

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ
имени В. А. НАСОНОВОЙ

На правах рукописи

САТЫБАЛДЫЕВА

Мария Азаматовна

**ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ, СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ
И АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Т. М. Решетняк

Москва — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Венозные тромбозэмболические осложнения: приобретенные и наследственные факторы риска.....	14
1.2. Ревматоидный артрит и венозные тромбозэмболические осложнения.....	17
1.2.1. Взаимосвязь воспаления и свертывающей системы крови.....	17
1.2.2. Риск развития венозных тромбозэмболических осложнений при ревматоидном артрите.....	19
1.2.3. Диагностика венозного тромбоза при ревматоидном артрите.....	23
1.2.4. Влияние консервативной терапии ревматоидного артрита и ортопедических операций на развитие венозных тромбозэмболических осложнений.....	24
1.3. Системная красная волчанка и тромбозэмболические осложнения.....	27
1.4. Прямые оральные антикоагулянты.....	31
1.4.1. Сравнительная характеристика прямых оральных антикоагулянтов.....	33
1.4.2. Эффективность и переносимость прямых оральных антикоагулянтов: проведенные исследования.....	34
1.4.3. Лабораторный мониторинг эффекта прямых оральных антикоагулянтов.....	40
1.4.4. Прямые оральные антикоагулянты и определение волчаночного антикоагулянта.....	42
1.4.5. Терапия кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов.....	43

1.4.6. Прямые оральные антикоагулянты и оперативные вмешательства.....	44
1.4.7. Прямые оральные антикоагулянты и антифосфолипидный синдром.....	45
1.5. Опросник VEINES-QOL/Sym как средство оценки качества жизни у пациентов с патологией вен нижних конечностей.....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	50
2.2. Общая характеристика больных ревматоидным артритом.....	51
2.3. Общая характеристика больных антифосфолипидным синдромом с системной красной волчанкой или без нее.....	76
2.4. Общая характеристика больных системной красной волчанкой без антифосфолипидного синдрома.....	61
2.5. Методы исследования.....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	71
3.1. Венозные тромбозы и тромбозы при ревматоидном артрите...71	71
3.1.1. Традиционные и нетрадиционные факторы риска венозных тромбозов и тромбозов у пациентов с ревматоидным артритом.....	71
3.1.2. Профилактика венозных тромбозов и тромбозов у больных ревматоидным артритом.....	75
3.1.3 Эффективность и безопасность применения ингибиторов Па свертывания крови для профилактики венозных тромбозов и тромбозов у больных ревматоидным артритом.....	78
3.2. Системная красная волчанка и венозные тромбозы и тромбозы...85	85
3.3. Применение дабигатрана этексилата у пациентов с антифосфолипидным синдромом.....	88

3.3.1. Эффективность применения ингибиторов IIa свертывания крови у пациентов с антифосфолипидным синдромом.....	91
3.3.2. Безопасность применения ингибиторов IIa свертывания крови у пациентов с антифосфолипидным синдромом.....	102
3.3.3. Эндогенные и экзогенные факторы риска тромбоза, рецидивы тромбоза и кровотечения на фоне терапии дабигатрана этексилатом.....	104
3.4. Валидация русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у пациентов с ревматическими болезнями и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.....	119
3.4.1. Оценка надежности опросника VEINES-QOL/Sym.....	120
3.4.2. Оценка критериальной валидности опросника VEINES-QOL/Sym...	121
3.4.3 Оценка чувствительности опросника VEINES-QOL/Sym.....	123
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	125
ВЫВОДЫ.....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	170
<i>Приложение 1.</i> Шкала оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у нехирургических больных.....	170
<i>Приложение 2.</i> Шкала оценки риска крупных кровотечений и клинически значимых кровотечений в стационаре у нехирургических больных.....	171

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВК — антагонисты витамина К
- АГ — артериальная гипертензия
- аКЛ — антител к кардиолипину
- АКР — Американская коллегия ревматологов
- АНФ — антинуклеарный фактор
- АЦЦП — антитела к цитрулинированному пептиду
- аФЛ — антитела к фосфолипидам
- АФС — антифосфолипидный синдром
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- БПВП — базисный противовоспалительный препарат
- ВА — волчаночный антикоагулянт
- ВТЭО — венозные тромбэмболические осложнения
- ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
- ГК — глюкокортикоиды
- ДИ — доверительный интервал
- ДЭ — дабигатрана этексилат
- ИМ — инфаркт миокарда
- ИМТ — индекс массы тела
- КЖ — качество жизни
- МНО — международное нормализованное отношение
- МТГФР — метилентетрагидрофолатредуктаза
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- НМГ — низкомолекулярные гепарины
- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- ОКС — острый коронарный синдром
- ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ОР — относительный риск

ОШ — отношение шансов

ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты

РА — ревматоидный артрит

РЗ — ревматические заболевания

РФ — ревматоидный фактор

СД — сахарный диабет

СКВ — системная красная волчанка

СРБ — С-реактивный белок

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

ТВ — тромбиновое время

ТГВ — тромбоз глубоких вен

ТЭО — тромбоэмболические осложнения

ТИА — транзиторная ишемическая атака

ТФ — тканевой фактор

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

ФНО α — фактор некроза опухоли α

ФП — фибрилляция предсердий

ХВН — хроническая венозная недостаточность

ЦДС — цветное дуплексное сканирование

ЦНС — центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей клинической проблемой, затрагивающей профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей. В общей популяции ежегодно фиксируют 50–70 новых случаев заболевания на 100 000 населения. В течение месяца после выявления тромбоза глубоких вен (ТГВ) от тромбозэмболии легочной артерии (ТЭЛА) умирает около 6 % пациентов. В отдаленном периоде после ТГВ формируется посттромботическая болезнь нижних конечностей, сопровождающаяся глубокой дезорганизацией работы венозной системы нижних конечностей, с высокой вероятностью развития трофических язв при отсутствии адекватного лечения. Еще одним осложнением ТЭЛА является хроническая постэмболическая легочная гипертензия, развивающаяся в исходе распространенной обструкции легочного артериального русла. Тяжелая хроническая постэмболическая легочная гипертензия в течение 5 лет приводит к смерти 10–15 % больных, перенесших массивную ТЭЛА [27, 101].

Известно, что при ревматических заболеваниях (РЗ) повышается риск развития ВТЭО. Так, при ревматоидном артрите (РА), по данным исследований [69, 112, 192], венозные тромбозы отмечаются в 2–8 раз чаще, чем в общей популяции, их встречаемость составляет 3,5–8,9 на 1000 пациенто-лет. Некоторые авторы рассматривают РА как отдельный фактор риска тромбообразования [163, 211, 104]. Увеличение риска венозного тромбоза связывают с развитием хронического воспаления, эндотелиальной дисфункцией, изменением кровотока, экспрессией и активацией факторов коагуляции, нарушением процессов фибринолиза и активацией тромбоцитов [102].

Среди системных заболеваний соединительной ткани лидером по частоте развития тромбозэмболических событий является системная красная волчанка

(СКВ). Тромбозы у больных СКВ развиваются в 10–14 раз чаще, чем в общей популяции, и их встречаемость составляет от 4,2 до 16 на 1000 пациенто-лет [168, 143, 142]. Основным предиктором развития тромбозов у больных СКВ является позитивность по антителам к фосфолипидам (аФЛ) [108]. Высокий риск тромбообразования был выявлен у больных СКВ в присутствии волчаночного антикоагулянта (ВА), антител к кардиолипину (аКЛ) и β 2-гликопротеину I [168].

