

МЕХАНИЗМЫ ТРОМБО-ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

ИСМАГИЛОВА РЕЗИДА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4653-7247, Scopus Author ID: 57216770383; ассистент кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д.49, тел.: 8-917-884-80-68, e-mail: rezida.ismagilova@kazangmu.ru

МАКСУДОВА АДЕЛЯ НАИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-4237-4695, Scopus Author ID: 56480616300; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д.49, тел.: 8-917-245-14-51, e-mail: adelyamaksudova@gmail.com

ЗУБАИРОВА ЛЯЙЛИ ДИЛЯВЕРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4614-4045, Scopus Author ID: 6507234642; канд. мед. наук, профессор кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д.49, тел.: 8-905-317-69-86, e-mail: zubairovalaily@gmail.com

НАБИУЛЛИНА РОЗА МУЛЛОЯНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5942-5335, Scopus Author ID: 56728544700; канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д.49, тел.: 8-917-898-72-50, e-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru

Реферат. Введение. Системная красная волчанка (СКВ) является системным аутоиммунным воспалительным заболеванием. Согласно данным разных авторов, частота тромботических осложнений при данном заболевании выше, чем в среднем в популяции, и может составлять до 40%. **Цель исследования** – описать механизмы тромбогенеза у пациентов с системной красной волчанкой. **Материал и методы.** Аналитический обзор зарубежных и отечественных публикаций в базе данных PubMed и eLibrary.ru за период с 1985 по 2020 гг. **Результаты и их обсуждение.** СКВ представляет собой пример протромботического состояния, инициированного воспалением. Гиперкоагуляция, характерная для СКВ, развивается как следствие вызванного воспалением нарушения про- и антитромбогенного баланса. Органо-неспецифические аутоантитела, а также цитокины и белки острой фазы индуцируют формирование провоспалительного фенотипа эндотелиальных клеток. В зонах эндотелиальной дисфункции активируются тромбоциты, вовлекаемые как в механизмы воспаления, так и тромбоза. Одной из причин процесса тромбообразования при СКВ считается взаимодействие антифосфолипидных антител с фосфолипидами мембран тромбоцитов, эндотелия и фосфолипид-связанными белками плазмы крови. Еще одним компонентом тромбогенеза становится несбалансированное образование тромбина. У пациентов с системной красной волчанкой выявляются разнонаправленные нарушения коагуляционного гемостаза, с преобладанием гиперкоагуляции, в особенности у больных со II-III степенью активности патологического процесса. **Заключение.** Механизм тромбо-воспаления при системной красной волчанке является многофакторным, вовлечены все компоненты системы гемостаза. Наблюдается хроническая дисфункция эндотелия, активация тромбоцитов, гиперкоагуляция, угнетение фибринолиза, ключевая роль в этих аномалиях принадлежит персистирующему аутоиммунному воспалению.

Ключевые слова: системная красная волчанка, тромбо-воспаление, система гемостаза.

Для ссылки: Исмагилова Р.Р., Максудова А.Н., Зубаирова Л.Д., Набиуллина Л.Д. Механизмы тромбо-воспаления у пациентов с системной красной волчанкой // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.90-96. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).90-96.

MECHANISMS OF THROMBO-INFLAMMATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

ISMAGILOVA REZIDA R., ORCID ID: 0000-0002-4653-7247, Scopus Author ID: 57216770383; Assistant Professor of the General Hygiene department, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova str. 49, phone: 8-917-884-80-68, e-mail: rezida.ismagilova@kazangmu.ru

MAKSUDOVA ADELYA N., ORCID ID: 0000-0003-4237-4695, Scopus Author ID: 56480616300; D. Med. Sci, Professor of the Department of Advanced Internal Medicine, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova str. 49, phone: 8-917-245-14-51, e-mail: adelyamaksudova@gmail.com

ZUBAIROVA LYAYLI D., ORCID ID: 0000-0003-4614-4045, Scopus Author ID: 6507234642; D. Med. Sci, Professor of the General Pathology Department, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova str. 49, phone: 8-905-317-69-86, e-mail: zubairovalaily@gmail.com

NABIULLINA ROZA M., ORCID ID: 0000-0001-5942-5335, Scopus Author ID: 56728544700; C. Med. Sci, Associate Professor of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics Department, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova str. 49, phone: 8-917-898-72-50, e-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru

Abstract. Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune inflammatory disease. According to different authors, the incidence of thrombotic complications in this disease is higher than the average in the population and can be up to 40%. **Aim.** The aim of the present review is to provide an overview of mechanisms of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. **Material and methods.** Analytical review of foreign and native publications in PubMed and eLibrary.ru between 1985-2020. **Results and discussion.** SLE represents a model of inflammation-induced thrombosis. The hypercoagulability state which characterizes SLE seems to be associated with inflammation-driven alterations of the thrombotic balance. Tissue-nonspecific autoantibodies, as well as cytokines and acute phase proteins induce a proinflammatory endothelial cell phenotype. Platelets are activated following endothelial

dysfunction; they participate in inflammatory and thrombotic events occurring in an injured area. One of the possible initiators of the thrombosis process is considered to be an interaction of antiphospholipid antibodies with phospholipids of platelet membranes, endothelium and phospholipid-linked plasma proteins. Local unbalanced thrombin generation leading to hypercoagulability is another source central for thrombosis. Patients with systemic lupus erythematosus show multidirectional disorders of the coagulation system, with predominance of hypercoagulation especially in patients with II-III degree of disease activity. **Conclusion.** The mechanism of thrombo-inflammation in systemic lupus erythematosus is multifactorial, involving all components of the hemostatic system. Chronic endothelial dysfunction, platelet activation, hypercoagulation, suppression of fibrinolysis reflects an interplay between thrombosis and inflammation. Persisting autoimmune inflammation plays a key role in these abnormalities.

Key words: systemic lupus erythematosus, thrombo-inflammation, system of hemostasis.

For reference: Ismagilova RR, Maksudova AN, Zubairova LD, Nabiullina LD. Mechanisms of thrombo-inflammation in patients with systemic lupus erythematosus. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 90-96.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).90-96.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неустановленной этиологии. В его основе лежат нарушения иммунорегуляции, характеризующиеся образованием широкого спектра антител к компонентам собственных клеток. В результате происходит иммуновоспалительное поражение различных органов и тканей. Прежде всего поражается соединительная ткань с последующими суставными, кожными и висцеральными изменениями и сосудистое русло, где наблюдаются нарушения микроциркуляции [1]. Частота тромботических осложнений при данном заболевании выше, чем в среднем в популяции, и может достигать 40% [2, 3]. Проведенный нами ретроспективный анализ выживаемости пациентов с СКВ установил, что наличие тромбоза в анамнезе увеличивал риск летального исхода на 59,7% [4].

Цель исследования. Описать особенности протромботического состояния у пациентов с системной красной волчанкой.

Материалы и методы. Анализ публикаций зарубежных и отечественных авторов в базе данных PubMed и eLibrary.ru о механизмах тромбо-воспаления у пациентов с системной красной волчанкой за период с 1985 по 2020 гг.

Результаты и их обсуждение. Хорошо известно, что воспаление и тромбоз являются взаимосвязанными и взаимозависимыми ответами на повреждение. В последние годы получил распространение термин «тромбо-воспаление», которым обозначают аномальную форму физиологического «иммуно-тромбоза», вызывающую коллатеральное повреждение тканей за счет ишемии и избыточности воспаления. Протеолитические плазменные системы комплемента, свертывания крови и фибринолиза, а также тромбоциты, моноциты, нейтрофилы, лимфоциты образуют тесную и сложную сеть. Они активируют и регулируют друг друга, и совместно осуществляют иммунный мониторинг тканей. Нарушение регуляции каждого компонента приводит к клиническим проявлениям и прогрессированию СКВ [5]. При системной красной волчанке склонность к тромбозу чаще всего связывают с присутствием антифосфолипидных антител (аФЛ), несмотря на то что имеются свидетельства того, что лишь около трети пациентов имеют клинически значимые антитела данного типа [6]. Кроме аФЛ-опосредованных нарушений в системе гемостаза

при СКВ обнаруживаются дисфункции как в тромбоцитарном, так и коагуляционном звеньях.

Особенности первичного гемостаза у пациентов с СКВ.

Первичный гемостаз представляет собой процесс формирования тромбоцитарной пробки, главными участниками которого являются тромбоциты и эндотелий. Одним из важнейших механизмов множественного поражения тканей и органов при СКВ является повреждение эндотелия сосудов, индуцированное иммунными комплексами, что приводит к активации тромбоцитов, их агрегации, развитию васкулитов в результате чего происходят патологические изменения в системе микроциркуляции [7]. Ведущую роль в повреждении сосудистой стенки занимают органонеспецифические аутоантитела, провоспалительные цитокины (интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α)), С-реактивный белок (СРБ) [8]. В процессе воспаления их уровень повышается, происходит усиление экспрессии межклеточных и клеточных (VCAM-1, ICAM-1) молекул адгезии на мембране эндотелиальных клеток, запускается, таким образом, процесс тромбообразования [9]. Важнейшим участником процесса формирования тромба является фактор фон Виллебранда, иммобилизующий тромбоциты на поверхности эндотелиальных клеток. Показано, что у больных СКВ уровень sVCAM-1 и фактора фон Виллебранда синтезирующихся в эндотелиальных клетках, повышается в зависимости от активности заболевания [10].

