

Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом

Сатыбалдыева М.А.¹, Решетняк Т.М.¹, Середавкина Н.В.¹, Глухова С.И.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
 Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
 134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Мария Азаматовна Сатыбалдыева;
 satybaldyevama@gmail.com

Contact: Maria Satybaldyeva;
 satybaldyevama@gmail.com

Поступила 25.06.18

Цель исследования — определить факторы риска (ФР) венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включено 374 пациента (311 женщин и 63 мужчины) с достоверным диагнозом РА, соответствующих критериям ACR/EULAR 2010 г. Средний возраст пациентов составил $53,7 \pm 13,6$ года, длительность заболевания — $12,1 \pm 10,7$ года. Все больные находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 по 2017 г. Выполнялось стандартное клиническое обследование 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 были зарегистрированы у 45 (12%) из 374 больных. Пациенты с ВТЭО ($n=45$) были включены в первую группу, без ВТЭО — во вторую ($n=329$). Многомерный анализ показал, что риск развития ВТЭО при РА может повышаться под влиянием следующих факторов: высокой воспалительной активности, варикозного расширения вен нижних конечностей, гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии. Их весовые коэффициенты составляют 1,1; 2,5; 1,0; 0,9 соответственно. Согласно полученной модели ($p<0,001$) риск ВТЭО при РА можно прогнозировать по следующей формуле:

$$Z = 1,1 \cdot \text{высокая активность РА (да = 1 / нет = 0)} + 2,5 \cdot \text{варикозное расширение вен нижних конечностей (да = 1 / нет = 0)} + 1,0 \cdot \text{гиперхолестеринемия (да = 1 / нет = 0)} + 0,9 \cdot \text{артериальная гипертензия (да = 1 / нет = 0)}.$$

Заключение. Увеличение риска ВТЭО у больных РА обуславливает необходимость своевременной его оценки с учетом известных ФР — как стандартных, так и обусловленных самим заболеванием. Такая оценка необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения и предотвращения развития тромботических осложнений при РА.

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

Для ссылки: Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середавкина НВ и др. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):692–696.

RISK FACTORS FOR VENOUS THROMBOSES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Satybaldyeva M.A.¹, Reshetnyak T.M.¹, Seredavkina N.V.¹, Glukhova S.I.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to determine risk factors (RFs) for venous thromboembolic events (VTE) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods: The investigation enrolled 374 patients (311 women and 63 men) with a reliable diagnosis of RA who met the 2010 ACR/EULAR classification criteria. The patients' mean age was 53.7 ± 13.6 years; the disease duration was 12.1 ± 10.7 years. All the patients were treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic during the period from 2014 to 2017. A standard clinical examination of the peripheral joints was performed. RA activity was measured using DAS28. A survey was made using a questionnaire including questions on traditional RFs for VTE and RFs that might be caused by RA and its therapy.

Results and discussion. VTE were recorded in 45 (12%) out of the 374 patients. Group 1 included 45 patients with VTE; Group 2 consisted of 329 patients without VTE. Multidimensional analysis showed an increased risk of developing VTE in RA under the influence of the following factors: high inflammatory activity; lower extremity varicose veins; hypercholesterolemia; and hypertension. Their weighted coefficients were 1.1, 2.5, 1.0, and 0.9, respectively. According to the obtained model ($p<0.001$), the risk of VTE in RA can be predicted by the following formula:

$$Z = 1.1 \cdot \text{high RA activity (Yes = 1/No = 0)} + 2.5 \cdot \text{lower extremity varicose veins (Yes = 1/No = 0)} + 1.0 \cdot \text{hypercholesterolemia (Yes = 1/No = 0)} + 0.9 \cdot \text{hypertension (Yes = 1/No = 0)}.$$

Conclusion: The increased risk for VTE in RA patients determines the need for its timely assessment, by taking into account the known risk factors as both standard ones and those caused by the disease itself and its therapy. This risk assessment is necessary for the timely adequate treatment and prevention of thrombotic events in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; venous thrombosis; venous thromboembolic events; risk factors.

For reference: Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboses in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):692–696 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-692-696

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1, 2]. РА является яркой

моделью воспаления. Известно, что при РА риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) увеличивается в 2–3 раза по сравнению с популяцией [3–8]. Данный факт можно объяснить связью между воспалением и свертывающей системой крови [9–15].

Провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин 6 (ИЛ6), индуцируют экспрессию тканевого фактора (ТФ) и дисфункцию эндотелия, подавляя функции системы протеина С и фибринолиз [9–11]. Уровень активируемых тромбином ингибиторов фибринолиза коррелирует с концентрацией С-реактивного белка [12]. Несколько антикоагулянтных механизмов, таких как взаимодействие гепарина с антитромбином, 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 [13]. Таким образом, воспаление сдвигает баланс системы гемостаза в сторону протромботического состояния.

Кроме того, препараты, применяемые для лечения РА, также могут оказывать влияние на процессы тромбообразования. Глюкокортикоиды (ГК), с одной стороны, усиливают протромботическое состояние, а с другой стороны, подавляя воспаление, препятствуют тромбообразованию. Нарушения фибринолитической системы и коагуляции при лечении ГК связаны с повышением синтеза/секреции ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП1), уровня комплекса тромбин–антитромбин и плазменных факторов VII, VIII и фибриногена [14, 15]. Роль ГК как фактора риска (ФР) тромбоза при РА остается предметом дискуссий.

Имеются противоречивые данные о влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на развитие венозных тромбозов. В нескольких исследованиях [16, 17] отмечалась достоверная связь использования НПВП и ВТЭО, при этом в первые 30 дней приема препарата у получавших неселективные НПВП риск тромбоза был выше, чем при назначении селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2). В других работах, напротив, достоверной связи между приемом НПВП и ВТЭО выявлено не было [18, 19].

Таким образом, актуальным является вопрос определения ФР ВТЭО у больных РА.

Цель исследования — определить ФР ВТЭО у больных РА.

Материал и методы

В исследование включено 374 пациента (311 женщин и 63 мужчины) с достоверным диагнозом РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Средний возраст пациентов составил $53,7 \pm 13,6$ года, длительность заболевания — $12,1 \pm 10,7$ года. Все больные находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 по 2017 г. Выполнялось стандартное клиническое обследование. Определялись число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28, общая оценка активности болезни пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Активность РА оценивалась по DAS28 [20]. При этом $\text{DAS28} > 5,1$ соответствовал высокой активности; $3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$ — умеренной активности; $\text{DAS28} < 2,6$ — низкой активности.

Пациентам проводилось анкетирование совместно с врачом-исследователем, включавшее вопросы по традиционным ФР ВТЭО и ФР, которые могут быть обусловле-

ны РА и его терапией. В качестве потенциальных ФР ВТЭО рассматривались возраст >40 лет, >60 лет; индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле: массу тела в килограммах разделить на квадрат роста в метрах; активность заболевания по DAS28; длительность заболевания; позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП); курение; травмы; оперативные вмешательства, включая эндопротезирование суставов; ожоги; постельный режим (ограничение физической активности в течение более чем 3 сут), в том числе связанный с высокой активностью основного заболевания; переломы; беременность и роды после начала заболевания; прием противозачаточных препаратов; сопутствующая патология — варикозное расширение вен нижних конечностей, сахарный диабет (СД), онкологические заболевания, сердечная недостаточность (СН), хронические заболевания легких; прием НПВП, ГК перорально, внутрисуставно (<5 и >5 введений), внутривенно. По медицинской документации была определена активность РА на момент ВТЭО. Кроме того, при анкетировании пациенты с ВТЭО отмечали, имелось ли обострение РА на момент тромбоза. Больным с подозрением на острый венозный тромбоз или с тромбозом в анамнезе проводилась ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей.

Расчет 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 по точности метода, ROC-анализу чувствительности и специфичности.

Результаты

ВТЭО были зарегистрированы у 45 (12%) из 374 больных. Пациенты с ВТЭО были включены в первую группу ($n=45$), без ВТЭО — во вторую группу ($n=329$; см. таблицу). Увеличение риска ВТЭО у пациентов с РА связано с рядом взаимосвязанных причин, включая накопление стандартных ФР ВТЭО, хроническое воспаление и негативное влияние терапии, используемой для лечения РА. Проведен анализ встречаемости традиционных и нетрадиционных ФР ВТЭО у пациентов с РА в зависимости от наличия тромботических осложнений (см. таблицу).