Антифосфолипидный синдром (АФС) считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии у человека и одной из ведущих причин потерь беременности [120]. С морфологической точки зрения сосудистая патология при АФС определяется как васкулопатия, характеризующаяся поражением сосудов без инфильтрации лейкоцитами, ведущим к окклюзии [1, 122].

Учитывая сказанное, пациентам с РА, СКВ и АФС необходимо проводить оценку риска ВТЭО. Остается открытым вопрос о значении активности, длительности, проявлений РА и СКВ и терапии данных заболеваний в развитии ВТЭО. Длительность профилактики тромбоза у пациентов с РА и СКВ должна определяться с учетом значимых факторов риска, обусловленных самим заболеванием и его терапией.

Основной группой препаратов, применяемых для профилактики ВТЭО, являются антагонисты витамина К (АВК). Однако за последнее время широкое распространение получили препараты из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), к которым относятся прямые ингибиторы тромбина. Они имеют ряд преимуществ по сравнению с варфарином, таких как: фиксированная доза, отсутствие необходимости постоянного лабораторного мониторинга, соблюдения диеты, быстрое наступление эффекта, меньший период полувыведения. Кроме того, данные препараты не метаболизируются с участием системы цитохрома P450, а соответственно, не имеют того большого количества лекарственных взаимодействий, которые есть у варфарина.

АВК являются также основной группой препаратов в терапии АФС. На настоящий момент идет поиск альтернативных пероральных препаратов, которые

можно применять у пациентов с АФС в тех случаях, когда на фоне приема варфарина отмечаются нежелательные явления, прежде всего рецидивы тромбозов и кровотечения, а также когда дозу препарата для достижения целевого уровня гипокоагуляции невозможно подобрать из-за резких колебаний международного нормализованного отношения (МНО). Имеется несколько сообщений о попытке применения прямых ингибиторов тромбина у больных АФС [91], исследования по данному вопросу отсутствуют. Эффективность и безопасность применения прямых ингибиторов тромбина у больных РА и СКВ на настоящий момент также не изучена.

Степень разработанности темы

Увеличение риска развития венозного тромбоза при РА отмечено рядом зарубежных авторов [192, 112]. Нами не найдено отечественных литературных источников по этому вопросу.

Несмотря на наличие данных по увеличению риска венозного тромбоза при РА, исследования по выявлению факторов риска тромбоза у данной категории больных отсутствуют. Имеются исследования, в которых освещается влияние различных препаратов, используемых в терапии РА, на развитие венозного тромбоза.

На настоящий момент есть только одно исследование, посвященное применению дабигатрана этексилата (ДЭ) у больных АФС [147]. Исследование ограничено 11-ю пациентами, применявшими ДЭ, и отсутствием группы сравнения. За 19 [8–29] мес наблюдения нежелательных явлений при приеме ДЭ зарегистрировано не было. Данные по применению ДЭ у больных РА и СКВ отсутствуют.

Опросник VEINES-QOL/Sym, используемый для оценки качества жизни (КЖ) у пациентов с патологией вен нижних конечностей, не валидирован в России. Инструмент по оценке КЖ у больных РА с патологией вен нижних конечностей отсутствует.

Все вышеизложенное свидетельствует о недостаточной освещенности данного вопроса и диктует необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Сформировать современную концепцию профилактики и лечения ВТЭО при РА и тромбозов любой локализации при СКВ, АФС за счет применения прямых ингибиторов тромбина и АВК.

Задачи исследования

1. Изучить традиционные и нетрадиционные факторы риска ВТЭО у больных РА.
2. Определить частоту развития ВТЭО и кровотечений при приеме ДЭ у больных РА и СКВ.
3. Оценить эффективность и переносимость ДЭ в сравнении с варфарином у больных АФС.
4. Проанализировать влияние различных факторов на частоту тромбоэмболических осложнений и кровотечений при терапии ДЭ у больных антифосфолипидным синдромом.
5. Оценить психометрические свойства русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у пациентов с РЗ и ВТЭО.

Научная новизна исследования

Установлена частота ВТЭО у пациентов с РА и их взаимосвязь с факторами риска тромбозов и с клинико-лабораторными проявлениями заболевания.

Обосновано применение прямых ингибиторов тромбина и показана их эффективность и переносимость для лечения и профилактики ТЭО у пациентов с РА, СКВ и АФС.

Выявлены эндогенные и экзогенные факторы риска тромбоза, влияющие на эффективность и безопасность терапии прямыми ингибиторами тромбина у пациентов с АФС.

Впервые при РЗ и ВТЭО валидировано и обосновано применение опросника VEINES-QOL/Sym для оценки качества жизни у этих пациентов.

Практическая значимость работы

Изучение связи между клинико-лабораторными проявлениями РА и венозными тромбозами будет способствовать своевременному выявлению наличия риска тромбообразования и улучшению профилактики ВТЭО у больных РА.

Обоснование безопасности и эффективности применения прямых ингибиторов тромбина у больных РА, СКВ и АФС позволит применять ПОАК у данной группы пациентов в лечении и профилактике ВТЭО.

Определение влияния эндогенных и экзогенных факторов на рецидивы тромбозов у пациентов с АФС на фоне приема ДЭ поможет выявить группы больных, которым назначение данного препарата нежелательно или требует усиления терапии.

Валидация русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у больных РЗ послужит его внедрению в повседневную деятельность врачей ревматологов в целях оценки КЖ пациентов с РЗ и посттромботической болезнью.

Положения, выносимые на защиту

1. Риск развития ВТЭО у больных РА ассоциируется с высокой активностью РА, варикозным расширением вен нижних конечностей, артериальной гипертензией (АГ), гиперхолестеринемией.

2. ДЭ эффективен и безопасен в профилактике и лечении ВТЭО у больных РА и СКВ.

3. Для профилактики и лечения ТЭО у больных АФС при неэффективности и (или) трудностях подбора дозы варфарина показано назначение ДЭ.

4. Рецидивы артериальных тромбозов у больных АФС, принимавших ДЭ, ассоциировались с сетчатым ливедо, полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов и артериальными тромбозами в анамнезе.

