

Н.А. Савенкова, В.Н. Амирджанова, С.А. Макаров,
А.Л. Логунов, М.А. Макаров, В.В. Коломацкий, Д.В. Горячев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ОТМЕНЯТЬ ЛИ БАЗИСНУЮ ТЕРАПИЮ БОЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПЕРЕД ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕМ СУСТАВОВ?

Контакты: Надежда Алексеевна Савенкова lifeguality@yandex.ru

Цель — проанализировать активность заболевания, функциональное состояние, качество жизни (КЖ) и частоту инфекционных осложнений у больных ревматоидным артритом (РА) с эндопротезированием крупных суставов нижних конечностей, получающих метотрексат (МТ) или лефлуномид (ЛФ).

Материал и методы. 114 пациентов с РА, которым было проведено эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов, разделены на три группы: I группу (n=36) составили больные, которые непрерывно получали МТ и ЛФ в периоперационном периоде, II группу (n=42) — больные, прервавшие прием МТ за 2 нед, а ЛФ — за 4 нед перед операцией, III группу (n=36) — больные, не получавшие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в течение 12 мес перед операцией. Активность заболевания оценивалась по индексу DAS 28. Оценка КЖ проводилась по опроснику EQ-5D, функциональной способности — по индексу HAQ.

Результаты и обсуждение. Во всех группах преобладали пациенты с умеренной степенью активности РА (более 60%). Средняя доза МТ в I и II группах составляла около 10 мг в неделю, ЛФ — 20 мг в сутки. Длительность приема и дозы глюкокортикоидов (ГК) во всех группах были сопоставимы. Через 12 мес после операции DAS 28 достоверно снижались у больных I группы с $4,22 \pm 1,08$ до $3,58 \pm 1,07$ ($p=0,01$), у II группы снижение было статистически незначимым: с $4,17 \pm 1,17$ до $3,80 \pm 1,15$ ($p>0,05$); в III группе активность РА оставалась прежней. 50% улучшение функционального состояния больных было достигнуто во всех группах, лучшие показатели были получены в группе больных, не прерывавших прием БПВП в периоперационном периоде ($\Delta\text{HAQ}=-0,67$). Разница значений индекса EQ-5D соответствовала умеренному улучшению КЖ: $\Delta\text{EQ-5D}=0,28$ (I группа); $0,29$ (II группа); $0,31$ (III группа) ($p<0,05$). Достоверных различий между группами не было. Глубокая инфекция области эндопротеза была выявлена в 2,8; 2,4 и 8,3% случаев соответственно ($p>0,05$).

Заключение. Непрерывный прием МТ и ЛФ приводит к снижению общей активности заболевания и улучшению функционального состояния после проведения эндопротезирования суставов у больных РА, не увеличивая частоту инфекционных осложнений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндопротезирование суставов, метотрексат, лефлуномид, инфекционные осложнения

SHOULD DISEASE-MODIFYING THERAPY BE STOPPED IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS BEFORE ENDOPROSTHETIC JOINT REPLACEMENT?

N.A. Savenkova, V.N. Amirdzhanova, S.A. Makarov, A.L. Logunov, M.A. Makarov, V.V. Kolomatsky, D.V. Goryachev
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Nadezhda Alekseyevna Savenkova lifeguality@yandex.ru

Objective: to analyze disease activity, functional state, quality of life (QL), and the frequency of infectious complications in methotrexate (MT) — or leflunomide (LF)-treated patients with rheumatoid arthritis (RA) who had undergone endoprosthetic replacement of the large joints of the lower limbs.

Subjects and methods. One hundred and fourteen patients with RA who had undergone endoprosthetic replacement of the knee and hip joints were divided into 3 groups: 1) 36 patients who continuously received MT or LF in the perioperative period; 2) 42 patients who discontinued MT or LF 2 and 4 weeks, respectively, prior to surgery; 3) 36 patients who took no disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) within 12 months before surgery. Disease activity was estimated by the DAS28 index. QL was determined using the EQ-5D questionnaire and functional capacity was estimated by the HAQ index.