Группы, как следует из таблицы, были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания. Большинство больных в обеих группах были серопозитивными по РФ и АЦЦП. ВТЭО ассоциировались с высокой активностью РА. В первой группе число пациентов с высокой активностью составило 23 (51,1%) из 45, а во второй — 90 (27,3%) из 330 ($p=0,002$). ИМТ в обеих группах существенно не различался. В первой группе он составил в среднем $28,1 \pm 6,8$ кг/м², а во второй — $26,3 \pm 5,9$ кг/м². Число курящих пациентов, частота травм, оперативных вмешательств, переломов и ожогов достоверно не различались в обеих группах пациентов. Постельный режим (или иммобилизация) как ФР ВТЭО рассценивался при ограниченной подвижности с выходом в туалет 3 сут и более, и его частота была сопоставима в обеих группах. Беремен-

ность, роды (из числа женщин, имевших беременность) и прием противозачаточных препаратов учитывались только в период после постановки диагноза РА и не ассоциировались с риском развития ВТЭО. Онкологическая патология и хронические заболевания легких выявлены с одинаковой частотой в обеих группах. Варикозное расширение вен нижних конечностей ассоциировалось с ВТЭО и в первой группе было зарегистрировано у 19 (42,2%) пациентов, а во второй – у 17 (5,2%; $p<0,001$). АГ выявлялась у 31 пациента (68,9%) в первой и у 138 (41,9%) – во второй группе ($p<0,001$). Инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, СН не ассоциировались с развитием ВТЭО у пациентов с РА. При наличии ВТЭО гиперхолестеринемия выявлялась достоверно чаще, чем при их отсутствии [у 28 (62,2%) и у 134 (40,7%) пациентов соответственно; $p=0,007$]. НПВП получали 34 (75,6%) пациента первой и 271 (82,4%) – второй группы ($p=0,37$). Прием ГК также не ассоциировался с развитием ВТЭО при РА. ГК перорально и внутрисуставные инъекции получали 25 (55,6%) и 28 (62,2%) больных первой и 148 (45%) и 244 (74,2%) второй группы соответственно ($p=0,18$ и $p=0,09$).

Клинико-лабораторная характеристика больных РА

Показатель	Группа 1 – с ВТЭО (n=45)	Группа 2 – без ВТЭО (n=329)	P
Возраст, годы, $M\pm\sigma$	55,9 \pm 9,0	53,5 \pm 13,6	н/д
Пол: женщины/мужчины, n (%)	39 (86,7)/6 (13,3)	272 (82,7)/57 (17,3)	н/д
ИМТ, кг/м ² , $M\pm\sigma$	28,1 \pm 6,8	26,3 \pm 5,9	н/д
DAS28, $M\pm\sigma$	4,1 \pm 1,3	4,4 \pm 1,3	н/д
Высокая активность РА (DAS28 >5,1), n (%)	23 (51,1)	90 (27,3)	0,002
РФ+, n (%)	34 (75,6)	254 (77,2)	н/д
АЦЦП+, n (%)	33/45 (73,3)	183/243 (75,3)	н/д
Длительность РА, годы, $M\pm\sigma$	11,7 \pm 10,3	12,1 \pm 10,8	н/д
Курение, n (%)	8 (17,8)	71 (21,6)	н/д
Травмы, n (%)	8 (17,8)	63 (19,1)	н/д
Ожоги, n (%)	1 (2,2)	13 (3,9)	н/д
Операции, n (%)	16 (35,6)	163 (49,5)	н/д
Переломы, n (%)	13 (28,9)	86 (26,1)	н/д
Постельный режим, n (%)	15 (33)	78 (25,5)	н/д
Беременность, n (%)*	6/39 (15,4)	60/272 (22,1)	н/д
Роды, n (%)*	5/39 (12,8)	56/272 (20,9)	н/д
Прием противозачаточных препаратов, n (%)	6/39 (15,4)	30/272 (11,0)	н/д
Онкологические заболевания, n (%)	2 (4,4)	4 (1,2)	н/д
Хронические заболевания легких, n (%)	5 (11,1)	44 (13,4)	н/д
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	19 (42,2)	17 (5,2)	<0,001
АГ, n (%)	31 (68,9)	138 (41,9)	<0,001
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (4,4)	9 (2,7)	н/д
СД, n (%)	3 (6,7)	19 (5,8)	н/д
Инсульт, n (%)	3 (6,7)	5 (1,5)	н/д
СН, n (%)	8 (17,8)	31 (9,4)	н/д
Гиперхолестеринемия, n (%)	28 (62,2)	134 (40,7)	0,007
Прием НПВП, n (%)	34 (75,6)	271 (82,4)	н/д
Прием ГК <i>per os</i> , n (%)	25 (55,6)	148 (45)	н/д
Внутрисуставное введение ГК, n (%)	28 (62,2)	244 (74,2)	н/д

Примечание. н/д – не достоверно, АГ – артериальная гипертензия; * в числителе – число женщин с беременностями или родами в анамнезе; в знаменателе – общее число женщин.

