

# Успешное эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами

Бекетова Т.В., Нарышкин Е.А., Арсеньев Е.В., Макаров 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:

Татьяна Валентиновна Бекетова;  
tvbek@rambler.ru

#### Contact:

Tatiana Beketova;  
tvbek@rambler.ru

Поступила 18.08.19

В ретроспективное исследование вошли 8 пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ) и поражением тазобедренных суставов (ТБС) с показаниями для выполнения тотального эндопротезирования (ЭП); всего было прооперировано 11 ТБС. Медиана возраста пациентов к моменту первого ЭП составила 54 [31; 76] года. Продолжительность наблюдения после ЭП варьировала от 0,5 до 12,5 года (медиана – 3 года). Гранулематоз с полиангиитом Вегенера был диагностирован у 5 пациентов, микроскопический полиангиит – у двух, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросс – в одном случае. В дебюте АНЦА-СВ медиана индекса активности BVAS составляла 12 [6; 26] баллов, у 4 пациентов индекс прогноза FFS насчитывал 1 балл (предполагаемая 5-летняя летальность 21%). У 6 пациентов ремиссия АНЦА-СВ была индуцирована анти-В-клеточной терапией ритуксимабом (РТМ). В общей сложности выполнено 10 тотальных ЭП по поводу асептического некроза головки ТБС и еще одно ЭП в связи с переломом шейки бедренной кости. На момент ЭП в 7 случаях наблюдалась полная ремиссия АНЦА-СВ (BVAS=0), у одного пациента – неполная ремиссия (BVAS=3). Все компоненты эндопротезов были стабильны, без признаков остеолита. Во всех случаях в результате ЭП отмечен хороший эффект с увеличением функциональной активности ТБС и уменьшением болевого синдрома (по данным опросника Харриса в среднем с 54 баллов перед ЭП до 87 баллов через 6 мес после операции). Ни у одного из пациентов не отмечено рецидива АНЦА-СВ или развития постоперационных осложнений (за исключением необходимости гемотрансфузии).

Собственный опыт свидетельствует о потенциально высокой эффективности и относительной безопасности тотального ЭП ТБС у больных АНЦА-СВ, в том числе в случаях тяжелого течения заболевания с неблагоприятными факторами прогноза. Для снижения риска послеоперационных осложнений (прежде всего тромбозов, инфекций, поздней отсроченной нейтропении, индуцированной РТМ) тотальное ЭП следует проводить в период ремиссии АНЦА-СВ в условиях контроля коморбидных состояний и тесного сотрудничества ревматологов и хирургов-ортопедов. В последующие рекомендации по ведению пациентов с ревматическими заболеваниями при плановом тотальном ЭП ТБС следует включать пациентов с АНЦА-СВ.

**Ключевые слова:** эндопротезирование тазобедренных суставов; асептический некроз; ритуксимаб; системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; гранулематоз с полиангиитом Вегенера; микроскопический полиангиит; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросс. **Для ссылки:** Бекетова ТВ, Нарышкин ЕА, Арсеньев ЕВ, Макаров МА. Успешное эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):597–603.

## SUCCESSFUL TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS Beketova T.V., Naryshkin E.A., Arsenyev E.V., Makarov M.A.

The retrospective study enrolled 8 patients with ANCA-associated systemic vasculitis (AASV) and hip joint (HJ) injury with indications for total hip arthroplasty (HA); a total of 11 HJs were operated on. The patients' median age at the time of the first HA was 54 [31; 76] years. The median duration of follow-up after HA was 3 [0.5 to 12.5] years. Wegener's granulomatosis was diagnosed in 5 patients; microscopic polyangiitis in 2 patients, and eosinophilic granulomatosis polyangiitis (or Churg-Strauss syndrome) in one case. At the onset of AASV, the median Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) was 12 [6; 26]; four patients had a 5-year mortality rate of 21% (Five-Factor Score (FFS) = 1). AASV remission was induced by anti-B cell therapy with rituximab (RTM) in 6 patients. A total of 10 total HAs were performed for aseptic necrosis of the femoral head and another HA was carried out for a femoral neck fracture. At the time of HA, complete remission (BVAS = 0) was observed in 7 cases of AASV; incomplete remission (BVAS = 3) was seen in one patient. All endoprosthesis components were stable; there were no signs of osteolysis. In all cases, HA was successful in increasing HJ functional activity and in reducing pain (the Harris hip score averaged 54 before HA and 87 at 6 months after surgery). None of the patients had AASV recurrence or developed postoperative complications (except for the need for blood transfusion).