Results and discussion. In all the groups, there was a preponderance of patients with moderate RA activity (more than 60%). In Groups 1 and 2, the mean dose of MT was about 10 mg weekly and that of LF was 20 mg daily. The use duration of glucocorticoids (GC) and their doses were comparable in all the groups. Twelve months after surgery, DAS28 significantly reduced from 4.22 ± 1.08 to 3.58 ± 1.07 months in Group 1 ($p = 0.01$); in Group 2, the decrease was insignificant: from 4.17 ± 1.17 to 3.80 ± 1.15 ($p > 0.05$); in Group 3, RA activity remained as before. All the groups achieved 50% functional improvement; better results were obtained in the group of patients who continued to use DMARDs in the perioperative period ($\Delta\text{HAQ}=-0.67$). The difference in the EQ-5D index corresponded to a moderate QL improvement: $\Delta\text{EQ-5D} = 0.28, 0.29, \text{ and } 0.31$ in Groups 1, 2, and 3, respectively ($p < 0.05$). There were no significant group differences. Deep infection in the endoprosthetic replacement area was detected in 2.8, 2.4, and 8.3% of cases, respectively ($p > 0.05$).

Conclusion. Continuous use of MT and LF leads to a reduction in total disease activity and to functional improvement in patients with RA after endoprosthetic joint replacement, without increasing the frequency of infectious complications.

Key words: rheumatoid arthritis, endoprosthetic joint replacement, methotrexate, leflunomide, infectious complications

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов, представляющее серьезную социальную и экономическую проблему во всех странах мира. Боль, скованность, страдание боль-

ного, нарушение функционального и психического состояния, затруднение или невозможность выполнения пациентами привычной деятельности в повседневной жизни, пожизненный прием лекарственных препаратов, и в ко-

нечном итоге необходимость оперативного лечения — типичная цепь событий для больных РА. Около 25% из них в конечном итоге нуждаются в эндопротезировании суставов [1], позволяющем не только купировать боль, но и возвращать функциональную активность больным РА, повышая их качество жизни (КЖ).

Проведение эндопротезирования у больных РА имеет свои особенности. Сам по себе аутоиммунный процесс способен увеличивать риск инфекционных послеоперационных осложнений [2–9] и смертность по сравнению с популяционным контролем. По данным норвежского регистра больных РА, после эндопротезирования коленных суставов риск инфекций возрастал в 1,6 раза по сравнению с больными остеоартрозом [10]. К особенностям, которые увеличивают риск операции у больных РА, можно отнести выраженный остеопороз и возможность развития надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде вследствие длительного приема глюкокортикоидов (ГК), наличие анемии хронического воспаления, что особенно важно в условиях массивной кровопотери. Кроме того, множественное поражение суставов и прилежащих мягких тканей существенно затрудняет процесс реабилитации.

Принципиальным является вопрос применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе метотрексата (МТ) и лефлуномида (ЛФ), у больных РА перед проведением ортопедических операций и в раннем послеоперационном периоде [11].

Оказывают ли эти препараты влияние на исходы оперативного лечения и увеличивают ли риск послеоперационных инфекционных осложнений? Исследования R. Perhala и соавт. [12] не выявили достоверного повышения риска инфекционных осложнений после эндопротезирования суставов у больных РА, принимающих низкие дозы МТ.

До сих пор не существует единого мнения о тактике ведения больных, получающих БПВП в периоперационном периоде. S. Bridges и соавт. [13] отметили увеличение частоты инфекционных осложнений в послеоперационном периоде в случае непрерывного приема МТ в сравнении с подходом, предполагающим временное прекращение его использования. В то же время имеется множество работ, подтверждающих целесообразность использования непрерывной схемы приема МТ у хирургических пациентов [14–21]. Самое большое исследование в этой области провели D. Grenapp и соавт. [16]. В нем продемонстрировано не только отсутствие увеличения риска инфекционных послеоперационных осложнений, но и снижение активности РА после проведения эндопротезирования у больных, не прерывавших терапию МТ. Средняя доза МТ составляла 10 мг в неделю. В группе больных, получавших МТ непрерывно, в течение года наблюдения регистрировалось значительно меньшее число осложнений, как хирургических, так и инфекционных (2%), по сравнению с пациентами, прервавшими терапию (15%) или не получающими МТ вообще (10,5%). В первые 6 нед после операции у больных, продолжающих принимать МТ не было обострений РА, тогда как у 8% пациентов, которые прекращали прием МТ, имелись признаки обострения РА.

Результаты зарубежных работ по влиянию ЛФ на процессы заживления послеоперационной раны и развитие осложнений так же противоречивы. В исследова-

нии M. Fuerst и соавт. [22] представлены данные о повышенном риске послеоперационных осложнений у пациентов, получающих ЛФ. Однако сравнение двух тактик использования ЛФ с отменой препарата за 4 нед до операции и непрерывным его приемом не подтвердило увеличения частоты подобных осложнений у пациентов, непрерывно получавших ЛФ [23]. Комбинация же МТ и ЛФ, по данным K.S. Delank и соавт. [24], приводила к увеличению риска инфицирования в послеоперационном периоде.

