Epub 2015 Aug 15.
15. Borensztajn KS, von der Thüsen JH, Spek CA. The role of coagulation in chronic inflammatory disorders: A jack of all trades. *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):9-16. doi: 10.2174/138161211795049813.
16. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, et al. Von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thromb Res*. 1989 Feb; 53(4):387-394. doi: 10.1016/0049-3848(89)90317-4.
17. 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 Oct;73(10):1774-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380. Epub 2013 Aug 7.
18. Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, et al. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):72-80. doi: 10.1002/art.10735.
19. Bacon PA, Raza K, Banks MJ, et al. The role of endothelial cell dysfunction in the cardiovascular mortality of RA. *Int Rev Immunol*. 2002 Jan-Feb;21:1-17. doi: 10.1080/08830180210413.
20. Hänsel S, Lässig G, Pistrosch F, Passauer J. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis*. 2003 Sep; 170(1):177-80. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00281-8.
21. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie*. 2010 Jan;30(1):5-9. doi: 10.1055/s-0037-1617146.
22. Mukubo Y, Kawamata M. Perioperative hypercoagulability in patients with rheumatoid arthritis: Sonoclot study. *J Anesth*. 2004; 18(1):62-4. doi: 10.1007/s00540-003-0206-4.
23. Peters MJ, Nurmohamed MT, van Eyk I, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and its relation with inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1232-3. doi: 10.1136/ard.2008.097485.
24. Cunningham M, Marks N, Barnado A, et al. Are Microparticles the Missing Link between Thrombosis and Autoimmune Diseases? Involvement in Selected Rheumatologic Diseases. *Semin Thromb Hemost* 2014 Sep;40(6):675-81. doi: 10.1055/s-0034-1387924. Epub 2014 Aug 31.
25. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost*. 2009 Mar;101(3):439-51. doi: 10.1160/TH08-08-0521.
26. Horstman LL, Ahn YS. Platelet microparticles: a wide-angle perspective. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999 Apr;30(2):111-42. doi: 10.1016/S1040-8428(98)00044-4.
27. Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, et al. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles. *Blood*. 2009 Jan 29;113(5):1112-21. doi: 10.1182/blood-2008-06-163832. Epub 2008 Sep 18.
28. Knijff-Dutmer EA, Koerts J, Nieuwland R, et al. Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1498-503. doi: 10.1002/art.10312.
29. Van Eijk IC, Tushuizen ME, Sturk A, et al. Circulating microparticles remain associated with complement activation despite intensive anti-inflammatory therapy in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1378-82. doi: 10.1136/ard.2009.118372. Epub 2009 Nov 16.
30. Chauhan AK, Kisucka J, Brill A, et al. ADAMTS13: a new link between thrombosis and inflammation. *J Exp Med*. 2008 Sep 1; 205(9):2065-74. doi: 10.1084/jem.20080130. Epub 2008 Aug 11.
31. Holers VM, Banda NK. Complement in the Initiation and Evolution of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2018 May 28;9:1057. doi: 10.3389/fimmu.2018.01057. eCollection 2018.
32. Trouw LA, Pickering MC, Blom AM.

