

Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на систему гемостаза у пациентов с ревматоидным артритом

А.А. Кононыхин

*Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
им. Академика Г.А. Илизарова
640014, г. Курган, ул. Марии Ульяновой, 6*

Резюме

Пациенты с ревматоидным артритом (РА) имеют повышенный риск развития атеросклероза. Существенный вклад в прогрессирование атеросклеротического поражения артерий у больных РА вносят активация системы гемостаза и системное воспаление. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) все чаще применяются у пациентов с РА. Учитывая наличие взаимосвязи между системным воспалением и гемостатическими нарушениями, не лишено оснований предположение о том, что ГИБП могут оказывать влияние на систему гемостаза у больных РА. Цель исследования – на основе анализа данных научных исследований продемонстрировать влияние генно-инженерной биологической терапии на систему гемостаза, а также оценить связь между системным воспалением и гиперкоагуляцией у пациентов с РА. **Материал и методы.** Поиск публикаций проводился в научных базах данных Scopus, Web of Sciences, PubMed, The Cochrane Library, eLibrary. В качестве маркеров поиска использовались следующие ключевые слова и словосочетания: ревматоидный артрит (rheumatoid arthritis), атеросклероз (atherosclerosis), гемостаз (hemostasis), тромбоз (thrombosis), противоревматическая терапия (antirheumatic therapy), цитокины (cytokines), системное воспаление (systemic inflammation). Глубина поиска – 2014–2024 гг. **Результаты и их обсуждение.** Благоприятное влияние ГИБП на снижение протромбогенного потенциала у больных РА связано со снижением выраженности системного воспаления, модификацией цитокинового статуса, улучшением функции эндотелия. Имеются данные, свидетельствующие о негативном влиянии ГИБП на систему гемостаза у пациентов с РА, что выражается в увеличении риска возникновения венозных и артериальных тромбозов и развития кровотечений. **Заключение.** Изучение влияния ГИБП на свертывающую систему крови, а также уточнение патогенетических взаимосвязей между патологией гемостаза и системным воспалением у пациентов с РА представляет значительный научный интерес с точки зрения как снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, профилактики тромбоэмболических осложнений, так и поиска новых терапевтических мишеней.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, гемостаз, тромбоз, противоревматическая терапия, цитокины, системное воспаление.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Кононыхин А.А., e-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Для цитирования. Кононыхин А.А. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на систему гемостаза у пациентов с ревматоидным артритом. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):111–129. doi: 10.18699/SSMJ20250509

The effect of biologic disease-modifying antirheumatic drugs on the pathology of the hemostatic system in patients with rheumatoid arthritis

A.A. Kononykhin

*Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics
640014, Kurgan, Marii Ulyanovoy st., 6*

Abstract

Patients with rheumatoid arthritis (RA) have an increased risk of developing atherosclerosis. A significant contribution to the progression of atherosclerotic arterial disease in patients with RA is made by activation of the hemostatic system and systemic inflammation. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARD) are increasingly used in patients with RA. Considering the relationship between systemic inflammation and hemostatic disorders, it is not unreasonable to assume that bDMARD may have an effect on the hemostatic system in patients with RA. The aim of the study is to demonstrate the effect of bDMARD on the hemostasis system based on the analysis of scientific research data, as well as evaluate the relationship between systemic inflammation and hypercoagulation in patients with RA. **Material and methods.** The search for publications was carried out in scientific databases Scopus, Web of Sciences, PubMed, the Cochrane Library, and eLibrary. The following keywords and phrases were used as search markers: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, hemostasis, thrombosis, antirheumatic therapy, cytokines, systemic inflammation. Search depth – 2014–2024. **Results and discussion.** The beneficial effect of bDMARD on reducing the prothrombotic potential in patients with RA is associated with a decrease in systemic inflammation, modification of cytokine status, and improvement of endothelial function. There is evidence of a negative effect of bDMARD on the hemostatic system in patients with RA, which is reflected in an increased risk of venous and arterial thrombosis and the development of bleeding. **Conclusions.** Studying the effect of bDMARD on the blood coagulation system, as well as clarifying the pathogenetic relationships between the pathology of hemostasis and systemic inflammation in patients with RA is of significant scientific interest from the point of view of both reducing the risk of developing cardiovascular diseases, preventing thromboembolic complications, and searching for new therapeutic targets.

Key words: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, hemostasis, thrombosis, antirheumatic therapy, cytokines, systemic inflammation.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author. Kononykhin A.A., e-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Citation. Kononykhin A.A. The effect of biologic disease-modifying antirheumatic drugs on the pathology of the hemostatic system in patients with rheumatoid arthritis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(5):111–129. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250509

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хронически протекающее иммуновоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и системным поражением внутренних органов [1]. В соответствии с данными эпидемиологических исследований, распространенность РА в различных регионах мира колеблется от 0,5 до 2 % [2]. В РФ за 2019 г. официально зарегистрировано 324 500 пациентов с РА [3]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти и снижения продолжительности жизни больных РА [4]. Специалисты Европейской антиревматической лиги (EULAR) рекомендуют умножать имеющийся риск сердечно-сосудистых осложнений на 1,5 у пациентов с РА [5]. Важность проблемы повышенного сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных РА отмечают специалисты Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Американского колледжа кардиологов (ACC) – в соответствии с их рекомендацией для оценки субклинического атеросклероза у данных пациентов целесообразным является исследование уровня коронарного кальция [6].

При РА существенный вклад в сердечно-сосудистую смертность вносят традиционные факторы ССР, такие как артериальная гипертензия, курение, ожирение, дислипидемия и инсулинорезистентность [7]. Ускоренное прогрессирование атеросклероза у пациентов с РА связано как со степенью активности системного воспаления, так и с традиционными факторами ССР [8]. Имеются данные, свидетельствующие о наличии патофизиологических взаимосвязей между системным воспалением и гемостатическими нарушениями [9]. На сегодняшний день установлено, что у больных РА наблюдаются прокоагулянтные изменения в свертывающей системе крови. Активация системы гемостаза может оказывать влияние на прогрессирование атеросклероза и увеличение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА. Прокоагулянтное состояние, наблюдаемое у пациентов с РА, обуславливает не только прогрессирование атеросклеротического поражения артерий, но и повышенный риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ). W.S. Chung et al. установлено, что риск развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) выше в 3,36 и 2,07 раза соответственно у больных РА по сравнению с пациентами без РА с поправкой

на возраст, пол и сопутствующие заболевания [10]. L. Li et al. указывают, что у больных РА по сравнению с общей популяцией существует повышенный риск развития ВТЭ (28 %), ТГВ (30 %) и ТЭЛА (25 %), который не связан с традиционными факторами риска ВТЭ и наиболее высок в первый год после постановки диагноза РА (60 %) [11]. P. Ungprasert et al. после анализа 9 научных работ, посвященных нарушению гемостаза при РА, сообщили об объединенном относительном риске (ОР) 1,96 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,81–2,11), 2,17 (95 % ДИ 2,05–2,31) и 2,08 (95 % ДИ 1,75–2,47) для ВТЭ, ТЭЛА и ТГВ соответственно у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми [12].

В ходе метаанализа J.J. Lee et al. выявлена прямая связь между РА и ВТЭ с результирующим отношением шансов (ОШ) 2,23 (95 % ДИ 2,02–2,47) из 10 включенных исследований, сравнивающих больных РА с популяциями, сопоставимыми по возрасту, полу и другим сопутствующим заболеваниям. L.J. Hu et al. с помощью метаанализа установили, что у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми совокупное ОШ равно 2,23 (95 % ДИ 1,79–2,77), 2,15 (95 % ДИ 1,39–3,49) и 2,25 (95 % ДИ 1,70–2,98) для ВТЭ, ТЭЛА и ТГВ соответственно [13]. В метаанализе Z.A. Fazal et al. продемонстрировано, что объединенные коэффициенты риска ВТЭ, ТГВ и ТЭЛА у больных РА составляют 1,57 (95 % ДИ 1,41–1,76), 1,58 (95 % ДИ 1,26–1,97) и 1,57 (95 % ДИ 1,30–1,88) соответственно [14]. Ингибиторы циклооксигеназы-2 и глюкокортикостероиды, часто используемые при лечении РА, могут увеличивать риск ВТЭ [15, 16]. М.А. Сатыбалдыева и соавт. указывают, что факторами риска развития ВТЭ у пациентов с РА являются высокая активность заболевания, оцениваемая по DAS-28 (Disease Activity Score-28), варикозное расширение вен нижних конечностей, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия [17].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) все чаще применяются при лечении РА. Учитывая наличие взаимосвязи между системным воспалением и гемостатическими нарушениями, не лишено оснований предположение о том, что ГИБП могут оказывать влияние на систему гемостаза у больных с РА. Цель исследования – на основе анализа данных научных исследований продемонстрировать влияние генно-инженерной биологической терапии на систему гемостаза, а также оценить связь между системным воспалением и гиперкоагуляцией у пациентов с РА.

Материал и методы

Поиск публикаций проводился в научных базах данных Scopus, Web of Sciences,

PubMed, The Cochrane Library, eLibrary. В качестве маркеров поиска использовались следующие ключевые слова и словосочетания: ревматоидный артрит (rheumatoid arthritis), атеросклероз (atherosclerosis), гемостаз (hemostasis), тромбоз (thrombosis), противоревматическая терапия (antirheumatic therapy), цитокины (cytokines), системное воспаление (systemic inflammation). Глубина поиска – 2014–2024 гг. Темы, не имевшие достаточного освещения в указанный временной интервал, изучались до 2002 г. Из 989 исследованных научных работ в обзор включены 144 публикации, отвечающие заявленной цели. Применялись методы системного анализа с элементами структурирования информации.

Результаты и их обсуждение

Влияние системного воспаления на гемостаз при РА

Гемоциты у низших организмов могут являться общим звеном, от которого произошли система свертывания крови и иммунная система [18]. Это может объяснять патогенетические связи между системой гемостаза и иммунитетом у человека при некоторых заболеваниях, в том числе при РА. В крови пациентов с РА отмечаются повышенные уровни фибриногена [19–21], тромбоцитов [22] и D-димеров [23], что в совокупности свидетельствует о гиперкоагуляции и предтромботическом состоянии [24, 25]. ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α при РА способствуют увеличению синтеза фибриногена в печени, который является не только ключевым фактором свертывания крови, но и важнейшим провоспалительным маркером. Он способствует развитию гиперкоагуляции, что приводит к повышению риска артериальных и венозных тромбозов, прогрессированию дисфункции эндотелия. Кроме того, при РА фибриноген подвергается посттрансляционной модификации – цитруллинированию. Накопление цитруллинированного фибриногена в синовиальной оболочке и в сосудах микроциркуляторного русла способствует активации макрофагов и фибробластов, приводя к усилению повреждения суставов, прогрессированию тромбовоспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) [26].

