

Профилактика венозных тромбозов и риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава

Рыбников А.В., Бялик Е.И., Решетняк Т.М., Макаров С.А., Храмов А.Э.

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: Алексей Васильевич Рыбников;
dr.rybnikov@yahoo.com

Contact: Aleksey Rybnikov;
dr.rybnikov@yahoo.com

Поступила 24.10.18

Пациенты, подвергшиеся протезированию крупных суставов (тазобедренных – ТБС, коленных) составляют группу высокого риска развития венозных тромбозов (ВТЭО). Риск ВТЭО у этих больных без проведения профилактики колеблется, по данным разных авторов, от 40 до 80%.

Цель исследования – проанализировать частоту ВТЭО, а также риск развития кровотечений и осложнений со стороны послеоперационной раны у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и остеоартритом (ОА) при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Материал и методы. В исследование были включены 486 пациентов (212 – с РА и 274 – с ОА), которым было выполнено первичное эндопротезирование ТБС. Каждая группа пациентов была разделена на три подгруппы по виду медикаментозной профилактики: 1) надропарин кальция, 2) дабигатран этексилат, 3) надропарин кальция с переходом на дабигатран этексилат. Согласно критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis), интра- и послеоперационную кровопотерю оценивали в течение первых 7 дней после операции; так же оценивался процесс заживления раны.

Результаты и обсуждение. Медикаментозная профилактика ВТЭО проводилась у 239 (49,2%) пациентов, 130 (26,8%) из них получали надропарин кальция, остальные 117 (24,0%) – дабигатран этексилат или оба этих препарата. Послеоперационные ВТЭО были зарегистрированы у 36 (7,4%) из 486 пациентов. При РА они выявлялись достоверно реже, чем при ОА (1,2 и 6,1% соответственно; $p=0,0013$). В обеих группах ВТЭО чаще протекали бессимптомно. Ни у одного пациента фатальных кровотечений не выявлено, что подтверждает безопасность антикоагулянтной терапии. Кровотечения, потребовавшие трансфузии крови, при РА встречались достоверно чаще, чем при ОА (соответственно в 14,4 и 5,7% случаев; $p<0,001$). Число случаев, потребовавших отмены медикаментозной антикоагулянтной терапии, у пациентов с РА было значительно больше по сравнению с группой ОА (соответственно 6,6 и 1,4%). Замедленное заживление раны при РА также встречалось значительно чаще ($n=56$; 26,4%), чем при ОА ($n=14$; 5,1%). У больных, которым проводилась монотерапия надропаринем кальция, ВТЭО возникали значительно чаще, чем при использовании комбинированной терапии ($p<0,0001$), и несколько чаще, чем в группе дабигатрана этексилата ($p=0,054$), однако для последнего различия не достигали статистической достоверности.

Заключение. У пациентов с РА при проведении планового эндопротезирования тазобедренного сустава ВТЭО возникают реже, чем при ОА (1,23 и 6,17% соответственно; $p=0,0013$). После эндопротезирования ТБС у пациентов с РА и ОА на фоне лечения надропаринем кальция ВТЭО выявлялись достоверно чаще, чем при использовании комбинированной терапии. Кровотечения из послеоперационной раны при РА возникали достоверно чаще, чем при ОА (в 14,4 и 5,7% случаев соответственно). Риск осложнений со стороны послеоперационной раны при РА значительно выше, чем при ОА (относительный риск – 4,33; 95% доверительный интервал 2,67–7,03; $p<0,001$), что увеличивает длительность пребывания больных в лечебном учреждении, а также стоимость проводимого лечения.

Ключевые слова: тромбозовые осложнения; ревматоидный артрит; остеоартрит; эндопротезирование; кровотечения.

Для ссылки: Рыбников А.В., Бялик Е.И., Решетняк Т.М. и др. Профилактика венозных тромбозов и риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):797-804.

THE PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM AND THE RISK OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY
Rybnikov A.V., Byalik E.I., Reshetnyak T.M., Makarov S.A., Khranov A.E.

Patients who have undergone large (hip, knee) joint replacement constitute a group at high risk for developing venous thromboembolic events (VTEs). According to different authors, the risk of nonpreventable VTEs in these patients varies from 40 to 80%.

Objective: to analyze the incidence of VTE and the risk of postoperative wound-related bleeding and complications in patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) after total hip arthroplasty.

Subjects and methods. The investigation enrolled 486 patients with RA ($n=212$) and OA ($n=274$) who underwent primary hip arthroplasty. Each patient group was divided into three subgroups according to prevention with the following drugs: 1) nadroparin calcium; 2) dabigatran etexilate; 3) nadroparin calcium switched to dabigatran etexilate.

According to the International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria, intra- and postoperative blood loss was assessed during the first 7 days after surgery; the wound healing process was also evaluated.