Таким образом, большинство исследователей придерживаются мнения о том, что использование МТ или ЛФ в периоперационном периоде не влияет на частоту инфекционных осложнений при проведении эндопротезирования суставов.

Цель настоящего исследования — анализ активности заболевания, функционального статуса, КЖ и частоты инфекционных осложнений у больных РА после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей на фоне применения МТ или ЛФ.

Материал и методы

В исследование включено 114 больных РА (диагноз соответствовал критериям ACR 1987 г.), которым было проведено эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов. Перед оперативным лечением пациентам проводилось стандартное клиническое обследование с определением активности РА по индексу DAS 28. Все пациенты заполняли валидированные опросники функционального состояния (HAQ [25]) и КЖ (EQ-5D [26]).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 8.0. Применялись методы описательной статистики, для оценки достоверности различий использовался t-тест для зависимых и независимых выборок, различия между группами в частоте признаков определялись с использованием точного критерия Фишера.

Анализ предшествующей терапии включал определение числа больных, получавших как минимум за 6 мес до оперативного лечения МТ и ЛФ, учитывались их дозировки и длительность приема. Дополнительно проводился анализ ГК-терапии.

В зависимости от вида терапии и наличия перерыва в приеме БПВП в до- и послеоперационном периодах больные были разделены на три группы. В I группу (n=36) были включены пациенты, продолжавшие принимать МТ или ЛФ без перерыва до и после оперативного лечения. II группу (n=42) составили пациенты, которые прекращали прием МТ за 2 нед до операции (два периода полувыведения полиглутамированных метаболитов), а ЛФ за 4 нед до операции (два периода полувыведения A771726). Терапия МТ возобновлялась через 2 нед после операции, ЛФ — через 4 нед. Пациенты III группы (n=36) не получали БПВП в течение как минимум 12 мес перед оперативным лечением.

Результаты и обсуждение

Группы больных не различались по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), длительности заболевания, наличию ревматоидного фактора (РФ) (табл. 1). Преобладали женщины в возрасте около 50 лет с длительностью заболевания от 10 до 22 лет. Большинство больных были серопозитивны по РФ (>70%), с IV стадией РА (по

Steinbroker) и умеренной активностью заболевания по DAS 28 (>60%). Около 1/3 пациентов были прооперированы на фоне высокой активности заболевания. Функциональное состояние больных III группы было несколько хуже, чем у пациентов, получавших БПВП, за счет большего числа больных, имеющих IV функциональный класс (ФК).

Анализ сопутствующих заболеваний, которые теоретически могли бы повысить риск послеоперационных инфекционных осложнений, показал, что инфекции мочевыводящих путей встречались чаще у больных I и II групп: 20,0 и 22,0% по сравнению с 8,3% в III группе ($p_{I-III}=0,08$, $p_{II-III}=0,05$); сахарный диабет 2-го типа выявлен в 8,6 и 7,0% случаев в I и II группах по сравнению с 5,6% в III группе.

Существенных различий в дозах БПВП и длительности их приема между пациентами I и II групп выявлено не было (табл. 2).

Большинство больных РА, принимающих БПВП (71,4 и 56,1% в I и II группах соответственно), до оперативного лечения получали одновременно небольшие дозы ГК. Длительность приема и дозы ГК во всех группах были сопоставимы (см. табл. 2), в связи с чем возможность их дополнительного влияния на активность заболевания и частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде была одинаковой.

Выраженные нарушения функции суставов отмечались у всех больных (табл. 3). Значения индекса HAQ приближались к 2 баллам, что свидетельствовало о существенных ограничениях или невозможности выполнения пациентами большинства действий в повседневной жизни и являлось предиктором потери трудоспособности,

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА перед эндопротезированием суставов

Показатели	Группы		
	I (n=36)	II (n=42)	III (n=36)
Пол (ж.), %	88,6	95,1	88,9
Возраст, годы (M±σ)	53,1±8,7	52,8±9,9	48,9±10,7
ИМТ (M±σ)	28,1±5,4	26,7±5,6	27,3±6,1
Средняя длительность заболевания, годы (M±σ)	15,5±7,0	14,7±7,4	15,7±6,9
РФ+, %	77,1	75,6	77,8
Рентгенологическая стадия РА, %:			
II	2,9	9,8	8,3
III	31,4	39,0	30,6
IV	65,7	51,2	61,1
Активность по DAS 28, %:			
ремиссия	5,6	9,5	5,5
низкая	5,6	7,1	16,7
умеренная	66,7	66,7	63,9
высокая	22,1	16,7	13,9
ФК (ACR, 1987), %:			
III	91,4	95,1	88,9
IV	8,6	4,9	11,1

Примечание. Различия между группами недостоверны ($p>0,05$).