Следует отметить, что при РА наблюдается как локальная, так и системная дерегуляция путей фибринолиза и коагуляции [27]. Имеются данные, свидетельствующие о нарушении функционирования тканевого активатора плазминогена (tissue-type plasminogen activator, tPA) у пациентов с РА [28, 29]. Высокая активность системного воспаления, окислительный стресс, а также влия-

ание ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 могут способствовать снижению продукции tPA. Кроме того, в условиях системного воспаления нарушается нормальная полимеризация молекул фибрина, что приводит к образованию фибриновых сгустков с измененной структурой, вследствие чего tPA даже в повышенной концентрации не может в полной мере реализовать свои биологические эффекты [30]. Нарушение процессов фибринолиза при РА обуславливается также и тем, что воспаление стимулирует продукцию ингибитора активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), который снижает активность плазмина и способствует накоплению фибрина [31]. При РА ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 повышают продукцию PAI-1 гепатоцитами, эндотелиальными клетками и синовиоцитами, а также способствуют активации транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells), что усиливает экспрессию гена, кодирующего PAI-1. Кроме того, окислительные модификации белков, возникающие в условиях системного воспаления при РА, могут увеличивать активность PAI-1; его уровень также может повышаться вследствие сопутствующей гипергликемии, вызванной нарушением углеводного обмена, сахарным диабетом или терапией глюкокортикостероидами [32].

Хроническое воспаление, наблюдаемое при РА, характеризуется выработкой и секрецией в кровь провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и других), которые индуцируют протромботическое состояние за счет активации эндотелия, что способствует экспрессии тканевого фактора (ТФ) и ингибированию путей фибринолиза и протеина С [33, 34]. Взаимное влияние цитокинов и факторов системы гемостаза обуславливает развитие тромбовоспаления при РА. Тромбин может напрямую активировать ИЛ-1 α – важнейший цитокин, участвующий в патогенезе РА [35]. В свою очередь ИЛ-6 способствует развитию тромбоцитоза и гиперреактивности тромбоцитов, а Т-клеточная передача сигнала ИЛ-6 потенцирует тромбовоспаление и ЭД, вызванную ангиотензином II [36, 37]. Повышение концентрации ИЛ-6 также приводит к увеличению продукции фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) и ТФ у пациентов с РА [38]. vWF, большая многомерная гликопротеиновая молекула, синтезируемая эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, играет критическую роль в первичном гемостазе, обеспечивая адгезию тромбоцитов к поврежденному эндотелию, а также стабилизируя фактор свертывания VIII. При РА системное воспаление приводит к активации эндотелия, что увеличивает продукцию vWF,

усиливая тем самым адгезию и агрегацию тромбоцитов и повышая риск тромбообразования. В условиях системного воспаления при РА может нарушаться посттрансляционная модификация vWF, что приводит к появлению функционально измененных молекул с повышенной склонностью к агрегации. Кроме того, vWF усиливает адгезию к поверхности эндотелия моноцитов и нейтрофилов (хотя и менее выражено, чем тромбоцитов), способствуя тем самым их миграции в очаг воспаления и усиливая поражение суставов. Вместе с тем у некоторых больных РА может развиваться гипофункция vWF, что обуславливается повреждением эндотелия и, как следствие, уменьшением продукции vWF. Также у ряда пациентов могут образовываться антитела к vWF, снижающие его активность, что увеличивает риск кровотечений. G.G. Ristić et al. выявили, что у пациентов, страдающих РА, уровень vWF коррелирует с развитием атеросклероза сонных артерий, а также со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацией фибриногена и ревматоидного фактора [39]. G. Gurol et al. обнаружили корреляцию уровня vWF и белка плотных межклеточных соединений клаудина-5 с СОЭ, содержанием С-реактивного белка (СРБ) и активностью заболевания, оцениваемую по DAS-28, что может свидетельствовать о взаимосвязи ЭД, системного воспаления и активации системы гемостаза у пациентов с РА [40].

ТФ (фактор свертывания III) – мембранный гликопротеин, экспрессируемый преимущественно в экстраваascularных клетках, играет критическую роль в инициации коагуляции. В физиологических условиях ТФ экспрессируется клетками, не контактирующими непосредственно с кровью, такими как фибробласты адвентиции сосудов, перициты и некоторые типы эпителиальных клеток. При повреждении сосудистой стенки или активации клеток, экспрессирующих ТФ, последний связывается с фактором свертывания VII/VIIa, образуя комплекс ТФ-VIIa, который активирует факторы X и IX, запуская каскад свертывания, приводящий к образованию тромбина и последующему формированию фибринового сгустка. Экспрессия ТФ регулируется цитокинами, факторами роста, липополисахаридами и другими медиаторами воспаления на транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях. На транскрипционном уровне ключевую роль играют транскрипционные факторы, такие как NF- κ B, AP-1 (activator protein-1) и Egr-1 (early growth response protein-1), которые связываются с регуляторными элементами гена F3, кодирующего ТФ, и модулируют его экспрессию [41]. При РА ИЛ-1 и ФНО- α , продуцируемые активированными макрофагами и синовиальными

ми фибробластами, индуцируют экспрессию *F3* в различных клетках, включая моноциты, эндотелиоциты, клетки гладкой мускулатуры сосудов. Данный механизм включает активацию NF-κB и AP-1, которые связываются с промоторной областью *F3*. Активация коагуляционного каскада, запускаемого ТФ, приводит к образованию тромбина и других факторов свертывания [42]. Тромбин, в свою очередь, может активировать макрофаги и эндотелиальные клетки и стимулировать продукцию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α. Формируется порочный круг, в результате которого у пациентов с РА в условиях системного воспаления существенно повышается риск развития инфарктов, ишемических инсультов и тромбоэмболических событий.

Тромбовоспаление, наблюдаемое у пациентов с РА, играет важнейшую роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения артерий, что является ключевым фактором увеличения риска ССЗ. На сегодняшний день в научной среде в качестве важного звена патогенеза атеросклероза обсуждается активация нейтрофилов с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) посредством запрограммированного пути гибели клеток – нетоза [43, 44]. Кроме того, одним из важнейших патофизиологических механизмов развития атеротромбоза является эрозивное поражение атеросклеротической бляшки (АТБ) [45, 46]. E.J. Folco et al. установили влияние NETs на повышение активности катепсина G и ИЛ-1α, что приводило к развитию ЭД и прогрессированию атеросклеротического поражения артерий [47]. При РА под воздействием ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, а также антител к циклическому цитруллинированному пептиду усиливается генерация NETs. В экспериментальном исследовании G. Franck et al. обнаружено, что NETs причинно участвуют в острых тромботических осложнениях поражения интимы у мышей, которые повторяют особенности поверхностных эрозий у людей [48]. Также показано, что склонные к эрозии бляшки сонной артерии человека демонстрируют более высокое содержание NETs, чем бляшки со склонностью к разрыву или стабильными характеристиками [49]. Возможными механизмами развития атеротромбоза при РА является способность NETs захватывать циркулирующие тромбоциты и факторы свертывания крови, а также активировать тромбоциты посредством нейтрофильных протеаз и гистонов [50–52]. Кроме того, NETs-ассоциированные эфффекторы, включая нейтрофильную эластазу, протеиназу-3 и гистоны, могут индуцировать экспрессию ТФ, который является инициатором внешнего каскада свертывания крови [53–55]. Таким образом, патология системы

гемостаза вносит существенный вклад в прогрессирование атеросклероза, а наличие системного воспаления, наблюдаемого у пациентов с РА, модифицирует прокоагулянтные нарушения и приводит к усилению протромботического состояния.

Немаловажную роль в активации системы гемостаза и прогрессировании системного воспаления при РА играют форменные элементы крови. Одним из изменений, вызванных системным воспалением и окислительным стрессом, наблюдаемым в эритроцитах и тромбоцитах, является выработка микрочастиц клеточного происхождения (МКП) [56]. При РА уровень циркулирующих МКП, экспонирующих компоненты комплемента или молекулы-активаторы, повышен и коррелирует с активностью заболевания и маркерами системного воспаления [57, 58]. У пациентов с РА повышен уровень МКП, происходящих из тромбоцитов, которые принимают участие в патофизиологических взаимосвязях между системой гемостаза и провоспалительными цитокинами [59]. Установлено, что МКП, полученные из тромбоцитов, стимулируют синовиальные клетки к высвобождению ИЛ-6 и ИЛ-8 в суставное пространство, что может свидетельствовать о взаимосвязи нарушений системы гемостаза, системного воспаления и степени прогрессирования костной деструкции [60]. M. Xu et al. демонстрируют, что антигены цитруллинированного фибриногена и виментина на поверхности МКП, связанных с тромбоцитами, взаимодействуют с аутоантителами, присутствующими в суставах пациентов с РА, активируя нейтрофилы и усиливая воспаление синовиальной оболочки [61].

МКП тромбоцитов при РА наряду с усилением степени тяжести системного воспаления способствуют повреждению клеток эндотелия, приводя к ЭД, что подтверждает их роль в повреждении сосудистой стенки [62]. Особый интерес представляют данные, свидетельствующие об изменении мембраны тромбоцитов и эритроцитов в условиях системного воспаления, что может оказывать влияние на систему гемостаза у пациентов с РА [63]. Имеются все основания полагать, что МКП средних и крупных размеров, часть из которых образуется из тромбоцитов, регулируют активацию В-клеток, тем самым усиливая системное воспаление при РА [64]. Тромбоцитоз и увеличение среднего объема тромбоцитов у больных РА свидетельствуют о стимуляции тромбоцитопоэза, что может обуславливаться влиянием медиаторов хронического воспаления [65]. Показано, что тромбоцитоз у пациентов с РА имеет патофизиологические взаимосвязи с иммунологическими и провоспалительными маркерами и может рассма-

триваться как показатель активности заболевания [66]. S.A.A. Khaled et al. предлагают использовать тромбоцитарные индексы при оценке активности РА [67]. Тромбоциты, взаимодействуя с моноцитами, Т-лимфоцитами, а также способствуя хемотаксису нейтрофилов и образованию NETs, потенцируют воспаление при РА, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров активности заболевания [68]. Н.А. Khan et al. установили связь ширины распределения эритроцитов и среднего объема тромбоцитов с активностью заболевания при РА, оцениваемой по DAS-28, что свидетельствует о взаимосвязи гемостатических нарушений и системного воспаления [69]. Анализ взаимосвязи степени тяжести системной воспалительной реакции с прокоагулянтным состоянием у больных РА, системной красной волчанкой, реактивным и псориатическим артритом показал, что повышение уровня D-димеров сопряжено с увеличением содержания ИЛ-6, ИЛ-8, растворимого рецептора ИЛ-2, β 2-микроглобулина, а также СРБ, при этом уровень ФНО- α значимо не различался в исследуемых группах [70]. Несмотря на то, что данные ревматологические заболевания сопровождаются активацией различных цитокинов и провоспалительных маркеров, связь между гиперкоагуляцией и системным воспалением представляется несомненной.