The authors' own experience suggests that total HA is a potentially highly effective and relatively safe treatment in patients with AASV, including those with severe AASV and unfavorable prognostic factors. To reduce the risk of postoperative complications (primarily thromboembolism, infections, and RTM-induced late-onset neutropenia), total HA should be performed in the period of AASV remission under the control of comorbid conditions and in the close cooperation of rheumatologists and orthopedic surgeons. The following recommendations for the management of patients with rheumatic diseases should include patients with AASV for elective total HA.

**Keywords:** total hip arthroplasty; aseptic necrosis; rituximab; antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis; Wegener's granulomatosis; microscopic polyangiitis; eosinophilic granulomatosis polyangiitis (or Churg-Strauss syndrome)

**For reference:** Beketova TV, Naryshkin EA, Arseniev EV, Makarov MA. Successful total hip arthroplasty in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):597–603 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-597-603

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой группу иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), включающую гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросс (ЭГПА). Этим заболеваниям свойственно полиорганное поражение с высокой воспалительной активностью и фатальным прогнозом при отсутствии своевременного адекватного лечения. Высокий риск прогрессирования с необратимым поражением органов и склонность АНЦА-СВ к рецидивам диктуют необходимость агрессивной иммуносупрессии и длительной поддерживающей терапии с использованием глюкокортикоидов (ГК) [1]. Известно, что длительный прием ГК является одним из основных факторов риска развития стероидного остеопороза и остеонекрозов, в частности асептического некроза головки бедренной кости. Кроме того, при АНЦА-СВ развитию асептического некроза может способствовать васкулит сосудов, кровоснабжающих головку бедренной кости, и гиперкоагуляция.

В лечении аваскулярного некроза головки бедренной кости основное место занимает тотальное эндопротезирование (ЭП) тазобедренного сустава (ТБС). В доступной литературе публикации, посвященные ЭП суставов у больных АНЦА-СВ, отсутствуют, при других системных ИВРЗ они немногочисленны. Предложенные в 2017 г. Американской коллегией ревматологов (American college of Rheumatology, ACR) и Американской ассоциацией хирургов (American Association of Hip and Knee Surgeons, AANKS) рекомендации по периоперационному ведению и антиревматической терапии при плановом ЭП тазобедренного или коленного сустава у больных ревматическими заболеваниями [2] касаются больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом, ювенильным идиопатическим артритом и системной красной волчанкой (СКВ), но не включают АНЦА-СВ и другие системные васкулиты. Данные рекомендации в основном имеют умеренный или низкий уровень доказательности, поскольку преимущественно основаны на результатах ретроспективных клинических исследований. Кроме того, на сегодняшний день не достигнуто полное взаимопонимание ревматологов и хирургов-ортопедов в отношении оптимальной поддерживающей терапии основного заболевания в периоперационном периоде при выполнении ЭП.

В 2014 г. В.П. Павловым и соавт. был опубликован уникальный опыт тотального ЭП у 1069 больных ревматическими заболеваниями с поражением ТБС, накопленный в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [3], при этом группа системных ИВРЗ включала 79 пациентов с СКВ, 11 – с системной склеродермией, двоих – с дерматомиозитом, двоих – с ревматической полимиалгией, одного – с болезнью Бехчета. Настоящее исследование представляет результаты ЭП ТБС у 8 больных АНЦА-СВ.

### Материал и методы

В ретроспективное исследование вошли 8 пациентов с АНЦА-СВ и поражением ТБС, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, которым было показано выполнение тотального ЭП. ГПА был диагностирован у 5 пациентов, МПА – у двух, ЭГПА – в одном случае. Медиана

возраста пациентов к моменту первого ЭП составила 54 [31; 76] года, соотношение числа мужчин и женщин 2:6. Продолжительность наблюдения после ЭП варьировала от 1,5 до 12,5 года (медиана – 3 года).