Results and discussion. VTE was prevented with the drugs in 239 (49.2%) patients, 130 (26.8%) of them received nadroparin calcium, the remaining 117 (24.0%) patients had dabigatran etexilate or both drugs. Postoperative VTEs were recorded in 36 (7.4%) out of the 486 patients. VTEs were detected significantly less frequently in RA than in OA (1.2 and 6.1%, respectively; $p=0.0013$). VTEs were more commonly asymptomatic in both groups. No fatal bleeding was seen in any patient, which confirms the safety of anticoagulant therapy. Blood transfusions were more frequently given to bleeding patients with RA than to those with OA (14.4 and 5.7% of cases, respectively; $p<0.001$). The number of patients with RA who required discontinuation of anticoagulant therapy was more than those with OA (6.6% and 1.4%, respectively). Delayed wound healing was also much more common in patients with RA ($n=56$; 26.4%) than in those with OA ($n=14$; 5.1%). VTE occurred much more often in patients receiving monotherapy with nadroparin calcium than in those having combined therapy ($p<0.0001$), and somewhat more frequently than in those taking dabigatran etexilate ($p=0.054$), however, the difference for the latter did not reach statistical significance.

Conclusion. During elective hip replacement, VTEs occurred less frequently in patients with RA than in those with OA (1.23 and 6.17%, respectively, $p=0.0013$). After hip arthroplasty, VTEs were detected significantly more often in nadroparin calcium-treated patients with RA and OA than in patients receiving combined therapy. Postoperative wound-related bleedings were significantly more frequently observed in RA than in OA (14.4 and 5.7% of cases, respectively). The risk of postoperative wound-related complications in RA is much higher than in OA (relative risk, 4.33; 95% confidence interval, 2.67–7.03; $p<0.001$), which increases the length of hospital stay and the cost of the treatment performed.

Keywords: thromboembolic events; rheumatoid arthritis; osteoarthritis; joint replacement; bleeding.

For reference: Rybnikov AV, Byalik EI, Reshetnyak TM, et al. The prevention of venous thromboembolism and the risk of postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis after total hip arthroplasty. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):797-804 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-797-804

Согласно административным данным, подтвержденным несколькими метаанализами [1, 2], у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в сравнении с общей популяцией отмечается повышение риска развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) более чем в два раза [2–4]. Медикаментозная профилактика ВТЭО позволяет снизить риск их развития у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ) [5]. В связи с этим необходимо оценивать риск ВТЭО перед протезированием крупных суставов, а применение соответствующих мер вторичной профилактики после операции требует оценки риска как ВТЭО, так и послеоперационных кровотечений.

Методы профилактики ВТЭО подразделяют на немедикаментозные (механические) и медикаментозные. К механическим методам относят эластическую компрессию нижних конечностей, последовательную перемежающуюся пневматическую компрессию, электронейростимуляцию, восполнение объема циркулирующей крови, лечебную физкультуру, раннюю активизацию после операции. К медикаментозным методам относят применение лекарственных средств, воздействующих на различные звенья коагуляционного каскада, включая антикоагулянты (АК) и антиагреганты. Если применение АК противопоказано из-за высокого риска кровотечений, следует использовать механические способы профилактики. У таких больных применяются эластичные чулки, обеспечивающие оптимальное распределение давления на нижние конечности, а также два инструментальных способа (перемежающаяся пневматическая компрессия и венозный насос для стопы) [6–8].

При определении тактики медикаментозной профилактики ВТЭО необходимо учитывать, с одной стороны, риск их развития, а с другой – угрозу кровотечений, связанных с терапией АК.

Назначение АК тесно сопряжено с риском крупных и малых кровотечений, а также местных осложнений со стороны послеоперационной раны.

Цель данного исследования – оценить частоту ВТЭО у пациентов с РА и остеоартритом (ОА) при эндопротезировании тазобедренного сустава (ЭПТБС), а также риск развития кровотечений и осложнений со стороны послеоперационной раны.

Материал и методы

Исследование выполнено в процессе лечения 544 пациентов с достоверными диагнозами РА и ОА, которые поступили в травматолого-ортопедическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 г. до середины 2018 г. для ЭПТБС. Профилактику ВТЭО проводили в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО [6], а также руководством по профилактике ВТЭО Американской коллегии торакальных хирургов [9].

В исследование были включены пациенты в возрасте старше 21 года. Не включены больные, имеющие тяжелую сопутствующую патологию ($n=14$), затрудняющую интерпретацию результатов, пациенты, которым в течение 3 мес до госпитализации проводились какие-либо операции на суставах нижних конечностей ($n=8$), больные, относящиеся к группе высокого риска или не способные к самостоятельному передвижению ($n=4$), а также пациенты старше 70 лет и имеющие противопоказания для назначения АК ($n=32$). Таким образом, всего было включено 486 пациентов.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили клинический осмотр с оценкой состояния поверхностных вен, ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей до операции, на 5–7, 14, 28-е сутки после операции. Выполнялись общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение D-димера до, а также на 1-е и 7-е сутки после операции. У пациентов с РА проводилась оценка активности заболевания в соответствии с индексом DAS28: высокой активности соответствовали значения, превышающие 5,1, низкой – менее 3,2. Диапазон от 3,2 до 5,1 соответствовал умеренной активности [10]. Неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) отменяли минимум за 5–7 суток до операции, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 не отменяли. Интра- и послеоперационную кровопотерю оценивали в течение первых 7 дней после операции, так же оценивался процесс заживления раны. Согласно критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [11], к большим кровотечениям были отнесены: фатальные

