

Ревматоидный артрит и венозные тромбоэмболические осложнения

Сатыбалдыева М.А.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Мария Азаматовна Сатыбалдыева;
satybalдыеva_ma@rambler.ru

Contact: Maria Satybalдыеva;
satybalдыеva_ma@rambler.ru

Поступила 01.12.15



М.А. Сатыбалдыева – младший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений.
Научный руководитель – профессор Т.М. Решетняк

В обзоре литературы приводятся данные последних исследований, в которых было продемонстрировано, что ревматоидный артрит увеличивает частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений. Рассматриваются патогенез тромбоза при воспалительных хронических заболеваниях, связь воспалительного процесса и тромбообразования. Обсуждается вопрос влияния лекарственных препаратов, применяемых у больных ревматоидным артритом, на риск тромбообразования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тромбоз; венозный тромбоз; венозные тромбоэмболические осложнения.
Для ссылки: Сатыбалдыева М.А. Ревматоидный артрит и венозные тромбоэмболические осложнения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):456-462.

RHEUMATOID ARTHRITIS AND VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS Satybalдыеva M.A.

The literature review gives the data of recent investigations that have demonstrated that rheumatoid arthritis increases the incidence of venous thromboembolic events. It considers the pathogenesis of thrombosis in chronic inflammatory diseases and the relationship of an inflammatory process to thrombogenesis. Whether the drugs used in patients with rheumatoid arthritis have effects on the risk of thrombogenesis is discussed.

Key words: rheumatoid arthritis; thrombosis; venous thrombosis; venous thromboembolic events.

For reference: Satybalдыеva M.A. Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):456-462 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-456-462>

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), подкожных вен (тромбофлебит) и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей клинической проблемой, затрагивающей профессиональную деятельность врачей всех без исключения специальностей. Значение ВТЭО обусловлено их чрезвычайно высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента [1]. Тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей, прежде всего глубоких вен, является острым состоянием, развивающимся в результате комплексного действия ряда факторов. 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. Но даже благополучный исход острого периода не означает исчезновения проблемы [1, 2]. В отдаленном периоде при отсутствии адекватного лечения после ТГВ формируется посттромботическая болезнь (ПТБ), сопровождающаяся глубокой дезорганизацией работы венозной системы нижних конечностей с высокой вероятностью развития трофических язв. Еще одним возможным осложнением ТЭЛА является хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ), развивающаяся в исходе распространенной обструкции легочного артериального русла. Тяжелая ХПЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% больных, перенесших массивную ТЭЛА [2].

Факторы риска венозных тромбозов

Причинами ВТЭО, согласно классической триаде Вирхова (см. рисунок), являются стаз крови, изменения эндотелия сосудов и нарушение тока крови, связанное с изменениями составляющих ее компонентов.

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 нахождение в положении сидя, беременность, послеродовой период и др. (см. ниже).

Приобретенные факторы риска венозных тромбозмобильных осложнений [2]

- Возраст >40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации: >40, >60 и >75 лет).
- Ожирение.
- Венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе.
- Варикозное расширение вен нижних конечностей.
- Оперативное вмешательство, в том числе эндопротезирование суставов.
- Травма.
- Онкологические заболевания; миелопролиферативные заболевания; гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкологических пациентов.
- Сдавление вен (опухолью, гематомой и пр.).
- Постельный режим (>3 сут), длительное нахождение в положении сидя (например, авиаперелет продолжительностью >3 ч).
- Сепсис.
- Острая инфекция (пневмония и др.).
- Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III—IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — NYHA).
- Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией легких).
- Заболевания центральной или периферической нервной системы с пlegией или глубоким парезом одной или обеих нижних конечностей.
- Воспалительные заболевания толстой кишки.
- Нефротический синдром.

- Применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия.
- Катетер в центральной вене.
- Беременность и ближайший (до 6 нед) послеродовой период.

К наследственным ФР тромбоза относят генетические тромбофилии, наиболее значимыми из которых являются [3, 5–7]:

- G1691A-мутация гена фактора V (Лейден);
- G20210A-мутация гена протромбина (II фактор свертывания крови);
- мутация C677T гена метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР);
- гипергомоцистеинемия;
- дефицит естественных антикоагулянтов (АТ III; протеина C, S);
- повышение активности или количества VIII фактора.

