

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHANGES IN HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND HEMOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Yu. Sarycheva
T. Chernysheva

Summary. Justification. There is no clear information in the literature about antiphospholipid syndrome (APS) in rheumatoid arthritis (RA). **The purpose of the study.** To study the features of changes in some hematological parameters and the hemostasis parameters in RA patients with and without APS in a comparative aspect. **Materials and methods.** 105 patients with RA were examined. **Results.** The platelet counts positively correlated in both groups with erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive (CRP), interleukin-18 (IL-18), fibrinogen, endothelin-1, and D-dimer; in RA and APS, with lupus anticoagulant and β 2-glycoprotein-1. There was a positive correlation of prothrombin index (PTI) with ESR and CRP and a negative correlation between activated partial thromboplastin time (APTT) and CRP. There was a positive correlation of fibrinogen, D-dimer, and endothelin-1 with ESR, CRP, and IL-18. These dependencies were more pronounced in the group of RA patients with APS ($p < 0,01$). **Discussion.** Significant differences in changes in hematological and hemostatic parameters between groups of RA patients with and without APS were found. **Conclusions.** APS is an additional aggravating factor that leads to hypercoagulation and thrombotic complications in RA patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, antiphospholipid syndrome, hematology, hemostasis, parameters.

Сарычева Юлия Александровна

Кандидат медицинских наук, доцент,
ФГБОУ ВО Оренбургский государственный
медицинский университет
yualsarycheva@mail.ru

Чернышева Татьяна Викторовна

Доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО Оренбургский государственный
медицинский университет

Аннотация. Обоснование. В литературных источниках нет четкой информации об антифосфолипидном синдроме (АФС) при ревматоидном артрите (РА). **Цель исследования.** Изучить особенности изменений некоторых гематологических показателей и показателей гемостаза у больных РА с АФС и без него в сравнительном аспекте. **Материалы и методы.** Обследовано 105 больных РА. **Результаты.** Количество тромбоцитов положительно коррелировало в обеих группах со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивным белком (СРБ), интерлейкином-18 (ИЛ-18), фибриногеном, эндотелином-1, Д-димером; при РА и АФС с волчаночным антикоагулянтом и β 2-гликопротеином-1. Наблюдалась положительная корреляция протромбинового индекса (ПТИ) со СОЭ и СРБ; и отрицательная корреляция между активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ) и СРБ. Отмечена положительная корреляция фибриногена, Д-димера, эндотелина-1 со СОЭ, СРБ и ИЛ-18. В группе больных РА с АФС данные зависимости были более выраженными ($p < 0,01$). **Обсуждение.** Выявлены существенные различия в изменениях гематологических показателей и показателей гемостаза между группами больных РА с АФС и без АФС. **Выводы.** АФС служит дополнительнымотягощающим фактором, приводящим к гиперкоагуляции и тромботическим осложнениям у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, гематология, гемостаз, показатели.

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунная патология сосудов, клинически проявляющаяся рецидивирующими тромбозами сосудов любой локализации и калибра, а также акушерской патологией (чаще синдром потери плода) [1]. По современным представлениям, антифосфолипидные антитела (аФЛ) — не только серологический маркер, но и важный патогенетический фактор, вызывающий развитие тромбоза.

В целом, аФЛ обладают способностью воздействовать на большинство процессов, составляющих основу регуляции гемостаза, нарушение которых приводит к гиперкоагуляции [2,3]. В литературных источниках нет четкой информации, касающейся частоты встречаемости АФС при ревматоидном артрите (РА). Единичные исследования показывают, что аФЛ обнаруживаются в 7–50 % случаев при РА [4]. Изменения в кроветворной системе при РА происходит через такие факторы, как образование иммунных комплексов и выработку медиаторов воспа-

