

# Факторы риска развития венозных тромбозных осложнений у больных ревматоидным артритом

Сатыбалдыева М.А.<sup>1</sup>, Решетняк Т.М.<sup>1</sup>, Середавкина Н.В.<sup>1</sup>, Глухова С.И.<sup>1</sup>, Каратеев Д.Е.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

<sup>1</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

<sup>2</sup>119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Мария Азаматовна Сатыбалдыева; [satybaldyeva\\_ma@rambler.ru](mailto:satybaldyeva_ma@rambler.ru)

**Contact:** Maria Satybaldyeva; [satybaldyeva\\_ma@rambler.ru](mailto:satybaldyeva_ma@rambler.ru)

Поступила 11.04.16

**Цель** – определить встречаемость и факторы риска (ФР) венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) у больных ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** В исследование включено 362 пациента (302 женщины и 60 мужчин) с достоверным диагнозом РА, соответствующего критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Средний возраст составил 53,7±13,3 года, длительность заболевания – 12,4±10,9 года. Все больные находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 по 2015 г. Каждому из них выполнялось стандартное клиническое исследование периферических суставов. Активность РА определяли по DAS28. Проводилось анкетирование, включавшее вопросы по традиционным ФР ВТЭО и ФР, которые могут быть обусловлены РА и его терапией.

**Результаты и обсуждение.** ВТЭО на момент госпитализации или в анамнезе были выявлены у 34 (9,9%) пациентов. У 32 из них тромбозы локализовались в венозном русле нижних конечностей, у 18 из 32 – в дистальных отделах и у 14 – в проксимальных отделах. У одного пациента был зарегистрирован тромбоз вен верхних конечностей и у одного – тромбоз центральной вены сетчатки. В одном случае тромбоз глубоких вен нижних конечностей осложнился развитием тромбоза легочной артерии. Многомерный анализ показал, что ФР развития ВТЭО у больных РА являются: постельный режим, сердечная недостаточность, варикозная болезнь, пероральный прием глюкокортикоидов (ГК) и внутрисуставное введение ГК (>5 инъекций); их весовые коэффициенты составляют 1,0; 0,92; 3,13; 0,02 и 0,52 соответственно. Согласно полученной модели ( $p < 0,0001$ ) риск ВТЭО можно прогнозировать по следующей формуле:

$$Z = 1,0 \times \text{постельный режим (да - 1 / нет - 0)} + 0,92 \times \text{сердечная недостаточность (да - 1 / нет - 0)} + 3,13 \times \text{варикозная болезнь (да - 1 / нет - 0)} + 0,02 \times \text{пероральный прием ГК (да - 1 / нет - 0)} + 0,52 \times \text{внутрисуставное введение ГК (>5 инъекций; да - 1 / нет - 0)}.$$

**Заключение.** Оценка риска ВТЭО необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения и предотвращения развития тромботических осложнений при РА. Значение классификационной функции  $Z = 1,65$  определяет группы пациентов с высоким и низким риском ВТЭО. Соответственно значение  $Z > 1,65$  определяет высокий риск тромбоза, при этом чувствительность составляет 64%, специфичность – 82%, положительная прогностическая точность – 80%.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; венозный тромбоз; венозные тромбозные осложнения; факторы риска.

**Для ссылки:** Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середавкина НВ и др. Факторы риска развития венозных тромбозных осложнений у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):398-403.

## RISK FACTORS FOR VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Satybaldyeva M.A.<sup>1</sup>, Reshetnyak T.M.<sup>1</sup>, Seredavkina N.V.<sup>1</sup>, Glukhova S.I.<sup>1</sup>, Karateev D.E.<sup>1</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>

**Objective:** to determine the incidence and risk factors of venous thromboembolic events (VTEE) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 362 patients (302 women and 60 men) with RA fulfilling the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. The patients' mean age was 53.7±13.3 years; the disease duration was 12.4±10.9 years. All the patients were treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in the period 2014 to 2015. Each patient underwent standard clinical examination of peripheral joints. RA activity was assessed with DAS28. There was a questionnaire survey that included traditional risk factors for VTEE and risk factors that might be due to RA and its therapy.