Многомерный анализ показал, что риск развития ВТЭО у больных РА может повышаться под влиянием следующих факторов: высокой активности РА, варикозного расширения вен нижних конечностей, гиперхолестеринемии и АГ. Их весовые коэффициенты составляют 1,1; 2,5; 1,0; 0,9 соответственно. Согласно полученной модели ($p<0,001$) риск ВТЭО можно прогнозировать по следующей формуле:

$$Z = 1,1 \cdot \text{высокая активность РА (да} = 1 / \text{нет} = 0) + \\ + 2,5 \cdot \text{варикозное расширение вен} \\ \text{нижних конечностей (да} = 1 / \text{нет} = 0) + \\ + 1,0 \cdot \text{гиперхолестеринемия (да} = 1 / \text{нет} = 0) + \\ + 0,9 \cdot \text{артериальная гипертензия (да} = 1 / \text{нет} = 0).$$

На рисунке приведена ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности для прогноза тромбоза при РА.

Значение классификационной функции $Z=2,09$ разделяет группы пациентов с высоким и низким риском ВТЭО. Соответственно $Z>2,09$ определяет высокий риск тромбоза, при этом чувствительность составляет 67%, специфичность – 88%, положительная прогностическая точность – 86%.

Результаты исследования показали, что риск развития ВТЭО при РА в группе наших больных ассоциировался с высокой активностью РА, варикозным расширением вен нижних конечностей, гиперхолестеринемией, АГ. На основании многомерного анализа получена формула прогнозирования ВТЭО при РА, чувствительность которой составила 67%, специфичность – 88% и положительная прогностическая точность – 86%.

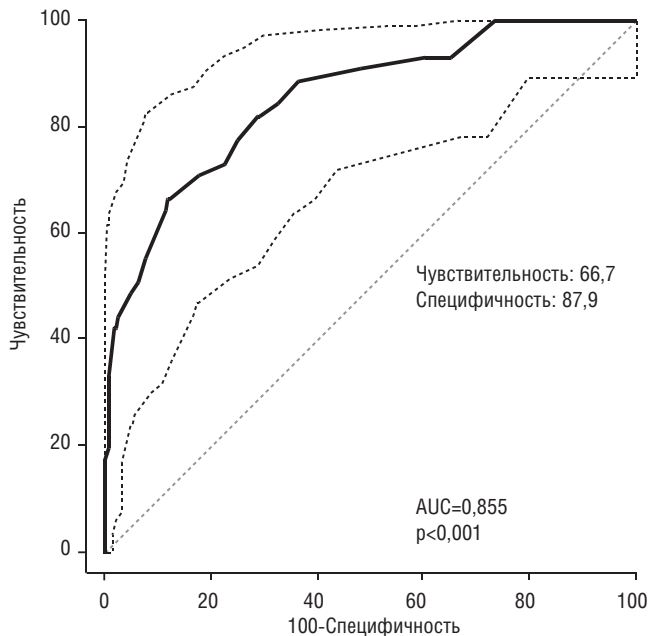
Обсуждение

Увеличение риска ВТЭО у пациентов с РА связано с накоплением стандартных ФР ВТЭО, хроническим воспалением и негативным влиянием терапии РА.

В настоящем исследовании изучалось влияние стандартных ФР на развитие тромбоза при РА, а также взаимосвязь длительности, активности РА, приема НПВП и ГК с развитием ВТЭО.

Основными предрасполагающими ФР венозного тромбоза у наших больных явились высокая активность РА, варикозное расширение вен нижних конечностей, гиперхолестеринемия и АГ. Их весовые коэффициенты составили 1,1; 2,5; 1,0; 0,9 соответственно.

Варикозное расширение вен нижних конечностей было наиболее значимым стандартным ФР тромбоза у пациентов с РА. Согласно обобщенным данным эпидемиологических исследований, в разных странах оно отмечается у 35–60% трудоспособного населения [21], являясь одним из



ROC-анализ: анализ чувствительности и специфичности функции прогноза ВТЭО

основных и наиболее распространенных ФР развития ВТЭО. В литературе мы не нашли сообщений об увеличении риска развития варикозного расширения вен нижних конечностей у пациентов с РА, однако имеются данные об увеличении частоты варикозной болезни нижних конечностей у пациентов с остеоартритом [22].