5. Опросник VEINES-QOL/Sym — надежный и чувствительный инструмент для оценки КЖ у пациентов с РЗ и ВТЭО.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

В соответствии с целью исследования автором изучена научная литература по теме работы и подготовлены обзоры литературы, которые были опубликованы. Совместно с научным руководителем определены цель, задачи и выбраны методы для проведения исследования. Была разработана индивидуальная карта, заполняемая на каждого пациента. Проводилась курация больных, вошедших в исследование, на протяжении всего периода наблюдения. Разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных. Все полученные результаты тщательно проанализированы, статистически обработаны. Сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты данной работы внедрены и применяются на практике в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Материалы диссертации используются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 2 литературных обзора, 3 оригинальные статьи, 2 описания случая в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки

России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 1 оригинальная статья и 1 описание случая в зарубежных журналах (включены в SCOPUS), 10 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования были доложены на ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой «Коморбидность при ревматических заболеваниях» (Москва, 2014 г.), научной конференции «14th European Congress of Internal Medicine» (Москва, 2015 г.), научной конференции «Терапия ревматических заболеваний: проблемы эффективности и безопасности» (Москва, 2015 г.), заседании ревматологической секции Московского городского научного общества терапевтов (Москва, 2015 г.), конференции молодых ученых «Молодое поколение – науке» (Москва, 2016 г.), X Европейском форуме по антифосфолипидным антителам (Франция, Нанси, 2017 г.), EULAR-2017 (Испания, Мадрид, 2017 г.), XI Европейском форуме по антифосфолипидным антителам (Нидерланды, Маастрихт, 2018 г.) Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 5 июня 2018 года. Проведение исследования одобрено комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 8 от 28.03.2013).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 171 странице, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение собственных результатов и заключение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 36 отечественных и 175 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 49 таблицами, 15 рисунками и 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Тромбозы и ТЭО — одна из актуальных проблем современной медицины. Различные заболевания, начиная от наиболее распространенных на сегодня инфекционных и онкологических, сопровождаются этими осложнениями, приводя к неблагоприятному прогнозу. Отмечается тесная взаимосвязь между воспалением, иммунными нарушениями и системой гемостаза.

1.1. Венозные тромбоэмболические осложнения: приобретенные и наследственные факторы риска

ВТЭО, к которым относят ТГВ, тромбоз подкожных вен (тромбофлебит) и ТЭЛА, на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей клинической проблемой, затрагивающей профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей. Значение ВТЭО обусловлено их чрезвычайно высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента [101].

Тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей, прежде всего глубоких вен, является острым состоянием, развивающимся в результате комплексного действия ряда факторов. В общей популяции ежегодно фиксируют 50–70 новых случаев заболевания на 100 000 населения. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз (до 200 случаев на 100 000 в год). Непосредственная угроза жизни больного связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с ТЭЛА. В течение месяца после выявления ТГВ от ТЭЛА умирает около 6 % пациентов. Но даже благополучный исход острого периода не означает исчезновения проблемы [101, 27]. В отдаленном периоде после тромбоза глубоких вен формируется посттромботическая болезнь нижних конечностей, сопровождающаяся глубокой дезорганизацией работы венозной системы нижних конечностей с высокой вероятностью развития трофических язв при отсутствии адекватного лечения. Еще одним возможным осложнением ТЭЛА

является хроническая постэмболическая легочная гипертензия, развивающаяся в исходе распространенной обструкции легочного артериального русла. Тяжелая хроническая постэмболическая легочная гипертензия в течение 5 лет приводит к смерти 10–15 % больных, перенесших массивную ТЭЛА [27].

Причинами ВТЭО, согласно классической триаде Вирхова (рисунок 1), являются стаз крови, изменения эндотелия сосудов, нарушение тока крови из-за составляющих его компонентов.



Рисунок 1. Триада Вирхова и ее связь с воспалением¹

ВТЭО являются результатом взаимодействия множества факторов, как приобретенных, так и наследственных [124, 184]. Приобретенными факторами риска ВТЭО являются возраст >40 лет, ожирение, варикозное расширение вен, оперативное вмешательство, травма, онкологические и инфекционные заболевания, постельный режим, длительное положение сидя, беременность, послеродовой период и др.

Приобретенные факторы риска ВТЭО [27]:

- возраст >40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации >40, >60 и >75 лет);

¹ ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена 1

- постельный режим (более 3 сут);
 - ожирение;
 - венозный тромбоз и (или) легочная тромбоэмболия в анамнезе;
 - варикозное расширение вен нижних конечностей;
 - оперативное вмешательство, в том числе эндопротезирование суставов;
 - травма;
 - онкологические заболевания, миелопролиферативные заболевания, гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкологических пациентов;
 - сдавление вен (опухолью, гематомой и пр.);
 - постельный режим (более 3 сут), длительное положение сидя (например, авиаперелет продолжительностью более 3 ч);
 - сепсис;
 - острая инфекция (пневмония и др.);
 - выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — NYHA);
 - тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией легких);
 - заболевания центральной или периферической нервной системы с парезом или глубоким парезом одной или обеих нижних конечностей;
 - воспалительные заболевания толстой кишки;
 - нефротический синдром;
 - применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия;
 - катетер в центральной вене;
 - беременность и ближайший (до 6 нед) послеродовой период
- К наследственным факторам риска тромбоза относят генетические тромбофилии, наиболее значимыми из которых являются:
- G1691A-мутация гена фактора V (Лейден);

- G20210A-мутация гена протромбина (фактор II свертывания крови);
- мутация C677T гена метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР);
- гипергомоцистеинемия;
- дефицит естественных антикоагулянтов (АТ III; протеина C, S);
- повышение активности или количества фактора VIII [20, 210, 57, 22].

Из приобретенных тромбофилий наиболее частой является АФС. Основными представителями аФЛ, включенных в диагностические критерии АФС, относятся аКЛ — иммуноглобулины G (IgG) и M (IgM), антитела к β 2-гликопротеину IgG и IgM, волчаночному антикоагулянту (ВА) [24].

1.2. Ревматоидный артрит и венозные тромбоэмболические осложнения

Хронические воспалительные заболевания, как правило, не рассматриваются в качестве традиционных факторов риска тромбоза, однако было показано, что они увеличивают частоту развития ВТЭО [208, 75]. При воспалительных РЗ выявляется эндотелиальная дисфункция, изменение кровотока, экспрессия и активация факторов коагуляции, нарушение процессов фибринолиза и активация тромбоцитов, которые служат патофизиологической основой для развития тромбоза [102]. РЗ являются моделями различных патологических состояний. Так, РА является яркой моделью воспаления. РА — аутоиммунное РЗ неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [100, 15].

1.2.1. Взаимосвязь воспаления и свертывающей системы крови

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

повреждений тканей, вызванных инфекцией, травмой или другими причинами. Воспаление стимулирует активацию системы гемостаза, которая, в свою очередь, также может активировать воспалительные ответы [127, 84].

Между воспалением и свертыванием крови существует множество перекрестных связей, как в поддержании адекватного иммунного ответа против потенциально опасных, повреждающих стимулов, так и в защитной реакции гемостаза при кровопотере. Эти две филогенетически старые системы имеют механизмы взаимной активации, усиления и регуляции [84, 34].

Одной из особенностей гиперкоагуляции, индуцированной воспалением, является индукция цитокинами экспрессии тканевого фактора (ТФ), дисфункции эндотелия, подавление функции системы протеина С и угнетение фибринолиза (из-за повышения ингибитора активатора плазминогена 1) (рисунок 1) [210, 84]. Наиболее важным индуктором коагуляционного ответа является ТФ, который находится во внесосудистых клетках. Медиаторы воспаления — С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин-6, а также активация комплемента — могут быть триггерами для синтеза ТФ во внутрисосудистых клетках — моноцитах и эндотелиальных клетках [70]. В исследовании М. D. Santos и соавторов [169] было показано, что у пациентов с РА выявляется повышенный уровень ТФ в плазме, особенно при высокой активности болезни. Кроме того, у пациентов с РА отмечено повышение уровня в плазме таких факторов свертывания крови, как фибриноген, фактор фон Виллебранда, фактора VIII, активированного фактора XIIa, фрагментов протромбина и комплексов тромбин – антитромбин [136, 137, 155, 166, 199]. Во время воспаления эндотелиальные клетки теряют свои антитромботические свойства, в связи с более интенсивной экспрессией адгезивных молекул и ТФ, при этом экспрессия оксида азота и тромбомодулина, напротив, снижается [160]. М. Peters и соавторы [155] продемонстрировали, что уровни активируемых тромбином ингибиторов фибринолиза были выше у пациентов с высокой воспалительной активностью (СРБ > 10 мг/л), чем у пациентов с более низкой воспалительной активностью

(СРБ < 10 мг/л). ФНО α может влиять на экспрессию всех основных компонентов фибринолитической системы [193]. Все вышеперечисленные исследования предполагают, что воспаление сдвигает баланс системы гемостаза в сторону протромботического состояния. 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 [80]. Важными компонентами, которые способствуют гиперкоагуляции, индуцированной воспалением, являются тромбоциты, микрочастицы, нейтрофилы, тромбин и протеазы активированных рецепторов, фибриноген, $\alpha 1$ — антитрипсин, протеогликаны гепарина и контактная система (фактор XII и калликреин-кининовая система) [210, 84, 49, 81].