Одной из причин процесса тромбообразования считается взаимодействие аФЛ с фосфолипидами мембран тромбоцитов, эндотелия и фосфолипид-связанными белками плазмы крови [11]. При активации тромбоцитов (обусловленной как физиологическими, так и патологическими стимулами) отрицательно заряженные фосфолипиды (фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин) переносятся на поверхность тромбоцитов. С ними связываются белки-кофакторы, к примеру, β 2 гликопротеин 1 (β 2ГП1), образуя истинный антиген для аФЛ. Таким образом, аФЛ образуют комплекс с тромбоцитом путем стабилизации вышеуказанной связи и дополнительно путем взаимодействия Fc γ RII-рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела. Последнее способствует активации тромбоцитов в результате сигнал-опосредованного повышения цитоплазматического кальция и активации фосфолипазы A2

с последующим запуском каскада биотрансформаций арахидоновой кислоты. В результате образуются значительные количества тромбоксана A₂ (TXA₂), вызывающего необратимую агрегацию тромбоцитов, вазоконстрикцию и, как следствие, нарушения микроциркуляции [12].

Помимо этого, у пациентов наблюдается обусловленное аФЛ [13] умеренное снижение активности протеазы ADAMTS-13 (дизентегрин-подобной металлопротеазы с последовательностью 13 по типу тромбоспондина 1), которая ответственна за расщепление фактора фон Виллебранда и способствует, тем самым, ограничению роста тромбов. Таким образом, ультрадлинные гиперреактивные мультимеры фактора фон Виллебранда образуют пучки и сети в местах повреждения эндотелия, связываясь при этом с тромбоцитами, тем самым образуя тромбы [14].

Будучи вовлечены в реакции врожденного иммунитета, тромбоциты взаимодействуют с нейтрофилами, в частности внеклеточными нейтрофильными ловушками (neutrophil extracellular traps, NETs), которые являются важным промежуточным звеном между воспалением и тромбозом. NETs представляют собой специфическую сетевидную структуру, на основе которой происходит формирование будущего тромба. Компоненты NETs участвуют в адгезии, активации и агрегации тромбоцитов [15]. Известно также, что нарушение деградации NETs у пациентов с СКВ обусловлено наличием аутоантител к ним и способствует развитию провоспалительного ответа [16]. При СКВ обнаружено значительное увеличение концентрации LDNs (незрелая патологическая группа нейтрофилов) и NETs [17] по сравнению с контрольной группой и пациентами с СКВ, не имеющих аФЛ [18]. Компоненты NETs вызывают активацию системы комплемента, которая, в свою очередь, имея важное значение в патогенезе СКВ и АФС, также способствуют формированию NETs [19].

В исследовании Lood C et al. показано, что у пациентов с СКВ по сравнению с контролем увеличено отложение C1q, C3d и C4d на тромбоцитах [20]. Ассоциированный с тромбоцитами C4d выявляется у 18% больных СКВ, обычно при наличии волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител. Таким образом, C1q, C3d и C4d усиливают агрегацию тромбоцитов, секрецию серотонина и развитие артериального тромбоза [21]. Было показано, что опосредованная тромбином агрегация тромбоцитов и секреция серотонина значительно усиливаются комбинацией C3 и терминального комплекса комплемента. Polley et al. обнаружили, что тромбин, связанный с мембраной тромбоцитов, предположительно инициирует образование C3-конвертазы способом, отличным от известных классического или альтернативного механизмов. Образовавшаяся конвертаза C3 входит в известную последовательность комплемента на стадии C3 и продолжает активировать терминальные компоненты от C5 до C9. В свою очередь, формирование комплекса C5b-9 на тромбоцитах сопровождается

выделением тромбоцитарного фактора 5 а также сборкой протромбиназного комплекса. Таким образом, иммунно-опосредованная активация тромбоцитов вызывает как повышение их агрегации, так и прокоагулянтную активность [22].

Также показано, что продукты протеолиза C5-компонента комплемента (C5a и C5b) вызывают активацию тромбоцитов [23], увеличивают экспрессию инициатора свертывания крови - тканевого фактора (ТФ) [24] и повышают адгезивные свойства эндотелия, и, как следствие, приводит к секреции фактора фон Виллебранда [25]. Индуцированное тромбином разрушение C5 также приводит к образованию мембраноатакующего комплекса комплемента, который либо вызывает прямое повреждение эндотелия, либо способствует длительному воспалению через свою неактивную форму [26].