ления. Мониторинг воспаления при РА имеет решающее значение. Иммуные клетки, включая лимфоциты, нейтрофилы и тромбоциты, играют важную роль в воспалении [5]. Системное воспаление может изменять как количество, так и состав этих клеток, а количество и соотношение иммунных клеток циркулирующей крови может дать представление о воспалительном статусе пациентов с РА. Считается, что нейтрофилы являются ключевыми участниками патогенеза РА, способствуя активации антиген-презентирующих клеток, выработке прооксидантных медиаторов и литических ферментов в микроокружении суставов. На основании результатов ряда работ отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов (НЛО) является маркером воспаления при аутоиммунных заболеваниях и, в частности, при РА. Роль тромбоцитов в патогенезе РА представляется более противоречивой [6, 7, 8]. Несколько исследований показали, что хроническое воспаление связано с протромботическими факторами и дисфункцией эндотелия у пациентов с РА, что проявляется в виде нарушений в показателях свертывания крови [9]. АФС, впервые описанный в 1986 г. G.R.V. Hughes, E.N. Harris и A.E. Gharavi, является приобретенным тромбофилическим заболеванием, при котором продуцируются аутоантитела к фосфолипидным детерминантам мембран клеток или фосфолипид-связывающим белкам крови. Клинические проявления, связанные с аФЛ в крови, варьируют от бессимптомного носительства аФЛ до угрожающих жизни проявлений, связанных с размером, числом и видом окклюзированных сосудов [10].

Цель исследования

Изучить особенности изменений некоторых гематологических показателей и показателей гемостаза у больных РА с АФС и без него в сравнительном аспекте; и оценить прогностическое значение данных изменений.

Материалы и методы

В период с 2024 по 2025 гг. обследовано 105 больных в возрасте от 22 до 65 лет с установленным диагнозом РА. Диагноз АФС верифицирован на основании классификационных критериев АФС, 2023 ACR/EULAR.

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; наличие подтвержденного РА; добровольное информированное согласие пациентов.

Критерии исключения: другие ревматические заболевания с суставным синдромом; онкологические заболевания; сердечно-сосудистые заболевания и заболевания легких в стадии декомпенсации; заболевания печени и почек в стадии декомпенсации; сахарный диабет; травмы, перенесенные операции или инфекции в течение последних 3 месяцев; перенесенная инфекция

Covid-19 в течение последних 2 лет; хронические инфекции в стадии обострения, в т.ч. вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция; беременность и ближайший послеродовой период (до 6 недель); химиотерапия и радиотерапия; прием генно-инженерных биологических препаратов; злоупотребление алкоголем и наркотическими препаратами.

У 30 человек выявлен АФС: 26 (86,7 %) женщин и 4 (13,3 %) мужчины. Средний возраст пациентов ($M \pm \sigma$) составил $56,85 \pm 8,29$ лет. Средняя продолжительность заболевания РА ($M \pm \sigma$) была $12,5 \pm 8,77$ лет. В 100 % случаев преобладала поздняя стадия РА. Серопозитивный РА выявлен у 23 (76,7 %) человек, серонегативный РА — у 7 (23,3 %). Высокая степень активности РА наблюдалась у 26 (86,6 %) больных; средняя степень активности — у 4 (14,4 %). Активность заболевания по DAS 28 (Disease Activity Score-28) составила ($M \pm \sigma$) — $6,36 \pm 1,13$. У 3 (10 %) человек была II рентгенологическая стадия РА (по Штейнброкеру), у 23 (76,7 %) — III стадия; у 4 (13,3 %) — IV стадия. Распределение по функциональным классам (ФК) было следующим: 3 (10 %) больных — II ФК; 24 (80 %) — III ФК; 3 (10 %) — IV ФК. Обследуемые получали следующую терапию на момент осмотра: метотрексат — 26 (86,6 %) человек, лефлуномид — 2 (6,7 %); сульфасалазин — 2 (6,7 %). Среди 75 человек с РА и без АФС было 63 (84 %) женщины и 12 (16 %) мужчин. Средний возраст ($M \pm \sigma$) составил $50,68 \pm 12,43$ лет; средняя продолжительность заболевания РА ($M \pm \sigma$) — $8,54 \pm 5,70$ лет. Очень ранняя стадия РА была у 2 (2,6 %) человек; ранняя стадия — у 5 (6,7 %); развернутая стадия — у 48 (64 %); поздняя стадия — 20 (26,7 %). Серопозитивный РА выявлен у 54 (72 %) человек, серонегативный РА — у 21 (28 %). Высокая степень активности РА наблюдалась у 42 (56 %) больных; средняя степень активности — у 24 (32 %); низкая степень активности — у 9 (12 %). Активность заболевания по DAS 28 составила ($M \pm \sigma$) — $5,1 \pm 1,3$. У 7 (9,3 %) человек была I рентгенологическая стадия РА; у 45 (60 %) — II стадия; у 20 (26,7 %) — III стадия; у 3 (4 %) человек — IV стадия. Распределение по функциональным классам (ФК) было следующим: 10 (13,3 %) больных — I ФК; 45 (60 %) — II ФК; 17 (22,7 %) — III ФК; 3 (4 %) — IV ФК. Больные получали следующую терапию на момент осмотра: метотрексат — 61 (81,4 %) человек; лефлуномид — 7 (9,3 %); сульфасалазин — 3 (4 %); только нестероидные противовоспалительные препараты получали 4 (5,3 %) человека.