Активность АНЦА-СВ оценивали с использованием Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) [4]. С учетом рекомендаций Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [1] ремиссии соответствовал BVAS=0 на фоне приема преднизолона в дозе  $\leq 7,5$  мг/сут. Для оценки риска летального исхода в дебюте заболевания учитывали факторы 5-летней летальности (Five-Factor Score, FFS), которые включают возраст старше 65 лет, креатинин выше 150 ммоль/л, поражение желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация, инфаркт, панкреатит), кардиомиопатию и отсутствие ЛОР-патологии [5]. При отсутствии признаков FFS прогнозируемая 5-летняя летальность составляет 9%, при наличии одного фактора – 21%, двух и более – 40%. Тяжесть необратимого повреждения органов оценивали при помощи индекса повреждения при васкулитах (Vasculitis Damage Index, VDI) [6].

Для оценки функции ТБС использовали опросник Харриса (Harris Hip Score, HHS), разработанный для стандартизированной оценки дисфункции у пациентов после ЭП ТБС, в котором рассматриваются 4 компонента: боль (1 пункт, 0–44 балла), функциональная активность (7 пунктов, 0–47 баллов), деформация (1 пункт, 0–4 балла) и объем движений (2 пункта, 0–5 баллов). Опросник Харриса заполняется пациентом и врачом, при этом чем выше суммарный балл HHS, тем лучше результат. Максимальный возможный балл – 100, значения ниже 70 рассматриваются как неудовлетворительный результат, 70–80 – удовлетворительный, 80–90 – хороший и 90–100 – отличный [7].

### Результаты

Характеристика пациентов представлена в таблице. У 8 пациентов в общей сложности было выполнено 10 тотальных ЭП по поводу асептического некроза головки бедра ТБС и еще одно ЭП в связи с переломом шейки бедренной кости у больной МПА с ОП, осложненным компрессионным переломом позвоночника, и варикозной болезнью нижних конечностей (пациент 1, рис. 1). У трех пациентов с двумя оперированными ТБС (пациенты 3, 6, 7) интервалы между хирургическими вмешательствами варьировали от 4 до 10 мес. У всех больных с асептическим некрозом ТБС отмечались интенсивный болевой синдром механического ритма, ограничение движений в суставе, снижение опороспособности конечности и возможности самообслуживания.

В большинстве случаев АНЦА-СВ характеризовался тяжелым течением, в дебюте заболевания медиана индекса активности BVAS составляла 12 [6; 26] баллов, у 4 из 8 пациентов индекс прогноза FFS составлял 1 балл (предполагаемая 5-летняя летальность – 21%), в 5 случаях помимо поражения ТБС присутствовали другие необратимые повреждения органов (VDI 2 или 3). У 7 пациентов при исследовании минеральной плотности кости был диагностирован ОП. В одном случае МПА (пациент 4) заболевание сопровождалось развитием БПГН, потребовавшего проведения непродолжительного курса гемодиализа.