Рецептор эндотелиального протеина С (endothelial protein C receptor, EPCR) представляет собой трансмембранный гликопротеин, который экспрессируется на эндотелиоцитах, моноцитах, нейтрофилах и некоторых других клетках. EPCR обладает высоким сродством к протеину С, который при связывании с EPCR переносится на поверхность эндотелиальных клеток, где служит субстратом для тромбин-тромбомодулинового комплекса. Тромбин, связанный с тромбомодулином на поверхности эндотелиальных клеток, активирует протеин С, тот, в свою очередь, вместе с кофактором (протеином S) инактивирует факторы свертывания Va и VIIIa, что приводит к замедлению образования тромбина и снижению коагуляционного потенциала.

По некоторым данным, EPCR сверхэкспрессируется ревматоидными синовиальными фибробластами, что способствует усилению воспаления и костной деструкции при РА [71]. EPCR может регулировать секрецию NETs у больных РА, тем самым влияя на прогрессирование заболевания [72]. М. Хуе et al. продемонстрировали, что у пациентов с РА уровень EPCR коррелирует с концентрацией антител к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидного фактора, ИЛ-6 и ИЛ-17 [73]. Снижение уровня EPCR приводит к увеличению дифференцировки

Т-хелперов 17-го типа, усиливая воспаление при РА [74]. В то же время в эксперименте М. Хуе et al. у мышей при дефиците EPCR наблюдалось более чем на 40 % меньше случаев артрита и на 50 % меньше случаев тяжелой формы заболевания, что было вызвано ингибированием активации и миграции Т-хелперов 17-го типа [75]. Авторы отмечают, что воздействие на EPCR является перспективной терапевтической стратегией при РА. В этой связи изучение корреляций между патологией гемостаза, ЭД и системным воспалением у пациентов с РА представляет значительный научный интерес. Несмотря на связь между величиной EPCR и активностью системного воспаления, однозначных научных данных о влиянии EPCR на систему гемостаза нет.

А.Д. Пешкова и соавт. установили, что параметры тромбодинамики и контракции сгустка крови у больных РА и здоровых людей существенно различаются, характеризуются снижением скорости и полноты контракции сгустка крови вследствие нарушения функции тромбоцитов и коррелируют с лабораторными признаками системного воспаления и рентгенологической стадией заболевания. [76]. J.A. Bezuidenhout et al. выявили, что у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми наблюдалось увеличение концентрации сывороточного амилоидного белка А (САА), растворимой молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1), а также усиление сшивания фибрина и укорочение времени до максимального образования тромба по данным тромбоэластографии [77]. ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α повышают продукцию САА. В свою очередь САА приводит к повреждению и дисфункции эндотелия, способствует усилению адгезии и агрегации тромбоцитов, активирует фактор свертывания XII, а также снижает активность ингибитора пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) и увеличивает продукцию тромбина. Кроме того, показано, что САА способен ингибировать активацию протеина С, а также нарушать процессы фибринолиза, связываясь с плазминогеном и ингибируя tPA [78, 79].

При РА увеличение концентрации ФНО- α приводит к активации транскрипционного фактора NF- κ B, что способствует повышению экспрессии на поверхности клеток эндотелия ICAM-1, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), факталиа, а также vWF, ТФ и PAI-1 [80]. ICAM-1 является важным медиатором воспаления в синовиальной оболочке. Его экспрессия на эндотелиальных клетках, синовиоцитах, а также лейкоцитах и тромбоцитах значительно повышается в

воспаленной синовиальной ткани, что опосредуется ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6. ICAM-1 способствует адгезии и агрегации тромбоцитов благодаря взаимодействию с интегрином $\alpha\text{L}\beta 2$. ICAM-1 может связываться с фактором свертывания Ха и тромбином, способствуя активации каскада свертывания крови [81]. VCAM-1 также способен усиливать активацию и агрегацию тромбоцитов через интегрин $\alpha 4\beta 1$. Кроме того, VCAM-1 активирует ТФ, а также ингибирует фибринолиз путем модуляции экспрессии tPA и PAI-1 на эндотелиальных клетках. В описанных выше патогенетических путях активации системы гемостаза также принимают участие растворимые формы данных молекул: sVCAM-1, sICAM-1 [82]. MCP-1 усиливает активацию и агрегацию тромбоцитов, что может быть опосредовано взаимодействием MCP-1 с рецепторами CCR2 на поверхности тромбоцитов. MCP-1 влияет на баланс между tPA и PAI-1, изменяя скорость фибринолиза. Повышенная экспрессия MCP-1 смещает данный баланс в сторону преобладания PAI-1, что приводит к снижению фибринолитической активности и увеличению риска тромбообразования [83].

Матриксные металлопротеиназы-1, -3 и -9 (ММП-1, ММП-3, ММП-9) представляют собой ключевые ферменты, расщепляющие коллагены различного типа, являющиеся структурными компонентами внеклеточного матрикса сосудистой стенки. При РА ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 активируют ММП-1, ММП-3 и ММП-9, тем самым способствуя разрушению коллагена и повреждению сосудистого эндотелия, активации ТФ и повышению риска тромбообразования. Кроме того, продукты деградации коллагена, образующиеся при данном процессе, усиливают адгезию и агрегацию тромбоцитов. ММП-1 и ММП-3 способны расщеплять некоторые компоненты системы фибринолиза, такие как плазминоген, что снижает эффективность лизиса тромбов и способствует их персистенции. Это усугубляет нарушение гемостаза и приводит к развитию тромботических осложнений. По ограниченным данным, ММП-1 может повышать активность PAI-1, способствуя увеличению риска тромбозов [84].

Имеются все основания полагать, что противоревматическая терапия пациентов с РА может оказывать влияние на систему гемостаза. Согласно исследованию Американского колледжа ревматологии (ACR) и Ассоциации медицинских работников-ревматологов (ARHP) инициация терапии ГИБП у пациентов с РА связана с увеличением риска ВТЭ в 2,5 раза в первые 6 месяцев, при этом следует отметить, что авторы не указывают структуру принимаемых ГИБП, однако отмечают, что из 31 случая ВТЭ у принимающих

ГИБП 29 наблюдались при назначении ингибиторов ФНО- α (иФНО- α) [85]. С.Р. Chen et al. установили, что частота ВТЭ выше у пациентов, получающих ГИБП (14,33/10000 человеко-лет), чем у больных, принимающих базисные противовоспалительные препараты (12,61/10000 человеко-лет) (группы ГИБП не указаны) [86]. Повышенный риск развития ВТЭ у больных РА, получающих терапию ГИБП, продемонстрированный в данных исследованиях, может обуславливаться как более высокой степенью тяжести системного воспаления у пациентов в группе ГИБП, так и непосредственно эффектом данных лекарственных средств. Кроме того, изучение влияния противоревматической терапии на систему гемостаза при РА может иметь значение в контексте возможной связи с развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения артерий. Подавляющее большинство патогенетических путей активации системы гемостаза при РА опосредуется такими цитокинами, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, которые являются одними из основных терапевтических мишеней для ГИБП (клинические исследования, демонстрирующие влияние ГИБП на систему гемостаза и эндотелиальную функцию у пациентов с РА, суммированы в таблице).

Влияние терапии иФНО- α на систему гемостаза у пациентов с РА

А.А. Manfredi et al. установили влияние ФНО- α на активацию тромбоцитов и экспрессию ТФ у пациентов с РА, что выражалось в увеличении образования тромбина и ускоренном формировании тромбов, при этом степень активации тромбоцитов была снижена у больных, получавших иФНО- α . [93]. М. Agirbasli et al. продемонстрировали, что терапия инфликсимабом у пациентов с РА и анкилозирующим спондилитом приводила к снижению уровня высокочувствительного СРБ и активности заболевания, при этом также уменьшались концентрация PAI-1 и соотношение PAI-1/tPA, однако уровень tPA в плазме значимо не изменялся [94]. При анализе изменений в протеоме сыворотки пациентов с РА, получающих инфликсимаб, выявлено снижение концентрации серпинов, играющих важную роль в процессах активации системы гемостаза [108]. Отдельного внимания заслуживают данные о влиянии иФНО- α на развитие ВТЭ. А. Makol et al. продемонстрировали серию случаев развития ТЭЛА и ТГВ у пациентов с РА, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом спустя 1–3 года с начала терапии этанерцептом [109]. М. Roy et al. представили клинический случай развития ТЭЛА на фоне терапии этанерцептом

Клинические исследования, демонстрирующие влияние ГИБП на систему гемостаза и ЭД у пациентов с ревматоидным артритом

Clinical studies demonstrating the effect of biologic disease-modifying antirheumatic drugs on the hemostasis system and endothelial function in patients with rheumatoid arthritis

Тип исследования	Число пациентов (длительность терапии)	Лекарственные препараты	Влияние на систему гемостаза и эндотелиальную функцию	Ссылка
1	2	3	4	5
Ингибиторы ФНО-α				
Проспективное, наблюдательное	$n = 36$ (96 недель)	Адалimumаб	Снижение концентрации sICAM, MMP-1 и MMP-3. Отсутствие влияния на уровень sE-селектина	[87]
	$n = 34$ (8 недель)	Инфликсимаб	Снижение концентрации sICAM-3 и sP-селектина	[88]
	$n = 18$ (48 недель)	Этанерцепт	Снижение уровней sICAM-1, sV-CAM-1 и фактора роста эндотелия сосудов	[89]
	$n = 8$ (48 недель)	Адалimumаб	Снижение уровня vWF	[90]
	$n = 54$ (48 недель)	Инфликсимаб	Уменьшение концентрации sVCAM-1, MCP-1, CD40L, эндотелина-1	[91]
	$n = 45$ (60 недель)	Адалimumаб Цертолизумаба пэгол Этанерцепт	Уменьшение концентрации sVCAM-1, MMP-9, MCP-1, асимметричного диметиларгинина	[92]
	$n = 42$ (8 недель)	Инфликсимаб	Снижение активации тромбоцитов и экспрессии ТФ	[93]
	$n = 8$ (2 недели)	Инфликсимаб	Снижение уровня PAI-1 в плазме, соотношения PAI-1/tPA. Отсутствие изменения уровня tPA в плазме	[94]
	$n = 20$ (14 недель)	Инфликсимаб	Снижение уровня фрагмента протромбина 1+2 (F1+2) и D-димера в плазме	[95]
Проспективное, наблюдательное	$n = 20$ (14 недель)	Инфликсимаб	Снижение уровня tPA, PAI-1, активности PAI-1 в плазме. Прямая взаимосвязь концентрации СРБ и ИЛ-6 с уровнем антигена PAI-1, tPA, активностью PAI-1 в плазме	[96]
	Антитела, вызывающие истощение В-лимфоцитов CD20⁺			
	$n = 45$ (24 недели)	Ритуксимаб	Уменьшение концентрации sVCAM-1, MCP-1, CD40L, эндотелина-1	[97]
Проспективное, наблюдательное	$n = 20$ (24 недели)	Ритуксимаб	Снижение концентрации САА, фибриногена	[98]
	$n = 12$ (24 недели)	Ритуксимаб	Снижение уровня фибриногена, D-димера, tPA	[99]
Ингибиторы ИЛ-6				
Рандомизированное контролируемое	$n = 153$ (24 недели)	Сарилумаб	Спустя 2 недели терапии при приеме адалimumаба отмечалось более выраженное снижение концентрации sICAM-1, чем при приеме сарилумаба. Через 24 недели терапии при приеме сарилумаба наблюдалось более выраженное уменьшение содержания САА и MMP-3, чем при приеме адалimumаба	[100]