Для исследования гематологических показателей использовались автоматические гематологические анализаторы Medonic и Swelab. Всем больным выполнена коагулограмма при помощи автоматического коагулометра CoaLAB 1000. Уровни СРБ, ИЛ-18, фибриногена, Д-димера и эндотелина-1 определялись методом иммуноферментного анализа с использованием фотометра Bio-Rad Model 680 Microplate Reader. Данные исследования были

выполнены на базе лабораторного отделения Научно-инновационного центра координаций исследований ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программы Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). Количественные переменные представлены следующими статистическими характеристиками: средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (σ), 25-м и 75-м процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Статистически значимыми считали результаты сравнения и корреляционного анализа при $p \leq 0,05$.

Исследование одобрено: Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (2024 г., Оренбург).

Результаты

В группе больных РА с АФС уровень нейтрофилов составил — $61,6 \pm 8,96$ %; лимфоцитов — $31,6 \pm 8,02$ %; НЛО — $2,18 \pm 0,95$ (у здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой исследования, НЛО составил — $1,65 \pm 0,49$). В группе больных РА без АФС данные показатели были ниже ($p < 0,05$): уровень нейтрофилов — $56,7 \pm 9,24$ %; лимфоцитов — $34,98 \pm 8,83$ %; НЛО — $1,83 \pm 0,85$. Средний показатель СОЭ у пациентов с РА и АФС был выше, по сравнению с группой без АФС ($p < 0,01$), и составил $21,33 \pm 11,71$ мм/ч (повышение СОЭ выше нормы выявлено у 23 (76,7 %) человек); в группе пациентов с РА и без АФС — $15,52 \pm 10,02$ мм/ч (повышение СОЭ выше нормы выявлено у 39 (52 %) человек). Средний уровень С-реактивного белка (СРБ) также выше был у больных РА и АФС ($p < 0,01$) — $13,93$ [5,015; 18,7] МЕ/л (у 23 (76,7 %) человек данные значения были выше нормы — 5 МЕ/л), в то время как у больных РА без АФС — $7,43$ [0,096; 10,113] МЕ/л (у 38 (50,7 %) человек СРБ был выше нормы). В обеих группах наблюдалась положительная корреляция между НЛО, СОЭ и СРБ, причем в группе больных РА с АФС данные зависимости были более выраженными: РА с АФС — СОЭ ($r = 0,86$; $p < 0,001$) и СРБ ($r = 0,49$; $p < 0,01$); РА без АФС — СОЭ ($r = 0,204$; $p < 0,05$) и СРБ ($r = 0,127$; $p < 0,05$). По изменению количества тромбоцитов были получены следующие данные: у пациентов с РА и АФС среднее количество тромбоцитов было больше, по сравнению с группой без АФС ($p < 0,01$), и составило — $290,47 \pm 82,96 \cdot 10^9$ кл/л (тромбоцитопения была у 3 (10 %) человек, тромбоцитоз — у 4 (13,3 %) человек); у пациентов с РА без АФС — $252,89 \pm 54,38 \cdot 10^9$ кл/л (тромбоцитопения выявлена у 4 (5,3 %) человек, тромбоцитоз — у 2 (2,7 %) человек. При этом, у женщин в обеих группах уровень тромбоцитов был выше, чем у мужчин ($p < 0,01$). Количество тромбоцитов в обеих группах положитель-