**Results and discussion.** 34 (9.9%) patients were found to have VTEE during their hospitalization or in their history. In 32 of them thromboses were located in the veins of the lower extremities, namely 18 and 14 patients had thromboses in the distal and proximal segments, respectively. One patient was recorded to have upper extremity vein thrombosis and another had central retinal vein thrombosis. Lower extremity deep vein thrombosis was complicated by pulmonary thromboembolism in one case. Multivariate analysis has shown that the risk factors of VTEE in RA patients are bed care, heart failure, varicose vein disease, and oral administration of glucocorticoids (GC) and intraarticular GC administration (>5 injections); the weighted coefficients of the risk factors are 1.0, 0.92, 3.13, 0.02, and 0.52, respectively. According to the model obtained ( $p < 0.0001$ ), the risk of VTEE can be predicted using the following formula:

$$Z = 1.0 \times \text{bed care (yes, 1 / no, 0)} + 0.92 \times \text{heart failure (yes, 1 / no, 0)} + 3.13 \times \text{varicose vein disease (yes, 1 / no, 0)} + 0.02 \times \text{oral GC use (yes, 1 / no, 0)} + 0.52 \times \text{intraarticular GC administration (>5 injections; yes, 1 / none, 0)}.$$

**Conclusion.** The risk of VTEE should be assessed to timely prescribe adequate prophylactic treatment and to prevent thrombotic events in RA. The classification function value  $Z = 1.65$  identifies groups of patients at high and low risk for VTEE. Accordingly, the value  $Z > 1.65$  determines the high risk of thrombosis; in this case it has a sensitivity of 64%, a specificity of 82%, and a positive prognostic accuracy of 80%.

**Key words:** rheumatoid arthritis; venous thrombosis; venous thromboembolic events; risk factors.

**For reference:** Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):398-403 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-398-403>

К венозным тромбоемболическим осложнениям (ВТЭО) относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), подкожных вен (тромбофлебит) и тромбоемболию легочных артерий (ТЭЛА). Тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей, прежде всего глубоких вен, является острым состоянием, развивающимся в результате комплексного действия ряда причин. В общей популяции ежегодно фиксируют 50–70 новых случаев заболевания на 100 тыс. населения. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз (до 200 случаев на 100 тыс. в год). Непосредственная угроза жизни больного связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с ТЭЛА. В течение месяца после выявления ТГВ от ТЭЛА умирает около 6% пациентов [1, 2]. Причинами ВТЭО, согласно классической триаде Вирхова, являются стаз крови, изменения эндотелия сосудов, нарушение тока крови, связанное с изменениями составляющих ее компонентов [3]. ВТЭО являются результатом взаимодействия множества факторов, как приобретенных, так и наследственных [4]. Приобретенными факторами риска (ФР) ВТЭО являются возраст старше 40 лет, ожирение, варикозное расширение вен, оперативное вмешательство, травма, онкологические и инфекционные заболевания, постельный режим, длительное положение сидя, беременность, послеродовой период и др. [2]. Хронические воспалительные заболевания, как правило, не рассматриваются в качестве традиционных ФР тромбоза, однако было показано, что они увеличивают частоту развития ВТЭО [5, 6]. При воспалительных ревматических заболеваниях выявляются эндотелиальная дисфункция, изменение кровотока, экспрессия и активация факторов коагуляции, нарушение процессов фибринолиза и активация тромбоцитов, которые служат патофизиологической основой для развития тромбоза [7]. Наиболее распространенным из этих заболеваний является ревматоидный артрит (РА), характеризующийся системным воспалительным поражением суставов и внутренних органов [8, 9]. Увеличение частоты ВТЭО при РА [10–18] обуславливает необходимость оценки ФР тромбоза у данной категории больных.

**Цель исследования** – определить встречаемость и ФР ВТЭО у больных РА.

#### Материал и методы

В исследование включено 362 пациента (302 женщины и 60 мужчин) с достоверным диагнозом РА, соответствующего критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Средний возраст составил  $53,7 \pm 13,3$  года, длительность заболевания –  $12,4 \pm 10,9$  года. Все больные находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 по 2015 г. Каждому из них выполнялось стандартное клиническое исследование периферических суставов. При осмотре определяли число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28. По визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм) пациентами проводилась общая оценка состояния здоровья (ООСЗ).