Характеристика больных АНЦА-СВ с тотальным ЭП ТБС

№ пп	Пол, возраст, ИМТ	Диагноз, эпитопная специфичность АНЦА	Локализация изменений, связанных с АНЦА-СВ	Показание для ЭП ТБС, год операции	1 – BVAS max, 2 – BVAS во время ЭП, баллы	FFS в дебюте АНЦА-СВ, VDI во время ЭП, баллы	Коморбидность в течение года до ЭП (сопутствующие и перенесенные заболевания)	Лечение: 1 – до ЭП, 2 – во время ЭП, 3 – после ЭП	Максимальная доза ГК, длительность лечения ГК до ЭП
1	Ж., 72 года, 24,5 кг/м <sup>2</sup>	МПА МПО	ВДП, Л, К, ПНС, ЦНС	Перелом шейки бедренной кости, 2007 г. – ЭП правого ТБС	1 – 17, 2 – 0	FFS – 1, VDI – 2	ОП (МПК – 3,2) с компрессионным переломом позвоночника, АГ, гипотиреоз, мочевиная инфекция, варикозная болезнь нижних конечностей	1 – ГК, ЦФ, 2 – ГК 35 мг/сут, 3 – ГК, РТМ	60 мг/сут, 6 мес
2	М., 31 год, 20,8 кг/м <sup>2</sup>	ГПА, ПРЗ	Л, ВДП, П	Асептический некроз 2014 г. – ЭП левого ТБС	1 – 6, 2 – 0	FFS – 0, VDI – 3	ОП, катаракта, язвенная болезнь желудка, единственная почка (нефрэктомия в 2012 г.), состояние после окклюзионного тромбоза вен левой нижней конечности	1 – ГК, ЦФ, РТМ, 2 – ГК 2,5 мг/сут, дабигатран, 3 – ГК, АЗА, РТМ	40 мг/сут, 5 лет
3	Ж., 35 лет, 30 кг/м <sup>2</sup>	ЭГПА АНЦА-негативный	ВДП, Л, С, А, ПНС	Двусторонний асептический некроз 2014 г. – ЭП правого ТБС, 2015 г. – ЭП левого ТБС	1 – 16, 2 – 0	FFS – 1, VDI – 2	Двусторчатый аортальный клапан, варикозная болезнь нижних конечностей	1 – ГК, ЦФ, АЗА, иматиниб, 2 – ЭП1: ГК 7,5 мг/сут, ЭП2: ГК 5 мг/сут, 3 – ГК, РТМ	60 мг/сут, 6 лет
4	Ж., 54 года, 22,8 кг/м <sup>2</sup>	МПА, ПРЗ	БПГН, ВДП, Л, А	Асептический некроз, 2016 г. – ЭП правого ТБС	1 – 26, 2 – 0	FFS – 1, VDI – 2	ОП, дискинезия желчных путей	1 – ГК, ЦФ, ММФ, РТМ, 2 – нет, 3 – РТМ	60 мг/сут, 9 лет
5	Ж., 76 лет, 30,1 кг/м <sup>2</sup>	ГПА, ПРЗ	ВДП, ОС, Г, Л	Асептический некроз 2016 г. – ЭП левого ТБС	1 – 6, 2 – 3	FFS – 1, VDI – 2	ОП, HBV-инфекция	1 – ГК, РТМ, ЦФ, АЗА, 2 – ГК 5 мг/сут, 3 – ГК, противовирусная терапия, РТМ	60 мг/сут, 3 года
6	М., 69 лет, 27,8 кг/м <sup>2</sup>	ГПА, ПРЗ	ВДП, П	Двусторонний асептический некроз 2017 г. – ЭП правого ТБС, 2018 г. – ЭП левого ТБС	1 – 12, 2 – 0	FFS – 0, VDI – 2	ОП, герпес	1 – ГК, ЦФ, АЗА, 2 – ГК 7,5 мг/сут, 3 – ГК, РТМ, ММФ	60 мг/сут, 5 лет
7	Ж., 46 лет, 23,9 кг/м <sup>2</sup>	ГПА, АНЦА-негативный	ВДП, Л, А	Двусторонний асептический некроз, 2018 г. – ЭП правого ТБС, 2018 г. – ЭП левого ТБС	1 – 7, 2 – 0	FFS – 0, VDI – 2	Генетическая тромбофилия, состояние после ТЭЛА, множественных тромбозов, недостаточность клапана легочной артерии	1 – ГК, РТМ, 2 – дабигатран, 3 – РТМ	70 мг/сут, 4 года
8	Ж., 45 лет, 32,6 кг/м <sup>2</sup>	ГПА, ПРЗ	Л, П	Асептический некроз, 2019 г. – ЭП	1 – 12, 2 – 0	FFS – 0, VDI – 2	ОП	1 – ГК, ЦФ, 2 – РТМ, АЗА, 3 – АЗА	90 мг/сут, 2 года

**Примечание.** ВДП – верхние дыхательные пути, Л – легкие, П – почки, ОС – орган слуха, Г – глаза, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, С – сердце, АГ – артериальная гипертензия, А – артрит/артралгии, К – кожа, ПНС – периферическая нервная система, ЦНС – центральная нервная система, ОП – остеопороз, HBV – вирус гепатита В, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, FFS – индекс прогноза, BVAS – индекс активности, VDI – индекс повреждения, ГК – глюкокортикоиды, ЦФ – циклофосфан, АЗА – азатиоприн, ММФ – микофенолата мофетил, РТМ – ритуксимаб, М. – мужчина, Ж. – женщина, МПО – миелопероксидаза, ПРЗ – протеиназа-3, МПК – минеральная плотность кости.