но коррелировало со следующими показателями: РА с АФС — СОЭ ($r = 0,73$; $p < 0,001$), СРБ ($r = 0,81$; $p < 0,001$), ИЛ-18 ($r = 0,41$; $p < 0,01$), фибриноген ($r = 0,389$; $p < 0,05$), эндотелин-1 ($r = 0,283$; $p < 0,05$), Д-димер ($r = 0,297$; $p < 0,05$), волчаночный антикоагулянт (ВА) ($r = 0,274$; $p < 0,05$) и β 2-гликопротеин-1 ($r = 0,109$; $p < 0,05$); РА без АФС — СОЭ ($r = 0,124$; $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,54$; $p < 0,01$), ИЛ-18 ($r = 0,112$; $p < 0,05$), фибриноген ($r = 0,301$; $p < 0,05$), эндотелин-1 ($r = 0,263$; $p < 0,05$), Д-димер ($r = 0,158$; $p < 0,05$). В группе больных РА с АФС данные зависимости были более выраженными. Отмечались следующие изменения в коагулограмме у больных РА с АФС: среднее значение ПТИ ($M \pm \sigma$) — $117,16 \pm 15,99$ %; у больных РА без АФС — $113,91 \pm 15,14$ %. Повышенное значение ПТИ выявлено у 17 (56,7 %) больных РА с АФС: ($M \pm \sigma$) $128,6 \pm 6,22$; и у 30 (40 %) больных РА без АФС: ($M \pm \sigma$) $127,69 \pm 5,37$. Снижение АЧТВ наблюдалось у 10 (33,3 %) человек с РА и АФС: ($M \pm \sigma$) $22,714 \pm 0,73$ сек.; и у 21 (28 %) человек с РА без АФС: $23,05 \pm 0,64$ сек. Таким образом, в группе больных РА с АФС значение ПТИ было выше ($p < 0,05$) и значение АЧТВ было ниже ($p < 0,01$), по сравнению с группой больных РА без АФС. Наблюдалась достоверная ($p < 0,05$) положительная корреляция ПТИ со СОЭ и СРБ и отрицательная корреляция между АЧТВ и СРБ в обеих группах: РА с АФС — ПТИ и СОЭ ($r = 0,172$), ПТИ и СРБ ($r = 0,177$); АЧТВ и СРБ ($r = -0,157$); РА без АФС — ПТИ и СОЭ ($r = 0,134$), ПТИ и СРБ ($r = 0,112$); АЧТВ и СРБ ($r = -0,113$). По остальным параметрам значительных достоверных отличий между группами не выявлено. Средний уровень фибриногена в группе больных РА с АФС был — $4,25 \pm 1,05$ мг/мл, что выше, по сравнению с группой больных РА без АФС — $3,71 \pm 0,52$ мг/мл ($p < 0,05$). Значения Д-димера при РА и АФС достигали — $254,126$ [105,263; 774,362] нг/мл, при этом, у больных РА без АФС — $107,82$ [55,921; 183,559] нг/мл ($p < 0,001$). Наблюдалась достоверная положительная корреляция фибриногена, Д-димера, эндотелина-1 со СОЭ, СРБ и ИЛ-18 в обеих группах (Таблица 1).

На наличие артериальных тромбозов и венозных тромбоэмболических осложнений в анамнезе указывали 24 (92,3 %) женщин и у 4 (100 %) мужчин с РА и АФС; и 13 (20,6 %) женщин и у 2 (16,7 %) мужчин с РА без АФС.

Обсуждение

Гематологические маркеры служат ценным дополнительным инструментом для оценки активности заболевания у пациентов с РА, что согласуется с результатами различных исследований [8]. Эти маркеры дают представление о состоянии воспаления и могут способствовать оптимизации лечения и улучшению результатов лечения пациентов. Полученные результаты отражают существенные различия в изменениях гематологических показателях и показателях гемостаза между группами больных РА с АФС и без АФС. Причем, данные изменения в обеих группах показали достоверную связь

Таблица 1.