1	2	3	4	5
Перспективное, наблюдательное	$n = 19$ (24 недели)	Тоцилизумаб (ТЦЗ)	Снижение уровня хемерина и PAI-1	[101]
	$n = 15$ (4 недели)	ТЦЗ	Снижение уровня F1+F2 протромбинового фрагмента, D-димеров	[102]
	$n = 15$ (4 недели)	ТЦЗ	Уменьшение уровня фактора F13, протромбинового фрагмента F1+2 у пациентов, ответивших на терапию	[103]
Поперечное	$n = 115$	ТЦЗ	Снижение уровня фибриногена	[104]
Ретроспективное, наблюдательное	$n = 83$	ТЦЗ	Снижение уровня фибриногена	[105]
Блокатор активации Т-лимфоцитов				
Перспективное, наблюдательное	$n = 24$ (24 недели)	Абатацепт	Снижение уровня протромбинового фрагмента F1+2, фибриногена, D-димеров, активируемого тромбин ингибитора фибринолиза, общего гемостатического потенциала, эндогенного тромбинового потенциала, времени лизиса сгустка	[106]
Ингибитор ИЛ-1				
Перспективное, наблюдательное	$n = 23$ (30 суток)	Анакинра	Снижение концентрации эндотелина-1, малонового диальдегида, нитротирозина	[107]

[110]. В свою очередь, данные регистра Британской ассоциации ревматологов не подтверждают увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений у больных РА в результате лечения иФНО- α [111]. Ряд исследователей высказывают предположение о том, что повышенный риск развития ВТЭ у пациентов с РА на фоне приема иФНО- α может обуславливаться синтезом антинуклеарных антител и антител к ДНК [112].

T. Jonsdottir et al. установили, что лечение инфликсимабом и этанерцептом у пациентов с РА в течение первых трех месяцев приводило к значительному увеличению частоты обнаружения антител к кардиолипину классов IgG и IgM, при этом для инфликсимаба выявлена связь наличия данных антител со снижением лечебного эффекта и с увеличением количества инфузионных реакций [113]. S. Virupannavar et al. описали серию случаев развития антифосфолипидного синдрома и ВТЭ у пациентов с РА после приема этанерцепта [114]. Образование антител к адалимумабу может способствовать увеличению частоты развития артериальных и венозных тромбозов (26,9 и 8,4 на 1000 человеко-лет при наличии и отсутствии данных антител соответственно, ОШ = 7,6; 95 % ДИ 1,3–45,1; $p = 0,025$). Механизм протромботического эффекта антител к адалимумабу связывают со способностью иммунных комплексов, образующихся при взаимодействии данных антител с препаратом, активировать тромбоциты по

средством взаимодействия с $Fc\gamma$ -рецепторами и системой комплемента [115]. Систематический обзор A. Sepriano et al. не подтвердил повышенного риска ВТЭ у пациентов с РА, получающих ГИБП, в том числе иФНО- α , однако представил работы, свидетельствующие об увеличении числа ВТЭ при терапии ингибиторами янус-киназ, что требует дальнейших исследований и обуславливает актуальность изучения системы гемостаза при РА [116].

Влияние применения ингибитора ИЛ-6 ТЦЗ на гемостаз у больных РА

ИЛ-6 способствует прогрессированию костной деструкции, участвует в дифференцировке Т-клеток и В-клеток, являясь одним из ключевых цитокинов в патогенезе РА [117]. Доказана роль ИЛ-6 в развитии ЭД, активации системы гемостаза и прогрессировании атеросклероза [118, 119]. H. Watanabe et al. установили, что фактор свертывания XIII-A экспрессируется в М2-макрофагах, а фактор свертывания XIII-B – в синовиальных тканях и фибробластоподобных синовиоцитах, при этом стимуляция ИЛ-6 повышала содержание фактора свертывания XIII-A в индуцированных ИЛ-4 макрофагах, полученных из моноцитов. Авторы предполагают, что фибробластоподобные синовиоциты, экспрессирующие факторы свертывания XIII-A и XIII-B, потенциально способствуют миграции моноцитов, инфильтрации

нейтрофилов и пролиферации фибробластов, усиливая воспаление [120].

В рандомизированном контролируемом исследовании O. Kleveland et al., включившем 121 пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, которым была выполнена коронароангиография, однократное внутривенное введение ТЦЗ в дозировке 280 мг приводило к снижению уровня СРБ и уменьшало повышение содержания тропонина Т во время госпитализации, что свидетельствовало о меньшем размере инфаркта [121]. У мышей сверхэкспрессия ИЛ-6 в миелоидных клетках наряду с усилением выраженности системного воспаления сопровождалась развитием ЭД и повреждением сосудистой стенки [122]. Терапия ТЦЗ приводила к снижению уровня РАІ-1 у больных РА, что характеризовалось благоприятным влиянием на прокоагулянтную активность и ССР [123]. Исследование R. Gualtierotti et al. демонстрирует уменьшение у пациентов с РА СОЭ, содержания СРБ, ФНО- α , фрагментов протромбина F1+2 и D-димеров спустя 4 недели терапии ТЦЗ [102]. Снижение системного воспаления (оцениваемое по уровню СРБ) у пациентов с РА при терапии ТЦЗ было ассоциировано со снижением концентрации в крови фактора свертывания XIII и фрагментов протромбина F1+2, в то же время у больных, не ответивших на терапию ТЦЗ, показатели системы гемостаза и маркеры системного воспаления значимо не изменялись [103]. M. Matsuoka et al. описали случай кровотечения у пациента с РА, получающего терапию ТЦЗ, у которого выявлена сниженная активность (52,4 %) фактора свертывания XIII [124].

S. Mokuda et al. установили, что у больных РА, получающих ТЦЗ, активность и концентрация фактора свертывания XIII меньше, чем у здоровых людей и у пациентов с РА, получающих метотрексат или ИФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) [125]. M. Souiri et al. указывают, что пациенты с РА, получающие терапию ТЦЗ, имели низкие концентрации фактора свертывания XIII-A и фактора свертывания XIII-B [126]. ТЦЗ может улучшать проатеротромботический статус пациентов с РА путем регулирования воспалительной активности моноцитов и нейтрофилов посредством механизмов, включающих модуляцию окислительного стресса, нетоза и внутриклеточной передачи сигналов [127]. T. He et al. выявили гипофибриногемии у 13 из 17 пациентов (76,47 %) с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих ТЦЗ (средний возраст начала заболевания 9,05 года), причем у 7 человек (41,17 %) уровень фибриногена был менее 1,5 г/л. Примечательно, что лишь у одного больного (5,9 %) имелись клинические проявления

гипокоагуляции – легкое носовое кровотечение. В ходе данного исследования на фоне лечения ТЦЗ активированное частичное тромбопластиновое и протромбиновое время у всех пациентов находились в пределах референсных значений, дефицита фактора свертывания XIII не наблюдалось; сопутствующая терапия преднизолоном и/или метотрексатом значимо не влияла на степень тяжести гипофибриногемии [128].

H. Imamura et al. установили, что у получающих ТЦЗ пациентов с РА, госпитализированных для проведения тотального эндопротезирования коленных суставов, предоперационный уровень фибриногена был значительно ниже, чем у тех, кто не получал ТЦЗ (1,9 и 3,47 г/л соответственно; $p = 0,00018$); после операции у них наблюдалось статистически значимое увеличение среднего общего объема предполагаемой кровопотери (797,1 и 511,4 мл соответственно; $p = 0,0039$) [104]. Q. An et al. выявили, что на фоне лечения ТЦЗ у пациентов с РА развивалась гипофибриногемия, факторами риска которой были ширина распределения тромбоцитов, концентрация в сыворотке паратиреоидного гормона, минеральная плотность костной ткани, количество воспаленных и болезненных суставов [105]. Имеются сообщения о случаях развития гипофибриногемии на фоне лечения ТЦЗ и при иных ревматологических заболеваниях: артериите Такаясу, гигантоклеточном артериите и др. [129].

Влияние применения ритуксимаба на систему гемостаза у пациентов с РА

Данные о влиянии В-клеток на систему гемостаза и атеросклеротическое поражение артерий неоднозначны. При моделировании ишемического инсульта у мышей фармакологическое истощение В-клеток не влияло на объем поражения мозговой ткани [130], в то же время введение В-клеток, продуцирующих ИЛ-10, значимо уменьшало размер поражения ткани мозга [131]. Y. Zhang et al. установили, что у пациентов с ишемическим инсультом концентрация В-лимфоцитов CD19⁺ в крови больше, чем у больных без инсульта, и ассоциирована с дислипидемией и атеросклерозом сонных артерий [132]. Терапия антителами к CD20 наряду с истощением В-клеток приводила к значительному уменьшению очага атеросклеротического повреждения сосудов у мышей, при этом уровень холестерина сыворотки значимо не изменялся [133]. Снижение степени прогрессирования атеросклеротического поражения при отсутствии влияния на липидный обмен дает основания полагать, что терапия антителами к CD20 влияет на прогрессирование атеросклероза.

за путем воздействия на активность системы гемостаза, ЭД, перекисного окисления липидов и др. По данным биопсии и аутопсии коронарных артерий, адвентиция АТБ в 79,16 % случаев (38 из 48) инфильтрирована Т-клетками, в 20,84 % (10 из 48) – В-клетками [134]. М. Aubry et al. демонстрируют, что у пациентов с ишемической болезнью сердца происходит инфильтрация АТБ преимущественно Т-клетками, а у больных РА и ишемической болезнью сердца отмечается преобладание В-лимфоцитов как внутри АТБ, так и в адвентиции [135]. Высказываются предположения о том, что в развитии атеросклероза принимают участие различные популяции В-клеток; так, истощение В2-клеток у мышей $\text{apoE}^{-/-}$ путем введения антител к CD20 подавляло развитие и прогрессирование атеросклероза, нивелируя повреждающий эффект гиперлипидемии, что подтверждает проатерогенную роль В2-клеток [136].