кровотечения; симптоматические кровотечения, которые возникали в критической области или органе, такие как внутричерепное, интраспинальное, забрюшинное и т. д.; кровотечения, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина на 30–40 г/л и более, потребовавшие трансфузии двух и более единиц эритроцитарной массы в течение 24–48 ч; кровотечения, требующие повторного хирургического вмешательства в связи с наличием гемартроза достаточного размера, чтобы помешать реабилитации, задерживающие мобилизацию пациента или пролонгирующие заживление послеоперационной раны, что в свою очередь приводит к длительной госпитализации или развитию глубокой раневой инфекции. Регистрировались клинически значимые малые кровотечения, не соответствующие критериям больших кровотечений, однако требующие медицинской помощи (спонтанная гематома >25 см², чрезмерная гематома в области послеоперационной раны, макроскопическая гематурия, носовое, десневое или спонтанное ректальное кровотечение и т. д.) [11, 12].

Другие потенциальные факторы риска ВТЭО: пол, масса тела, основное заболевание (РА или ОА), тип анестезии, ранняя/поздняя активизация, ношение компрессионного трикотажа – также учитывались. В качестве медикаментозной профилактики ВТЭО использовалась монотерапия надропарином кальция (НК) или дабигатрана этексилатом (ДЭ), а также комбинированная терапия данными препаратами. НК назначался через 12 ч после операции в дозе 0,1 мл на 10 кг массы тела 1 раз в день. Терапию продолжали в течение 30 дней. ДЭ назначали на 2–3-и сутки после операции, но не ранее чем через 1–2 ч после удаления эпидурального катетера в стандартной профилактической дозе 220 мг/сут. Терапию продолжали в течение 30–35 дней. При использовании комбинированной профилактики на первом этапе через 12 ч после операции назначали НК, а после удаления эпидурального катетера его заменяли на ДЭ, который пациенты получали затем в течение 30 дней. Выбор профилактики ВТЭО определялся исключительно предпочтением хирурга на основании оценки им общего состояния пациента.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1. Средний возраст пациентов с РА на момент хирургического лечения составил 52,5 года, с ОА – 63,7 года. Среди них было 328 женщин (67,5%) и 158 мужчин (32,5%). Большинство пациентов с РА были

медикаментозно скомпенсированы по основному заболеванию и поступали в отделение с низкой или средней активностью.

Всем пациентам проводили немедикаментозную профилактику ВТЭО (бинтование ног эластичными бинтами или использование сертифицированного послеоперационного компрессионного трикотажа с градуированной компрессией). Риск ВТЭО для каждого пациента оценивали индивидуально, основываясь на факторах риска, представленных в табл. 1. Такие факторы, как старший возраст, мужской пол, высокий индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие заболевания, чаще встречались у пациентов с ОА.

Необходимость проведения антикоагулянтной терапии определялась по шкале оценки риска ВТЭО у хирургических больных. До назначения АК у всех оценивался также риск развития кровотечений по шкале HAS-BLED (табл. 2) [13]. О высоком риске свидетельствует

Таблица 1 Предоперационная характеристика больных и медикаментозная профилактика ВТЭО

Параметры	Группа пациентов	
	РА (n=212)	ОА (n=274)
Мужчины/женщины, n (%)	54 (25,3) / 158 (74,7)	104 (37,9) / 170 (62,1)
Возраст, годы, M±δ	51,5±10,4	63,7±6,9
ИМТ, кг/м ² , M±δ	26,4±3,9	29,4±3,8
Сопутствующие заболевания, n (%):		
артериальная гипертензия	73 (34,7)	144 (52,6)
ИБС	15 (7,1)	37 (13,5)
сахарный диабет	14 (6,5)	38 (13,9)
Время операции, мин, M±δ	107,2±35,7	94,1±33,5
Активность заболевания, n (%):		
низкая	69 (32,5)	
средняя	131 (61,9)	
высокая	12 (5,6)	
Профилактика ВТЭО		
НК, n (%)	70 (33,0)	60 (22,3)
ДЭ, n (%)	45 (21,2)	72 (26,1)
Комбинированная профилактика (НК→ДЭ), n (%)	97 (45,8)	142 (51,6)
Глюкокортикоиды	102 (48,1)	3 (1,09)
НПВП, n (%):		
не принимали	12 (5,7)	110 (40,2)
не систематически	43 (20,2)	88 (32,1)
ежедневно	157 (74,1)	76 (27,7)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2 Шкала риска кровотечений HAS-BLED

Фактор риска (каждый – 1 балл)		
H	Гипертензия	Систолическое АД >160 мм рт. ст.
A	Нарушение функции печени или почек	Диализ, креатинин >200 мкмоль/л, цирроз печени, билирубин более двух норм, АСТ/АЛТ более трех норм
S	Инсульт	
B	Кровотечение	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения)
L	Лабильное МНО	Нестабильное/высокое МНО или TTR <60%
E	Возраст старше 65 лет	
D	Лекарства или алкоголь	АСК, НПВП, алкоголизм

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; TTR (time in therapeutic range) – время поддержания МНО в границах целевого диапазона.