лиза. У больного с ГПА (рис. 2, пациент 2) в связи с гранулематозным поражением левой почки и мочеточника со стриктурой и развитием гидронефроза была выполнена нефрэктомия, в дальнейшем течение заболевания ос-

ложилось окклюзионным тромбозом вен левой нижней конечности. Еще у одной пациентки с ГПА (пациент 7) были выявлены маркеры генетической тромбофилии (мутации в генах метилен-тетрагидрофолатредуктазы, инги-



**Рис. 1.** Рентгенограмма правого ТБС после ЭП по поводу перелома шейки бедренной кости у больной МПА с ОП, осложненным компрессионным переломом тел позвонков, и варикозной болезнью нижних конечностей (пациент 1)

битора активатора плазминогена 1, гена VII фактора эпоксидоредуктазы, витамина К), присутствовала варикозная болезнь нижних конечностей, развились тромбоэмболия легочной артерии и множественные тромбозы в бассейне правой бедренной вены (задних большеберцовых, малоберцовых вен, ствола подколенной вены). У пациентки с ЭГПА (рис. 3, пациент 3) заболевание рецидивировало с тяжелым поражением сердца, присутствовало ожирение 1-й степени и варикозная болезнь нижних конечностей. Избыточная масса тела (ИМТ 27,8–30,1 кг/м<sup>2</sup>) отмечена еще у двух больных. В одном случае ГПА (пациент 5) была выявлена инфекция вирусом гепатита В, что значительно ограничивало возможности лечения основного заболевания, в послеоперационном периоде была присоединена противовирусная терапия.



**Рис. 2.** Рентгенограммы левого ТБС до (а) и после (б) ЭП у пациента с ГПА, ОП и асептическим некрозом головки левой бедренной кости (указан стрелкой), перенесшего левостороннюю нефрэктомия и окклюзионные тромбозы вен левой нижней конечности (пациент 2)

У 6 больных ремиссия была индуцирована анти-В-клеточной терапией РТМ, у 5 из них – с предшествующим назначением ЦФ. У одной пациентки с ЭГПА индукционная терапия наряду с высокими дозами ГК включала ЦФ и иматиниб, РТМ был присоединен после ЭП, как и в одном случае МПА. Медиана длительности лечения ГК до первого ЭП составляла 4,5 [0,5; 9] года, максимальная суточная доза внутрь в пересчете на преднизолон – 60 [40; 90] мг.

На момент ЭП в 7 случаях наблюдалась полная ремиссия АНЦА-СВ (BVAS=0), у одного пациента – неполная ремиссия (BVAS=3). У 7 больных отмечались нормальные значения сывороточного креатинина, в одном случае ГПА (пациент 6) при выполнении первого ЭП уровень креатинина был в пределах нормы, перед повторным ЭП повышен до 121 мкмоль/л, в течение последующих месяцев не превышал 118 мкмоль/л. Перед ЭП во всех случаях цитостатики были отменены, у двух пациентов прекращено лечение ГК. У пациентов с асептическими некрозами суточная доза преднизолона варьировала от 2,5 до 7,5 мг, больная с переломом бедренной кости была оперирована на фоне приема 35 мг преднизолона. Двое пациентов получали антикоагулянтную терапию (дабигатран).

Все операции выполнялись под спинально-эпидуральной анестезией. Осложнения, связанные с анестезиологическими манипуляциями, отсутствовали. В ходе ЭП ТБС использовали антеролатеральный доступ по К. Хардингу, вмешательство сопровождали тщательным гемостазом с использованием коагулятора, ни у одного из пациентов не отмечалось повышенной кровоточивости или увеличенной кровопотери через дренаж. В некоторых случаях в раннем послеоперационном периоде проводили переливание компонентов крови. У пациентов с асептическим некрозом ТБС и протрузией вертлужной впадины истонченное, пролабирующее дно вертлужной впадины заполнялось фрагментами собственной костной ткани из удаленной головки бедренной кости. В одном случае сомнительной стабильности вертлужного компонента эндопротеза была выполнена дополнительная фиксация его винтами (пациент 1). Интраоперационных осложнений не было.

В послеоперационном периоде все пациенты получали терапию антикоагулянтами. У всех пациентов наблюдалось удовлетворительное заживление послеоперационной раны, несмотря на наличие в одном случае выраженной гематомы (пациент 5). Во всех случаях в результате ЭП отмечен хороший эффект по данным опросника Харриса с уве-



**Рис. 3.** Рентгенограммы ТБС до (а), а также после последовательного двустороннего ЭП (б – ЭП правого ТБС, в – ЭП левого ТБС) по поводу асептических некрозов головок бедренных костей у больной ЭГПА с поражением сердца, ожирением 1-й степени и варикозной болезнью нижних конечностей (пациент 3)

личением функциональной активности ТБС и уменьшением болевого синдрома (динамика ННС в среднем с 54 баллов перед ЭП до 87 баллов через 6 мес после операции).