Величины ЧБС, ЧПС, ООСЗ использовали в дальнейшем для расчета DAS28 по формуле:

$$\text{DAS28} = 0,56 \cdot (\sqrt{\text{ЧБС28}}) + 0,28 \cdot (\sqrt{\text{ЧПС28}}) + 0,70 \cdot \ln(\text{ООЭ}) + 0,014 \cdot (\text{ООСЗ}).$$

Для определения степени активности РА использовали следующие пороговые значения:  $\text{DAS28} > 5,1$  – высокая;  $3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$  – умеренная;  $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$  – низкая;  $\text{DAS28} < 2,6$  – ремиссия.

Проводилось анкетирование, включавшее вопросы по традиционным ФР ВТЭО и ФР, которые могут быть обусловлены РА и его терапией.

В качестве потенциальных ФР ВТЭО рассматривались возраст  $>40$ ,  $>60$ ,  $>75$  лет; индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле: масса тела (кг)/рост<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>); активность заболевания по DAS28; длительность заболевания; травмы; оперативные вмешательства, в том числе эндопротезирование суставов; ожоги; постельный режим (ограничение физической активности в течение свыше 3 сут), в том числе связанный с высокой активностью основного заболевания; беременность и роды; прием противозачаточных препаратов; сопутствующая патология – варикозная болезнь (ВБ), сахарный диабет (СД), онкологические заболевания, сердечная недостаточность (СН), хронические заболевания легких (ХЗЛ); прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК): перорально, внутрисуставно ( $<5$  и  $>5$  введений), внутривенно.

По медицинской документации определяли активность РА на момент возникновения ВТЭО.

Больным с подозрением на острый венозный тромбоз или с тромбозом в анамнезе проводили ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей.

Статистический анализ выполнен с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Для поиска ФР использовались методы многомерной статистики: корреляционный и дискриминантный анализ. Дискриминантный анализ проводился пошаговым методом с постепенным «отсеиванием» факторов, имеющих незначительное влияние или низкую статистическую значимость. Качество классификационной функции оценивалось точностью метода, ROC-анализом чувствительности и специфичности.

#### Результаты

ВТЭО на момент госпитализации или в анамнезе были выявлены у 34 (9,9%) из 362 пациентов. Больные с тромбозами составили 1-ю группу, без тромбозов – 2-ю группу (см. таблицу). Не было выявлено статистически значимых различий между группами по полу, возрасту и длительности заболевания. Большинство больных в обеих группах были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). ИМТ в обеих группах был сопоставим: в первой он составил в среднем  $28,7 \pm 6,7$  кг/м<sup>2</sup>, а во второй –  $26,3 \pm 5,9$  кг/м<sup>2</sup>. Травмы в анамнезе отмечались у 8 (24%) пациентов 1-й и у 63

Клинико-лабораторная характеристика больных

Показатель	Группа 1 (с ВТЭО; n=34)	Группа 2 (без ВТЭО; n=328)	p
Возраст, годы	56±9,6	52±18,5	н/д
Пол: женщины/мужчины, n (%)	30 (88)/4 (12)	272 (83)/56 (17)	н/д
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7±6,7	26,3±5,9	н/д
DAS28	4,1±1,2	4,3±1,3	н/д
РФ+, n (%)	24/33 (73)	183/244 (75)	н/д
АЦЦП+, n (%)	20/33 (61)	160/244 (65)	н/д
Длительность РА, годы	11,6±10,9	12,1±10,8	н/д
Травмы, n (%)	8 (24)	63 (19)	н/д
Операции, n (%)	21 (62)	221 (67)	н/д
Ожоги, n (%)	1 (3)	13 (4)	н/д
Постельный режим, n (%)	17 (50)	84 (26)	<b>0,003</b>
Беременность, n (%)	27/30 (90)	221/272 (82)	н/д
Роды, n (%)	26/30 (87)	210/272 (77)	н/д
Прием противозачаточных препаратов, n (%)	5/30 (17)	30/272 (11)	н/д
Варикозная болезнь, n (%)	12 (35)	17 (5)	<b>0,0001</b>
Онкологические заболевания, n (%)	1 (3)	4 (1)	н/д
Сердечная недостаточность, n (%)	8 (24)	31 (9)	<b>0,007</b>
Хронические заболевания легких, n (%)	5 (15)	44 (13)	н/д
Прием НПВП, n (%)	27/34 (79)	271/328 (82)	н/д
Прием ГК внутрь, n (%)	17/33 (51)	127/276 (46)	н/д
Внутрисуставные инъекции ГК, n (%):			
<5	12 (35)	123 (37)	н/д
>5	16 (47)	119 (36)	н/д

Примечание. н/д – различия не достоверны.