сумма баллов ≥ 3 , при этом высокий риск кровотечений не предполагает автоматического отказа от медикаментозной профилактики ВТЭО, но требует более тщательной оценки соотношения пользы и риска подобных вмешательств.

Частота HAS-BLED ≥ 3 в группах пациентов с РА и ОА существенно не различалась (14,6 и 9,8% соответственно; $p=0,07$). В связи с преобладанием риска ВТЭО этим пациентам проводилась тромбопрофилактика.

До операции уровень D-димера при РА был значительно выше, чем у ОА ($2,32 \pm 1,41$ и $1,05 \pm 0,42$ мкг/мл соответственно). На 7-е сутки после операции уровень D-димера у пациентов с ОА ($12,88 \pm 4,70$ мкг/мл) был несколько выше, при РА ($11,16 \pm 4,21$ мкг/мл), однако это различие статистически незначимо ($p > 0,05$).

Профилактику ВТЭО с использованием комбинации НК и ДЭ проводили в 49,2% ($n=239$) случаев. НК получали 130 пациентов (26,8%), и у 117 (24,0%) использовался ДЭ (см. табл. 1).

Послеоперационные ВТЭО зарегистрированы у 36 (7,4%) из 486 пациентов, и при РА встречались достоверно реже, чем при ОА: соответственно в 6 (1,23%) и 30 (6,17%) случаях ($p=0,0013$). У 5 больных РА развился дистальный, у одного – проксимальный тромбоз глубоких вен (ТГВ), у 4 пациентов была отмечена высокая, у двух – умеренная активность основного заболевания, что могло предположительно являться одной из причин

возникновения тромбоза. У 25 пациентов с ОА развился дистальный, у 5 – проксимальный ТГВ. Возникновение тромбозов у данной группы пациентов ассоциировано с ранней отменой препарата (группа монотерапии НК) после выписки, а также с поздним назначением ДЭ (на 3–4-е сутки после операции, после удаления эпидурального катетера).

Число ВТЭО, протекающих бессимптомно, составляло большую часть от общего их количества и в обеих группах было сопоставимо (табл. 3). Ни в одном случае тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА) не была зарегистрирована.

У пациентов, получавших НК, ВТЭО выявлялись достоверно чаще, чем при использовании комбинированной терапии ($p < 0,0001$). При монотерапии НК ВТЭО возникали несколько чаще, чем при монотерапии ДЭ (табл. 4), однако эти различия недостоверны ($p=0,054$).

Сравнительные данные о кровотечениях и осложнениях со стороны послеоперационной раны в раннем послеоперационном периоде представлены в табл. 5.

Ни у одного пациента фатальных кровотечений и кровотечений в критические органы выявлено не было, что подтверждает безопасность терапии АК. Снижение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в сравнении с предоперационным с последующей трансфузией эритроцитарной массы (две дозы и более) достоверно чаще имело место у пациентов с РА ($p < 0,0001$). Кровотечения

из послеоперационной раны при РА также возникали достоверно чаще, чем при ОА (14,4 и 5,7% соответственно; $p < 0,0001$). В то же время число случаев, потребовавших отмены медикаментозной антикоагулянтной терапии, при РА и с ОА было сопоставимо (20 и 14% соответственно). Следует отметить, что замедленное заживление раны при РА встречалось значительно чаще ($n=56$; 26,4%), чем при ОА ($n=14$; 5,1%; $p < 0,0001$). Шестерым (8,57%) из 70 пациентов с РА и осложнениями послеоперационной раны повторно проводилась ее обработка и ушивание в условиях операционной. Двенадцати пациентам (12,14%) с РА пунктировались крупные межфасциальные гематомы бедра. Глюкокортикоиды (ГК) принимали 48% пациентов с РА. Плохое заживление раны у пациентов с РА может быть связано с длительным приемом ГК по поводу основного заболевания и применением их в сочетании с АК в раннем послеоперационном периоде.

Частота кровотечений была несколько выше у пациентов, получавших НК, но это различие статистически недостоверно. Заживление раны у пациентов, получавших НК, происходило достоверно дольше, чем на фоне комбинированной терапии ($p < 0,0001$; табл. 6).