Продолжительность наблюдения после ЭП составила 3 [0,5; 12,5] года, во всех случаях пациенты оценили отдаленный результат лечения как хороший. По данным контрольной рентгенографии, все компоненты эндопротезов были стабильны, без признаков остеолита на границе кость–эндопротез. Ни у одного из пациентов не выявлено послеоперационных осложнений. Непосредственно после ЭП и в течение ближайших месяцев не отмечено снижения функции почек или рецидива АНЦА-СВ.

### Обсуждение

Развитие асептического некроза головки бедренной кости, независимо от его стадии, является бесспорным показанием для ЭП ТБС, которое при АНЦА-СВ, как и при других ИВРЗ, предпочтительно выполнять в условиях ремиссии или низкой активности заболевания, после завершения агрессивного индукционного этапа терапии и на фоне минимальной поддерживающей терапии ГК. В собственной группе к моменту ЭП у больных с асептическим некрозом доза преднизолона не превышала 7,5 мг/сут, и у двоих пациентов препарат был отменен. Перед артропластикой рекомендованная суточная доза ГК в пересчете на преднизолон не должна превышать 15 мг [8]. Вместе с тем собственный опыт ЭП ТБС у пациентки с переломом (пациент 1) на фоне применения преднизолона в суточной дозе 35 мг был вполне успешен, на что могла повлиять относительно небольшая продолжительность приема ГК до ЭП (6 мес).

Следует учитывать, что длительный прием ГК ассоциируется с плохим качеством костной ткани и плохим заживлением послеоперационных ран. Установлено, что у больных РА, длительно получавших ГК после ЭП крупных суставов, инфекционные осложнения возникают чаще, чем у других пациентов [9, 10]. У больных АНЦА-СВ на фоне продолжительного поддерживающего лечения преднизолоном в дозе >5 мг/сут наблюдается более высокая частота различных инфекций в сравнении с пациентами, у которых после 6 мес лечения доза преднизолона была снижена до 5 мг/сут (соответственно 0,39 и 0,64 пациенто-лет;  $p < 0,0001$ ) [11].

Наиболее распространенными осложнениями ЭП суставов являются инфекции протезированного сустава с бактериальной колонизацией области соединения кости с цементом, внешних частей и полости искусственного сустава, фрагментов синовиальной оболочки и окружающих мягких тканей [12], нестабильность компонентов эндопротеза и связочного аппарата, периостальные и перипротезные переломы, развитие гиперчувствительности к компонентам металлических сплавов (прежде всего на никель, хром, кобальт) [13], тромбоз и тромбозы. ЭП может провоцировать развитие рецидива основного заболевания и обострения сопутствующей хронической патологии, особенно у пожилых пациентов. Так, по данным анализа ЭП у пожилых больных с ревматическими заболеваниями, проведенного В.П. Павловым и соавт. [14], в послеоперационном периоде летальность была выше по сравнению с группой контроля (соответственно 6,8 и 1,1%), среди причин летальных исходов доминировало обострение сопутствующих хронических заболеваний, сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Вместе

с тем независимо от возраста пациентов отдаленные результаты ЭП ТБС были оценены как хорошие, отмечена тенденция к улучшению качества жизни.

Агрессивная иммуносупрессивная терапия у больных АНЦА-СВ с использованием высоких доз ГК, ЦФ и/или РТМ сопряжена с высоким риском инфекций, чему может дополнительно способствовать свойственное ГПА тяжелое поражение слизистой оболочки ВДП (естественного защитного барьера), деструктивные изменения в легких с формированием полостей распада, склонных к инфицированию, а также присутствие патологии нейтрофилов, играющих важную роль в защите организма от острых бактериальных и грибковых инфекций. Отмечено, что у больных ИВРЗ частота послеоперационных осложнений (инфекций, дислокаций) и потребности в реэндопротезировании выше, чем у больных остеоартритом [9, 10, 15–18], что связывают с активностью основного заболевания, длительным лечением ГК, базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