1.2.2. Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений при ревматоидном артрите

Связь между РА и ВТЭО мало исследована по сравнению с подобной при СКВ и неспецифическом язвенном колите. Тем не менее в большом исследовании в США ТГВ был диагностирован у 79 000 из 4 818 000 (1,64 %) пациентов с РА, которые не имели хирургического вмешательства по поводу протезирования суставов, по сравнению с 7 681 000 из 891 055 000 пациентов (0,86 %), не имевших РА и хирургических вмешательств на суставах (относительный риск (ОР) = 1,90). ОР развития ВТЭО (ТЭЛА и (или) ТГВ) у этих больных был 1,99 [135]. В исследованиях из Англии [163], Швеции [211] и Дании [104] у госпитализированных больных наличие РА являлось фактором риска ВТЭО. В датском исследовании риск развития ВТЭО был выше у пациентов с ювенильным РА (РР — 3.0) [104]. Таким образом, получается, что РА является фактором риска развития ВТЭО у госпитализированных больных. Осознание риска ВТЭО для госпитализированных пациентов с РА важно для своевременной профилактики этих осложнений.

По данным исследования К. Liang и соавторов [2, 121], частота поражения периферических вен и артерий у больных РА при 30-летнем наблюдении составила 7,2 и 19,6 % соответственно. В исследовании была установлена связь развития тяжелых внесуставных проявлений РА (серозиты, васкулиты, гломерулонефрит, нейропатия, склерит) с вовлечением периферических сосудов (для венозной тромбоэмболии отношение шансов (ОШ)=3,7; при 95 % доверительном интервале (ДИ) 1,3–10,3; для артериальных тромбозов — ОШ=2,3; при 95 % ДИ 1,2–4,3).

Примечательны результаты наблюдений [69] за здоровьем жителей Тайваня в период с 1998 по 2008 год, полученные из Национальной базы данных медицинского страхования, где данные обследования 30 тысяч человек с РА сравнивались с подобными у 117 тысяч здоровых людей того же возраста и пола. Авторы выявили, что при РА вероятность развития ТГВ повышается в 3 раза, а риск ТЭЛА возрастает в 2 раза — в сравнении с группой без РА. В группе больных РА самый высокий риск развития ВТЭО был у пациентов младше 50 лет. У них наличие РА повышало риск ТГВ в 6 раз, а ТЭЛА — в 3 раза по сравнению с больными РА в возрасте старше 50 лет. Эта зависимость сохранялась и при исключении из исследования больных с другими факторами риска ВТЭО, такими как повышенное артериальное давление, диабет, высокий уровень холестерина, сердечная недостаточность и др.

В исследование, проведенное в США [112], было включено 22 тысячи пациентов с РА и 88 тысяч без РА. Средний возраст пациентов составил 52 года, 75 % включенных пациентов — женщины, группы были сопоставимы по полу и возрасту. Необходимо отметить, что большинство (94 %) человек находились на амбулаторном наблюдении. Риск ВТЭО в группе с РА был выше в 2 раза в сравнении с группой без РА. У 57 % больных РА и у 60 % пациентов без РА, развивших тромбоз, выявлялся как минимум один большой фактор риска тромбообразования — предшествующая госпитализация, оперативное вмешательство, онкологические заболевания и др. При поправке на факторы риска тромбоза результаты исследования оставались прежними [112].

Р. Ungprasert и соавторы [192] в системном обзоре с проведением метаанализа исследований, в которых определялся риск ВТЭО при РА, выбрали 9 исследований, включавших 606 427 пациентов, из них 5 когортных, 1 кросс-секционное и 3 исследования по типу случай — контроль. Характеристики исследований приведены ниже в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Основные характеристики исследований по типу случай — контроль, включенных в метаанализ (по Р. Ungprasert и соавторам 2013 г. [192])

Параметры	Kang et al.	S. A. Johannesdottir et al.	Ocak et al.
Страна	Тайвань	Дания	Нидерланды
Год	2012	2012	2012
Случаи	Госпитализированные и негоспитализированные пациенты с диагностированным ТГВ	Госпитализированные и негоспитализированные пациенты с диагностированным ТГВ и (или) ТЭЛА	Амбулаторные пациенты с диагностированным ТГВ и (или) ТЭЛА
Возраст	>18	18–99	18–70
Период включения	2001–2009	1999–2009	1999–2004
Женщины, %	58,7	52,9	54,0
Количество пациентов в основной группе (с РА)	5193	14721	4311
Количество пациентов в контрольной группе (без РА)	20772	147210	5768

Таблица 2

Основные характеристики когортных исследований, включенных в метаанализ [192]

Параметры	Bucani et al.	Holmqvist et al.	Choi et al.	Chung et al.	Kim et al.
Страна	США	Швеция	Великобритания	Тайвань	США
Дизайн исследования	Ретроспективное	Проспективное	Ретроспективное	Проспективное	Проспективное
Год	2012	2012	2013	2013	2013

Параметры	Bucani et al.	Holmqvist et al.	Choi et al.	Chung et al.	Kim et al.
Случаи	РА диагностирован в период с 1980 по 2007 г.	Амбулаторные пациенты. РА диагностирован в период с 1997 по 2009 г.	Амбулаторные пациенты. РА диагностирован в период с 1986 по 2010 г.	Госпитализированные и негоспитализированные пациенты. РА диагностирован в период с 1998 по 2008 г.	Госпитализированные и негоспитализированные пациенты. РА диагностирован в период с 2001 по 2008 г.
Женщины, %	69,0	69,0	69,4	77,0	75,0
Количество пациентов в основной группе (с РА)	464	7904	9589	29238	22143
Количество пациентов в контрольной группе (без РА)	464	37350	95776	116952	88572
Период наблюдения, годы	9,6	5,8	5,5	6,6	2,0

Результаты метаанализа отметили статистически достоверную связь между РА и ВТЭО, риск развития ВТЭО в 1,94 раза выше у больных РА по сравнению с пациентами без РА. Отношение рисков ТГВ, ТЭЛА и ВТЭО у больных РА было достоверно выше в каждой исследуемой группе и распределилось в диапазоне от 1,40 до 3,60. Авторы подчеркнули, что разница полученных результатов наиболее вероятно связана с гетерогенностью групп пациентов в различных исследованиях. Так, в одни исследования были включены как амбулаторные, так и пациенты, находящиеся на стационарном лечении, в другие — только амбулаторные пациенты. Суммарное ОР для ТГВ, ТЭЛА и ВТЭО составило 2,08 [95 % ДИ 1,75-2,47], 2,17 [95 % ДИ 2,05–2,31] и 1,96 [95 % ДИ 1,81–2,11] соответственно.