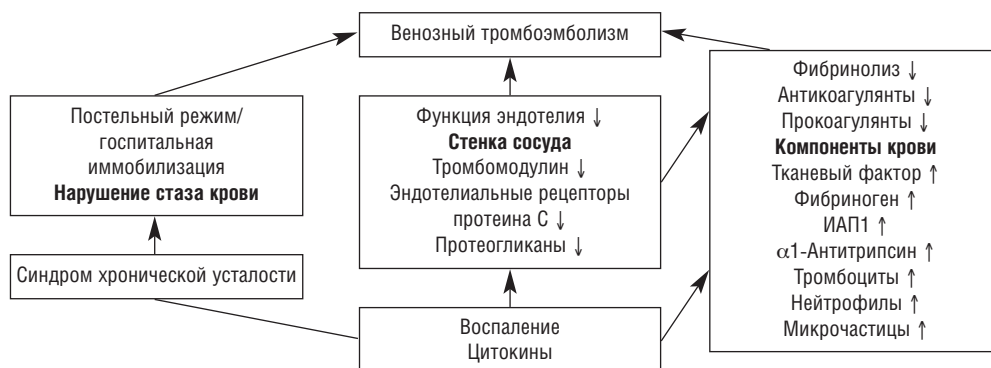
Из приобретенных тромбофилий наиболее частой является антифосфолипидный синдром (АФС), клинические проявления которого тесно связаны с наличием в крови определенных аутоантител — антифосфолипидных антител, к которым, по современным критериям, относятся антитела к кардиолипину — иммуноглобулины G (IgG) и M (IgM), антитела к β 2-гликопротеину IgG и IgM, волчаночный антикоагулянт (ВА) [8].

Хронические воспалительные заболевания, как правило, не рассматриваются в качестве традиционных ФР тромбоза, однако было показано, что они увеличивают частоту развития ВТЭО [9, 10]. 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, т. е. полностью формируется триада Вирхова [11, 12].

Наиболее распространенным из этих заболеваний является ревматоидный артрит (РА), характеризующийся системным воспалительным поражением суставов и внутренних органов [12, 13].

Связь воспаления и тромбоза

Воспаление и гемостаз, включающий тромбоцитарно-сосудистый этап и этап собственно свертывания крови, — две основные защитные системы организма, которые служат для «узнавания» и «уничтожения» патогенов, а так-



Триада Вирхова и ее связь с воспалением [3]. ИАП1 — ингибитор активатора плазминогена 1

же для коррекции повреждений тканей, вызванных инфекцией, травмой или другими причинами. Воспаление стимулирует активацию системы гемостаза, которая, в свою очередь, также может активировать воспалительный ответ [14, 15].

Между воспалением и свертыванием крови существует множество перекрестных связей, как в поддержании адекватного иммунного ответа против потенциально опасных, повреждающих стимулов, так и в защитной реакции гемостаза при кровотечении. Эти две филогенетически старые системы имеют механизмы взаимной активации, усиления и регуляции [15–17].

Одной из особенностей гиперкоагуляции, индуцированной воспалением, является индукция цитокинами экспрессии тканевого фактора (ТФ), дисфункции эндотелия, подавление функции системы протеина С и угнетение фибринолиза (из-за повышения уровня ингибитора активатора плазминогена 1; см. рисунок) [3, 15, 17]. Наиболее важным индуктором коагуляционного ответа является ТФ, который находится во внесосудистых клетках. Медиаторы воспаления — С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6), а также активация комплемента — могут быть триггерами для синтеза ТФ во внутрисосудистых клетках — моноцитах и эндотелиальных клетках [18]. В исследовании M.D. Santos и соавт. [19] было показано, что у пациентов с РА выявляется повышенный уровень ТФ в плазме, особенно при высокой активности болезни. Кроме того, при РА отмечено повышение уровня в плазме таких факторов свертывания крови, как фибриноген, фактор фон Виллебранда, VIII фактор, активированный XIIa фактор, фрагменты протромбина и комплексы тромбин–анти тромбин [20–24]. Во время воспаления эндотелиальные клетки теряют свои анти тромботические свойства в связи с более интенсивной экспрессией адгезивных молекул и ТФ, при этом экспрессия оксида азота и тромбомодулина, напротив, снижается [19]. M. Peters и соавт. [22] продемонстрировали, что уровни активируемых тромбином ингибиторов фибринолиза при увеличении воспалительной активности (СРБ >10 мг/л) были выше, чем при менее выраженных воспалительных изменениях (СРБ <10 мг/л). ФНО α может влиять на экспрессию всех основных компонентов фибринолитической системы [25]. Все вышеперечисленные исследования предполагают, что воспаление сдвигает баланс системы гемостаза в сторону протромботического состояния. Несколько антикоагулянтных механизмов, таких как взаимодействие гепарина с анти тромбином, ингибирование пути ТФ, антикоагулянтная система протеина С, предотвращают образование тромбов. Ингибитор пути ТФ и протеин С оказывают протективное влияние на эндотелиальную дисфункцию. При воспалительном процессе вышеперечисленные механизмы подавляются [26]. Важными компонентами, которые способствуют гиперкоагуляции, индуцированной воспалением, являются тромбоциты, микро частицы, нейтрофилы, тромбин и протеазы активированных рецепторов, фибриноген, α 1-антитрипсин, протеоглики гепарина и контактная система (фактор XII и калликреин-кининовая система) [3, 15, 17, 27, 28].