В соответствии с рекомендациями ACR и AANKS [2], при активной СКВ в связи с повышенным риском развития неблагоприятных реакций после хирургических вмешательств рекомендовано продолжать прием прежней дозы ММФ, АЗА или циклоспорина на протяжении всего периоперационного периода, тем не менее подчеркнуто, что тактику фармакотерапии в период хирургического лечения пациентов с активной СКВ в каждом случае следует определять индивидуально с участием ревматолога. У пациентов с полной или частичной ремиссией СКВ рекомендовано отменять ММФ и АЗА за 1 нед до ЭП крупных суставов. После операции необходим тщательный мониторинг таких пациентов, и при отсутствии осложнений (нарушение заживления ран, инфекции) целесообразно возобновление приема лекарств через 3–5 дней после операции.

Вопросы влияния терапии ГИБП на результаты ЭП у больных ИРЗ в настоящее время остаются нерешенными, четкие рекомендации по периоперационному ведению таких пациентов не разработаны [19]. Оптимальный срок возобновления терапии ГИБП после операции не установлен, но следует принимать во внимание высокий риск присоединения инфекции при открытой ране [2] и возможность развития поздней отсроченной нейтропении у больных АНЦА-СВ, получающих РТМ [20]. В представленном нами наблюдении 6 из 8 пациентов до ЭП получали РТМ, в послеоперационном периоде инфекционные осложнения отсутствовали.

Периоперационное ведение больных АНЦА-СВ требует осторожности и в отношении риска тромбоэмболических осложнений. У любых пациентов тромбозы являются возможными осложнениями ЭП ТБС [21], к их развитию могут приводить различные факторы, включая длительное вынужденное положение больного на спине во время операции, способствующее снижению венозного оттока [22, 23], общую или спинальную анестезию, вызывающую вазодилатацию периферических венозных сосудов, повреждение венозного эндотелия вследствие компрессии бедренной вены в течение определенных этапов операции ЭП ТБС [24], гиперкоагуляцию, обусловленную снижением активности фибринолитической системы, снижением уровня естественного антикоагулянта анти-тромбина III и повышением концентрации ингибитора ак-

тиватора плазминогена 1 [23, 25], что выявляют у пациентов после оперативного лечения ТБС.

При АНЦА-СВ еще одним фактором риска развития сосудистых осложнений является аутоиммунное воспаление и связанные с ним нарушения гемостаза. Продукция провоспалительных цитокинов способствует увеличению экспрессии тканевых факторов и подавлению эндогенных антикоагулянтов и фибринолиза [26], АНЦА могут перекрестно реагировать с плазминогеном и блокировать его превращение в плазмин, подавляя фибринолиз [27]. Существенную роль в развитии артериальных и венозных тромбозов отводят протромботическим эффектам нейтрофилов [28]. При ЭГПА дополнительным фактором сосудистого повреждения и микротромбозов становятся активированные эозинофилы [29, 30], которые являются источником тканевого фактора и эозинофильных катионных протеинов, способных ингибировать активацию протеина С и индуцировать продукцию тромбоцитарного фактора 4.

Активная стадия АНЦА-СВ сопровождается повышением риска венозных (6–30%) и/или артериальных тромбозов осложнений (3–19%) [31, 32] особенно в дебюте заболевания. Так, в представленной группе у двоих из 8 пациентов в активную стадию АНЦА-СВ развились тромбозы (ТЭЛА, венозные тромбозы). Кроме того, следует принимать во внимание, что прокоагулянтное состояние с повышением концентрации фактора VIII может присутствовать и в период стойкой ремиссии АНЦА-СВ [33].

Еще одним вопросом, требующим обсуждения, является опасность развития тромбозов осложнений на фоне анти-В-клеточной терапии РТМ, частота которых, по нашим данным, достигает 6% (ТЭЛА, венозный тром-

боз) [20], что соответствует результатам рандомизированного клинического исследования RAVE [34], в котором частота венозных тромбозов у больных АНЦА-СВ, получающих РТМ, составила 5%.

