



Комплексная оценка состояния свёртывающей системы крови у больных с ревматоидным артритом

Р.Н. Зубайдов, Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов, Д.А. Халилова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В статье представлены результаты исследования состояния свёртывающей системы крови у 65 больных с ревматоидным артритом (РА) в зависимости от степени активности заболевания и наличия кардиоваскулярной патологии. Выявлено, что у пациентов с РА наблюдается закономерное увеличение количества параметров свёртывающей системы крови с достоверным различием по мере нарастания степени активности воспалительного процесса, что подтверждается наличием корреляционной связи между показателями С-реактивного белка, фибриногена и фибринмономерных комплексов (соответственно, $r=0,23$ и $r=0,34$; $p<0,05$).

Установлено, что наряду с активностью воспалительного процесса, другим фактором, который тесно ассоциировался с формированием гиперкоагуляционного состояния у больных с РА являлось наличие кардиоваскулярной патологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, свёртывающая система крови, кардиоваскулярная патология

Актуальность. Лидирующую позицию среди непосредственных причин преждевременной смерти при ревматоидном артрите (РА) занимают сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда – ИМ, мозговые инсульты, внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза (АС) [1-3], а также частым присоединением артериальной гипертензии (АГ) [4-7]. У больных с РА на фоне хронической активности иммунного ответа формируется дисбаланс цитокиновой сети [8-10]. Присутствие указанного состояния, являясь основой атеротромбоза (дисфункция эндотелия, вазоконстрикции, перекисного окисления липидов, гиперкоагуляции), по сути дела выступает как ведущий инициатор развития сосудистых нарушений у пациентов данной категории [2,11-13]. В структуре сосудистого дисбаланса при РА ведущее место занимают АС и его осложнения [4,5].

Структурно-функциональную перестройку сосудистой системы при РА ряд авторов связывают с иммунновоспалительными процессами – ревматоидным васкулитом, нарушениями микроциркуляторного (МЦ) кровотока и гемокоагуляции [14-16]. В современной ревматологии активно обсуждаются вопросы ассоциации при РА хронического аутоиммунного воспаления, АС, коагуляционного звена гомеостаза и нарушение МЦ кровотока [2,4,6]. В настоящее время гиперфибриногемия и гиперкоагуляционные сдвиги параметров свёртывающей системы крови признаны независимыми факторами риска

(ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [15,17]. Согласно представлениям современных исследователей, факторами, ассоциированными с субклиническими и клиническими проявлениями кардиоваскулярной патологии (КВП) у больных с РА, являются как традиционные ФР, так и РА-связанные факторы [6,17,18]. При этом установлено, что фактический риск развития сердечно-сосудистых событий при РА значительно превышает ожидаемый и требует их адаптации для пациентов с РА с учётом болезнь-обусловленных факторов риска и наличием гиперкоагуляционных нарушений в свёртывающей системе крови [6,17].

Однако, если состояние свёртывающей и фибринолитической систем крови, а также характер МЦ нарушений подробно изучены и оценены у больных, страдающих АС и его осложнениями, то подобные сведения при РА, особенно в сочетании с КВП, малочисленны, и нередко противоречивы [7,14-16].

Цель исследования: оценить характер гемокоагуляционных нарушений у больных с РА в зависимости от степени активности заболевания и наличия кардиоваскулярной патологии.

Материал и методы. Обследовано 65 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов – АКР (1987 г.), наблюдавшихся в ревматологическом отделении Городской клинической больницы №5 г.Душанбе (средний



возраст – $46,3 \pm 3,4$ года) за период с 2013 по 2015 гг. Среди обследованных пациентов было 14 (21,5%) мужчин и 51 (78,5%) женщина. Из общего числа обследованных лиц 28 (43,0%) составили больные РА с КВП, 37 (57,0%) – РА без КВП.

Большинство больных (83,1%) были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ). Средняя продолжительность РА составила $8,4 \pm 1,6$ года. У 38 (58,4%) обследованных пациентов с РА имелись патологии сердечно-сосудистой системы (АГ, ишемическая болезнь сердца) и различные системные проявления заболевания. Активность РА I, II и III степени была выявлена у 16, 18 и 31 больного, соответственно.