О Б З О Р Ы

- The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Sep;13(9):538-547. doi: 10.1038/nrrheum.2017.125. Epub 2017 Aug 10.
33. Wiegner R, Chakraborty S, Huber-Lang M. Complement-coagulation crosstalk on cellular and artificial surfaces. *Immunobiology*. 2016 Oct;221(10):1073-9. doi: 10.1016/j.imbio.2016.06.005. Epub 2016 Jun 19.
34. Foley JH. Examining coagulation-complement crosstalk: complement activation and thrombosis. *Thromb Res*. 2016 May;141 Suppl 2:S50-4. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30365-6.
35. Wiedmer T, Esmon CT, Sims PJ. On the Mechanism by Which Complement Proteins C5b-9 Increase Platelet Prothrombinase Activity. *J Biol Chem*. 1986 Nov 5;261(31):14587-92.
36. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol*. 2006 Oct 1;177(7):4794-802. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4794.
37. Langer F, Spath B, Fischer C, et al. Rapid activation of monocyte tissue factor by antithymocyte globulin is dependent on complement and protein disulfide isomerase. *Blood*. 2013 Mar 21;121(12):2324-35. doi: 10.1182/blood-2012-10-460493. Epub 2013 Jan 11.
38. Egge KH, Thorgersen EB, Pischke SE, et al. Organ inflammation in porcine *Escherichia coli* sepsis is markedly attenuated by combined inhibition of C5 and CD14. *Immunobiology*. 2015 August;220(8):999-1005. doi: 10.1016/j.imbio.2015.04.002. Epub 2015 Apr 27.
39. Landsem A, Fure H, Christiansen D, et al. The key roles of complement and tissue factor in *Escherichia coli*-induced coagulation in human whole blood. *Clin Exp Immunol*. 2015 Oct;182(1):81-9. doi: 10.1111/cei.12663. Epub 2015 Aug 2.
40. Ovstebo R, Hellum M, Aass HC, et al. Microparticle-associated tissue factor activity is reduced by inhibition of the complement protein 5 in *Neisseria meningitidis*-exposed whole blood. *Innate Immun*. 2014 Jul;20(5):552-60. doi: 10.1177/1753425913502099. Epub 2013 Sep 19.
41. Hattori R, Hamilton KK, McEver RP, Sims PJ. Complement proteins C5b-9 induce secretion of high molecular weight multimers of endothelial von Willebrand factor and translocation of granule membrane protein GMP-140 to the cell surface. *J Biol Chem*. 1989 May 25;264(15):9053-60.
42. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996 Mar;7(2):157-61. doi: 10.1097/00001721-199603000-00011.
43. Boos CJ, Lip GY. Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease-what does it mean? *Thromb Res*. 2007;120(1):11-13. doi: 10.1016/j.thromres.2006.09.002. Epub 2006 Oct 12.
44. Jagroop IA, Clatworthy I, Lewin J, Mikhailidis DP. Shape change in human platelets: measurement with a channelyzer and visualisation by electron microscopy. *Platelets*. 2000 Feb;11(1):28-32. doi: 10.1080/09537100075760.
45. Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2009 Jan;101(1):151-6. doi: 10.1160/TH08-03-0186.
46. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, et al. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatology International*. 2011 Feb;31(2):153-64. doi: 10.1007/s00296-010-1446-x.
47. Muscari A, De Pascalis S, Cenni A, et al. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost*. 2008 Jun;99(6):1079-84. doi: 10.1160/TH07-12-0712.
48. Saghazadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? *Int Immunopharmacol*. 2015 Sep;28(1):655-65. doi: 10.1016/j.intimp.2015.07.044. Epub 2015 Aug 4.
49. Long AT, Kenne E, Jung R, et al. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2016 Mar;14(3):427-37. doi: 10.1111/jth.13235. Epub 2016 Feb 9.
50. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018 May 23;6:142. doi: 10.3389/fped.2018.00142. eCollection 2018.
51. Bisoendial RJ, Levi M, Tak PP, Stros ES. The prothrombotic state in rheumatoid arthritis: an additive risk factor for adverse cardio-vascular events. *Semin Thromb Hemost*. 2010 Jul;36(4):452-7. doi: 10.1055/s-0030-1254054. Epub 2010 Jul 7.
52. Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, et al. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):53-61. doi: 10.1002/art.33322.
53. Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost*. 2009 Jan;101(1):134-8. doi: 10.1160/TH08-08-0551.
54. Kang JH, Keller JJ, Lin YK, Lin HC. A population-based case-control study on the association between rheumatoid arthritis and deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012 Dec;56(6):1642-8. doi: 10.1016/j.jvs.2012.05.087. Epub 2012 Oct 22.
55. Page C, Pitchford S. Platelets and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2014 Jul;44(7):901-913. doi: 10.1111/cea.12322.
56. Edwards CJ, Arden NK, Fisher D, et al. The changing use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in individuals with rheumatoid arthritis from the United Kingdom General Practice Research Database. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov;44(11):1394-8. doi: 10.1093/rheumatology/kei024. Epub 2005 Jul 19.
57. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27.
58. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011 Nov 1;108(9):1362-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054. Epub 2011 Aug 17.
59. Macias I, Garcia-Perez S, Ruiz-Tudela M, et al. Modification of pro- and anti-inflammatory cytokines and vascular-related molecules by tumor necrosis factor- α blockade in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Nov;32(11):2102-8.
60. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1813-8. doi: 10.1161/01.CIR.103.13.1813.
61. Zoller B, Li X, Sundquist J, et al. Risk of venous thromboembolism in first- and second-generation immigrants in Sweden. *Eur J Intern Med*. 2012 Jan;23(1):40-7. doi: 10.1016/j.ejim.2011.07.015. Epub 2011 Aug 23.
62. Kim SC, Solomon DH, Liu J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: initiating disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med*. 2015 May;128(5):539.e7-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.025. Epub 2014 Dec 20.
63. Сатыбалдыева МА. Ревматоидный артрит и венозные тромбоэмболические осложнения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):456-62. [Satybaldyeva MA. Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):456-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-456-462.

Поступила 1.06.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.