Таким образом, системный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких сосудов и высокой воспалительной активностью, длительная агрессивная терапия ГК, ЦФ и/или РТМ, повышенный риск инфекционных осложнений в комплексе потенциально могут негативно влиять на процессы заживления ран у больных АНЦА-СВ, тормозить остеогенез, снижать минеральную плотность кости, увеличивать риск нагноений и других осложнений тотального ЭП ТБС, которое является достаточно тяжелой операционной травмой. Вместе с тем, несмотря на существующие проблемы в периоперационном ведении больных АНЦА-СВ, собственный опыт свидетельствует о потенциально высокой эффективности и относительной безопасности ЭП ТБС у данных пациентов в условиях тесного сотрудничества ревматологов и хирургов-ортопедов. В рекомендации по плановому ЭП ТБС при ревматических заболеваниях следует включать пациентов с АНЦА-СВ.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
2. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheum*. 2017;69(8):1538-51. doi: 10.1002/art.40149
3. Павлов ВП, Макаров СА, Храмов АЭ. Тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного сустава у пациентов широкого спектра ревматических заболеваний. Медицина (Казахстан). 2014;(10):36-40 [Pavlov VP, Makarov SA, Khramov AE. Total hip replacement in patients with wide spectrum of rheumatic diseases. *Meditsina (Kazakhstan)*. 2014;(10):36-40 (In Russ.)].
4. Luqmani R, Bacon P, Moots R, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87(11):671-8.
5. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):19-27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6
6. Bhamra K, Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Dec;14(6):494-500. doi: 10.1007/s11926-012-0291-1
7. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969;51:737-55. doi: 10.2106/00004623-196951040-00012
8. Somayaji R, Barnabe C, Martin L. Risk factors for infection following total joint arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2013;7:119-24. doi: 10.2174/1874312920131210005
9. 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
10. 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
11. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):240-7. doi: 10.2215/CJN.05610611
12. Белов БС, Макаров СА, Бялик ЕИ. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):192-200 [Belov BS, Makarov SA, Byalik EI. Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):192-200 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-192-200

13. Lohmann C, Nuechtern J, Junk-Jantsch S, et al. Hypersensitivity reactions in total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2007;30. doi: 10.3928/01477447-20070901-12
14. Павлов ВП, Вардикова ГН, Макаров СА и др. Эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов у больных ревматическими заболеваниями пожилого и старческого возраста. Научно-практическая ревматология. 2003;41(4):101-5 [Pavlov VP, Vardikova GN, Makarov SA, et al. Knee and hip joints endoprosthesis in old and senile patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(4):101-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1346
15. Ravi B, Croxford R, Hollands S, et al. Increased risk of complications following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:254-63. doi: 10.1002/art.38231
16. Lin JA, Liao CC, Lee YJ, et al. Adverse outcomes after major surgery in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1646-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202758
17. Singh JA, Inacio MC, Namba RS, Paxton EW. Rheumatoid arthritis is associated with higher ninety-day hospital readmission rates compared to osteoarthritis after hip or knee arthroplasty: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:718-24. doi: 10.1002/acr.22497
18. Roberts JE, Mandl LA, Su EP, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have increased risk of short-term adverse events after total hip arthroplasty. *J Rheumatol*. 2016;43:1498-502. doi: 10.3899/jrheum.151373
19. Kurtz SM, Lau E, Watson H, et al. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012;Suppl 27:61-5. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.022
20. Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):147-58 [Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to Blymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):147-58 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
21. Рыбников АВ, Бялик ЕИ, Решетняк ТМ 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 [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
22. 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
23. 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
24. Johanson N, Lachiewicz PF, Lieberman 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
25. 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
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. Bautz DJ, Preston GA, Lionaki S, et al. Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Dec;19(12):2421-9. doi: 10.1681/ASN.2008030270
28. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Feb;45(1):86-93. doi:10.1055/s-0038-1677040
29. Maino A, Rossio R, Cugno M, et al. Hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome and parasitic diseases: possible links between eosinophilia and thrombosis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Sep;10(5):670-5. doi: 10.2174/157016112801784594
30. Ames PR, Margaglione M, Mackie S, Alves JD. Eosinophilia and thrombophilia in churg strauss syndrome: a clinical and pathogenetic overview. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010 Dec;16(6):628-36. doi: 10.1177/1076029609348647
31. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3493-500. doi: 10.1002/art.24957
32. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al; French Vasculitis Study Group. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):564-7. doi: 10.1136/ard.2008.099051
33. Hillhorst M, Winckers K, Wilde B, et al. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis in remission are hypercoagulable. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):2042-6. doi: 10.3899/jrheum.130200
34. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905