Венозные тромбозомболические осложнения при ревматоидном артрите и их диагностика

ВТЭО при РА изучена гораздо хуже, чем при системной красной волчанке (СКВ) и неспецифическом язвен-

ном колите. Тем не менее 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 имевших 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 [29]. В исследованиях, проведенных в Англии [30], Швеции [31] и Дании [32], у госпитализированных больных наличие РА являлось ФР ВТЭО.

По данным K. Liang и соавт. [33, 34], 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) 3,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–10,3; для артериальных тромбозов — ОШ=2,3; 95% ДИ 1,2–4,3].

Примечательны результаты наблюдений [35] 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. 77% заболевших были женщины. Средний возраст пациентов во время постановки диагноза составил 52 года, только 22% из них были старше 65 лет. При РА вероятность развития ТГВ была повышена в 3 раза, а риск ТЭЛА — в 2 раза в сравнении с группой без РА. В группе больных РА самый высокий риск развития ВТЭО был у пациентов младше 50 лет. У них наличие РА повышало риск ТГВ в 6 раз, а ТЭЛА — в 3 раза по сравнению с больными РА в возрасте старше 50 лет. Эта зависимость сохранялась и при исключении из исследования больных с другими ФР ВТЭО, такими как повышенное артериальное давление, диабет, высокий уровень холестерина, сердечная недостаточность и др.

Еще одно крупное исследование [36] было проведено в США с использованием базы данных медицинского страхования 2001–2008 гг., включавшей 28 млн человек. РА был диагностирован у 92 тыс. из них, в исследование включено 22 тыс. пациентов с РА и 88 тыс. без РА. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст исследуемых составил 52 года, 75% включенных пациентов — женщины. Необходимо отметить, что большинство (94%) исследуемых находились на амбулаторном наблюдении. Риск ВТЭО в группе с РА был выше в 2 раза в сравнении с группой без РА. У 57% больных РА и у 60% пациентов без РА, имевших тромбоз, выявлен как минимум один большой ФР тромбообразования — предшествующая госпитализация, оперативное вмешательство, онкологическое заболевание и др. При поправке на ФР тромбоза результаты исследования оставались прежними [36].

P. Ungprasert и соавт. [37] в системном обзоре анализировали 8 исследований, включавших 606 427 пациентов. Характеристики исследований приведены в табл. 1 и 2.

Анализ этих исследований показал статистически достоверную связь между РА и ВТЭО; риск развития ВТЭО у больных РА был в 1,94 раза выше по сравнению с контролем без РА. Показатели риска ТГВ, ТЭЛА и ВТЭО у больных РА были достоверно выше в каждой исследуе-

Таблица 1 Основные характеристики исследований (по P. Ungprasert и соавт., 2013 [37])

Характеристика	Исследование (авторы)		
	Kang J.H. и соавт.	Johannesdottir S.A. и соавт.	Osak G. и соавт.
Страна	Тайвань	Дания	Нидерланды
Год	2012	2012	2012
Случаи	Госпитализированные и не госпитализированные пациенты с диагностированным ТГВ	Госпитализированные и не госпитализированные пациенты с диагностированным ТГВ и/или ТЭЛА	Амбулаторные пациенты с диагностированным ТГВ и/или ТЭЛА
Возраст, годы	>18	18–99	18–70
Период включения	2001–2009 гг.	1999–2009 гг.	1999–2004 гг.
Доля женщин, %	58,7	52,9	54,0
Число пациентов в основной группе (с РА)	5193	14 721	4311
Число пациентов в контрольной группе (без РА)	20 772	147 210	5768