В реакциях гемостаза помимо клеточных и плазменных компонентов участвуют микровезикулы, образующиеся в ходе ремоделирования клеточной мембраны в результате активации и при апоптозе клеток. Интенсивность микровезикуляции характеризует как тромбоцитарный, так и коагуляционный гемостаз. Известно, что активация тромбоцитов при тромботических и воспалительных состояниях приводит к повышенному образованию микровезикул [27]. При СКВ микровезикулы тромбоцитарного происхождения способствуют гемостазу [28], например, связывая антитела к β2ГП1 [29]. Эндотелиальные микровезикулы несут большие мультимеры фактора фон Виллебранда, которые стимулируют и стабилизируют агрегаты тромбоцитов [30]. В сочетании с их влиянием на тромбоз, микровезикулы обладают также провоспалительной активностью и являются потенциально важными медиаторами в патогенезе ревматических и других воспалительных заболеваний [31]. При СКВ были выявлены повышенные уровни циркулирующих тромбоцитарных микровезикул, сочетающиеся с высоким уровнем тромбина, что свидетельствует об активации системы свертывания крови [32].

Нарушения в системе свертывания крови у пациентов с СКВ.

У пациентов с СКВ выявляются разнонаправленные нарушения коагуляционного гемостаза, с преобладанием гиперкоагуляции. Для больных со II-III степенью активности процесса характерно высокое содержание уровня растворимых фибрин – мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови, в сочетании с низкой активностью антитромбина III и угнетением спонтанного фибринолиза [33].

Гиперкоагуляция в основном объясняется наличием антифосфолипидных антител, таких как волчаночный антикоагулянт и антикардиолипидные антитела [34]. аФЛ нарушают взаимодействие тромбина с антитромбином, непосредственно связываясь с ним, протеином С и протеином S, снижая, таким образом, их антикоагулянтную активность [35].

Известно, что такие компоненты NETs, как гистоны могут увеличивать уровень тромбина, стимулируя его аутоактивацию [36] и ингибируя индуци-

рованную антитромбином инактивацию тромбина [37]. В то время как сериновые протеазы NETs (каптепсин G и эластаза) способствуют разрушению антикоагулянтного фактора ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ), эластаза нейтрофилов может разрушать антитромбин, в результате чего возникает гиперкоагуляция [38]. Связь гиперкоагуляции, обусловленной нейтрофилами и NETs, с системой комплемента, приводит к развитию тромбозов вследствие неконтролируемой активации последнего [19].

Инициация коагуляции происходит путем связывания свертывающего фактора VII с тканевым фактором, находящимся в комплексе с отрицательно заряженными фосфолипидными поверхностями, которые обеспечивают матрицу для сборки и активации «теназного» и «протромбиназного» комплексов. Такие мембранные площадки предоставляют активированные клетки, а также клеточные M, непосредственно вовлеченные в генерацию тромбина [39]. У пациентов с СКВ повышенный уровень микровезикул преимущественно тромбоцитарного происхождения коррелирует с образованием тромбина, независимо от активности заболевания или наличия антифосфолипидных антител [40]. Показано, что терминальный комплекс комплемента индуцирует образование мембранных микровезикул, тем самым обнажаются сайты связывания фактора Va, служащие основой для протеолитического образования тромбина [41].

Система комплемента активирует каскад коагуляции посредством множества факторов. Данные *in vitro* показали, что активированная маннозо-связывающая лектин-ассоциированная сериновая протеаза (MASP-1) расщепляет фибриноген, фXIII и ТАФИ, дополнительно способствуя перекрестному связыванию фибрина [42], в то же время MASP-2 участвует в активации тромбина и последующем образовании фибрина [43]. Кроме того, продукты активации комплемента C5a и терминальный каскад комплемента запускают экспрессию тканевого фактора как в эндотелиальных клетках, так и в нейтрофилах человека, что приводит к активации коагуляции [27]. Также было показано, что C5a индуцирует экспрессию ингибитора активатора плазминогена (ПАИ-1) тучными клетками, тем самым способствуя формированию прокоагулянтного состояния [44], а терминальный каскад комплемента может вызывать повышение тромбогенности крови, одновременно индуцируя прокоагулянтные и антифибринолитические белки и ингибируя естественные антикоагулянты [45].