У пациентов с РА описаны случаи нарушения гемостаза, связанные с патологией витамин-К-зависимых факторов свертывания крови [137], а также с дефицитом приобретенного дефицита фактора свертывания VIII [138, 139]. При развитии данных нарушений использовался ритуксимаб, способствуя нормализации свертываемости крови, что подчеркивает тесную связь между гемостазом и системным воспалением у пациентов с РА. Остается не до конца понятным, воздействует ли ритуксимаб на систему гемостаза только за счет иммунологического компонента или имеются иные точки приложения данного препарата, в связи с чем представляется актуальным изучение влияния ритуксимаба на различные звенья гемостаза. Назначение ритуксимаба больным РА снижало концентрацию фибриногена, D-димеров, tPA [99], САА с 41,6 [11,8; 282,9] мг/л исходно до 19,9 [7,9; 62,5] мг/л спустя 12 недель терапии ($p = 0,0065$) и до 14,7 [6,6; 27,8] через 24 недели лечения ($p = 0,0029$) [98]. Описаны случаи развития тромбоцитопении при использовании ритуксимаба у пациентов с системной красной волчанкой [140], гранулематозом с полиангиитом [141], В-клеточной лимфомой [142]. Примечательно, что ритуксимаб является одним из основных препаратов в лечении тромботической [143] и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [144]. Противоречивые данные о воздействии В-клеток на гемостаз, а также все более активное использование ритуксимаба в ревматологии и в других областях медицины обуславливает актуальность изучения влияния анти-В-клеточной терапии на систему свертывания крови.

Заключение

Активация системы гемостаза у пациентов с РА ассоциирована с системным воспалением, ЭД, цитокиновым статусом и концентрацией провоспалительных маркеров. Благоприятное влияние ГИБП различных групп на уменьшение протромбогенного потенциала у больных РА связано со снижением системного воспаления, модификацией цитокинового статуса, улучшением функции эндотелия. Следует отметить, что имеются работы, свидетельствующие о негативном влиянии ГИБП на систему гемостаза у пациентов с РА, заключающемся как в увеличении частоты развития венозных и артериальных тромбозов, так и в развитии кровотечений. Особенный интерес представляют возможные патофизиологические механизмы влияния ГИБП на систему гемостаза у пациентов с РА; предположение, что терапия противоревматическими препаратами приводит к уменьшению протромбогенной активности лишь за счет угнетения воспаления, опровергают данные, свидетельствующие о повышении числа венозных тромбозов при терапии ингибиторами янус-киназ, а также работы, демонстрирующие увеличение частоты развития ТЭЛА и ТГВ при терапии иФНО- α . В этой связи представляется вполне обоснованным предположение о том, что влияние противоревматической терапии на систему гемостаза у пациентов, страдающих РА, может быть обусловлено не только снижением активности системного воспаления, но и рядом других механизмов, изучение которых представляет значительный научный интерес.

Список литературы / References

1. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Ли́ла А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практ. ревматол.* 2018;56(3):263–271. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
2. Nasonov E.L., Olyunin Yu.A., Lila A.M. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):363–271. [In Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
3. Woude D., Helm-van Mil A.H.M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018;32(2):174–187. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005
4. Ли́ла А.М., Дубинина Т.В., Древаль Р.О., Лапшина С.А., Заботина А.Н. Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской

Федерации. *Соврем. ревматол.* 2022;16(1):20–25. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25

Lila A.M., Dubinina T.V., Dreval R.O., Lapshina S.A., Zabolotina A.N. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):20–25. [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25

4. Kang S., Han K., Jung J.H., Eun Y., Kim I.Y., Hwang J., Koh E.M., Lee S., Cha H.S., Kim H., Lee J. Associations between cardiovascular outcomes and rheumatoid arthritis: a nationwide population-based cohort study. *J. Clin. Med.* 2022;11(22):6812. doi: 10.3390/jcm11226812

5. Agca R., Heslinga S., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I., Peters M., Kvien T., Dougados M., Radner H., Atzeni F., ... Gonzalez-Gay M.H. MEULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76(1):17–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775

6. Dzaye O., Dudum R., Reiter-Brennan C., Kianoush S., Tota-Maharaj R., Cainzos-Achirica M., Blaha M.J. Coronary artery calcium scoring for individualized cardiovascular risk estimation in important patient subpopulations after the 2019 AHA/ACC primary prevention guidelines. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2019;62(5):423–430. doi: 10.1016/j.pcad.2019.10.007

7. Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952

8. Raj R., Thomas S., Gorantla V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *F1000Res*. 2022;11:466. doi: 10.12688/f1000research.112921.2

9. Бердюгина О.В., Черешнев В.А., Бердюгин К.А. Посттравматический гемартроз с точки зрения теории воспаления. *Гений ортопедии*. 2023;29(2):211–224.

Berdyugina O.V., Chereshevnev V.A., Berdiugin K.A. Posttraumatic hemarthrosis in view of the inflammation theory. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics*. 2023;29(2):211–224. [In Russian]. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-2-211-224

10. Chung W.S., Peng C.L., Lin C.L., Chang Y.J., Chen Y.F., Chiang J.Y., Sung F.C., Kao C.H. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(10):1774–1780. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380

11. Li L., Lu N., Avina-Galindo A.M., Zheng Y., Lacaille D., Esdaile J.M., Choi H.K., Aviña-Zubietta J.A. The risk and trend of pulmonary embolism and

deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a general population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):188–195. doi: 10.1093/rheumatology/keaa262

12. Ungprasert P., Srivali N., Spanuchart I., Thongprayoon C., Knight E.L. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2014;33(3):297–304. doi: 10.1007/s10067-014-2492-7

13. Hu L.J., Ji B., Fan H.X. Venous thromboembolism risk in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and updated meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021;25(22):7005–7013. doi: 10.26355/eurrev_202111_27249

14. Fazal Z.A., Avina-Galindo A.M., Marozoff S., Kwan J., Lu N., Avina-Zubietta J.A. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *BMC. Rheumatol.* 2024;8(1):5. doi: 10.1186/s41927-024-00376-9

15. Ungprasert P., Srivali N., Wijarnpreecha K., Charoenpong P., Knight E.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):736–742. doi: 10.1093/rheumatology/keu408

16. Waljee A.K., Rogers M.A.M., Lin P., Singal A.G., Stein J.D., Marks R.M., Ayanian J.Z., Nallamothu B.K. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415. doi: 10.1136/bmj.j1415

17. Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Глухова С.И., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом. *Научно-практ. ревматол.* 2018;56(6):692–696. doi: 10.14412/1995-4484-2018-692-696

Satybaldyeva M.A., Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Glukhova S.I., Karateev D.E., Nasonov E.L. Risk factors for venous thromboses in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):692–696 [In Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-692-696

18. Arneth B. Coevolution of the coagulation and immune systems. *Inflamm. Res.* 2019;68(2):117–123. doi: 10.1007/s00011-018-01210-y

19. Kim J.S., Choi M., Choi J.Y., Kim J.Y., Kim J.Y., Song J.S., Ivashkov L.B., Lee E.Y. Implication of the association of fibrinogen citrullination and osteoclastogenesis in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Cells*. 2020;9(12):2720. doi: 10.3390/cells9122720

20. Aripova N., Duryee M.J., England B.R., Hunter C.D., Mordeson J.E., Ryan E.M., Daubach E.C., Romberger D.J., Thiele G.M., Mikuls T.R. Citrullinated and malondialdehyde-acetaldehyde modified fibrinogen activates macrophages and promotes an aggressive synovial fibroblast phenotype in patients with rheuma-