Контрольную группу составили 20 здоровых человек (14 женщин и 6 мужчин).

Критериями включения являлись: диагноз РА по критериям АКР, длительность «ревматоидного анамнеза» < 12 мес., присутствие кардиоваскулярной патологии.

Критерии исключения: вирусные гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция, тяжёлая застойная ХСН, активная бактериальная или вирусная инфекция, беременность.

Активность РА определяли по индексу DAS28 (disease activity score), значение которой оценивали как низкую ($DAS28 < 3,2$), умеренную ($3,2 < DAS28 < 5,1$) и высокую ($DAS28 > 5,1$) [19].

У всех больных основной и контрольной групп состояние свёртывающей системы крови оценивали по следующим показателям: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек); протромбиновое время (ПТВ, сек), международное нормализованное отношение (МНО, у.е.); концентрации фибриногена (г/л) и продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ, мг/л), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Коагуляционные параметры системы гемостаза определяли на программируемом коагулометре «Минилаб-701» с использованием диагностических наборов фирмы «Ренам» (Российская Федерация) [20].

При статистической обработке результатов использовалась программа «Statistica 6.0.» Для оценки различий между значениями использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты приведены в виде $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение. Из результатов исследования показателей свёртывающей системы крови, при сопоставлении с аналогичными параметрами контрольной группы, обращают на себя внимание достоверное ($p < 0,05-0,01$) укорочение ПТВ, АЧТВ и уменьшение МНО, а также достоверное

увеличение концентрации таких важнейших гемостазиологических параметров как фибриноген, РФМК и ПДФ ($p < 0,01$).

При сравнительном сопоставлении гемокоагуляционных показателей у больных РА с I степенью активности воспалительного процесса (табл.1) с аналогичными параметрами у контрольной группы определена тенденция АЧТВ к укорочению и нарастанию концентрации фибриногена, хотя эти параметры достоверно не отличались от контроля. Все остальные гемокоагуляционные показатели крови практически соответствовали данным контрольной группы.

У больных с РА со II и III степенями активности заболевания, по сравнению с пациентами с I степенью активности, за исключением МНО, достоверные сдвиги претерпевали все остальные изучаемые гемокоагуляционные показатели.

Полученные нами результаты и данные других исследователей [14-16] показывают, что у пациентов с РА наблюдается (табл.1) закономерное увеличение количества параметров с достоверным различием по мере нарастания степени активности воспалительного процесса. Подобная же закономерность определяется и в качественном плане, то есть с нарастанием активности заболевания неуклонно увеличивается степень достоверности различий по каждому параметру свёртывающей системы крови.

Выявленное нами достоверное укорочение АЧТВ среди коагуляционных параметров в оценке гемокоагуляционного состояния крови у больных с РА можно назвать ведущим параметром, поскольку тест АЧТВ позволяет выявлять функциональную недостаточность всех факторов внутреннего пути свёртывания крови.

Результаты настоящего исследования демонстрируют закономерное увеличение количества гемокоагуляционных параметров с достоверным различием по мере нарастания степени активности ревматоидного процесса, что может наводить на мысль о связи между этими показателями, о чём ранее сообщали другие исследователи [7, 14, 15]. Для подтверждения этого предположения проведен корреляционный анализ между некоторыми гемокоагуляционными данными и лабораторными показателями активности РА. При этом установлена корреляция между показателями С-реактивного белка и фибриногена, растворимых фибринмономерных комплексов (соответственно, $r = 0,23$; $r = 0,34$). Показатели С-реактивного белка отрицательно коррелировали со значением АЧТВ ($r = -0,28$).