Известно, что вскоре после образования сгустка крови он высвобождает сыворотку и начинает уменьшаться в объеме т.е. наблюдается контракция сгустка. Этот процесс происходит с участием активированных тромбоцитов, прикрепленным к волокнам фибрина, которые формируют вязкоупругий каркас сгустка или тромба. Было выявлено, что антинуклеарные антитела к ДНК при СКВ могут влиять на сократительную способность тромбоцитов, что приводит к снижению способности сгуст-

ков и тромбов уменьшаться в объеме. После кратковременной стимуляции сократительной функции тромбоцитов в течение нескольких минут антитела к ДНК вызывают ингибирование сокращения на более поздних инкубационных периодах, измеряемых часами [46].

При СКВ способность тромбов к сжатию ослабляется в результате хронической иммунной активации тромбоцитов, их истощения и последующей дисфункции, проявляющейся, в том числе, снижением сократимости. Таким образом, тромбы при СКВ выпячиваются в просвет сосуда, что, в свою очередь, препятствует кровотоку [47].

Особенности фибринолиза у пациентов с СКВ.

У пациентов с СКВ наблюдается нарушение фибринолиза, которое может способствовать развитию гиперкоагуляции, и, вследствие этого, повышенному риску тромбоза [48]. Увеличение концентрации ФНО- α приводит к снижению выделения тканевого активатора плазминогена (tPA) и повышению уровня ПАИ-1, подавляя таким образом фибринолиз [9]. В свою очередь, липопротеин (a), уровень которого повышен у больных СКВ, может угнетать активацию плазминогена, оказывая, таким образом, влияние на синтез плазмина и подавляя фибринолиз [49]. Повышенное отложение фибрина и клеточных агрегатов в микрососудах приводят к микротромботическим нарушениям, ишемии органов и тканей.

Также показано, что антитела к аннексину II причастны к развитию тромбоза у пациентов с СКВ [50]. Аннексин II, являясь рецептором плазминогена и тканевого активатора плазминогена на поверхности эндотелиальных клеток, способствует образованию плазмина, выступая, таким образом, кофактором в активации плазминогена. Помимо этого, аннексин II, связываясь со специфическими рецепторами, оказывает ингибирующее влияние на активность лейкоцитов: от эпителиальной адгезии до окислительного метаболизма [51].

Белковый кофактор β 2ГП1 участвует во взаимодействии антифосфолипидных антител с анионной фосфолипидной поверхностью, его тромбогенность традиционно связывают с вмешательством в антикоагулянтную систему протеина С. Однако выявлено вмешательство этого белка и в процесс фибринолиза. В рамках физиологического гемостаза плазмин может приводить к разрыву полипептидной цепи β 2ГП1 между аминокислотными остатками Lys-317 и Thr-318, отщепляя короткий C-концевой пептид [52]. Этот укороченный β 2ГП1 обладает значительно меньшим сродством к мембранным фосфолипидам и аФЛ, но взаимодействует с плазминогеном, блокируя активацию предшественника tPA [53]. β 2-ГП1 обладает высоким сродством к фибриногену и индуцирует образование более тонких и коротких волокон фибрина [54]. Сгустки фибрина, состоящие из компактных сильно разветвленных сетей с тонкими волокнами, более устойчивы к лизису [55]. β 2ГП1 и его комплекс с антителами также влияют на вязкоупругие свойства богатого тромбо-

цитами сгустка [56]. Сгустки крови в присутствии тромбоцитов обычно более устойчивые к лизису [57] что, в частности, связано с контракцией сгустков под действием активированных тромбоцитов.