1.2.3. Диагностика венозного тромбоза при ревматоидном артрите

Зачастую диагностика ВТЭО затруднительна, а при РА требует проведения дифференциального диагноза с кистой Бейкера и другими осложнениями заболевания. Кроме того, нарушение тока крови из-за компрессии бедренной вены (при подвздошно-поясничном бурсите) или подколенной вены (при образовании кисты Бейкера) [138, 94] сами по себе являются факторами риска тромбообразования. Диагностика тромбоза глубоких и поверхностных вен осуществляется на основании физикального осмотра, лабораторного и инструментального исследований. Ценность физикального исследования для точного установления протяженности тромбоза невелика в связи с тем, что истинная распространенность тромбоза подкожных вен часто на 15–20 см превышает клинически определяемые признаки тромбофлебита. У значительной части пациентов переход тромботического процесса на глубокие венозные магистрали протекает бессимптомно [27]. Лабораторным маркером тромбообразования является Д-димер. Однако известно, что Д-димер может повышаться при различных клинических случаях, таких как беременность, онкологические и инфекционные заболевания, оперативное вмешательство, ожоги, заболевания печени и почек, фибрилляция предсердий (ФП), расслоение аорты и др. Ложноположительный Д-димер встречается также при наличии ревматоидного фактора (РФ). В связи вышеперечисленным тест имеет низкую положительную и высокую отрицательную прогностическую значимость для диагностики ВТЭО [152]. Основным методом диагностики служит компрессионное ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (ЦДС). Рентгеноконтрастная флебография целесообразна при распространении тромбоза выше проекции паховой связки, когда точному определению локализации верхушки тромба с помощью ЦДС может препятствовать метеоризм [27].

1.2.4. Влияние консервативной терапии ревматоидного артрита и ортопедических операций на развитие венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений

Важным фактором развития тромбозов при РА являются ортопедические операции. Частота возникновения тромбозов была особенно высокой при отсутствии профилактических мероприятий. Так, по данным Р. Abernethy и соавторов [2, 37], ТГВ развивался у 70 %, а ТЭЛА — у 2 % больных РА в послеоперационном периоде. Разработка и дальнейшее совершенствование профилактических мероприятий при проведении хирургических вмешательств (терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ), прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)) способствовало снижению частоты развития тромбозов у больных РА до 1 % [2, 194].

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

С одной стороны, глюкокортикоиды (ГК) вызывают нарушения фибринолитической системы и коагуляции: повышение синтеза/секреции ингибитора активатора плазминогена 1, уровня комплекса тромбин — антитромбин и плазменных факторов VII, VIII и фибриногена [61, 29]. С другой стороны, ГК подавляют воспалительный процесс, а, следовательно, препятствуют развитию ВТЭО, что затрудняет оценку их роли в тромбообразовании.

Появились данные о том, что прием НПВП ассоциируется не только с артериальными, но и с венозными тромбозами [58, 172, 190]. В исследовании S. Viere-Rafi и соавторов [58] (Германия) было включено 4433 пациента с впервые диагностированной ТЭЛА и 16802 пациента контрольной группы. Прием НПВП по итогам исследования достоверно ассоциировался с ВТЭО (ОШ 2,39; 95 % ДИ 2,06–2,77). Авторы отмечают, что частота тромбоза была выше в первые 30 дней приема НПВП (ОШ 4,77; 95 % ДИ 3,92–5,81) в сравнении с длительным — менее года (ОШ 1,83, 95 % ДИ 1,47–2,28) или долговременным — более года (ОШ 2,14, 95 % ДИ

1,48–3,09) приемом препаратов. В работе М. Schmidt и соавторов [172], проведенном на севере Дании, заболеваемость ВТЭО на фоне приема неселективных НПВП составила 2,51 в сравнении с контрольной группой, а на фоне приема циклооксигеназы-2 селективных НПВП — 2,19. Напротив, по данным исследования А. W. Tsai и соавторов [190], в котором изучалась взаимосвязь между кардиоваскулярными факторами риска и риском ВТЭО, было показано, что прием НПВП повышает риск ВТЭО в 1,44 раза, однако эти результаты были аннулированы после поправки на такие факторы риска, как индекс массы тела (ИМТ) и сахарный диабет (СД). К. Lacut и соавторы [115] не выявили взаимосвязи между приемом НПВП и ВТЭО.

Одним из основных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в терапии РА является метотрексат. Метотрексат ингибирует гомоцистеин — метиониновый путь, поэтому его применение может быть ассоциировано с гипергомоцистеинемией [117], а следовательно, с развитием ВТЭО. Гипергомоцистеинемия нередко обусловлена дефицитом МТГФР и носит наследственный характер [9], а при приеме метотрексата усугубляется. Гипергомоцистеинемия — дополнительный фактор риска тромбозов при СКВ и АФС [36], данные о влиянии метотрексата на развитие ВТЭО при РА отсутствуют.

В последнее время большое распространение в терапии РА получили генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Данные о развитии ВТЭО при применении ГИБП противоречивы. Имеются сообщения о повышении риска тромбоза при приеме адалимумаба при наличии антител к нему. В исследование L. A. Kogswagen и соавторов [114] было включено 272 пациента, находящихся на терапии адалимумабом. У 76 (28 %) из 272 пациентов были выявлены антитела к препарату. ВТЭО диагностированы у 8 из 272 пациентов, при этом у 4 из них в крови присутствовали антитела. Заболеваемость ВТЭО составила 26,9 на 1000 пациенто-лет в группе больных с антителами к адалимумабу и 8,4 на 1000 пациенто-лет в группе без антител.

В исследовании N. Petitrain и соавторов [156] было выдвинуто предположение о том, что анти — ФНО α терапия (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) может повысить риск венозных тромбозов. При анализе регистра неблагоприятных реакций авторы обратили внимание на ряд случаев спонтанного венозного и артериального тромбоза при приеме ингибиторов ФНО α пациентами с РА и болезнью Крона. Всего было выявлено 85 пациентов с тромботическими осложнениями, из них 42 с артериальными и 43 — с венозными тромбозами. В среднем тромботические осложнения развивались через 10,6 мес от момента инициации терапии, при приеме этанерцепта данный срок был значительно меньше — 6,1 мес ($p=0,001$), особенно при ВТЭО — 2,4 мес. Было отмечено, что 39 из 43 пациентов с венозными тромбозами либо не имели дополнительных факторов риска тромбоза, либо имели только 1, при этом у 16 из 42 пациентов с артериальными тромбозами имелось 2 и более дополнительных факторов риска [156].