Итоги изучения состояния свёртывающей системы крови у больных с РА и данные литературы [3, 7, 15, 16] свидетельствуют о том, что системное воспаление



**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ СвёрТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ**

Показатель	Контроль (n=20)	Больные с РА (n=65)		
		I (n=16)	II (n=18)	III (n=31)
АЧТВ, сек.	35,4±2,6	28,9±1,8	26,3±1,7 *	21,8±1,6 ***
ПТВ, сек.	16,2±1,2	16,1±1,2	12,0±0,6 **	11,4±0,5***
Фибриноген, г/л	3,5±0,5	4,0±0,03	5,5±0,5 *	6,4±0,4 **
МНО, у.е	1,52±0,12	148±0,16	1,34±0,18	1,22±0,12
ПДФ, мг%	4,6±0,8	4,8±0,6	9,1±0,8 **	12,0±0,14***
РФМК, мг %	5,1±0,16	5,4±0,18	8,6±0,12**	12,0±0,4***

Примечание: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем

ТАБЛИЦА 2. ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РА БЕЗ И С КВП

Показатель	Контроль (n=20)	РА без КВП (n=37)	РА с КВП (n=28)
ПТВ, сек	15,7±1,3	14,2±0,6	10,6±0,8**
АЧТВ, сек	34,6±2,6	25,8±2,6*	21,6±1,3***
МНО, у.е.	1,52±0,12	1,44±0,18	1,39±0,14
Фибриноген, г/л	3,0±0,5	5,2±0,3*	5,6±0,4**
РФМК, мг/%	4,8±0,16	7,78±0,14*	11,8±0,22***
ПДФ, мг/%	4,2±0,8	4,5±0,6	12,9±0,4***

Примечание: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем

при РА вносит существенный вклад в активацию прокоагулянтного звена гемостаза с одновременным угнетением фибринолитической активности крови, что, согласно данным современных исследователей, ещё больше актуализирует проблему коморбидности РА и КВП [7,15,20].

Гемокоагуляционные показатели у больных с РА без и с поражением сердечно-сосудистой системы имели разнонаправленный характер, в связи с чем результаты этих исследований раздельно сопоставлены с данными контрольной группы и представлены в таблице 2.

У больных с РА без КВП результаты исследования показателей свертывающей системы крови показали достоверное ($p < 0,05$) укорочение АЧТВ и увеличение концентрации фибриногена, РФМК. В изменении других гемокоагуляционных параметров (ПТВ, МНО, ПДФ) у больных с РА без патологии сердечно-сосудистой системы установлена определённая тенденция в сторону гиперкоагуляции, однако эти сдвиги были недостоверными ($p > 0,05$) по отношению к контролю.

У пациентов с РА и КВП обращали на себя внимание достоверные изменения со стороны всех гемокоагуляционных параметров крови, за исключением МНО.

Причём направленность этих сдвигов совершенно определённо свидетельствовала о резко выраженной гиперкоагуляции, преимущественно за счёт таких показателей как тест АЧТВ, РФМК и уровень фибриногена. Данный факт указывает на наличие у пациентов данной категории депрессии фибринолиза, что в определённой степени ещё больше драматизирует тромбогенную ситуацию при коморбидности РА и КВП [6,7].

Дифференцированный внутригрупповой анализ и оценка сдвигов гемокоагуляционных параметров по преимущественному поражению суставов и других внутренних органов (прежде всего сердечно-сосудистой системы) показывают, что патологические результаты ведущих гемокоагуляционных показателей значительно чаще встречались, и гораздо резче были выражены у больных с РА и КВП. Это даёт основание к заключению об определенной связи изменений гемокоагуляционных показателей с системным характером воспалительного процесса при РА, что согласуется с данными современных исследователей [3,7,14,15].

Таким образом, результаты проведенного нами исследования наглядно демонстрируют наличие значимых изменений основных параметров, ха-