- toid arthritis. *Front. Immunol.* 2023;14:1203548. doi: 10.3389/fimmu.2023.1203548
21. Hejblum B.P., Cui J., Lahey L.J., Cagan A., Sparks J.A., Sokolove J., Cai T., Liao K.P. Association between anti-citrullinated fibrinogen antibodies and coronary artery disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2018;70(7):1113–1117. doi: 10.1002/acr.23444
22. Olumuyiwa-Akeredolu O.O., Page M.J., Soma P., Pretorius E. Platelets: emerging facilitators of cellular crosstalk in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2019;15(4):237–248. doi: 10.1038/s41584-019-0187-9
23. Xue L., Tao L., Li X., Wang Y., Wang B., Zhang Y., Gao N., Dong Y., Xu N., Xiong C., ... Li M. Plasma fibrinogen, D-dimer, and fibrin degradation product as biomarkers of rheumatoid arthritis. *Sci. Rep.* 2021;11(1):16903. doi: 10.1038/s41598-021-96349-w
24. Avouac J., Fogel O., Hecquet S., Daïen C., Elalamy I., Picard F., Prati C., Salmon J.H., Truchetet M.E., Sellam J., Molto A.; behalf of the French Society of Rheumatology. Recommendations for assessing the risk of cardiovascular disease and venous thromboembolism before the initiation of targeted therapies for chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2023;90(5):105592. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105592
25. Bezuidenhout J.A., Pretorius E. The central role of acute phase proteins in rheumatoid arthritis: involvement in disease autoimmunity, in inflammatory responses, and the heightened risk of cardiovascular disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020;46(4):465–483. doi: 10.1055/s-0040-1709475
26. Aripova N., Duryee M.J., England B.R., Hunter C.D., Mordeson J.E., Ryan E.M., Daubach E.C., Romberger D.J., Thiele G.M., Mikuls T.R. Citrullinated and malondialdehyde-acetaldehyde modified fibrinogen activates macrophages and promotes an aggressive synovial fibroblast phenotype in patients with rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2023;14:1203548. doi: 10.3389/fimmu.2023.1203548
27. So A.K., Varisco P.A., Kemkes-Matthes B., Herkenne-Morard C., Chobaz-Péclat V., Gerster J.C., Busso N. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways. *J. Thromb. Haemost.* 2003;1(12):2510–2515. doi: 10.1111/j.1538-7836.2003.00462.x
28. Buckley B.J., Ali U., Kelso M.J., Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in rheumatoid arthritis: pathophysiological roles and prospective therapeutic targets. *Curr. Drug. Targets*. 2019;20(9):970–981. doi: 10.2174/1389450120666181204164140
29. Kurgan Ş., Önder C., Balcı N., Fentoğlu Ö., Eser F., Balseven M., Serdar M.A., Tatakis D.N., Günhan M. Gingival crevicular fluid tissue/blood vessel-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-2 levels in patients with rheumatoid arthritis: effects of nonsurgical periodontal therapy. *J. Periodontal. Res.* 2017;52(3):574–581. doi: 10.1111/jre.12425
30. Valladolid C., Martinez-Vargas M., Sekhar N., Lam F., Brown C., Palzkill T., Tischer A., Auton M., Vijayan K.V., Rumbaut R.E., Nguyen T.C., Cruz M.A. Modulating the rate of fibrin formation and clot structure attenuates microvascular thrombosis in systemic inflammation. *Blood. Adv.* 2020;4(7):1340–1349. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001500
31. De Sá M.C., Simão A.N.C., de Medeiros F.A., Iriyoda T.M.V., Costa N.T., Alfieri D.F., Flauzino T., Sekiguchi B.A., Lozovoy M.A.B., Reiche E.M.V., Maes M., Dichi I. Cell adhesion molecules and plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) in patients with rheumatoid arthritis: Influence of metabolic syndrome. *Clin. Exp. Med.* 2018;18(4):495–504. doi: 10.1007/s10238-018-0516-3
32. Luo M., Li R., Ren M., Chen N., Deng X., Tan X., Li Y., Zeng M., Yang Y., Wan Q., Wu J. Hyperglycaemia-induced reciprocal changes in miR-30c and PAI-1 expression in platelets. *Sci. Rep.* 2016;6:36687. doi: 10.1038/srep36687
33. van den Oever I.A., Sattar N., Nurmo-hamed M.T. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(6):954–957. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204767
34. Liang H., Danwada R., Guo D., Curtis J.R., Kilpatrick R.D., Hendrickson B., Islam S.S. Incidence of inpatient venous thromboembolism in treated patients with rheumatoid arthritis and the association with switching biologic or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the real-world setting. *RMD Open*. 2019;5(2):e001013. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001013
35. Burzynski L.C., Humphry M., Pyrillou K., Wiggins K.A., Chan J.N.E., Figg N., Kitt L.L., Summers C., Tatham K.C., Martin P.B., Bennett M.R., Clarke M.C.H. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1α by thrombin. *Immunity*. 2019;50(4):1033–1042. e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.003
36. Senchenkova E.Y., Komoto S., Russell J., Almeida-Paula L.D., Yan L.S., Zhang S., Granger D.N. Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. *Am. J. Pathol.* 2013;183(1):173–181. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.03.014
37. Senchenkova E.Y., Russell J., Yildirim A., Granger D.N., Gavins F.N.E. Novel role of T cells and IL-6 (interleukin-6) in angiotensin ii-induced microvascular dysfunction. *Hypertension*. 2019;73(4):829–838. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12286
38. Fukui S., Gutch S., Fukui S., Chu L., Wagner D.D. Anti-inflammatory protective effect of ADAMTS-13 in murine arthritis models. *J. Thromb.*

Haemost. 2022;20(10):2386–2393. doi: 10.1111/jth.15828

39. Ristić G.G., Subota V., Lepić T., Stanisavljević D., Glišić B., Ristić A.D., Petronijević M., Stefanović D.Z. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis and low cardiovascular risk: the role of von Willebrand factor activity. *PLoS One.* 2015;10(8):e0130462. doi: 10.1371/journal.pone.0130462

40. Gurol G., Ciftci I.H., Harman H., Karakece E., Kamanli A., Tekeoglu I. Roles of claudin-5 and von Willebrand factor in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(2):1979–1984.

41. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis. *Atherosclerosis.* 2020;307:80–86. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.003

42. Witkowski M., Landmesser U., Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016;26(4):297–303. doi: 10.1016/j.tcm.2015.12.001

43. Frade-Sosa B., Sanmartí R. Neutrophils, neutrophil extracellular traps, and rheumatoid arthritis: An updated review for clinicians. *Reumatol. Clin. (Engl. Ed.).* 2023;19(9):515–526. doi: 10.1016/j.reuma.2023.10.002

44. Döring Y., Soehnlein O., Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ. Res.* 2017;120(4):736–743. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692

45. Quillard T., Franck G., Mawson T., Folco E., Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Curr. Opin. Lipidol.* 2017;28(5):434–441. doi: 10.1097/MOL.0000000000000440

46. Partida R.A., Libby P., Crea F., Jang I.K. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur. Heart. J.* 2018;39(22):2070–2076. doi: 10.1093/eurheartj/ehx786

47. Folco E.J., Mawson T.L., Vromman A., Bernardes-Souza B., Franck G., Persson O., Nakamura M., Newton G., Lusinskas F.W., Libby P. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 α and cathepsin G. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38(8):1901–1912. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311150

48. Franck G., Mawson T.L., Folco E.J., Molinaro R., Ruvkun V., Engelbertsen D., Liu X., Tesmenitsky Y., Shvartz E., Sukhova G.K., ... Libby P. Roles of PAD4 and netosis in experimental atherosclerosis and arterial injury: implications for superficial erosion. *Circ. Res.* 2018;123(1):33–42. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312494

49. Quillard T., Araujo H.A., Franck G., Shvartz E., Sukhova G., Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur. Heart.*

J. 2015;36(22):1394–1404. doi: 10.1093/eurheartj/ehv044

50. Klop J., Brostjan C., Eilenberg W., Neumayer C. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(2):559. doi: 10.3390/ijms22020559

51. Gu C., Pang B., Sun S., An C., Wu M., Wang N., Yuan Y., Liu G. Neutrophil extracellular traps contributing to atherosclerosis: From pathophysiology to clinical implications. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2023;248(15):1302–1312. doi: 10.1177/15353702231184217

52. Song W., Ye J., Pan N., Tan C., Herrmann M. Neutrophil extracellular traps tied to rheumatoid arthritis: points to ponder. *Front. Immunol.* 2021;11:578129. doi: 10.3389/fimmu.2020.578129

53. Yang X., Li L., Liu J., Lv B., Chen F. Extracellular histones induce tissue factor expression in vascular endothelial cells via TLR and activation of NF- κ B and AP-1. *Thromb. Res.* 2016;137:211–218. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.012

54. Kim J.E., Yoo H.J., Gu J.Y., Kim H.K. Histones induce the procoagulant phenotype of endothelial cells through tissue factor up-regulation and thrombomodulin down-regulation. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156763. doi: 10.1371/journal.pone.0156763

55. Döring Y., Libby P., Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases: recent experimental and clinical insights. *Circ. Res.* 2020;126(9):1228–1241. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315931

56. Kell D.B., Pretorius E. Serum ferritin is an important disease marker, and is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748–773. doi: 10.1039/C3MT00347G

57. van Eijk I.C., Tushuizen M.E., Sturk A., Dijkmans B.A., Boers M., Voskuyl A.E., Diamant M., Wolbink G.J., Nieuwland R., Nurmohamed M.T. Circulating microparticles remain associated with complement activation despite intensive anti-inflammatory therapy in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(7):1378–1382. doi: 10.1136/ard.2009.118372

58. Stojanovic A., Veselinovic M., Zong Y., Jakovljevic V., Pruner I., Antovic A. Increased expression of extracellular vesicles is associated with the procoagulant state in patients with established rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2021;12:718845. doi: 10.3389/fimmu.2021.718845

59. Gitz E., Pollitt A.Y., Gitz-Francois J.J., Alshehri O., Mori J., Montague S., Nash G.B., Douglas M.R., Gardiner E.E., Andrews R.K., ... Watson S.P. CLEC-2 expression is maintained on activated platelets and on platelet microparticles. *Blood.* 2014;124(14):2262–2270. doi: 10.1182/blood-2014-05-572818

60. Catrina A., Krishnamurthy A., Rethi B. Current view on the pathogenic role of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis.

RMD Open. 2021;7(1):e001228. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001228

61. Xu M., Du R., Xing W., Chen X., Wan J., Wang S., Xiong L., Nandakumar K.S., Holmdahl R., Geng H. Platelets derived citrullinated proteins and microparticles are potential autoantibodies ACPA targets in RA patients. *Front. Immunol.* 2023;14:1084283. doi: 10.3389/fimmu.2023.1084283

62. Rodríguez-Carrio J., Alperi-López M., Lopez P., Alonso-Castro S., Carro-Esteban S.R., Ballina-García F.J., Suarez A. Altered profile of circulating microparticles in rheumatoid arthritis patients. *Clin. Sci. (Lond).* 2015;128(7):437–448. doi: 10.1042/CS20140675

63. Pretorius E., Akeredolu O.O., Soma P., Kell D.B. Major involvement of bacterial components in rheumatoid arthritis and its accompanying oxidative stress, systemic inflammation and hypercoagulability. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2017;242(4):355–373. doi: 10.1177/1535370216681549

64. Rincón-Arévalo H., Burbano C., Atehortúa L., Rojas M., Vanegas-García A., Vásquez G., Castaño D. Modulation of B cell activation by extracellular vesicles and potential alteration of this pathway in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis. Res. Ther.* 2022;24(1):169. doi: 10.1186/s13075-022-02837-3

65. Beinsberger J., Heemskerk J.W., Cosemans J.M. Chronic arthritis and cardiovascular disease: Altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2014;44(3):345–352. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.006

66. Wang F., Liu J., Fang Y., Wen J., He M., Han Q., Li X. Hypercoagulability in rheumatoid arthritis: a bibliometric analysis and retrospective data mining study. *ACS Omega.* 2023;8(50):48522–48534. doi: 10.1021/acsomega.3c08460

67. Khaled S.A.A., Mahmoud H.F.F. Platelet indices parameters in the new disease activity score of rheumatoid arthritis with ankle involvement: A comparative analytic study. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257200. doi: 10.1371/journal.pone.0257200

68. Jiang S.Z., To J.L., Hughes M.R., McNagny K.M., Kim H. Platelet signaling at the nexus of innate immunity and rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2022;13:977828. doi: 10.3389/fimmu.2022.977828

69. Khan H.A., Haseeb Khan S., Tayyab Z., Saif S., Khan S.N., Musaddiq S. Association of red cell distribution width and mean platelet volume with disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Cureus.* 2024;16(3):e56908. doi: 10.7759/cureus.56908

70. Журавлева Ю.А., Гусев Е.Ю. Взаимосвязь системной воспалительной реакции и гиперкоагуляции у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Мед. иммунол.* 2023;25(5):1059–1064. doi: 10.15789/1563-0625-RBS-2817

Zhuravleva Yu.A., Gusev E.Yu. Relationship between systemic inflammatory response and hyper-

coagulation in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2023;25(5):1059–1064 [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-RBS-2817