Таблица 3 Частота ВТЭО у пациентов с РА и ОА, n (%)

Показатели	РА (n=212)	ОА (n=274)	Всего (n=486)
ВТЭО	6 (1,23)	30 (6,17)	36 (7,4)
Симптоматические	2 (33,3)	12 (40,0)	14 (38,9)
Бессимптомные	4 (66,6)	18 (60,0)	22 (61,1)

Таблица 4 Частота ВТЭО в группах пациентов в зависимости от терапии

Показатели	Комбинированная терапия (n=239)	НК (n=130)	ДЭ (n=117)
ВТЭО, n (%)	3 (1,26)	23 (17,69)*	10 (11,7)**
Симптоматические, n	1	9	4
Бессимптомные, n	2	14	6
РА, n	0	4	2
ОА, n	3	19	8

Примечание. * – $p < 0,0001$ по сравнению с пациентами из группы комбинированной терапии; ** – $p = 0,054$ по сравнению с пациентами, получавшими надропарин кальция.

Таблица 5 Частота кровотечений и осложнений со стороны послеоперационной раны, n (%)

Виды геморрагических осложнений	РА (n=212)	ОА (n=274)
Фатальное	0	0
В критические органы	0	0
Снижение уровня гемоглобина больше чем на 20 г/л в сравнении с предоперационным с последующей трансфузией эритроцитарной массы (две дозы и более)	46 (21,7)	18 (6,5)
Гематома, обуславливающая необходимость пункционной аспирации / чрезмерный экхимоз	10 (4,7)	6 (2,1)
Отмена антикоагулянта из-за геморрагий	14 (6,6)	4 (1,4)
Замедленное заживление раны	56* (26,4)	14 (5,1)

Примечание. * – $p < 0,05$.

Обсуждение

В целом частота ТГВ ног при ЭПТБС составляет примерно 42–57%, тогда как тромбоз проксимальных вен ног встречается в 18–36%, а ТЭЛА – в 0,1–2% случаев. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) фондапаринукс и варфарин рекомендованы для профилактики ТГВ Американской коллегией торакальных врачей (American College of Chest Physicians – АССР) [9]. Появление в последнее десятилетие прямых оральных антикоагулянтов расширило список препаратов для профилактики ВТЭО. Механическая профилактика не увеличивает риск кровотечения после операции и эффективна в качестве адьювантного метода [6, 9, 14]. Для профилактики ВТЭО при ЭПТБС, согласно рекомендациям Американской академии хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopedic Surgeons – ААОС), может быть также использован аспирин, что позволяет снизить риск ТЭЛА и больших кровотечений [14]. В настоящем исследовании у пациентов с ОА послеоперационные ВТЭО отмечались достоверно чаще, чем у больных с РА (в 1,23 и 6,17% случаев соответственно). У 5 больных РА развился дистальный, у одного – проксимальный ТГВ, у четырех из них была высокая и у двух – умеренная активность основного заболевания, что предположительно могло являться одной из причин возникновения тромбоза. У 25 из 30 пациентов с ОА после ЭПТБС был зарегистрирован дистальный тромбоз, у пяти – проксимальный тромбоз.

При эндопротезировании крупных суставов имеются все три составляющие триады Вирхова. Стаз, повреждение интимы, гиперкоагуляция являются составляющими развития послеоперационных ВТЭО. Положение больного на столе (лежа на спине), анатомическая позиция конечности при хирургическом вмешательстве, действие анестезии способствуют венозному стазу во время операции. Снижение венозного оттока в положении больного лежа было доказано при внутривенной венографии с контрастированием [15, 16]. Анатомическое положение конечности для лучшего доступа к суставу снижает адекватный венозный отток во время хирургического вмешательства. Во время артроскопии и эндопротезирования коленного сустава (ЭПКС) на бедро накладывается жгут на 80–90 мин для обеспечения бескровного доступа. Кроме того, при протезировании коленного сустава фиксируется под углом 90°. Подобная установка снижает венозный отток от конечности. Общая или спинальная анестезия вызывает вазодилатацию периферических венозных сосудов, что также приводит к стазу во время операции [15].

Второй предпосылкой развития ВТЭО является повреждение интимы, которое может быть следствием анатомической позиции и выраженной вазодилатации, связанной с анестезией. Сгибание и отведение бедра приводит к компрессии бедренной вены во время операции. Интраоперационные венографические исследования доказали сдавление бедренной вены в течение определенных этапов операции ЭПТБС [14]. Жгут на проксимальной части

бедра и сгибание коленного сустава при ЭПКС и артроскопии также сопровождается компрессией соответствующих вен. Все эти причины приводят к повреждению тонкого венозного эндотелия.

Третьим фактором, способствующим повышению риска ВТЭО, является гиперкоагуляция. Уровень антитромбина III (естественного антикоагулянта) снижается на 3–5-й день после ЭПТБС и ЭПКС [16–18]. Это снижение обуславливает увеличение склонности к тромбообразованию. Возникновению ВТЭО может также способствовать нарушение системы фибринолиза, состояние которой оценивается по уровню тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена (ИАП) до и после операции. Снижение активности фибринолитической системы отмечается у хирургических больных после травм [16]. Повышение уровня ИАП1, указывающее на высокий риск развития тромбоза, было также выявлено после ортопедических операций [17]. Наряду со стазом и повреждением интимы сосуда гиперкоагуляция является фактором риска развития ВТЭО при протезировании крупных суставов.