инвалидизации больных и необходимости в эндопротезировании суставов. У всех больных по опроснику EQ-5D был выявлен низкий уровень КЖ: от 0,20±0,33 до 0,33±0,32 балла.

У всех пациентов отмечались интенсивные боли при ходьбе и в покое, не купирующиеся приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков в среднетерапевтических дозах, выявлены значительные функциональные нарушения и выраженные рентгенологические изменения в коленных и тазобедренных суставах. Таким образом, у всех больных имелись показания к проведению эндопротезирования. Выполнено 63 операции на коленных суставах и 51 операция на тазобедренных суставах. После оперативного лечения пациенты наблюдались в течение 12 мес.

После эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов (табл. 4) к 6-му месяцу наблюдения у больных, которые не прерывали лечения БПВП до и после операции, отмечалось снижение активности заболевания, сопровождавшееся уменьшением DAS 28 с 4,22±1,08 до 3,76±1,02 ($p=0,07$), а к 12-му месяцу наблюдения – до 3,58±1,07 ($p=0,01$). У больных, которые прервали прием БПВП в периоперационном периоде, значения DAS 28 имели тенденцию к снижению, но статистически достоверных различий получено не было. В III группе больных через год после операции активность заболевания оставалась на прежнем уровне.

Через 6 мес после оперативного лечения в I группе произошел достоверный прирост числа больных с ремис-

Таблица 2

Базисная и глюкокортикоидная терапия больных РА перед оперативным лечением

Параметры	Группы		
	I (n=36)	II (n=42)	III (n=36)
Доза МТ, мг/нед (M±σ)	10,6±4,2	9,8±3,2	–
Длительность приема МТ, годы (M±σ)	4,4±3,5	5,3±4,9	–
Доза ЛФ, мг/сут (M±σ)	20±0	20±0	–
Длительность приема ЛФ, годы (M±σ)	1,6±1,5	1,9±1,4	–
Доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут (M±σ)	8,3±6,2	8,9±3,5	8,7±3,1
Длительность приема ГК, годы (M±σ)	6,4±6,0	6,8±4,9	8,9±8,5

Примечание. Различия между группами недостоверны ($p>0,05$).

Таблица 3

Функциональное состояние и КЖ больных РА перед эндопротезированием суставов

Показатели	Группы			P
	I (n=36)	II (n=42)	III (n=36)	
HAQ, баллы (M±σ)	2,11±0,6	1,72±0,64	1,98±0,57	$p_{I-III}=0,35$ $p_{II-III}=0,06$ $p_{I-II}=0,007$
EQ-5D, баллы (M±σ)	0,20±0,33	0,33±0,32	0,20±0,37	$p>0,05$

Таблица 4

Динамика DAS 28 после эндопротезирования суставов

DAS 28, баллы (M±σ)	Группы		
	I (n=36)	II (n=42)	III (n=36)
Перед ЭП	4,22±1,08	4,17±1,17	4,09±1,12
Через 6 мес после эндопротезирования суставов	3,76±1,02	3,88±0,72	3,91±0,99
Через 12 мес после эндопротезирования суставов	3,58±1,07*	3,80±1,15	4,01±1,34

Примечание. *p=0,01 по сравнению с начальным значением.

сий и низкой активностью РА с 11 до 36,1%, через 12 мес – до 41,7% (табл. 5, см. рисунок). Статистически значимых изменений во II и III группах не наблюдалось. В III группе отмечалось некоторое увеличение числа больных с высокой степенью активности – с 13,9 до 16,7% к 12-му месяцу наблюдения.

Таким образом, непрерывный прием БПВП в периоперационном периоде уменьшал активность заболевания и увеличивал число пациентов с ремиссией и низкой активностью через 6 и 12 мес после оперативного лечения.