Заключение. Механизм формирования протромботического состояния «тромбо-воспаления» при системной красной волчанке является многофакторным, вовлечены все компоненты системы гемостаза. Наблюдается хроническая дисфункция эндотелия, активация тромбоцитов, гиперкоагуляция, угнетение фибринолиза, ключевая роль в этих аномалиях принадлежит персистирующему аутоиммунному воспалению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464с. [Nasonov EL. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologija [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moskva: GJeOTAR-Media [GJeOTAR-Media]. 2017; 464 p. (In Russ.)].
2. Hinojosa-Azaola A, Romero-Diaz J, Vargas-Ruiz AG, et al. Venous and Arterial Thrombotic Events in Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. 2016; 43(3): 576-86. DOI: 10.3899/jrheum.150506
3. Емануйлов В.И., Аршинов А.В., Масина И.В., Дешеулин А.С. Показатели иммунного воспаления и нарушения процессов гемостаза у больных системной красной волчанкой в зависимости от наличия у них антифосфолипидного синдрома // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, №6. – С. 566-569. [Emanujlov VI, Arshinov AV, Masina IV, Desheulin AS. Pokazateli immunnogo vospaleniya i narusheniya processov gemostaza u bol'nyh sistemnoj krasnoj volchankoj v zavisimosti ot nalichija u nih antifosfolipidnogo sindroma [Indices of immune inflammation and hemostasis disorders in patients with systemic lupus erythematosus depending on the presence of antiphospholipid syndrome]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2007; 88(6): 566-569. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12866134>
4. Исмагилова Р.Р., Заманова Э.С., Максудова А.Н. Выживаемость пациентов с системной красной волчанкой: данные регионального регистра // Научно-практическая ревматология. – 2020. Т. 58. – С. 154-159. [Ismagilova RR, Zamanova JeS, Maksudova AN. Vyzhivaemost' pacientov s sistemnoj krasnoj volchankoj: dannye regional'nogo registra [Survival rate of patients with systemic lupus erythematosus: data from a regional registry]. Nauchno-prakticheskaja revmatologija [Scientific and Practical Rheumatology]. 2020; 58: 154-159. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-154-159
5. Luo S, Hu D, Wang M, Zipfel PF, Hu Y. Complement in Hemolysis- and Thrombosis- Related Diseases. Front Immunol. 2020; 10: 1211-1212. DOI:10.3389/fimmu.2020.01212
6. Taraborelli M, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F, Tincani A. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. Reumatismo. 2016; 68(3): 137-143. DOI: 10.4081/reumatismo.2016.891
7. Scherlinger M, Sisirak V, Richez C, Lazaro E, Duffau P, Blanco P. New insights on platelets and platelet-derived microparticles in systemic lupus erythematosus. Curr Rheumatol Rep. 2017; 19(8): 48. DOI: 10.1007/s11926-017-0678-0
8. Latger-Cannard V, Fenneteau O, Salignac S, Lecompte TP, Schlegel N. Platelet morphology analysis. Methods Mol Biol. 2013; 992: 207–225. DOI: 10.1007/978-1-62703-339-8_16
9. Holinstat M. Normal platelet function. Cancer Metastasis Rev. 2017; 36(2): 195-198. DOI:10.1007/s10555-017-9677-x
10. Doria A, Ghirardello A, Boscaro M, et al. Fibrinolysis and coagulation abnormalities in systemic lupus erythematosus. Relationship with Raynaud's phenomenon, disease activity, inflammatory indices, anticardiolipin antibodies and corticosteroid therapy. Rheumatol Int. 1995; 14: 207–11. DOI: 10.1007/BF00262299
11. Derksen R. Systemic Lupus Erythematosus and the Antiphospholipid Syndrome. Ann Rheumat Dis Suppl. 2. 2017; 73: SP0087.
12. Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х., Макацария Н. А., и др. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8(2). – С. 39-60. [Bicadze VO, Hizroeva DH, Makacarija NA, et al. Antifosfolipidnye antitela, ih patogeneticheskoe i diagnosticheskoe znachenie pri akusherskoj patologii [Antiphospholipid antibodies, their pathogenetic and diagnostic significance in obstetric pathology]. Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija [Obstetrics, Gynecology and Reproduction]. 2014; 8(2): 39-60. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21812805>
13. Yu F, Tan Y, Zhao M. Lupus nephritis combined with renal injury due to thrombotic thrombocytopenic purpura – haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25(1): 145–152. DOI: 10.1093/ndt/gfp421
14. Bernardo A, Ball C, Nolasco L., et al. Platelets adhered to endothelial cell-bound ultra-large von Willebrand factor strings support leucocyte tethering and rolling under high shear stress. J Thromb Haemost. 2005; 3(3): 562–570. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01122.x
15. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(36): 15880-15885. DOI:10.1073/pnas.1005743107
16. Leffler J, Gullstrand B, Jönsen A, et al. Degradation of neutrophil extracellular traps co-varies with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2013; 15(4): R84. DOI: 10.1186/ar4264

17. Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(12): 691-699. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.132
18. L van den Hoogen L, Fritsch-Stork RD, G van Roon JA, Radstake TR. Low-density granulocytes are increased in antiphospholipid syndrome and are associated with anti- β 2-glycoprotein I antibodies: comment on the article by Yalavarthi et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(5): 1320-1321. DOI: 10.1002/art.39576
19. M de Bont C, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol.* 2019; 16(1): 19-27. DOI: 10.1038/s41423-018-0024-0. Epub 2018 Mar 23
20. Lood C, Eriksson S, Gullstrand B, Jönsen A, Sturfelt G, Truedsson L, Bengtsson AA. Increased C1q, C4 and C3 deposition on platelets in patients with systemic lupus erythematosus--a possible link to venous thrombosis? *Lupus.* 2012; 21(13): 1423-1432. DOI: 10.1177/0961203312457210
21. Peerschke E, Yin W, Alpert D, Roubey R, et al. Serum complement activation on heterologous platelets associated with arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2009; 18(6): 530-538. DOI: 10.1177/0961203308099974
22. Wiedmer T, Esmon CT, Sims PJ. Complement proteins C5b-9 stimulate procoagulant activity through platelet prothrombinase. *Blood.* 1986; 68(4): 875-880. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3092889/>
23. Heemskerk J, Bevers E, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost.* 2002; 88(2): 186-193. DOI: 10.1055/s-0037-1613209
24. Литвинов Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, вып. 5. – С. 711-718. [Litvinov RI. Molekuljarnye mehanizmy i klinicheskoe znachenie fibrinoliza [Molecular mechanisms and clinical significance of fibrinolysis]. *Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2013; 94(5): 711-718. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21033754>
25. Жалылов А.С., Баландина А.Н., Купраш А.Д., и др. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16(1). – С. 69-82. [Zhaljalov AS, Balandina AN, Kuprash AD, et al. Sovremennye predstavlenija o sisteme fibrinoliza i metodah diagnostiki ee narushenij [Modern concepts of the system of fibrinolysis and methods of diagnosis of its disorders]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii [Problems of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics]*. 2017; 16(1): 69-82. (In Russ.)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82
26. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, Micheli A, Giaglis S, Magotti P, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol.* 2006; 177(7): 4794-4802. DOI:10.4049/jimmunol.177.7.4794
27. Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, et al. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles. *Blood.* 2009; 113(5): 1112-1121. DOI: 10.1182/blood-2008-06-163832
28. Freyssinet JM. Cellular microparticles: what are they bad or good for? *J Thromb Haemost.* 2003; 1(7): 1655-1662. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00309.x
29. Vallar L, Regnault V, Latger-Cannard V, Lecompte T. Beta 2-glycoprotein I binding to platelet microparticle membrane specifically reduces immunoreactivity of glycoproteins IIb/IIIa. *Thromb Haemost.* 2001; 85(2): 314-319. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11246554/>
30. Jy W, Jimenez JJ, Mauro M, et al. Endothelial microparticles induce formation of aggregates via a von Willebrand factor/ristocetin dependent pathway, rendering them resistant to disassociation. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(6): 1301-1308. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01384.x
31. Ardoin SP, Shanahan JC, Pisetsky DS. The role of microparticles in inflammation and thrombosis. *Scand J Immunol.* 2007; 66(2-3): 159-165. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.01984.x
32. Nielsen CT, Østergaard O, Stener L, et al. Increased IgG on cell-derived plasma microparticles in systemic lupus erythematosus is associated with autoantibodies and complement activation. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(4): 1227-1236. DOI: 10.1002/art.34381
33. Скударнов Е.В., Выходцева Г.И., Шкурина Е.Ю. Нарушения конечного этапа свертывания крови у детей с системной красной волчанкой // *Мать и Дитя в Кузбассе.* – 2003. – No 2(13). – С. 19-21. [Skudarnov EV, Vyhodceva GI, Shkurina EJu. Narusheniya konechnogo jetapa svertyvaniya krovi u detej s sistemnoj krasnoj volchankoj [Disorders of the end stage of blood clotting in children with systemic lupus erythematosus]. *Mat' i Ditiya v Kuzbasse [Mother and Child in Kuzbass]*. 2003; 2(13): 19-21. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24924962>
34. Qushmaq K, Esdaile J, Devine D. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: the role of antiphospholipid antibody. *Arthritis Care Res.* 1999; 12(3): 212-219. DOI: 10.1002/1529-0131(199906)12:3<212::aid-art9>3.0.co;2-m
35. Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood.* 1993; 81(10): 2618-2625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8166780/>
36. Barranco-Medina S, Pozzi N, Vogt AD, et al. Histone H4 promotes prothrombin autoactivation. *J Biol Chem.* 2013; 288(50): 35749-35757. DOI: 10.1074/jbc.M113.509786. Epub 2013 Oct 30
37. Varju I, Longstaff C, Szabo L, et al. DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment. *Thromb Haemost.* 2015; 113(6): 1289-1298. DOI: 10.1160/TH14-08-0669
38. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010;16(8): 887-896. DOI: 10.1038/nm.2184
39. Michelson AD, Rajasekhar D, Bednarek FJ, Barnard MR. Platelet and platelet-derived microparticle surface factor V/Va binding in whole blood: differences between neonates and adults. *Thromb Haemost.* 2000; 84(4): 689-694. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11057871/>
40. Pereira J, Alfaro G, Goycoolea M, et al. Circulating platelet-derived microparticles in systemic lupus erythematosus. Association with increased thrombin generation and procoagulant state. *Thromb Haemost.* 2006; 95(1): 94-99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16543967/>
41. Sims PJ, Faioni EM, Wiedmer T, Shattil SJ. Complement proteins C5b-9 cause release of membrane vesicles