Корреляционные зависимости между уровнями фибриногена, Д-димера, эндотелина-1 и скоростью оседания эритроцитов, С-реактивным белком и интерлейкином-18

Параметр	РА с АФС			РА без АФС		
	СОЭ	СРБ	ИЛ-18	СОЭ	СРБ	ИЛ-18
фибриноген	$r=0,51, p<0,01$	$r=0,617, p<0,01$	$r=0,736, p<0,001$	$r=0,34, p<0,05$	$r=0,36, p<0,05$	$r=0,361, p<0,05$
Д-димер	$r=0,74, p<0,001$	$r=0,69, p<0,001$	$r=0,589, p<0,01$	$r=0,46, p<0,01$	$r=0,258, p<0,05$	$r=0,142, p<0,05$
Эндотелин-1	$r=0,73, p<0,001$	$r=0,84, p<0,001$	$r=0,663, p<0,01$	$r=0,384, p<0,05$	$r=0,368, p<0,05$	$r=0,142, p<0,05$

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ-С — реактивный белок; ИЛ-18 — интерлейкин-18.

с лабораторными показателями воспалительных изменений. Корреляционные зависимости в группе больных РА с АФС достоверно были более значимыми, что указывает на более выраженные изменения и более тяжелое течение РА на фоне АФС. Поэтому остается актуальным вопрос о выявлении данного состояния у пациентов с РА, что позволит в дальнейшем предупредить развитие осложнений у данной категории больных. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов.

Выводы

1. Изменения в гематологических показателях наблюдаются при РА как в группе с АФС, так и без

АФС, но выраженность данных изменений достоверно более значима у больных РА с АФС.

2. При РА наблюдаются значительные нарушения со стороны системы гемостаза. При этом АФС служит дополнительным отягчающим фактором, приводящим к высокому риску возникновения не только изменений в показателях гемостаза, но и тромботическим осложнениям, которые могут нести прямую угрозу жизни пациентов.
3. Гематологические маркеры и маркеры нарушений гемостаза дают представление о состоянии воспаления и могут способствовать оптимизации ведения пациентов с РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grygiel-Górniak B., Mazurkiewicz Ł. Positive antiphospholipid antibodies: observation or treatment? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2023;56(2):301–314. <http://doi.org/10.1007/s11239-023-02834-6>
2. Knight J.S., Branch D.W., Ortel T.L. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *British Medical Journal*. 2023; 380: e069717. <http://doi.org/10.1136/bmj-2021-069717>
3. Вавилова Т.В., Исаева Л.А., Гринченко К.Ю. и др. Диагностика антифосфолипидного синдрома у лиц с клиническими критериями заболевания. Опыт отдельного амбулаторного центра. *Атеротромбоз*. 2019;1; 92–98. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-92-98>
4. Abd-Elazeem M.I., Mohamed R.A. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity. *Egypt Rheumatologist*. 2018;40(4). <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2017.11.004>
5. Fawzy R.M., Said E.A., Mansour A.I. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with disease activity indices and musculoskeletal ultrasound findings in recent onset rheumatoid arthritis patients. *Egypt Rheumatologist*. 2017; 39(4). <http://doi.org/10.1016/j.ejr.2017.05.001>
6. Rosas E.C., Correa L.B., das Graç as Henriques M. Neutrophils in rheumatoid arthritis: A target for discovering new therapies based on natural products. In: Khajah M.A. *Role of neutrophils in disease pathogenesis*. 2017. <https://doi.org/10.5772/intechopen.68617>
7. Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Глухова С.И. Изучение показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):52–56. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-52-56>
8. Maryam Masoumi, Maryam Bozorgi, Zahra Nourmohammadi et al. Evaluation of hematological markers as prognostic tools in rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatology*. 2024; 8(1):75. <https://doi.org/10.1186/s41927-024-00444-0>
9. Zahra A Fazal, Ana Michelle Avina-Galindo, Shelby Marozoff et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *BMC Rheumatology*. 2024; 8(1):5. <https://doi.org/10.1186/s41927-024-00376-9>
10. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(1):56–71. <http://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71>

© Сарычева Юлия Александровна (yualsarycheva@mail.ru); Чернышева Татьяна Викторовна
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»