(19%) – 2-й группы (p=0,48). Частота оперативных вмешательств и ожогов также существенно не различалась и составляла в 1-й группе 62 и 3%, во 2-й – 67 и 4% соответственно. Беременность, роды, прием противозачаточных препаратов не ассоциировались с риском развития ВТЭО. Онкологическая патология и хронические заболевания легких выявлены с одинаковой частотой в обеих группах. Постельный режим отмечался достоверно чаще в 1-й группе – 50%, по сравнению со 2-й – 26% (p=0,003). У 8 из 17 пациентов 1-й группы постельный режим был связан с активностью РА, у 7 – с оперативным вмешательством (четверым из них выполнялось эндопротезирование крупных суставов), у одного – с присоединением инфекции легких и у одного – с травмой. Число пациентов с ВБ в 1-й группе было больше – 12 из 34 (35%), чем во 2-й – 17 из 328 (5%; p=0,0001). СН определялась у 8 (24%) больных 1-й и у 31 (9%) – 2-й группы (p=0,007). Терапия НПВП проводилась 27 (79%) пациентам 1-й и 271 (82%) – 2-й группы (p=0,67). ГК перорально принимали 17 (51%) больных 1-й и 127 (46%) – 2-й группы (p=0,58); при этом внутрисуставное введение ГК <5 инъекций получили 12 (35%) больных 1-й и 123 (37%) – 2-й группы (p=0,82); >5 инъекций – 16 (47%) и 119 (36%) пациентов соответственно (p=0,21).

Анализ таблицы сопряженности по критерию  $\chi^2$  выявил статистически значимое различие по ВТЭО в двух группах – больных с активностью 3-й степени (1-я группа; n=117) и больных с активностью 0, 1, 2-й степени (2-я группа; n=245). В 1-й группе было 23/117 (19,6%) больных с ВТЭО, во 2-й – 11/245 (4,50%; p<0,0001); это позволило заключить, что развитие ВТЭО

ассоциировалось с высокой активностью РА, отношение шансов (ОШ)=5,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,59–11,94.

У 32 из 34 больных тромбозы локализовались в венозном русле нижних конечностей, в том числе у 18 из 32 – в дистальных и у 14 – в проксимальных отделах. У одного пациента был зарегистрирован тромбоз вен верхних конечностей и у одного – тромбоз центральной вены сетчатки. У одного больного ТГВ нижних конечностей осложнился развитием ТЭЛА.

Многомерный анализ показал, что риск развития ВТЭО у больных РА может повышаться под влиянием следующих факторов: постельного режима, СН, ВБ, перорального приема ГК и внутрисуставного (>5 инъекций) введения ГК; их весовые коэффициенты составляют 1,0; 0,92; 3,13; 0,02 и 0,52 соответственно. Необходимо отметить, что многомерная регрессия была выполнена на меньшей выборке пациентов (n=293). Согласно полученной модели (p<0,0001), риск ВТЭО можно прогнозировать по следующей формуле:

$$Z = 1,0 \times \text{постельный режим (да - 1 / нет - 0)} + 0,92 \times \text{сердечная недостаточность (да - 1 / нет - 0)} + 3,13 \times \text{варикозная болезнь (да - 1 / нет - 0)} + 0,02 \times \text{пероральный прием ГК (да - 1 / нет - 0)} + 0,52 \times \text{внутрисуставное введение ГК (>5 инъекций; да - 1 / нет - 0)}.$$

Значение классификационной функции Z=1,65 определяет группы пациентов с высоким и низким риском ВТЭО. Соответственно значение Z>1,65 определяет высокий риск тромбоза, при этом чувствительность составляет 64%, специфичность – 82%, положительная прогностическая точность – 80% (см. рисунок).