Одним из существенных результатов оперативного лечения было улучшение функционального состояния больных РА (табл. 6) к 6-му месяцу наблюдения. Разница индекса HAQ составила от -0,29 до -0,37 балла, что соответствовало минимальным клинически значимым изменениям функционального статуса больных, а к 12-му месяцу отмечалось как минимум 50% улучшение функционального состояния больных (ΔHAQ от -0,67 до -0,53 балла), причем лучшие показатели были достигнуты в группе больных, не прерывавших БПВП в периоперационном периоде (ΔHAQ=-0,67).

Эндопротезирование суставов нижних конечностей к 12-му месяцу наблюдения в целом достоверно улучшало КЖ во всех группах больных РА (табл. 7) за счет уменьшения боли, улучшения функции ходьбы, уменьшения выраженности тревоги и депрессии, повышения социальной активности. Однако разница значений индекса EQ-5D через 6 и 12 мес после операции соответствовала лишь умеренному улучшению КЖ. Статистически значимых различий в динамике между группами получено не было (ΔEQ-5D=0,30).

В течение года после операции анализировали частоту инфекционных осложнений. Глубокая инфекция в области эндопротеза была выявлена у 5 больных (по одному пациенту в I и II группах и 3 пациента в III группе, что составило 2,8; 2,4 и 8,3% соответственно). Эти различия не были статистически достоверны (p>0,05), что связано с небольшой численностью больных. Однако отмечалась тенденция к увеличению частоты инфицирования области протеза в группе пациентов, не получавших БПВП. Обращает на себя внимание, что у больных, не получавших БПВП, активность РА через 12 мес наблюдения также была выше (как по среднему значению DAS 28, так и по числу больных с высокой степенью активности). Не выявлено статистически значимых различий по частоте инфекционных осложнений у больных, прерывавших прием БПВП в пери-

Таблица 5

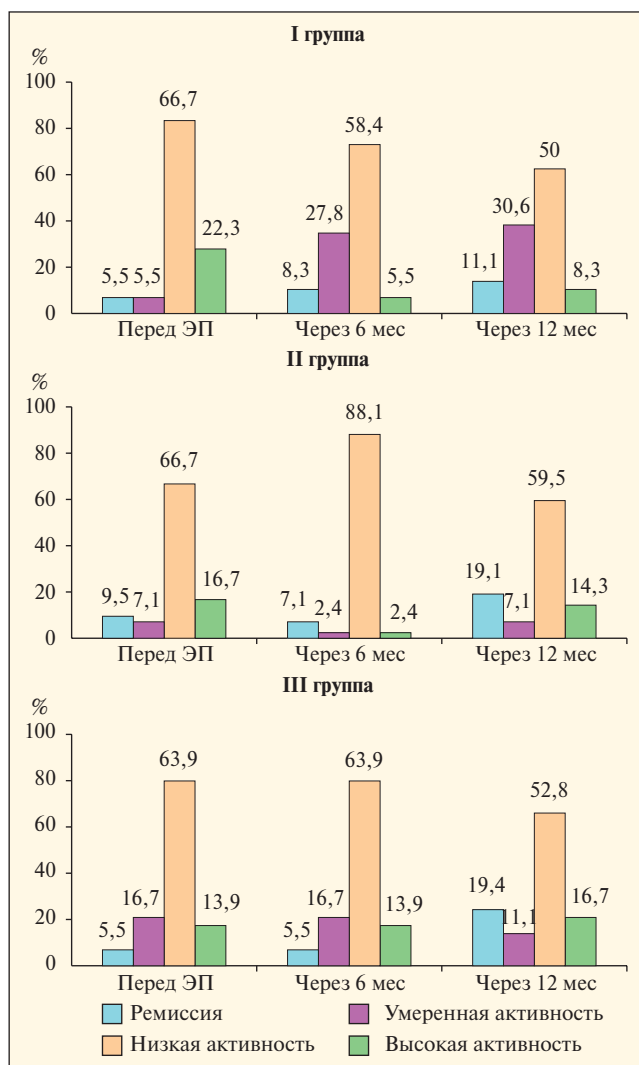
Динамика числа больных с ремиссией и низкой активностью РА п

Группы	Число больных с ремиссией, низкой активностью, n (%)			P
	перед ЭП	через 6 мес после ЭП	через 12 мес после ЭП	
I (n=36)	4 (11)	13 (36,1)	15 (41,7)	<0,05
II (n=42)	7 (16,6)	4 (9,5)	11 (28,2)	>0,05
III (n=36)	8 (13,9)	8 (13,9)	11 (16,7)	>0,05

Примечание. ЭП – эндопротезирование.

перационном периоде и принимавших эти препараты без перерыва, что согласуется с данными других авторов [14–21, 23].