рактизирующих состояние свёртывающей системы крови. Причём направленность этих изменений совершенно определённо свидетельствует о выраженной гиперкоагуляции и депрессии фибринолиза, преимущественно у больных с высокоактивными формами РА и наличием КВП, что требует, с одной стороны – адаптации современных инструментов оценки суммарного риска развития ССО у пациентов данной категории, и с другой – оптимизации терапевтической стратегии заболевания в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И. Кардиологический больной с анемией / Л.И.Дворецкий, Н.В.Дятлов // Фарматека. – 2013. – №6 (259). – С. 22-31.
2. Провоспалительные медиаторы и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите / Л.И.Князева [и др.] Успехи современного естествознания. – 2015. – №2. – С. 63-67.
3. Кондратьева Л.В. Метаболический синдром при ревматоидном артрите / Л.В. Кондратьева, Т.В.Попкова, Е.Л.Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №3. – С. 302-312.
4. Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска и ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита / Д.С. Новикова [и др.] // Рациональная фармакотерапия и кардиология. – 2012. – №8(6). – С.756-765.
5. Майорова Ю.Н. Нарушения липидного профиля крови у больных с высокой активностью ревматоидного артрита / Ю.Н. Майорова // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – №1. – С. 54-59.
6. Мясоедова Е.Г. Распространённость и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артрите / Е.Г. Мясоедова // Науч.-практ. ревматология. – 2012. – №2. – С.31-34.
7. Ребров А.П. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите / А.П.Ребров, О.В.Иванова// Тер. архив. – 2004. – №5. – С.79-85.
8. Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита / Д.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2015. – №1. – С.84-92.
9. Brennan F.M. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis / F.M. Brennan, I.B. McInnes // J. Clin Invest. – 2008. – №118 (11). – P.3537-45.
10. McInnes I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, G. Schett// New. Engl. J. Med. – 2012. – V.365. – P.2205-2219.
11. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based controlled study / H. Maradit - Kremers [et al.] // Arthr. Rheum. – 2005. – V.52. – P.402-411.
12. The endothelial protein C receptor supports tissue factor ternary coagulation initiation complex signaling through protease-activated receptors / J.Disse [et al.] // J.Biol. Chem. - 2011. – №286(7). – P. 5756-67.
13. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease / G. Tomasson [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – V. 69. – P. 1649-1654.
14. Szekanecz Z. Vascular involvement in rheumatic disease: «vascular rheumatology» / Z. Szekanecz, A.Koch // Arthr. Res.Ther. – 2008. – №10(5). – С.1-10.
15. Тромбозы и ревматические заболевания: частота встречаемости и механизмы развития (обзор и собственные данные) / З.С.Алекберова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2012. – №1. – С.65-71.
16. Кропотина Т.В. Особенности гемостаза у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца в различных возрастных группах / Т.В.Кропотина, Н.А.Морова // VII Всероссийская конференция ревматологов России «Ревматология в реальной клинической практике»: Сб.тезисов. - Владимир. - 2012. - С.28.
17. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / V.J.L. Peters [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – V. 69(2). – P. 325-31.
18. Trends in cardiovascular mortality in with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Meune [et al.] // Rheumatology. - 2009. - V. 48 (10). - P. 1309-1313.
19. Олюнин Ю.А. Оценка активности и эффективности терапии ревматоидного артрита / Ю.А.Олюнин // Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни, больных ревматическими заболеваниями. - М. - 2007. - 88с.
20. Козлова А.А. Исследования гемостаза (Пособие для врачей-лаборантов) // А.А.Козлова. - М. - 2003. - 93с.



Summary

Comprehensive assessment of the blood coagulation system in patients with rheumatoid arthritis

R.N. Zubaidov, H.R. Mahmudov, Yo.U. Saidov, D.A. Khalilova
Chair of Internal Medicine Propaedeutics Avicenna TSMU

The article presents the investigation results of blood coagulation system state in 65 patients with rheumatoid arthritis (RA), depending on the degree of disease activity and the presence of cardiovascular disease. It was revealed in patients with RA appropriate increasing parameters of blood clotting system with a significant difference with the growth of the inflammatory activity degree. It is confirmed by the presence of correlation between the indicators of C-reactive protein, fibrinogen and fibrinmonomeric complexes (respectively $r=0,23$ and $r=0,34$; $p<0,05$).

It specified along with activity of the inflammatory process, another factor closely associated with the formation of a hypercoagulable state in RA patients is the presence of cardiovascular disease.

Key words: rheumatoid arthritis, blood coagulation system, cardiovascular disease

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Саидов Ёр Умарович – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ТГМУ; Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
E-mail: erumarovich@mail.ru