## Обсуждение

РА является заболеванием с доказанным повышенным риском ВТЭО. За последнее время был проведен ряд исследований, в которых продемонстрировано увеличение частоты тромбозов у пациентов с РА по сравнению с контрольными группами. В большом исследовании в США ТГВ был диагностирован у 79 000 из 4 818 000 (1,64%) пациентов с РА, которым не проводилось эндопротезирование суставов, по сравнению с 7 681 000 из 891 055 000 пациентов (0,86%), не страдавших РА и не имевших хирургических вмешательств на суставах. Относительный риск (ОР) развития ВТЭО (ТЭЛА и/или ТГВ) в этой группе больных РА составил 1,99 [10]. В исследованиях в Англии [11], Швеции [12] и Дании [13] у госпитализированных больных наличие РА являлось ФР ВТЭО. По данным некоторых авторов [14, 15], частота поражения периферических вен и артерий у больных РА при 30-летнем наблюдении составила 7,2 и 19,6% соответственно. В исследовании была установлена связь развития тяжелых внесуставных проявлений РА (серозиты, васкулиты, гломерулонефрит, нейропатия, склерит) с вовлечением периферических сосудов [для венозной тромбоэмболии отношение шансов (ОШ) составило 3,7; при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,3–10,3; для артериальных тромбозов – ОШ=2,3 (95% ДИ 1,2–4,3)]. Примечательны результаты наблюдений [16] за здоровьем 2 374 000 жителей Тайваня в период с 1998 по 2008 г., полученные из Национальной базы данных медицинского страхования, где наличие РА выявлено не менее чем у 30 тыс. человек. Авторы сопоставили результаты обследования этих пациентов и 117 тыс. здоровых людей того же возраста и пола. При РА вероятность развития ТГВ была повышена в 3 раза, а риск ТЭЛА – в 2 раза в сравнении с группой без РА. Еще одно крупное исследование [17] было проведено в США с использованием базы данных медицинского страхования 2001–2008 гг., включавшей 28 млн человек. Риск ВТЭО в группе с РА был в 2 раза выше, чем в группе без РА [17]. P. Ungprasert и соавт. [18] в системном обзоре проанализировали 8 исследований, включавших 606 427 пациентов. Анализ этих работ показал статистически достоверную связь между РА и ВТЭО, риск развития ВТЭО у больных РА был в 1,94 раза выше, чем в контроле (без РА).

Увеличение риска ВТЭО у пациентов с РА обусловлено рядом взаимосвязанных причин, включая накопление стандартных ФР ВТЭО, хроническое воспаление и негативное влияние терапии, используемой для лечения РА.

В нашем исследовании мы оценивали влияние стандартных ФР, длительности и активности болезни, а также терапии НПВП и ГК на развитие ВТЭО при РА.

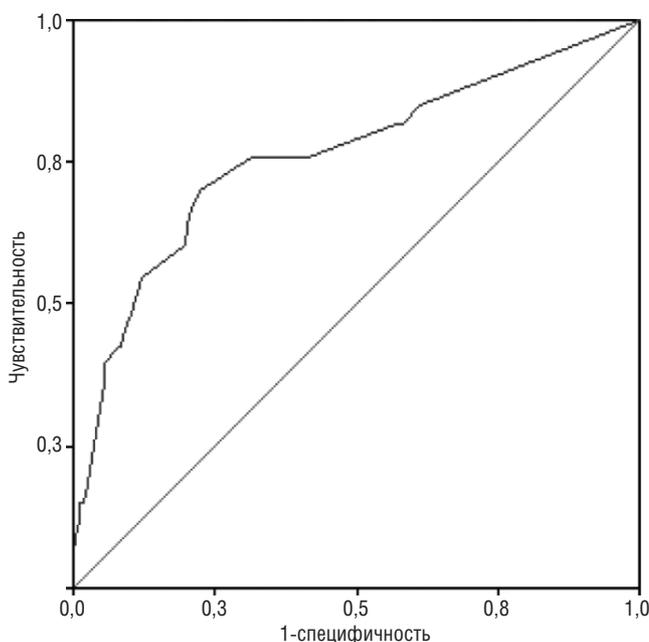
Основными ФР тромбоза у наших пациентов явились ВБ, постельный режим, СН, внутрисуставное введение ГК (>5 инъекций) и пероральный прием ГК.

ВБ нижних конечностей была наиболее значимым стандартным ФР тромбоза у пациентов с РА. Согласно обобщенным данным эпидемиологических исследований, ВБ в разных странах страдают 35–60% трудоспособного населения [19], она является одним из основных и наиболее распространенных факторов развития ВТЭО. В литературе мы не нашли данных об увеличении риска развития ВБ у пациентов с РА.