Таблица 2 Основные характеристики исследований (по P. Ungprasert и соавт., 2013 [37]; продолжение)

Характеристика	Исследование (авторы)				
	Bucani A.K. и соавт.	Holmqvist M.E. и соавт.	Choi H.K. и соавт.	Chung W.S. и соавт.	Kim S.C. и соавт.
Страна	США	Швеция	Великобритания	Тайвань	США
Дизайн исследования	Ретроспективное	Проспективное	Ретроспективное	Проспективное	Проспективное
Год	2012	2012	2013	2013	2013
Случаи	РА диагностирован в период с 1980 по 2007 г.	Амбулаторные пациенты. РА диагностирован в период с 1997 по 2009 г.	Амбулаторные пациенты. РА диагностирован в период с 1986 по 2010 г.	Госпитализированные и не госпитализированные пациенты. РА диагностирован в период с 1998 по 2008 г.	Госпитализированные и не госпитализированные пациенты. РА диагностирован в период с 2001 по 2008 г.
Средний возраст, годы	55,6	57,0	58,3	52,0	52,2
Доля женщин, %	69,0	69,0	69,4	77,0	75,0
Число пациентов в основной группе (с РА)	464	7904	9589	29 238	22 143
Число пациентов в контрольной группе (без РА)	464	37 350	95 776	116 952	88 572
Длительность наблюдения, годы	9,6	5,8	5,5	6,6	2,0

мой группе и варьировали от 1,40 до 3,60. Авторы подчеркнули, что разница полученных результатов наиболее вероятно связана с гетерогенностью групп пациентов в различных исследованиях: например, в одни исследования были включены как амбулаторные больные, так и пациенты, находящиеся на стационарном лечении, в другие – только амбулаторные пациенты. Суммарные показатели риска для ТГВ, ТЭЛА и ВТЭО составляли 2,08 (95% ДИ 1,75–2,47), 2,17 (95% ДИ 2,05–2,31) и 1,96 (95% ДИ 1,81–2,11) соответственно.

Важным фактором развития тромбозов при РА являются ортопедические операции. Частота возникновения тромбозов была особенно высокой при отсутствии профилактических мероприятий. Так, по данным P. Abernethy и соавт. [34, 38], ТГВ развивался у 70%, а ТЭЛА – у 2% больных РА в послеоперационном периоде. Разработка и дальнейшее совершенствование профилактических мероприятий при проведении хирургических вмешательств, включая терапию низкомолекулярными гепаринами, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), способствовали снижению частоты развития тромбозов у больных РА до 1% [34, 39].

Зачастую диагностика ВТЭО затруднительна, а при РА требуется проведение дифференциальной диагностики с кистой Бейкера и другими осложнениями заболевания.

Кроме того, нарушение тока крови из-за компрессии бедренной вены (при подвздошно-поясничном бурсите) или подколенной вены (при образовании кисты Бейкера) [40, 41] сами по себе являются ФР тромбообразования. Диагностика тромбоза глубоких и поверхностных вен осуществляется на основании физикального осмотра, лабораторного и инструментального исследований. Ценность физикального исследования невелика в связи с тем, что истинная распространенность тромбоза подкожных вен часто на 15–20 см превышает зону клинически определяемых признаков тромбоза. У значительной части пациентов переход тромботического процесса на глубокие венозные магистрали протекает бессимптомно [2]. Лабораторным маркером тромбообразования является D-димер. Однако известно, что его уровень может повышаться при различных клинических случаях, таких как беременность, онкологические и инфекционные заболевания, оперативное вмешательство, ожоги, заболевания печени и почек, фибрилляция предсердий, расслоение аорты и др. Ложноположительный результат теста на D-димер встречается также при наличии ревматоидного фактора. В связи с вышеперечисленным тест имеет низкую положительную и высокую отрицательную прогностическую значимость для диагностики ВТЭО [42]. Основным методом диагностики служит компрессионное ультразвуковое дуплексное ангиоскани-

рование. Рентгеноконтрастная флебография целесообразна при распространении тромбоза выше проекции паховой связки, когда точному определению локализации верхушки тромба с помощью ультразвукового ангиосканирования может препятствовать метеоризм [2].

Терапия ревматоидного артрита и венозные тромбоэмболические осложнения

Препараты, которые применяются для лечения РА, также могут оказывать влияние на процессы тромбообразования.