Еще одним фактором риска кардиоваскулярной патологии является воспаление. Доказано, что оно может благоприятствовать развитию атеросклероза [18], однако взаимосвязь между воспалением и ВТЭО пока не до конца изучена. Повышенный уровень С-реактивного белка ассоциирован с ВТЭО в некоторых [19–21], но не во всех исследованиях [18, 22]. Активация эндотелиальных клеток, характерная для многих РЗ [23, 24], играет важнейшую роль в патогенезе ВТЭО, способствуя рекрутированию иммунокомпетентных клеток [25]. Воспалительные цитокины также могут способствовать возникновению ВТЭО, увеличивая экспрессию тканевых факторов, ингибируя эндогенные антикоагулянты и фибринолиз [26], поэтому высокая активность РЗ может увеличивать вероятность развития ВТЭО. Это было продемонстрировано у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, которые имели общий риск ВТЭО в 3 раза выше, чем у контрольной группы, но в 8 раз выше в период обострения основного заболевания [27].

При анализе результатов обследования 4 818 000 госпитализированных пациентов с РА, не подвергавшихся ранее оперативному лечению, было показано, что факторами риска ВТЭО являются: пожилой возраст, женский пол, принадлежность к афроамериканской расе [2, 28].

Таблица 6 Частота кровотечений в зависимости от терапии, n (%)

Показатели	Комбинированная терапия (n=239)	НК (n=130)	ДЭ (n=117)
Кровотечение	44 (18,4)	35 (26,9)	19 (16,2)
Снижение уровня гемоглобина больше чем на 20 г/л в сравнении с предоперационным с последующей трансфузией эритроцитарной массы (две дозы и более)	33 (13,8)	17 (13,1)	14 (11,9)
Гематома, требующая пункционной аспирации / чрезмерный экхимоз	6 (2,5)	8 (6,2)	2 (1,7)
Кровотечение, потребовавшее отмены лекарственного препарата	5 (2,1)	10 (7,7)	3 (2,6)
Замедленное заживление раны	18 (7,5)	31 (23,8)*	21 (17,9)

Примечание. * – p<0,0001 по сравнению с группой пациентов, получающих комбинированную терапию.

Несмотря на то что пациенты с РА в целом подвержены более высокому риску развития ВТЭО, многочисленные исследования не показали увеличения у них частоты ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов [2, 5, 28]. По данным Национального регистра США, среди 30 млн пациентов, госпитализированных для артропластики, частота ВТЭО при наличии и отсутствии РА не различалась и составляла 0,67% [2]. Еще в одном проспективном исследовании при ЭПКС у 199 пациентов с РА и 156 — с ОА число бессимптомных тромбозов глубоких вен при РА было ниже, чем при ОА, однако наличие таких различий не было подтверждено после корректировки данных по возрасту и приему НПВП [5, 28]. Не было также различий по частоте симптоматических ВТЭО между двумя группами в течение 3 мес с момента операции. В нашем исследовании частота ВТЭО в группе пациентов с ОА была выше, чем у больных РА. В то же время В. Ravi и соавт. [29] при анализе данных Канадского регистра, в который включено 89 713 пациентов, перенесших ЭПКС, и 60 305 пациентов после ЭПТБС, отметили, что в течение 90 дней после ЭПКС частота ВТЭО у пациентов с РА и с ОА была сопоставима (1,3 и 1,6%; $p=0,33$). В другом, более раннем исследовании после ЭПТБС у пациентов с РА частота ВТЭО оказалась ниже, чем у больных ОА (0,4 и 1,4%; $p=0,02$) [29]. В Дании при обследовании 58 669 пациентов с ЭПТБС риск развития ВТЭО у больных РА ($n=1841$) и ОА в первые 90 дней после операции существенно не различался [5]. И хотя данные настоящего исследования показывают, что пациенты с РА, перенесшие ЭПТБС, могут иметь более низкий риск ВТЭО, чем больные ОА, долгосрочные наблюдения R. White и соавт. (с середины 1980 г. по 2000 г.) [30] показали, что различий в частоте госпитальных ВТЭО при сопоставлении с корректировкой по возрасту у данных групп пациентов нет. Протезирование крупных суставов является известным фактором высокого риска тромбоза. Это обосновывает назначение АК для профилактики тромбоза. Три новых оральных антикоагулянта: ривараксабан, дабигатран, апиксабан — использовались для оценки профилактики ВТЭО при протезировании суставов. Эти препараты являются прямыми ингибиторами факторов II или Ха свертывания крови. Они не требуют лабораторного мониторинга, имеют широкое терапевтическое окно, обладают низкой вариабельностью и не взаимодействуют с лекарственными препаратами и пищей [15, 16, 31, 32]. Ривараксабан и дабигатран одобрены для профилактики ВТЭО при протезировании суставов в Европе и Канаде. Эффективность апиксабана еще оценивается в клинических исследованиях. В нашей работе ВТЭО и плохое заживление ран чаще отмечались на фоне монотерапии НК, что требует дальнейшего анализа нарушения гемостаза, а также предшествующей и сопутствующей терапии у этих пациентов.