Вторым по значимости стандартным ФР ВТЭО был постельный режим >3 сут. Постельный режим у больных РА может быть связан с высокой активностью заболевания, с выраженными деформациями суставов, а также с послеоперационным периодом при эндопротезировании суставов. Во многих европейских странах профилактика низкомолекулярными гепаринами при тотальном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов инициируется в предоперационном периоде [20]. Это обусловлено тем, что хирургическое вмешательство является существенным ФР тромбообразования [21, 22]. Кроме того, как уже было сказано, постельный режим может быть следствием воспалительного процесса при РА, также способствующего развитию гиперкоагуляционного состояния [23].

Еще одним значимым стандартным ФР тромбоза для больных, страдающих РА, была СН. Согласно данным литературы, у пациентов с РА риск развития СН возрастает примерно в 2 раза [24]. В работах зарубежных авторов продемонстрировано, что риск развития СН присутствует еще до возникновения заболевания, повышен после дебюта РА и усугубляется наличием внесуставных проявлений РА, позитивности по РФ, повышению СОЭ, а также применением ГК [25]. Выявлена взаимосвязь диастолической дисфункции миокарда с длительностью и тяжестью РА [26, 27].

Применение ГК, по нашим данным, также оказывало влияние на развитие тромбоза. ГК вызывают нарушения фибринолитической системы и коагуляции: повышение синтеза/секреции ингибитора активатора плазминогена 1, уровня комплекса тромбин–антитромбин и плазменных факторов VII, VIII и фибриногена [28, 29]. Известно, что применение ГК достоверно увеличивает риск ВТЭО [30]. С другой стороны, ГК подавляют воспалительный процесс, а следовательно, напротив, препятствуют развитию ВТЭО. При РА в большинстве случаев ГК применяются в низких дозах. В нашем исследовании



ROC-анализ: анализ чувствительности и специфичности функции прогноза ВТЭО

довании отмечалось влияние внутрисуставного введения ГК (>5 инъекций) и очень незначительное влияние перорального приема препаратов.

Данные о влиянии НПВП на развитие венозных тромбозов противоречивы. В исследованиях A.W. Tsai и соавт. [31] и K. Lacut и соавт. [32] не было выявлено взаимосвязи между приемом НПВП и развитием ВТЭО, что совпадает с нашими результатами. В исследовании S. Biere-Rafi и соавт. [33] (Германия) прием НПВП достоверно ассоциировался с ВТЭО (ОШ=2,39; 95% ДИ 2,06–2,77). Авторы отмечают, что частота тромбоза была выше в первые 30 дней лечения НПВП (ОШ=4,77; 95% ДИ 3,92–5,81) в сравнении с более длительным, но менее 1 года (ОШ=1,83; 95% ДИ 1,47–2,28) или долговременным – свыше 1 года (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,48–3,09) их применением. В работе M. Schmidt и соавт. [34], проведенной на севере Дании, показано, что риск ВТЭО на фоне приема неселективных НПВП возрастает в 2,51 раза в сравнении с контрольной группой, а на фоне приема селективных ингибиторов ЦОГ2 – в 2,19 раза.

Не было выявлено статистически значимых различий между группами по длительности заболевания,

а развитие ВТЭО ассоциировалось с высокой активностью РА.

Результаты настоящего исследования указывают на необходимость оценки вероятности тромбоза у больных РА с учетом стандартных ФР, а также влияния самого заболевания и проводимой терапии. Оценка риска ВТЭО необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения, позволяющего предотвращать развитие тромботических осложнений при РА.