Вторым по значимости ФР ВТЭО была высокая активность РА. Известно, что воспаление и гиперкоагуляция взаимосвязаны. У пациентов с РА выявляется повышенный уровень ТФ в плазме, особенно при высокой активности болезни [23], а также повышение уровня в плазме таких факторов свертывания крови, как фибриноген, фактор фон Виллебранда, VIII фактор, активированный XIIa фактор, фрагменты протромбина и комплекс тромбин–анти тромбин [12, 24–27]. 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 [23]. ФНО α может влиять на экспрессию всех основных компонентов фибринолитической системы [28]. 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 про-

тективное влияние на эндотелиальную дисфункцию. При воспалительном процессе вышеперечисленные механизмы подавляются [13].

В нашем исследовании была выявлена корреляция между АГ, гиперхолестеринемией и ВТЭО у больных РА. Известно, что данные ФР более типичны для артериального тромбоза. Однако в последнее время широко изучается взаимосвязь между артериальным и венозным тромбозами. Связь между традиционными ФР артериального тромбоза и ВТЭО подтверждена недавним метаанализом, который включал 63 552 пациента [29]. В исследовании W. Ageno и F. Dentali [30] выявлена положительная корреляция между ВТЭО, гиперхолестеринемией и АГ. Вопрос о схожести формирования атеротромбоза и ВТЭО остается открытым. В ряде исследований [31–34] подтверждена корреляция между дислипидемией и ВТЭО, а в исследовании G. Lipri и соавт. [35], напротив, взаимосвязи между дислипидемией и ВТЭО выявлено не было.

Длительность РА и применение НПВП у наших больных не были достоверно связаны с развитием ВТЭО, что совпадает с результатами других исследований [18, 19]. При меньшем числе пациентов, по нашим предварительным результатам, отмечалась взаимосвязь перорального приема и внутрисуставного введения ГК [36] с развитием ВТЭО, однако при увеличении числа пациентов данная взаимосвязь оказалась статистически недостоверной. Вопрос о влиянии лекарственной терапии на частоту ВТЭО при РА требует дальнейшего проспективного исследования.

Таким образом, повышение риска ВТЭО у больных РА обуславливает необходимость своевременной его оценки с учетом известных ФР, как стандартных, так и обусловленных самим заболеванием. Такая оценка необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения и предотвращения развития 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. Нащоковой. 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 исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- 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 guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331 (In Russ.)].
- Harris ED Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990;322:1277–89. doi: 10.1056/NEJM199005033221805
- 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
- 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 и др. Тромбозы и ревматические заболевания: частота встречаемости и механизмы развития (обзор и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):65–71

- [Alekbérova ZS, Gerasimova EV, Goloeva RG, Nasonov EL. Thrombosis and rheumatic diseases: frequency of occurrence and developmental 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
6. 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*. 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380. Epub 2013 Aug 7.
 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
 8. Ungprasert 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.
 9. 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.
 10. Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:503-514. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142300
 11. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131:417-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
 12. 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
 13. Esmon CT. Coagulation inhibitors in inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2005;33:401-5. doi: 10.1042/BST0330401
 14. 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
 15. Сатыбалдыев АМ. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806. Epub 2005 Apr 7. doi: 10.1186/ar1740
 21. 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
 22. Лесняк ОМ, Зубарева ЕВ, Гончарова МГ и др. Патология вен нижних конечностей при первичном остеоартрозе коленных суставов. Терапевтический архив. 2017;89(5):53-9 [Lesnyak OM, Zubareva EV, Goncharova MG, et al. Lower extremity venous diseases in primary knee osteoarthritis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(5):53-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789553-59
 23. Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Canhao 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.
 24. McEntegart A, Capell HA, Creran 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
 25. 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.
 26. 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.
 27. Wallberg-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
 28. 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
 29. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117(1):93-102. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204. Epub 2007 Dec 17.
 30. Ageno W, Dentali F. Venous thromboembolism and arterial thromboembolism. Many similarities, far beyond thrombosis per se. *Thromb Haemost*. 2008;100(2):181-183.
 31. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med*. 1983;74(6):1023-8. doi: 10.1016/0002-9343(83)90805-7
 32. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997;277(8):642-5. doi: 10.1001/jama.1997.03540320044033
 33. Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, et al. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 1997;88(1):67-73. doi: 10.1016/S0049-3848(97)00192-8
 34. Nowak-Gottl U, Junker R, Hartmeier M, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation*. 1999;100(7):743-8. doi: 10.1161/01.CIR.100.7.743
 35. Lippi G, Brocco G, Manzato F, Guidi G. Relationship between venous thromboembolism and lipid or lipoprotein disorders. *Thromb Res*. 1999;95(6):353-4.
 36. Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середавкина НВ и др. Факторы риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):398-403 [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: 10.14412/1995-4484-2016-398-403