Таким образом, результаты оперативного лечения были лучше у больных, постоянно получавших БПВП в до- и послеоперационном периодах. Частота достижения основной цели лечения РА – низкой активности и ремиссии – достоверно увеличивалась в группе больных, принимавших БПВП непрерывно.



Динамика активности РА по DAS 28 после эндопротезирования суставов

Таблица 6

Динамика индекса *HAQ* ($M \pm \sigma$)

Визиты	Группы		
	I (n=36)	II (n=42)	III (n=36)
Перед эндопротезированием суставов	2,11 ±0,68	1,78±0,64	1,98±0,57
Через 6 мес после эндопротезирования суставов	1,74 ±0,78*	1,49±0,61	1,63±0,72**
Через 12 мес после эндопротезирования суставов	1,44± 0,82***	1,19±0,6	1,45±0,72***

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с начальным значением.

Заключение. Отмена БПВП в периоперационном периоде нецелесообразна. Непрерывный прием МТ (10 мг

Таблица 7

Динамика *KЖ* по индексу *EQ-5D* ($M \pm SD$)

Визиты	Группы		
	I (n=36)	II (n=42)	III (n=36)
Перед эндопротезированием суставов	0,20±0,33	0,33±0,32	0,21±0,38
Через 12 мес после эндопротезирования суставов	0,49±0,32	0,62±0,22	0,51±0,34

в неделю) или ЛФ (20 мг в сутки) в пред- и послеоперационном периодах приводит к более выраженному снижению активности заболевания и улучшению функционального состояния больных РА после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, не увеличивая частоту инфекционных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит – как общемедицинская проблема. Рос мед вести 2004;1:67.
- Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthr Rheum* 2002;46:2287–93.
- Myllykangas-Luosujarvi R., Aho K., Kautiainen H. et al. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:149–53.
- Gonzalez A., Maradit Kremers H., Crowson C.S. et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthr Rheum* 2007;56:3583–7.
- Boling E.P., Ohishi T., Wahl S.M. et al. Humoral immune function in severe, active rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;43:185–94.
- Yang H., Rittner H., Weyand C.M. et al. Aberrations in the primary T-cell receptor repertoire as a predisposition for synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Investig Med* 1999;47:236–45.
- Wagner U.G., Koetz K., Weyand C.M. et al. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14447–52.
- Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2002;46:2294–300.
- Wolfe F., Caplan L., Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthr Rheum* 2006;54:628–34.
- Schrama J.C., Espehaug B., Hallan G. et al. Risk of revision for infection in primary total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010;62:473–9.
- Chakravarty K., McDonald H., Pullar T. et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology* 2008;47:924–5.
- Perhala R.S., Wilk W.S., Clough J. D. et al. Local infectious complication following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthr Rheum* 1991;34:146–52.
- Bridges S.L. Jr., Lopez-Mendez A., Han K.H. et al. Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1991;18:984–8.
- Jain A., Witbreuk M., Ball C. et al. Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg (Am)* 2002;27:449–55.
- Murata K., Yasuda T., Ito H. et al. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod Rheumatol* 2006;16:14–9.
- Grennan D.M., Gray J., Loudon J. et al. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214–7.
- Sany J., Anaya J.M., Canovas F. et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1129–32.
- Escalante A., Beardmore T.D. Risk factors for early wound complications after orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1844–51.
- Kasdan M.L., June L. Postoperative results of rheumatoid arthritis patients on methotrexate at the time of reconstructive surgery of the hand. *Orthopedics* 1993;16:1233–5.
- Scanzello C.R., Figgie M.P., Nestor B.J. et al. Perioperative management of medications used in the treatment of rheumatoid arthritis. *HSS J* 2006;2:141–7.
- Pieringer H., Stuby U., Biesenbach G. The place of methotrexate perioperatively in elective orthopedic surgeries in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:1217–20.
- Fuerst M., Mohl H., Baumgartel K. et al. Leflunomid increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic. *Rheumatol Int* 2006;26:1138–42.
- Tanaka N., Sakahashi H., Sato E. et al. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2003;9:115–8.
- Delank K.S., Hansen T., Eysel P. et al. Infektionen des Bewegungsapparates bei der chronischen Polyarthrits wehrend einer Kombinationstherapie mit Methotrexat und Leflunomid. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2002;140:555–60.
- Kosinski M., Zhao S.Z., Dedhiya S. et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:1478–87.
- Brooks R. with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53–72.

Поступила 09.06.2011