#### Прозрачность исследования

Оригинальное исследование выполнено в рамках научной темы №362 «Тромбозы при ревматических заболеваниях», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 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 в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.* 2001;86:452-63. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162545
- Савельев ВС, Чазов ЕИ, Гусев ИЕ и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология.* 2010;4(2):1-37 [Savel'ev VS, Chazov EI, Gusev IE, et al. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events. *Flebologiya.* 2010;4(2):1-37 (In Russ.)].
- Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(3):171-83. Epub 2012 Jul 25.
- Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis – current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol.* 2010 Jun;149(6):824-33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08206.x. Epub 2010 Apr 29.
- Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie.* 2010;30(5-6):8-9.
- Dahlback B. Coagulation and inflammation—close allies in health and disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34:1-3. doi: 10.1007/s00281-011-0298-0. Epub 2011 Nov 5.
- Hoppe B, Dörner T. Coagulation and the fibrin network in rheumatic disease: a role beyond haemostasis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Dec;8(12):738-46. doi: 10.1038/nrrheum.2012.184. Epub 2012 Nov 13.
- Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990;322:1277-89. doi: 10.1056/NEJM199005033221805
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
- Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost.* 2009 Jan;101(1):134-8. doi: 10.1160/TH08-08-0551
- Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases record-linkage study. *BMC Med.* 2011;9:1-8. doi: 10.1186/1741-7015-9-1
- Zoller B, Li X, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet.* 2012;379:244-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61306-8. Epub 2011 Nov 25.
- Johannesdottir SA, Schmidt M, Horvath-Puho E, et al. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism a population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:815-21. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04666.x
- Liang KP, Liang KV, Matteson EL, et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extra-articular disease manifestations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):642-8. doi: 10.1002/art.21628
- Алекберова ЗС, Герасимова ЕВ, Голоева РГ, Насонов ЕЛ. Тромбозы и ревматические заболевания: частота встречаемости и механизмы развития (обзор и собственные данные). *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(1):65-71 [Alekbberova ZS, Gerasimova EV, Goloeva RG, Nasonov EL. Thrombosis and rheumatic disease: frequency of occurrence and development mechanisms (review and own data). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(1):65-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-507
- Wei-Sheng Chung, Chiao-Ling Peng, Cheng-Li Lin, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1774-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380. Epub 2013 Aug 7.
- Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Oct;65(10):1600-7. doi: 10.1002/acr.22039
- Ungrprasert P, Srivali N, Spanuchart I, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2014 Mar;33(3):297-304. doi: 10.1007/s10067-014-2492-7. Epub 2014 Jan 15.

19. Яблоков ЕГ, Кириенко АИ, Богачев ВЮ. Хроническая венозная недостаточность. Москва; 1999. 126 с. [Yablokov EG, Kirienko AI, Bogachev VYu. *Khronicheskaya venoznaya nedostatochnost'* [Chronic venous insufficiency]. Moscow; 1999. 126 p.]
20. Hull RD, Raskob GE. Venous thromboembolic disease. *Curr Opin Cardiol.* 1991;6:750-6. doi: 10.1097/00001573-199110000-00014
21. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med.* 2002;162:1451-6. doi: 10.1001/archinte.162.13.1451
22. Perka C. Preoperative versus postoperative initiation of thromboprophylaxis following major orthopedic surgery: safety and efficacy of postoperative administration supported by recent trials of new oral anticoagulants. *Thromb J.* 2011 Nov 16;9:17. doi: 10.1186/1477-9560-9-17
23. Pottier P, Fouassier M, Hardouin JB, et al. D-dimers, thrombin-antithrombin complexes, and risk factors for thromboembolism in hospitalized patient. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Dec;15(6):666-75. doi: 10.1177/1076029608321436. Epub 2008 Sep 15.
24. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008 Oct;121(10 Suppl 1):S9-14. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.011
25. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol.* 2011 Aug;38(8):1601-6. doi: 10.3899/jrheum.100979. Epub 2011 May 15.
26. Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2003 May;22(2):84-8. doi: 10.1007/s10067-002-0677-y
27. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis.* 2000 Mar;59(3):227-9. doi: 10.1136/ard.59.3.227
28. Brotman DJ, Girod JP, Posch A, et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res.* 2006;118(2):247-52. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.006
29. Сатыбалдыев АМ. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога (обзор литературы). Современная ревматология. 2013;7(4):78-84 [Satybaldyev AM. Cushing's glucocorticoid syndrome in the practice of a rheumatologist (A review of literature). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):78-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2443
30. Higgins PD, Skup M, Mulani PM, et al. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;13(2):316-21. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.017. Epub 2014 Jul 17.
31. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002 May 27;162(10):1182-9. doi: 10.1001/archinte.162.10.1182
32. Lacut K, van der Maaten J, Le Gal G, et al. Antiplatelet drugs and risk of venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Haematologica.* 2008 Jul;93(7):1117-8. doi: 10.3324/haematol.12331
33. Biere-Rafi S, Di Nisio M, Gerdes V, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Jun;20(6):635-42. doi: 10.1002/pds.2130
34. Schmidt M, Christiansen CF, Horvath-Puho E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2011 Jul;9(7):1326-33. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04354.x