Несмотря на множество исследований, подтверждающих эффективность того или иного АК, и наличие подробных схем профилактики, травматологу-ортопеду, планирующему проведение операции эндопротезирования пациенту с РА, при выборе АК, помимо прочих факторов риска ВТЭО, необходимо оценить влияние постоянно принимаемых пациентом лекарственных препаратов на систему гемостаза. Большинство пациентов с РА получа-

ют НПВП, ГК, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Все эти лекарства специфически влияют на систему гемостаза, что затрудняет подбор и контроль медикаментозной профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде, могут увеличивать риск кровотечений — и их не следует использовать в течение недели до операции [33, 34]. Применение ингибитора циклооксигеназы 2 (целекоксиба) после операции незначительно увеличивало риск кровотечения без необходимости проведения гемотрансфузии [35]. В нашем исследовании большинство пациентов с РА принимали НПВП и ГК. Отмечавшаяся у наших больных РА большая частота геморрагических осложнений может быть связана с приемом НПВП.

ГК используются для лечения обострения РА, поэтому назначение их в периоперативном периоде должно быть обоснованным. Кроме того, длительный прием ГК ассоциируется с плохим качеством костной ткани и плохим заживлением послеоперационных ран. У больных РА, длительно получавших ГК после протезирования крупных суставов, чаще возникают инфекционные осложнения, чем у других пациентов [35, 36]. Плохое заживление послеоперационной раны достоверно чаще отмечалось в группе пациентов с РА и ассоциировалось с длительностью приема ГК. Вопрос об их применении до и после операции продолжает обсуждаться. В настоящем исследовании мы не могли полностью оценить сопутствующие факторы риска ВТЭО, так как в группе РА влияние БПВП и ГИБП на вероятность развития ВТЭО изучено недостаточно и соотношение риск/польза при применении АК у пациентов с РА пока точно не определено.

По данным Z.J. Loverde и соавт. [37], в течение 6 мес после ЭПКС частота больших и малых кровотечений у больных РА и ОА была сопоставима (1,3 и 1,6% соответственно). Аналогичные результаты получили M. Izumi и соавт. [38], наблюдавшие малые кровотечения у 5,4% пациентов с РА и у 1,8% больных ОА ($p=0,82$). Также имеют место факторы риска, связанные с особенностями основного заболевания (аутоиммунный характер воспалительного процесса при РА), использованием НПВП, ГК, БПВП и ГИБП, которые обладают иммуносупрессивным действием, снижают заживляемость тканей и опосредованно способствуют развитию инфекционных осложнений. Наши данные о частоте кровотечений и заживлении послеоперационных ран согласуются с результатами других исследователей [5, 29, 32, 33, 39]. В настоящем исследовании местные осложнения после ЭПТБС у больных РА встречались достоверно чаще, чем в группе ОА. При этом наиболее часто отмечалось плохое заживление раны. Результаты нашего исследования показывают необходимость дальнейшего изучения нарушений системы гемостаза у больных РЗ в предоперационном и послеоперационном периоде для разработки оптимальных схем ведения, позволяющих уменьшить риск кровотечений и ВТЭО.

Заключение

Таким образом, ВТЭО у пациентов с РА при проведении планового ЭПТБС при сопоставимых условиях возникают реже, чем у пациентов с ОА (1,23 и 6,17% соответственно; $p=0,0013$).

При назначении НК пациентам с РА и ОА после ЭПТБС ВТЭО выявлялись достоверно чаще, чем на фоне комбинированной терапии НК и ДЭ.