R. Davies и соавторы [76] провели когортное исследование, включившее 15554 пациентов с достоверным диагнозом РА, из них 11881 пациент находились на терапии ГИБП (3475 — инфликсимаб, 4267 — адалимумаб, 4139 — этанерцепт) и 3673 пациента принимали БПВП. Необходимо отметить, что в группе ГИБП течение заболевания было более тяжелым и длительным, отмечалась более высокая активность болезни, большее число пациентов находились на терапии ГК, при этом пациенты в данной группе были несколько моложе. Всего верифицировано 196 случаев ВТЭО (151 — ГИБП, 45 — БПВП). Частота случаев тромбоза составила 3,7 и 3,9 на 1000 пациенто-лет соответственно. При сопоставлении групп пациентов, находящихся на терапии инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом, частота тромбоза составила 4,7, 3,3 и 3,3 на 1000-пациенто-лет. Таким образом, в результате анализа авторами не было выявлено увеличения частоты венозных тромбозов при использовании ГИБП в сравнении с БПВП [76].

F. Ingegnoli и соавторы [103], напротив, показали, что на 14-й нед приема инфликсимаба снижались уровни как СРБ, интерлейкина-6, компонентов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) и его активности,

тканевого активатора плазминогена), следовательно, инфликсимаб способствует не только подавлению воспалительного процесса, но и снижению ингибиции фибринолиза [103], и, соответственно, снижению риска развития тромбоза.

Вопрос, касающийся роли аФЛ при РА, остается открытым. Имеется несколько сообщений о продукции аФЛ, включая аКЛ, антитела к В2-гликопротеину 1 ($\alpha\beta 2$ -ГП) и ВА на фоне терапии ингибиторами ФНО α . Данные по этому поводу противоречивы. В одних исследованиях [86] не выявлялась взаимосвязь между продукцией антител и клиническими проявлениями АФС. Другие авторы [198, 105, 131] описывают случаи развития достоверного АФС при использовании анти-ФНО α терапии.

РА обуславливает повышенный риск ВТЭО. Имеются доказательства наличия тесной связи между воспалением и нарушением свертывания крови. У пациентов, страдающих РА, необходимо проводить оценку риска ВТЭО, учитывая, как стандартные факторы риска венозных тромбозов, так и факторы риска, обусловленные самим заболеванием и его терапией. Оценка риска ВТЭО необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения и предотвращения развития ТЭО при РА.

1.3. Системная красная волчанка и тромбоэмболические осложнения

СКВ — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием обострений и ремиссий, а также разнообразными клиническими проявлениями, которые могут варьировать от синдрома малых признаков, например, усталости, потери веса, артралгий, до угрожающего жизни поражения почек или центральной нервной системы [16].

На ранних стадиях СКВ ведущую роль играют проявления основного заболевания, являющиеся основной мишенью терапевтического воздействия. По мере увеличения длительности заболевания картина меняется: наряду с

возникновением обострений с вовлечением поражения ранее интактных органов или ухудшением со стороны ранее заинтересованных систем отмечаются симптомы, обусловленные сопутствующей патологией или осложнениями лекарственной терапии. Нередко коморбидные состояния доминируют, определяют КЖ больного, влияют на прогноз и требуют особых подходов к лечению. Само заболевание и длительное использование огромного арсенала лекарственных средств рассматриваются как факторы риска развития тяжелых сопутствующих (коморбидных) хронических состояний [10].

Среди системных заболеваний соединительной ткани СКВ является лидером по частоте развития тромбоэмболических событий. Тромбозы у больных СКВ развиваются в 10–14 раз чаще, чем в общей популяции, и частота их составляет от 4,2 до 16 на 1000 пациенто-лет [168, 143, 142].

Основным предиктором развития тромбозов у больных СКВ является позитивность по аФЛ; ОР составляет 3,22 [108]. Высокий риск тромбообразования был выявлен у больных СКВ в присутствии ВА и аКЛ (ОШ=4,03; 95 % ДИ 2,06–7,86), аβ2ГПІ (ОШ=5,10; 95 % ДИ 2,58–10,1) [168].

В исследовании М. Tektonidou и соавторов [187] было показано, что у аФЛ-позитивных больных СКВ чаще развиваются тромбоэмболические состояния по сравнению с аФЛ-негативными (20 и 7,6 % соответственно; $p=0,003$). Значимыми предикторами тромбозов для аФЛ-позитивных пациентов явились мужской пол (ОР=6,25), наличие ВА (ОР=3,48), стойкое повышение уровня аКЛ (ОР=5,87), для аФЛ-негативных — мужской пол (ОР=7,14) и АГ (ОР=6,49).

Иммунное воспаление при СКВ может также влиять на различные этапы коагуляции [82]. Медиаторы воспаления повышают уровень ТФ [90], увеличивают воздействие негативно заряженных поверхностей фосфолипидных мембран и снижают активацию протеина С. Уровень свободного протеина S может снижаться под влиянием С4 связывающего протеина, образующего комплекс с протеином S. Уровень протеина С4 в плазме крови увеличивается во время воспалительного ответа.

По данным большинства авторов, тромбозы различной локализации выявляются у 21–32 % больных СКВ. Так, в исследовании E. Lundström и соавторов [128] любой тромбоз выявлялся у 31,7 % больных СКВ, артериальный — у 20,9 %, а венозный — у 16,1 %. В исследовании R. Kaiser и соавторов [108] любой тромбоз был зарегистрирован у 31 % пациентов с СКВ, при этом ТГВ — у 8,5 %, ТЭЛА — у 2,8 % пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — у 5,2 % и ИМ — у 2,6 % пациентов. В исследовании K.K. Sallai и соавторов [168] тромбозы отмечались у 22 (21 %) из 105 пациентов с СКВ: у 17 пациентов были венозные тромбозы (14 из них — ТГВ, 2 — тромбозы поверхностных вен и 1 — церебральный венозный тромбоз) и у 8 — артериальные тромбозы (все в центральной нервной системе (ЦНС)). У троих пациентов отмечался и венозный, и артериальный тромбоз. Не было выявлено достоверной разницы между возрастом начала артериальных и венозных тромбозов ($40 \pm 14,9$ и $33,1 \pm 10,8$ соответственно, $p=0,26$).

В крупном европейском исследовании R. Cervera и соавторов [67] тромбоз явился причиной смерти 27 % пациентов с СКВ.

При СКВ показано увеличение риска сердечно-сосудистой летальности (4–76 %), особенно у пациентов молодого и среднего возраста. Риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных СКВ в 5–9 раз выше, чем в общей популяции, а у женщин 35–44 лет — более чем в 50 раз [106, 59, 204, 21, 97].

В исследовании С. С. Мок и соавторов [142] изучалась частота ТЭО у пациентов с СКВ. Всего в исследование было включено 625 пациентов с СКВ (555 женщин и 70 мужчин). Период наблюдения составил 3094 пациенто-лет. За весь период наблюдения у 83 пациентов было зарегистрировано 48 артериальных (65 % инсультов/транзиторной ишемической атаки (ТИА), 19 % ИМ/стенокардия) и 40 венозных (80 % ТГВ и (или) ТЭЛА) ТЭО. Частота артериальных тромбозов составила 16 на 1000 пациенто-лет, а частота венозных тромбозов 13 на 1000 пациенто-лет.

Результаты многофакторного анализа в этой работе [142] показали, что статистически значимыми факторами риска для развития артериального тромбоза

при СКВ были возраст начала заболевания, монголоидная раса (при сравнении с немонголоидной), уровень холестерина — липопротеинов высокой плотности ≤ 1 ммоль/л, язвы ротовой полости, серозит, отсутствие лейкопении. Независимыми факторами риска развития венозных тромбозов были мужской пол, немонголоидная раса, ИМТ ≥ 27 кг/м², аФЛ, уровень холестерина — липопротеинов высокой плотности ≤ 1 ммоль/л, гемолитическая анемия, заболевание почек, отсутствие СД или лейкопении.