Глюкокортикоиды (ГК) вызывают нарушения фибринолитической системы и коагуляции: повышение синтеза/секреции ИАП1, уровня комплекса тромбин—анти-тромбин и плазменных факторов VII, VIII и фибриногена [43, 44]. С другой стороны, ГК подавляют воспалительный процесс, а следовательно, напротив, препятствуют развитию ВТЭО, что затрудняет оценку их роли в тромбообразовании.

Появились данные о том, что прием НПВП ассоциируется не только с артериальными, но и с венозными тромбозами [45–47]. В исследование S. Biele-Rafi и соавт. [45] (Германия) было включено 4433 пациента с впервые диагностированной ТЭЛА и 16 802 пациента контрольной группы. Прием НПВП по итогам исследования достоверно ассоциировался с ВТЭО (ОШ=2,39; 95% ДИ 2,06–2,77). Авторы отмечают, что частота тромбоза была выше в первые 30 дней приема НПВП (ОШ=4,77; 95% ДИ 3,92–5,81) в сравнении с длительным — менее года (ОШ=1,83; 95% ДИ 1,47–2,28) или долговременным — более года (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,48–3,09) — приемом препаратов. В работе M. Schmidt и соавт. [46], 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 ЦОГ2-селективных НПВП — в 2,19 раза. По данным A.W. Tsai и соавт. [47], прием НПВП повышает риск ВТЭО в 1,44 раза, однако эти результаты были аннулированы после поправки на такие ФР, как индекс массы тела и сахарный диабет. K. Lacut и соавт. [48] не выявили взаимосвязи между приемом НПВП и ВТЭО.

Одним из основных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в терапии РА является метотрексат. Он ингибирует гомоцистеин-метиониновый путь, поэтому его применение может быть ассоциировано с гипергомоцистеинемией [49], а следовательно, с развитием ВТЭО. Гипергомоцистеинемия нередко обусловлена дефицитом МТГФР и носит наследственный характер [50], а при приеме метотрексата может усугубляться. Гипергомоцистеинемия — дополнительный ФР тромбозов при СКВ и АФС [51], однако влияние метотрексата на развитие ВТЭО при РА не изучено.

В последнее время большое распространение в терапии РА получили генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Данные о развитии ВТЭО при назначении ГИБП противоречивы. Имеются сообщения о повышении риска тромбоза на фоне лечения адалимумабом при наличии антител к нему. В исследование L.A. Korschwagen и соавт. [52] было включено 272 пациента, которые получали адалимумаб. У 76 (28%) из них были выявлены антитела к препарату. ВТЭО диагностированы у 8 из 272 пациентов, при этом у четырех из них в крови присутствовали антитела. Заболеваемость ВТЭО составила 26,9 на 1000 пациенто-

лет в группе больных с антителами к адалимумабу и 8,4 на 1000 пациенто-лет в группе без антител.

В исследовании N. Petitpain и соавт. [53] было выдвинуто предположение о том, что ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) могут повышать риск венозных тромбозов. При анализе регистра неблагоприятных реакций авторы обратили внимание на ряд случаев спонтанного венозного и артериального тромбоза при назначении ингибиторов ФНО α пациентам с РА и болезнью Крона. Всего было выявлено 85 пациентов с тромботическими осложнениями, из них 42 — с артериальными и 43 — с венозными тромбозами. В среднем тромботические осложнения развивались через 10,6 мес от начала терапии, данный срок был значительно меньше при использовании этанерцепта — 6,1 мес ($p=0,001$), особенно при ВТЭО — 2,4 мес. Было отмечено, что 39 из 43 пациентов с венозными тромбозами либо не имели дополнительных ФР тромбоза, либо имели только один ФР, при этом у 16 из 42 пациентов с артериальными тромбозами имелось два и более дополнительных ФР.

R. Davies и соавт. [54] провели когортное исследование, включившее 15 554 пациента с достоверным диагнозом РА, 11 881 из них получал ГИБП (3475 — инфликсимаб, 4267 — адалимумаб, 4139 — этанерцепт) и 3673 — БПВП. Необходимо отметить, что в группе ГИБП течение заболевания было более тяжелым и длительным, отмечалась более высокая активность болезни, большее число пациентов принимали ГК, при этом пациенты в данной группе были несколько моложе. Всего было верифицировано 196 случаев ВТЭО (151 — на ГИБП, 45 — на БПВП). Частота случаев тромбоза составила 3,7 и 3,9 на 1000 пациенто-лет соответственно. При сопоставлении групп пациентов, находящихся на терапии инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом, частота тромбоза составила соответственно 4,7; 3,3 и 3,3 на 1000 пациенто-лет. Таким образом, в результате анализа авторами не было выявлено увеличения частоты венозных тромбозов при использовании ГИБП в сравнении с БПВП.