71. Xue M., Shen K., McKelvey K., Li J., Chan Y.K., Hatzis V., March L., Little C.B., Tonkin M., Jackson C.J. Endothelial protein C receptor-associated invasiveness of rheumatoid synovial fibroblasts is likely driven by group V secretory phospholipase A2. *Arthritis. Res. Ther.* 2014;16(1):R44. doi: 10.1186/ar4473

72. Liu X., Huo Y., Zhao J., Wang G., Liu H., Yin F., Pang C., Wang Y., Bai L. Endothelial cell protein C receptor regulates neutrophil extracellular trap-mediated rheumatoid arthritis disease progression. *Int. Immunopharmacol.* 2022;112:109249. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109249

73. Xue M., Lin H., Lynch T., Bereza-Malcolm L., Sinnathurai P., Thomas R., Keen H., Hill C., Lester S., Wechalekar M., March L. Exploring the association between circulating endothelial protein C receptor and disease activity of rheumatoid arthritis in a pilot study. *Rheumatol. Adv. Pract.* 2024;8(3):rkac096. doi: 10.1093/rap/rkac096

74. Bai L., Liu W., Guo P., Bai J., Liu Y., Hua Y., Pang C., Zhang W., Yin F., Wang Y. Elevated levels of soluble Endothelial protein C receptor in rheumatoid arthritis and block the therapeutic effect of protein C in collagen-induced arthritis. *Int. Immunopharmacol.* 2020;81:106255. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106255

75. Xue M., Lin H., Liang H.P.H., Bereza-Malcolm L., Lynch T., Sinnathurai P., Weiler H., Jackson C., March L. EPCR deficiency ameliorates inflammatory arthritis in mice by suppressing the activation and migration of T cells and dendritic cells. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(2):571–580. doi: 10.1093/rheumatology/kead230

76. Пешкова А.Д., Евдокимова Т.А., Сибгатуллин Т.Б., Атауллаханов Ф.И., Литвинов Р.И. Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практ. ревматол.* 2020;58(3):294–303. doi: 10.14412/1995-4484-2020-294-303

Peshkova A.D., Evdokimova T.A., Sibgatullin T.B., Ataullakhanov F.I., Litvinov R.I. Changes in the parameters of thrombodynamics and blood clot contraction in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(3):294–303 [In Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-294-303

77. Bezuidenhout J.A., Venter C., Roberts T.J., Tarr G., Kell D.B., Pretorius E. Detection of citrullinated fibrin in plasma clots of rheumatoid arthritis patients and its relation to altered structural clot properties, disease-related inflammation and prothrombotic tendency. *Front. Immunol.* 2020;11:577523. doi: 10.3389/fimmu.2020.577523

78. Page M.J., Thomson G.J.A., Nunes J.M., Engelbrecht A.M., Nell T.A., de Villiers W.J.S., de Beer M.C., Engelbrecht L., Kell D.B., Pretorius E. Serum amyloid A binds to fibrin(ogen), promoting fibrin amyloid formation. *Sci. Rep.* 2019;9(1):3102. doi: 10.1038/s41598-019-39056-x
79. Fernández J.A., Deguchi H., Elias D.J., Griffin J.H. Serum amyloid A4 is a procoagulant apolipoprotein that it is elevated in venous thrombosis patients. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2019;4(2):217–223. doi: 10.1002/rth2.12291
80. Gimbrone M.A. Jr., García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016;118(4):620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
81. Singh V., Kaur R., Kumari P., Pasricha C., Singh R. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin. Chim. Acta.* 2023;548:117487. doi: 10.1016/j.cca.2023.117487
82. Troncoso M.F., Ortiz-Quintero J., Garrido-Moreno V., Sanhueza-Olivares F., Guerrero-Moncayo A., Chiong M., Castro P.F., García L., Gabrielli L., Corbalán R., Garrido-Olivares L., Lavandero S. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* 2021;1867(9):166170. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166170
83. He S., Yao L., Li J. Role of MCP-1/CCR2 axis in renal fibrosis: Mechanisms and therapeutic targeting. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(42):e35613. doi: 10.1097/MD.00000000000035613
84. Bassiouni W., Ali M.A.M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J.* 2021;288(24):7162–7182. doi: 10.1111/febs.15701
85. Kim S.Y., Solomon D.H., Li J., Franklin J.M., Glynn R.J., Schneeweiss S. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: initiating disease-modifying Antirheumatic drugs. *Am. J. Med.* 2015;128(5):539.e7–539.e17. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.025
86. Chen C.P., Kung P.T., Chou W.Y., Tsai W.C. Effect of introducing biologics to patients with rheumatoid arthritis on the risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Sci. Rep.* 2021;11(1):17009. doi: 10.1038/s41598-021-96508-z
87. den Broeder A.A., Joosten L.A., Saxne T., Heinegård D., Fenner H., Miltenburg A.M., Frasa W.L., van Tits L.J., Buurman W.A., van Riel P.L., van de Putte L.B., Barrera P. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann. Rheum. Dis.* 2002;61(4):311–318. doi: 10.1136/ard.61.4.311
88. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Unzueta M.T., De Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C., Garcia-Porrua C., Sanchez-Andrade A., Martin J., Llorca J. Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006;24(4):373–379.
89. Klimiuk P.A., Sierakowski S., Domyślawska I., Chwiecko J. Effect of etanercept on serum levels of soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2009;38(6):439–444. doi: 10.3109/03009740903079321
90. Kerekes G., Soltész P., Szucs G., Szamosi S., Dér H., Szabó Z., Csáthy L., Váncsa A., Szodoray P., Szegedi G., Szekanecz Z. Effects of adalimumab treatment on vascular disease associated with early rheumatoid arthritis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011;13(3):147–152.
91. Князева Л.А., Мещерина Н.С. Влияние терапии инфликсимабом на уровень иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска и ремоделирование артериального русла у больных ревматоидным артритом. *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 2012;(4):49–55.
92. Knyazeva L.A., Meshcherina N.S. Impact of infliximab treatment on the level of immunological markers of cardiovascular risk and arterial vasculature remodelling in patients with rheumatoid arthritis. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i yego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2012;(4):49–55. [In Russian].
93. Szeremeta A., Jura-Półtorak A., Zoń-Giebel A., Olczyk K., Komosińska-Vashev K. TNF-α inhibitors in combination with MTX reduce circulating levels of heparan sulfate/heparin and endothelial dysfunction biomarkers (sVCAM-1, MCP-1, MMP-9 and ADMA) in women with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Med.* 2022;11(14):4213. doi: 10.3390/jcm11144213
94. Manfredi A.A., Baldini M., Camera M., Baldissera E., Brambilla M., Peretti G., Maseri A., Rovere-Querini P., Tremoli E., Sabbadini M.G., Maugeri N. Anti-TNFα agents curb platelet activation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75(8):1511–1520. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208442
95. Agirbasli M., Inanc N., Baykan O.A., Direkseneli H. The effects of TNF alpha inhibition on plasma fibrinolytic balance in patients with chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006;24(5):580–583.
96. Ingegnoli F., Fantini F., Favalli E.G., Soldi A., Griffini S., Galbiati V., Meroni P.L., Cugno M. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. *J. Autoimmun.* 2008;31(2):175–179. doi: 10.1016/j.jaut.2008.07.002
97. Ingegnoli F., Fantini F., Griffini S., Soldi A., Meroni P.L., Cugno M. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy normalizes fibrinolysis impairment in pa-

tients with active rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010;28(2):254–247.

97. Князева Л.А., Мещерина Н.С. Иммунологические и васкулярные эффекты ритуксимаба при ревматоидном артрите. *Астрах. мед. ж.* 2013;8(1):122–127.

Knyazeva L.A., Meshcherina N.S. Immunological and vascular effects of rituximab in rheumatoid arthritis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2013; 8(1):122–127. [In Russian].

98. Hsue P.Y., Scherzer R., Grunfeld C., Imboden J., Wu Y., Del Puerto G., Nitta E., Shigenaga J., Schnell Heringer A., Ganz P., Graf J. Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *J. Am. Heart. Assoc.* 2014;3(5):e001267. doi: 10.1161/JAHA.114.001267

99. Jin T., Bokarewa M., Amu S., Tarkowski A. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009;27(3):491–494.

100. Gabay C., Burmester G.R., Strand V., Mshidi J., Zilberstein M., Kimura T., van Hoogstraten H., Boklage S.H., Sadeh J., Graham N.M.H., Boyapati A. Sarilumab and adalimumab differential effects on bone remodelling and cardiovascular risk biomarkers, and predictions of treatment outcomes. *Arthritis Res. Ther.* 2020;22(1):70. doi: 10.1186/s13075-020-02163-6

101. Makrilakis K., Fragiadaki K., Smith J., Sfika-kis P.P., Kitis G.D. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin. Rheumatol.* 2015;34(3):419–427. doi: 10.1007/s10067-014-2704-1

102. Gualtierotti R., Ingegnoli F., Griffini S., Grovetti E., Meroni P.L., Cugno M. Prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: the beneficial effect of IL-6 receptor blockade. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016;34(3):451–458.

103. Gualtierotti R., Ingegnoli F., Boscolo M., Griffini S., Grovetti E., Cugno M. Tocilizumab effects on coagulation factor XIII in patients with rheumatoid arthritis. *Adv. Ther.* 2019;36(12):3494–3502. doi: 10.1007/s12325-019-01118-x

104. Imamura H., Momohara S., Yano K., Sakuma Y., Nakayama M., Tobimatsu H., Ikari K. Tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis is associated with reduced fibrinogen levels and increased blood loss after total knee arthroplasty. *Mod. Rheumatol.* 2018;28(6):976–980. doi: 10.1080/14397595.2018.1428041

105. An Q., Ma R., Yuan D., Huang J., Luo J., Wang Y., Pan Y., Wang P., Lv X., Pu D., He L. Clinical observation of hypofibrinogenemia induced by the treatment of tocilizumab in rheumatic diseases and exploration of risk factor for hypofibrinogenemia. *Clin. Rheumatol.* 2024;43(5):1491–1501. doi: 10.1007/s10067-024-06937-0

106. Dijkshoorn B., Hansildaar R., Vedder D., Soutari N., Rudin A., Nordström D., Gudbjornsson B., Lend K., Uhlig T., Haavardsholm E.A., ... Nurmo-hamed M.T. Impaired coagulation parameters in early RA are restored by effective antirheumatic therapy: a prospective pilot study. *RMD Open.* 2024;10(4):e004838. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004838

107. Ikonomidis I., Lekakis J.P., Nikolaou M., Paraskevaidis I., Andreadou I., Kaplanoglou T., Katsimbri P., Skarantavos G., Soucacos P.N., Kremastinos D.T. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2008;117(20):2662–2669. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731877