В исследование J. A. Aviña-Zubieta [51] было включено 4863 пациента с СКВ (86 % женщин, средний возраст 48,9 лет) и 49 838 пациентов без СКВ (86 % женщин, средний возраст 48,9 лет). Частота ТЭЛА, ТГВ и ВТЭО составила 2,58, 3,33 и 5,32 на 1000 пациенто-лет в группе СКВ и 0,67, 0,57 и 1,11 в группе без СКВ соответственно. ОР у пациентов с СКВ для этих осложнений по сравнению с пациентами без СКВ составил 3,04 (95 % ДИ, 2,08–4,45), 4,46 (95 % ДИ, 3,11–6,41) и 3,55 (95 % ДИ, 2,69–4,69) соответственно. При этом был отмечен максимальный ОР в течение первого года с момента установления диагноза СКВ: для ТЭЛА, ТГВ и ВТЭО — 13,57 [95 % ДИ, 7,66–24,02], 11,13 [95 % ДИ, 6,55–18,90] и 12,89 [95 % ДИ, 8,56–19,41] соответственно.

Еще в одном исследовании [68] было также продемонстрировано, что частота ТЭО при СКВ достигает пика в первый год заболевания. Так, наибольшая частота ТЭО была зарегистрирована в первый год заболевания (4,00, 95 % ДИ 2,24–6,59), далее после 20 лет заболевания (варьируя от 3,32, 95 % ДИ 1,52–6,30, до 4,99, 95 % ДИ 0,60–18,01) и была наименьшей с 1-го по 5-й год заболевания СКВ (1,00, 95 % ДИ 0,53–1,72). При этом частота ВТЭО (12,06, 95 % ДИ 3,29–30,87) достигала пика только в первые 30 дней болезни, а затем снижалась.

Результаты литературных данных свидетельствуют, что высокая частота тромбозов при СКВ регистрируется в первый год болезни. Основным предиктором развития тромбозов у больных СКВ является позитивность по аФЛ, но при отсутствии данных антител риск тромбоза также остается повышенным. У

пациентов, страдающих СКВ, необходимо проведение оценки факторов риска тромбообразования и своевременное начало его профилактики.

1.4. Антифосфолипидный синдром и прямые оральные антикоагулянты

АФС, впервые описанный в 1986 г. G. R V. Hughes, E. N. Harris и A. E. Gharavi, является приобретенным тромбофилическим заболеванием, при котором продуцируются аутоантитела к фосфолипидным детерминантам мембран клеток или фосфолипидсвязывающим белкам крови [13, 23, 24, 45, 188, 141]. АФС считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии у человека и одной из ведущих причин потерь беременности [120]. С морфологической точки зрения, сосудистая патология при АФС определяется как васкулопатия, характеризующаяся поражением сосудов без инфильтрации лейкоцитами, ведущим к окклюзии [1, 122]. Тромбозы развиваются примерно у трети пациентов с аФЛ и часто рецидивируют (в 10–30 % случаев) при отсутствии приема антикоагулянтов [141]. По международным критериям АФС диагностируется при наличии венозных и (или) артериальных тромбозов и (или) потерь беременности [141, 52]. Потери беременности включают 3 и более случаев рецидивирующих спонтанных абортов до 10 нед гестации, 1 и более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й нед гестации, 1 и более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34-й нед гестации из-за выраженной преэклампсии, эклампсии или выраженной плацентарной недостаточности. Эти клинические проявления связываются со стойко положительными тестами на аФЛ, такими как ВА, IgG и (или) IgM аКЛ и (или) аβ2ГП. Стойкая позитивность по аФЛ определяется как выявление аФЛ, по крайней мере, 2 раза подряд с промежутком не менее 12 нед в соответствии с международными (сиднейскими) критериями [141, 52]. Другие проявления, такие

как тромбоцитопения, поражение клапанов сердца, сетчатое ливедо, почечная тромбоангиопатия, которые могут ассоциироваться с аФЛ, пока не включены в диагностические критерии [30]. Однако при выявлении одного из этих признаков в сочетании с аФЛ, при отсутствии других причин может верифицироваться преАФС или вероятный АФС [30].

Основной группой препаратов, применяемых в настоящее время для терапии АФС, являются АВК, из которых наиболее часто используют варфарин. Антикоагулянтный эффект варфарина мониторируется с помощью измерения МНО. МНО необходимо поддерживать на уровне 2,5 (в диапазоне 2,0-3,0) в течение неопределенного времени после первого случая тромбоза или рецидива тромбоза, произошедшего в момент отмены антикоагулянтной терапии [110, 111]. Однако у пациентов с АФС и рецидивирующими тромбозами, а также у пациентов с АФС и артериальными тромбозами оптимальная интенсивность гипокоагуляции не установлена, поскольку в клинические испытания было включено недостаточное число таких больных. Ряд экспертов полагает, что целевое значение МНО у этих пациентов должно превышать 3,0 [167]. К недостаткам варфарина можно отнести узкое терапевтическое окно, множество лекарственных и пищевых взаимодействий, которые требуют регулярного мониторинга МНО, что неудобно и дорого. Мониторинг МНО у пациентов, позитивных по аФЛ, может быть затруднен из-за взаимодействия антител с реагентами, используемых в тестах для определения указанного показателя, что будет вести к нестабильности гипокоагуляции. В связи с этим требуется частый контроль МНО, причем результат может не отражать истинной степени гипокоагуляции. Кроме того, из-за пролонгирования времени свертывания варфарином определение ВА на фоне такой терапии становится затруднительным. Это ограничивает диагностическую ценность теста на ВА, а также возможность мониторинга статуса ВА у пациентов с установленным диагнозом АФС. Вышеперечисленные недостатки варфарина и других АВК привели к поиску новых антикоагулянтов [48].

1.4.1. Сравнительная характеристика прямых оральных антикоагулянтов

К ПОАК относятся прямые ингибиторы тромбина (IIa фактора свертывания крови) — ксимелагатран и ДЭ и прямые ингибиторы Ха-фактора свертывания крови — ривароксабан и апиксабан (таблица 3). Основными отличиями ПОАК от варфарина являются фиксированная доза, отсутствие необходимости постоянного лабораторного мониторинга [119], соблюдения диеты, быстрое наступление эффекта и меньший период полувыведения. Кроме того, данные препараты не метаболизируются с участием системы цитохрома P450 и не оказывают влияния на его ферменты.

Таблица 3

Сравнительная характеристика ПОАК

Характеристики	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишень	Тромбин (фактор II)	Фактор Ха	Фактор Ха
Пролекарство	ДЭ	Нет	Нет
Биодоступность	6 %	>80 %	>50 %
Связывание белков плазмы	34–35 %	92–95 %	87 %
Время достижения максимальной концентрации препарата	2 ч	3 ч	3 ч
Время полувыведения при нормальной функции почек	14–17 ч	9 ч	9–14 ч
Связывание белков плазмы	34–35 %	92–95 %	87 %
Дозировка	Фиксированная, 2 раза в сутки	Фиксированная, 1 раз в сутки	Фиксированная, 1 раз в сутки
Рутинный лабораторный мониторинг	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Лекарственные взаимодействия	Ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы P-гликопротеин, антимикотики группы азолов, ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы P-гликопротеина
Выведение	80 % (в неизменном виде) почками	66 % почками, 33 % печенью	25 % почками, 55 % печенью

Примечание: данные взяты из источников 48, 42, 85, 173, 176 (см. список литературы).