F. Ingegnoli и соавт. [55] показали, что на 14-й неделе приема инфликсимаба снижались уровни С-реактивного белка, ИЛ6, компонентов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена и тканевого активатора плазминогена), следовательно, инфликсимаб способствует не только подавлению воспалительного процесса, но и снижению ингибиции фибринолиза и, соответственно, снижению риска развития тромбоза.

Вопрос о роли антител к фосфолипидам (аФЛ) при РА остается открытым. Имеется несколько сообщений о продукции аФЛ, включая антитела к кардиолипину, антитела к В2-гликопротеину 1 и ВА на фоне терапии ингибиторами ФНО α . Данные по этому поводу противоречивы. В одних исследованиях [56] не выявлялось взаимосвязи между продукцией аФЛ и клиническими проявлениями АФС. Другие авторы [57–59] описывают случаи развития достоверного АФС при использовании ингибиторов ФНО α .

Заключение

РА обуславливает повышенный риск ВТЭО. Имеются доказательства наличия тесной связи между воспалением и нарушением свертывания крови. У пациентов, страдающих РА, необходимо проводить оценку риска ВТЭО, учитывая как стандартные ФР венозных тромбозов, так и ФР,

обусловленные самим заболеванием и его терапией. Оценка риска ВТЭО необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения и предотвращения развития тромботических осложнений при РА.

Прозрачность исследования

Обзор литературы написан в рамках выполнения научной темы №362 «Тромбозы при ревматических заболеваниях».

я», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал 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 тромбозмболических 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.
- Пизова НВ. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 248 с. [Pizova NV. *Trombofilii: geneticheskie polimorfizmy i sosudistye katastrofy* [Thrombophilia: genetic polymorphisms, and cardiovascular accident]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 248 p.].
- Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169:610-5. doi: 10.1001/archinternmed.2008.589
- Решетняк ТМ, Щербакова МЮ, Жданова ЛВ и др. Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела и генетические тромбофилии у детей с соматической патологией. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):48-57 [Reshetnyak TM, Sherbakova MY, Zdanova LV, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilias in children TOC with somatic pathology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):48-57 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-536
- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56-71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
- 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].
- Loof TG, Schmidt O, Herwald H, et al. Coagulation systems of invertebrates and vertebrates and their roles in innate immunity: the same side of two coins? *J Innate Immun*. 2011;3(1):34-40. doi: 10.1159/000321641. Epub 2010 Nov 3.
- Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:503-14. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142300
- Струкова СМ. Основы физиологии гемостаза. Учебное пособие. 2-е изд. Москва: Издательство МГУ; 2013. С. 148-84 [Strukova SM. *Osnovy fiziologii gemostaza. Uchebnoe posobie* [Fundamentals of physiology of hemostasis. Tutorial]. 2nd ed. Moscow: Publishing house of the Moscow State University; 2013. P. 148-84].
- Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131:417-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
- Cirillo P, Golini P, Calabro P, et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res*. 2005;68:47-55. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.05.010
- Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Canha H, et al. Early vascular alterations in SLE and RA patients — a step towards understanding the associated cardiovascular risk. *PLoS One*. 2012;7:e44668. doi: 10.1371/journal.pone.0044668. Epub 2012 Sep 4.
- McEntegart A, Capell HA, Czeran D, et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:640-4. doi: 10.1093/rheumatology/40.6.640
- McLaren M, Alkaabi J, Connacher M, et al. Activated factor XII in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2002 Sep;22(5):182-4. doi: 10.1007/s00296-002-0219-6. Epub 2002 Aug 9.
- Peters MJ, Nurmohamed MT, van Eijk IC, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and its relation with inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1232-3. doi: 10.1136/ard.2008.097485
- Rooney T, Scherzer R, Shigenaga JK, et al. Levels of plasma fibrinogen are elevated in well-controlled rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1458-65. doi: 10.1093/rheumatology/ker011. Epub 2011 Mar 26.
- Wällberg-Jonsson S, Dahlen GH, Nilsson TK, et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1993;12:318-24. doi: 10.1007/BF02231572
- Van der Poll T, Levi M, Buller HR, et al. Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med*. 1991;174:729-32. doi: 10.1084/jem.174.3.729
- Esmon CT. Coagulation inhibitors in inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2005;33:401-5. doi: 10.1042/BST0330401
- Ardon SP, Shanahan JC, Pisetsky DS. The role of microparticles in inflammation and thrombosis. *Scand J Immunol*. 2007;66:159-65. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.01984.x
- Esmon CT. Protein C anticoagulant system — anti-inflammatory effects. *Semin Immunopathol*. 2012;34:127-32. doi: 10.1007/s00281-011-0284-6. Epub 2011 Aug 6.