Кровотечения из послеоперационной раны у больных РА возникали достоверно чаще, чем у пациентов с ОА (14,4 и 5,7% соответственно; $p < 0,01$). Риск осложнений со стороны послеоперационной раны при РА значительно выше, чем при ОА ($p < 0,001$), что увеличивает длительность их пребывания в лечебном учреждении, а также стоимость проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):435 doi: 10.1186/s13075-014-0435-y
- Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):134-8. doi: 10.1160/TH08-08-0551
- Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(10):1600-7. doi: 10.1002/acr.22039
- Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, et al. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):53-61. doi: 10.1002/art.33322
- Pederson AB, Sorensen HT, Mehnart F, et al. Risk factors for venous thromboembolism inpatients undergoing total hip replacement and receiving routine thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:2156-64. doi: 10.2106/JBJS.I.00882
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология.* 2015;2(4):37 [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya = Phlebology.* 2015;2(4):37 (In Russ.)].
- Рыбников АВ, Бялик ЕИ, Решетняк ТМ и др. Эффективность профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. *Политравма.* 2016;(2):48-54 [Rybnikov AV, Byalik EI, Reshetnyak TM, et al. The effectiveness of the prevention of venous thromboembolic complications in endoprosthetics of large joints in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Politravma.* 2016;(2):48-54 (In Russ.)].
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133 Suppl. 6:382-453. doi: 10.1378/chest.08-0656
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S. doi: 10.1378/chest.11-2404
- Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eighth-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44-8. doi: 10.1002/art.1780380107
- Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8:202-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13:2119-26. doi: 10.1111/jth.13140
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in inpatients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;138:1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134
- Johanson N, Lachiewicz PF, Licberman JR, et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroscopy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17(17):183-96. doi: 10.2106/JBJS.I.00511
- Mochizuki T, Ikari K, Yano K, et al. Outcome of Direct Oral Anticoagulant Treatment for Acute Lower Limb Deep Venous Thrombosis After Total Knee Arthroplasty Or Total Hip Arthroplasty. *Mod Rheumatol.* 2018;1:1-5. doi: 10.1080/14397595.2018.1504396
- Januel JM, Romano PS, Couris CM, et al. Clinical and Health System Determinants of Venous Thromboembolism Event Rates After Hip Arthroplasty: An International Comparison. International Methodology Consortium for Coded Health Information (IMECCHI). *Med Care.* 2018;56(10):862-9. doi: 10.1097/MLR.000000000000095
- D'Angelo A, Kluff C, Verheijen J, et al. Fibrinolytic shut down after surgery: impairment of the balance between tissue-type plasminogen activator and its specific inhibitor. *Eur J Clin Invest.* 1985;15:308-12 doi: 10.1111/j.1365-2362.1985.tb00277
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9. doi: 10.1056/NEJM199704033361401
- Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost.* 2009;102(4):615-9. doi: 10.1160/TH09-04-0274
- Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost.* 1999;81(5):680-3. doi: 10.1055/s-0037-1614553
- Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(8):1672-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.198473
- Vormittag R, Vukovich T, Schonauer V, et al. Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2005;93(3):488-9. doi: 10.1160/TH04-11-0745
- Kaplan MJ, Salmon JE. How does interferon-alpha insult the vasculature? Let me count the ways. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):334-6. doi: 10.1002/art.30161
- Dessein PH, Solomon A, Woodiwiss AJ, et al. Marked independent relationship between circulating interleukin-6 concentrations and endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Mediat Inflamm.* 2013;2013:Article ID 510243. doi: 10.1155/2013/510243
- Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):387-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162289

26. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(3):171-83.
27. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010;375:657-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2
28. Niki Y, Matsumoto H, Hakozaki A, et al. Rheumatoid arthritis: a risk factor for deep venous thrombosis after total knee arthroplasty? Comparative study with osteoarthritis. *J Orthop Sci.* 2010;15(1):57-63. doi: 10.1007/s00776-009-1410-3
29. Ravi B, Croxford R, Hollands S, et al. Increased risk of complications following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66(2):254-63. doi: 10.1002/art.38231
30. White RH, Gettner S, Newman JM, et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1758-64. doi: 10.1056/NEJM200012143432403
31. Lee JK, Choi CH. Total knee arthroplasty in Rheumatoid arthritis. *Knee Surg Relat Res.* 2012;24:1-6. doi: 10.5792/ksrr.2012.24.1.1
32. Schüttler KF, Schramm R, El-Zayat BF, et al. The effect of surgeon's learning curve: complications and outcome after hip arthroscopy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018;138(10):1415-21. doi: 10.1007/s00402-018-2960-7
33. Lindquist DE, Stewart DW, Brewster A, et al. Comparison of Postoperative Bleeding in Total Hip and Knee Arthroplasty Patients Receiving Rivaroxaban, Enoxaparin, or Aspirin for Thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(8):1315-21. doi: 10.1177/1076029618772337
34. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Metotrexat and early postoperative complications in patients with Rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheumatic Dis.* 2001;60:214-7 doi: 10.1136/ard.60.3.214
35. Danoff JR, Moss C, Liabaud B, Geller JA. Total knee arthroplasty considerations in Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Dis.* 2013;2013:Article ID 185340, 6 p. doi: 10.1155/2013/185340
36. Храмов АЭ, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):558-63 [Khramov AE, Makarov MA, Byalik EI, et al. Periprosthetic joint infection in patients with rheumatic diseases: The problems of diagnosis, prevention, and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):558-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-558-563
37. LoVerde ZJ, Mandl LA, Johnson BK, et al. Rheumatoid arthritis does not increase risk of short-term adverse events after total knee arthroplasty: a retrospective case-control study. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1123-30. doi: 10.3899/jrheum.141251
38. Храмов АЭ, Макаров МА, Макаров СА и др. Местные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):549-54 [Khramov AE, Makarov MA, Makarov SA, et al. Local complications of hip and knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):549-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-549-554
39. Izumi M, Migita K, Nakamura M, et al. Risk of venous thromboembolism after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(6):928-34. doi: 10.3899/jrheum.140768

**Ответы на вопросы к статье
С.А. Владимирова и М.С. Елисева
«Современная стратегия лечения
болезни депонирования кристаллов
пирофосфата кальция»**

(с. 753):

- 1 - Б
2 - Г
3 - А
4 - Б
5 - Г
6 - Б
7 - А
8 - В
9 - А
10 - Г