- from the platelet surface that are enriched in the membrane receptor for coagulation factor Va and express prothrombinase activity. *J Biol Chem.* 1988; 263(34): 18205–18212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2848029/>
42. Kozarcanin H, Lood C, Munthe-Fog L, Sandholm K, Hamad OA, Bengtsson AA, et al. The lectin complement pathway serine proteases (MASPs) represent a possible crossroad between the coagulation and complement systems in thromboinflammation. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(3): 531–545. DOI: 10.1111/jth.13208
 43. Gulla K, Gupta K, Krarup A, Gal P, Schwaeble W, Sim R, et al. . Activation of mannan-binding lectin-associated serine proteases leads to generation of a fibrin clot. *Immunology.* 2010; 129(4): 482–495. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03200.x
 44. Wojta J, Huber K, Valent P. New aspects in thrombotic research: complement induced switch in mast cells from a profibrinolytic to a prothrombotic phenotype. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003; 33(5-6): 438–441. DOI: 10.1159/000083842
 45. Lupu F, Keshari R, Lambris J, Coggeshall K. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis. *Thromb Res.* 2014; 133 Suppl 1(0 1): 28–31. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.03.014
 46. Le Minh G, Peshkova A, Andrianova I, Sibgatullin T, Maksudova A, Weisel J, Litvinov R. Impaired contraction of blood clots as a novel prothrombotic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132(2): 243–254. DOI: 10.1042/CS20171510
 47. Литвинов Р.И., Пешкова АД. Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, вып. 7. – С. 662–671. [Litvinov RI, Peshkova AD. Kontrakcija (retrakcija) sgustkov krvi i trombov: patogeneticheskoe i klinicheskoe znachenie [Contraction (retraction) of blood clots and thrombi: pathogenetic and clinical significance]. *Al'manah klinicheskoy mediciny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2018; 46 (7): 662-671. (In Russ.)]. DOI: DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671
 48. Dhillon P, Adams M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: role of impaired fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(4): 434–440. DOI: 10.1055/s-0033-1334484
 49. M Von Depka, Nowak-Göttl U, Eisert R, et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood.* 2000; 96(10): 3364–3368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11071628/>
 50. Ao W, Zheng H, Chen X-W, et al. Anti-annexin II antibody is associated with thrombosis and/or pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus with thrombosis. *Rheumatol Int.* 2010; 31(7): 27–29. DOI: 10.1007/s00296-010-1379-4
 51. Алекберова З. С., Герасимова Е. В., Голоева Р. Г., Насонов Е. Л. Тромбозы и ревматические заболевания: частота встречаемости и механизмы развития (обзор и собственные данные) // Научно-практическая ревматология. – 2012. – No 50(1). – С. 65-71. [Alekberova ZS, Gerasimova EV, Goloeva RG, Nasonov EL. Trombozy i revmaticheskie zabolevaniya: chastota vstrechaemosti i mehanizmy razvitiya (obzor i sobstvennyye dannyye) [Thrombosis and rheumatic diseases: incidence and mechanisms of development (review and own data)]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija* [Scientific and Practical Rheumatology]. 2012; 50(1): 65-71. (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17768014>
 52. Ohkura N, Hagihara Y, Yoshimura T, et al. Plasmin can reduce the function of human $\beta 2$ glycoprotein I by cleaving domain V into a nicked form. *Blood.* 1998; 91(11): 4173–4179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9596664/>
 53. Yasuda S, Atsumi T, Ieko M, Koike T. $\beta 2$ -glycoprotein I, anti- $\beta 2$ -glycoprotein I, and fibrinolysis. *Thromb Res.* 2004; 114(5-6): 461–465. DOI: 10.1016/j.thromres.2004.07.013
 54. Acquasaliente L, Peterle D, Pontarollo G, et al. $\beta 2$ Gpl binds to fibrinogen and alters fibrin generation and degradation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(Suppl 1): 1097. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6058402/>
 55. Undas A, Ariëns R. Fibrin clot structure and function: a role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(12): e88-99. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.230631
 56. Harsfalvi J, Feller T, Domjan G, et al. Biophysical characterization of clot retraction in platelet rich plasma of patients with primary anti-phospholipid syndrome. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017; 1(Suppl 1): 1091–1092. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6058402/>
 57. Collet J, Montalescot G, Lesty C, Weisel J. A structural and dynamic investigation of the facilitating effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in dissolving platelet-rich clots. *Circ Res.* 2002; 90(4): 428–434. DOI: 10.1161/hh0402.105095