29. 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
30. 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
31. 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.
32. 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
33. Liang KP, Liang KV, Matteson EL, et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):642-8. doi: 10.1002/art.21628
34. 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 [Alekberova 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
35. 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.
36. 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
37. Ungprasert P, Srivati 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.
38. Abernethy PJ. Surgery of the rheumatoid knee. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(2):830-6. doi: 10.1136/ard.49.Suppl_2.830
39. Van Heereveld HA, Laan RF, van den Hoogen FH, et al. Prevention of symptomatic thrombosis with short term (low molecular weight) heparin in patients with rheumatoid arthritis after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(10):974-6. doi: 10.1136/ard.60.10.974
40. McLaughlin GE. Sudden death in rheumatoid arthritis: pulmonary embolism – a fatal complication of iliopsoas bursitis. *J Clin Rheumatol.* 2002 Aug;8(4):208-11. doi: 10.1097/00124743-200208000-00007
41. Govedarski V, Denchev B, Nedevska M, et al. Vascular complications of Baker's cyst. *Khirurgiia (Sofia).* 2007;(4):65-7.
42. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-9. doi: 10.1016/j.jvs.2006.11.010
43. 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
44. Сатыбалдыев АМ. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога (обзор литературы). Современная ревматология. 2013;7(4):78-84 [Satybalдыеv 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
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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
49. Landewe RB, van den Borne B, Breedveld FC, et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet.* 2000;355:1616-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02222-4
50. Кириенко АИ, Панченко ЕП, Андрияшкин ВВ. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. Москва: Планида; 2012. С. 18-9 [Kirienko AI, Panchenko EP, Andriyashkin VV. *Venoznyi tromboz v praktike terapevta i khirurga* [Venous thrombosis in the practice of physician and surgeon]. Moscow: Planida; 2012. P. 18-9].
51. Широкова ИЕ, Решетняк ТМ. Гипергомоцистеинемия – дополнительный фактор риска тромбозов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Научно-практическая ревматология. 2003;41(4):39-43 [Shirokova IE, Reshelnyak TM. Hyperhomocysteinemia – an additional risk factor of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2003;41(4):39-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1331
52. Korswagen LA, Bartelds GM, Kriekkaert CL, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011 Apr;63(4):877-83. doi: 10.1002/art.30209
53. Petitpain N, Gambier N, Wahl D, et al. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006. *Biomed Mater Eng.* 2009;19(4-5):355-64. doi: 10.3233/BME-2009-0600
54. Davies R, Galloway JB, Watson KD, et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct;70(10):1831-4. doi: 10.1136/ard.2011.153536. Epub 2011 Jul 22.
55. Ingegnoli F, Fantini F, Griffini S, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy normalizes fibrinolysis impairment in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Mar-Apr;28(2):254-7. Epub 2010 May 13.
56. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, et al. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(6):R535-43. doi: 10.1186/ar1440. Epub 2004 Sep 23.
57. Virupannavar S, Brandau A, Guggenheim C, et al. Possible association of etanercept, venous thrombosis, and induction of antiphospholipid syndrome. *Case Rep Rheumatol.* 2014;2014:801072. doi: 10.1155/2014/801072. Epub 2014 May 15.
58. Jonsdottir T, Forslid J, van Vollenhoven A, et al. Treatment with tumour necrosis factor α antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1075-8. doi: 10.1136/ard.2003.018093. Epub 2004 Apr 5.
59. Makol A, Grover M, Guggenheim C, et al. Etanercept and venous thromboembolism: a case series. *J Med Case Rep.* 2010 Jan 15;4:12. doi: 10.1186/1752-1947-4-12