108. Dwivedi R.C., Dhindsa N., Krokhn O.V., Cortens J., Wilkins J.A., El-Gabalawy H.S. The effects of infliximab therapy on the serum proteome of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis. Res. Ther.* 2009;11(2):R32. doi: 10.1186/ar2637

109. Makol A., Grover M., Guggenheim C., Hassouna H. Etanercept and venous thromboembolism: a case series. *J. Med. Case Rep.* 2010;4:12. doi: 10.1186/1752-1947-4-12

110. Roy M., Rathore H., Roy A.K. Pulmonary embolism in a patient with rheumatoid arthritis on etanercept therapy. *J. Community. Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2024;14(1):39–42. doi: 10.55729/2000-9666.1294

111. Davies R., Galloway J.B., Watson K.D., Lunt M., Symmons D.P., Hyrich K.L. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(10):1831–1834. doi: 10.1136/ard.2011.153536

112. Aghdashi M.A., Khadir M., Dinparasti-Saleh R. Antinuclear antibodies and lupus-like manifestations in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients at 4 months' follow-up after treatment with infliximab and etanercept. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2020;16(1):61–66. doi: 10.2174/1573397115666190506152729

113. Jonsdottir T., Forslid J., van Vollenhoven A., Harju A., Brannemark S., Klareskog L., van Vollenhoven R.F. Treatment with tumour necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2004;63(9):1075–1078. doi: 10.1136/ard.2003.018093

114. Virupannavar S., Brandau A., Guggenheim C., Laird-Fick H. Possible association of etanercept, venous thrombosis, and induction of antiphospholipid syndrome. *Case Rep. Rheumatol.* 2014;2014:801072. doi: 10.1155/2014/801072

115. Korswagen L.A., Bartelds G.M., Krieck-aert C.L., Turkstra F., Nurmo-hamed M.T., van Schaardenburg D., Wijbrandts C.A., Tak P.P., Lems W.F., Dijk-mans B.A., van Vugt R.M., Wolbink G.J. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated

patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthr. Rheum.* 2011;63(4):877–883. doi: 10.1002/art.30209

116. Sepriano A., Kerschbaumer A., Smolen J.S., van der Heijde D., Dougados M., van Vollenhoven R., McInnes I.B., Bijlsma J.W., Burmester G.R., de Wit M., Falzon L., Landewé R. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79(6):760–770. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653

117. Choy E.H., de Benedetti F., Takeuchi T., Hashizume M., John M.R., Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020;16(6):335–345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z

118. Salemi R., Gattuso G., Tomasello B., Lavoro A., Gaudio A., Libra M., Signorelli S.S., Candido S. Co-occurrence of interleukin-6 receptor Asp358A-la variant and high plasma levels of IL-6: an evidence of IL-6 trans-signaling activation in deep vein thrombosis (DVT) patients. *Biomolecules.* 2022;12(5):681. doi: 10.3390/biom12050681

119. Zhang H., Dhalla N.S. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(2):1082. doi: 10.3390/ijms25021082

120. Watanabe H., Mokuda S., Tokunaga T., Kohno H., Ishitoku M., Araki K., Sugimoto T., Yoshida Y., Yamamoto T., Matsumoto M., ... Sugiyama E. Expression of factor XIII originating from synovial fibroblasts and macrophages induced by interleukin-6 signaling. *Inflamm. Regen.* 2023;43(1):2. doi: 10.1186/s41232-022-00252-4

121. Kleaveland O., Kunszt G., Bratlie M., Ueland T., Broch K., Holte E., Michelsen A.E., Bendz B., Amundsen B.H., Espevik T., ... Gullestad L. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur. Heart. J.* 2016;37(30):2406–2413. doi: 10.1093/eurheartj/ehw171

122. Knopp T., Jung R., Wild J., Bochenek M.L., Efentakis P., Lehmann A., Bieler T., Garlapati V., Richter C., Molitor M., ... Karbach S. Myeloid cell-derived interleukin-6 induces vascular dysfunction and vascular and systemic inflammation. *Eur. Heart. J. Open.* 2024;4(4):oeae046. doi: 10.1093/ehjopen/oeae046

123. Makrilakis K., Fragiadaki K., Smith J., Sfika-kis P.P., Kitas G.D. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin. Rheumatol.* 2015;34(3):419–427. doi: 10.1007/s10067-014-2704-1

124. Matsuoka M., Majima T., Onodera T., Ieko M., Souri M., Ichinose A., Kurita T., Kasahara Y., Inoue M.,

Takahashi D. Hemorrhagic-acquired factor XIII deficiency associated with tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Int. J. Hematol.* 2012;96(6):781–785. doi: 10.1007/s12185-012-1191-x

125. Mokuda S., Murata Y., Sawada N., Matoba K., Yamada A., Onishi M., Okuda Y., Jouyama K., Sugiyama E., Takasugi K. Tocilizumab induced acquired factor XIII deficiency in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8(8):e69944. doi: 10.1371/journal.pone.0069944

126. Souri M., Mokuda S., Inanami H., Osaki T., Takasugi K., Ichinose A. Non-autoimmune combined factor XIII A and B subunit deficiencies in rheumatoid arthritis patients treated with anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab). *Thromb. Res.* 2016;140:100–105. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.026

127. Ruiz-Limón P., Ortega R., Arias de la Rosa I., Abalos-Aguilera M.D.C., Perez-Sanchez C., Jimenez-Gomez Y., Peralbo-Santaella E., Font P., Ruiz-Vilches D., Ferrin G., ... Barbarroja N. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Transl. Res.* 2017;183:87–103. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.003

128. He T., Ling J., Yang J. Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Sci. Rep.* 2023;13(1):9050. doi: 10.1038/s41598-023-36246-6

129. Üsküdar Cansu D., Demirtaş E., Andiç N., Üsküdar Teke H., Korkmaz C. Is it required to routinely check fibrinogen level in patients with rheumatic diseases on tocilizumab? Case-based review. *Rheumatol. Int.* 2019;39(4):743–750. doi: 10.1007/s00296-019-04268-x

130. Schuhmann M.K., Langhauser F., Kraft P., Kleinschnitz C. B cells do not have a major pathophysiologic role in acute ischemic stroke in mice. *J. Neuroinflammation.* 2017;14(1):112. doi: 10.1186/s12974-017-0890-x

131. Bodhankar S., Chen Y., Vandenbark A.A., Murphy S.J., Offner H. Treatment of experimental stroke with IL-10-producing B-cells reduces infarct size and peripheral and CNS inflammation in wild-type B-cell-sufficient mice. *Metab. Brain Dis.* 2014;29(1):59–73. doi: 10.1007/s11011-013-9474-3

132. Zhang Y., Jiang Y., Zou Y., Fan Y., Feng P., Fu X., Li K., Zhang J., Dong Y., Yan S., Zhang Y. Peripheral blood CD19 positive B lymphocytes increase after ischemic stroke and correlate with carotid atherosclerosis. *Front. Neurol.* 2023;14:1308041. doi: 10.3389/fneur.2023.1308041

133. Ait-Oufella H., Herbin O., Bouaziz J.D., Binder C.J., Uyttenhove C., Laurans L., Taleb S., van Vré E., Esposito B., Vilar J., ... Mallat Z. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. *J. Exp. Med.* 2010;207(8):1579–1587. doi: 10.1084/jem.20100155

134. Watanabe M., Sangawa A., Sasaki Y., Yamashita M., Tanaka-Shintani M., Shintaku M., Ishikawa Y. Distribution of inflammatory cells in adventitia changed with advancing atherosclerosis of human coronary artery. *J. Atheroscler. Thromb.* 2007;14(6):325–331. doi: 10.5551/jat.e489
135. Aubry M.C., Riehle D.L., Edwards W.D., Maradit-Kremers H., Roger V.L., Sebo T.J., Gabriel S.E. B-Lymphocytes in plaque and adventitia of coronary arteries in two patients with rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: preliminary observations. *Cardiovasc. Pathol.* 2004;13(4):233–236. doi: 10.1016/j.carpath.2004.02.005
136. Kyaw T., Tay C., Khan A., Dumouchel V., Cao A., To K., Kehry M., Dunn R., Agrotis A., Tipping P., Bobik A., Toh B.H. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis. *J. Immunol.* 2010;185(7):4410–4419. doi: 10.4049/jimmunol.1000033
137. Huang Y.J., Han L., Li J., Chen C. Acquired coagulation dysfunction resulting from vitamin K-dependent coagulation factor deficiency associated with rheumatoid arthritis: A case report. *World. J. Clin. Cases.* 2022;10(1):236–241. doi: 10.12998/wjcc.v10.i1.236
138. Shah S., Tseng M., Durojaiye A. A rare case of acquired factor VIII deficiency in an elderly male with a history of rheumatoid arthritis. *Cureus.* 2023;15(8):e44169. doi: 10.7759/cureus.44169
139. Ghozlani I., Mounach A., Ghazi M., Kherbab A., Niamane R. Targeting acquired hemophilia a with rheumatoid arthritis by a rituximab shot: a case report and review of the literature. *Am. J. Case Rep.* 2018;19:582–588. doi: 10.12659/AJCR.908854
140. Yudhishdran J., Sivakumar J., Navinan M.R., Bandapatti S. Rituximab induced acute thrombocytopenia in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2021;15(1):339. doi: 10.1186/s13256-021-02950-y
141. Endo Y., Koga T., Ishida M., Fujita Y., Tsuji S., Takatani A., Shimizu T., Sumiyoshi R., Igawa T., Umeda M., ... Kawakami A. Rituximab-induced acute thrombocytopenia in granulomatosis with polyangiitis. *Intern. Med.* 2018;57(15):2247–2250. doi: 10.2169/internalmedicine.0335-17
142. Jiang Y., Song J., Wang N., Yuan D., Feng L., Qu H., Fan J. Rituximab-induced acute thrombocytopenia in patients with splenomegaly B Cell lymphoma: an underdiagnosed but severe complication. *Cancer. Biol. Ther.* 2020;21(11):1060–1066. doi: 10.1080/15384047.2020.1832017
143. Chaurasiya P.S., Khatri A., Gurung S., Karaki S., Shahi S., Aryal L. Rituximab for acute plasma-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2022;82:104789. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104789
144. Song F., Al-Samkari H. Management of adult patients with immune thrombocytopenia (ITP): A review on current guidance and experience from clinical practice. *J. Blood. Med.* 2021;12:653–664. doi: 10.2147/JBM.S259101

Сведения об авторе:

Кононыхин Алексей Андреевич, ORCID: 0000-0002-9404-712X, e-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Information about the author:

Aleksey A. Kononykhin, ORCID: 0000-0002-9404-712X, e-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Поступила в редакцию 08.11.2024

После доработки 22.07.2025

Принята к публикации 01.09.2025

Received 08.11.2024

Revision received 22.07.2025

Accepted 01.09.2025