1.4.2. Эффективность и переносимость прямых оральных антикоагулянтов: проведенные исследования

Ксимелагатран — первый оральный прямой ингибитор тромбина. В 2 больших проспективных рандомизированных исследованиях он применялся для профилактики инсульта при мерцательной аритмии: SPORTIF III [151] и SPORTIF V [42]. Прием фиксированной, не требующей коагуляционного контроля дозы ксимелагатрана, оказался столь же эффективным, как и хорошо контролируемый по МНО прием варфарина. Частота геморрагических инсультов и других больших кровотечений также достоверно не различалась при приеме варфарина и ксимелагатрана, но число всех геморрагий было достоверно меньше в группе последнего (37 % и 47 % соответственно) [42]. Однако применение ксимелагатрана достоверно чаще сопровождалось повышением уровня печеночных аминотрансфераз (в 3 и более раза от нормы), чем прием варфарина (6,0 % и 0,8 % соответственно). В связи с этим ксимелагатран не получил одобрения FDA (Federal Food and Drug Administration — Федеральное управление по пищевым продуктам и лекарствам США), консультативный комитет FDA заключил, что риск применения ксимелагатрана превышает его пользу.

Более успешными кажутся результаты использования второго орального прямого ингибитора тромбина, ДЭ, который является активным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и оказывает действие в основном в плазме. Тромбин (фактор IIa) играет центральную роль при образовании тромба в процессе гемостаза. Он активизирует факторы V, VIII, XI, катализирует превращение фибриногена в фибрин, стимулирует агрегацию тромбоцитов [85].

В 2009 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования RE-COVER [173], целью которого являлось сравнение эффективности и безопасности 6-месячной терапии дабигатраном в фиксированной дозе 150 мг 2 раза в день с традиционным лечением варфарином. В исследование включили больных старше 18 лет с острым,

объективно подтвержденным эпизодом ТГВ нижних конечностей (с проксимальной локализацией тромбов) и (или) ТЭЛА и планируемой продолжительностью лечения антикоагулянтами в течение 6 мес. Все больные получали парентеральные антикоагулянты (нефракционированный гепарин внутривенно, НМГ или фондапаринукс подкожно) с последующим переходом на варфарин с поддержанием МНО в диапазоне 2–3 или на ДЭ в фиксированной дозе 150 мг 2 раза в день. Длительность лечения парентеральными антикоагулянтами в среднем составила 9 дней в обеих группах. В группу дабигатрана было включено 1273 пациента, а в группу варфарина 1266 пациентов. В сравнении с варфарином 6-месячная терапия дабигатраном оказалась не менее эффективна в отношении профилактики рецидивов ВТЭО, а риск кровотечений был ниже в группе дабигатрана. Частота рецидивов ВТЭО и связанных с ними летальных исходов составила 2,4 % в группе дабигатрана и 2,1 % в группе варфарина [относительный риск (ОР) 1,10; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,65–1,84]. Частота больших кровотечений в группе дабигатрана была ниже, чем в группе варфарина, и составила 1,6 и 1,9 % соответственно (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,45–1,48). Частота больших и клинически значимых малых кровотечений была 5,6 % в группе дабигатрана и 8,8 % в группе варфарина (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,47–0,84; $p=0,002$). Различий по локализации кровотечений между группами не было, за исключением того, что в группе ДЭ обнаружена тенденция к более высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений. Частота любых кровотечений также оказалась ниже в группе дабигатрана — 16,1 против 21,9 % (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,59–0,85), поэтому в итоге 6-месячная терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска геморрагических осложнений на 29 %. Нужно отметить, что число пациентов, прекративших антикоагулянтную терапию в связи с развитием побочных эффектов, было выше в группе дабигатрана — 9,0 против 6,8 % (ОР 1,33; 95 % ДИ 1,01–1,76; $p=0,05$). В группе дабигатрана чаще возникали диспепсические расстройства — 2,9 % против 0,6 % ($p<0,001$). Количество умерших, а также больных острым коронарным синдромом (ОКС) и с повышением уровня

печеночных ферментов более чем в 3 раза от верхней границы нормы было примерно одинаковым в обеих группах.

Исследование RE-COVER II [176], явившееся продолжением RE-COVER, имело аналогичный дизайн. В него было включено 1280 пациентов в группу дабигатрана и 1288 пациентов в группу варфарина. Частота рецидивов ВТЭО и связанных с ними летальных исходов составила 2,3 % в группе дабигатрана и 2,2 % в группе варфарина (ОР 1,08; 95 % ДИ 0,64–1,80; $p < 0,001$ для гипотезы о том, что дабигатран не хуже варфарина). Большие кровотечения были зарегистрированы у 15 пациентов (1,2 %) в группе дабигатрана и у 22 больных (1,7 %) в группе варфарина (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,36–1,32). Риск большого или клинически значимого малого кровотечения оказался ниже у получавших дабигатран (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,45–0,84). Частота любых кровотечений также была ниже в группе дабигатрана — 15,6 % против 22,1 % в группе варфарина (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,56–0,81). Диспепсические расстройства оказались единственным побочным эффектом, который чаще наблюдали в группе дабигатрана (1,0 %), чем в группе варфарина (0,2 %). Частота ОКС в группе дабигатрана оказалась выше, чем у принимавших варфарин, хотя различия между группами не были статистически значимыми. Результаты исследования RE-COVER II совпадают с данными RE-COVER и подтверждают, что дабигатран (150 мг 2 раза в день) не уступает варфарину в отношении профилактики рецидивов ВТЭО.

В рандомизированных двойных слепых исследованиях RE-MEDY (сравнение дабигатрана с варфарином) и RE-SONATE (сравнение дабигатрана с плацебо) [174] изучалась возможность использования ДЭ для длительной профилактики ВТЭО. В исследования включались пациенты с подтвержденным эпизодом проксимального ТГВ и (или) ТЭЛА. Продолжительность предшествующего лечения составляла не менее 3 мес. В исследовании RE-MEDY ретромбоз был выявлен у 26 из 1430 пациентов в группе дабигатрана (1,8 %) и у 18 из 1426 пациентов в группе варфарина (1,3 %) (ОР 1,44; 95 % ДИ 0,78–2,64). Большие кровотечения возникли у 13 пациентов (0,9 %) в группе дабигатрана и у

25 больных (1,8 %) в группе варфарина (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,27–1,02). Большое или клинически значимое малое кровотечение произошло у 80 пациентов (5,6 %) в группе дабигатрана и у 145 больных (10,2 %) в группе варфарина (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,41–0,7). ОКС был зарегистрирован у 13 (0,9 %) пациентов в группе дабигатрана и у 3 (0,2 %) в группе варфарина ($p=0,02$). Частота ОКС оказалась 0,9 % в группе дабигатрана и 0,2 % — в группе варфарина ($p = 0,02$). В исследовании RE-SONATE ретромбоз был выявлен у 3 из 681 пациента в группе дабигатрана (0,4 %) и у 37 из 662 пациентов в группе плацебо (5,6 %) (ОР 0,08; 95 % ДИ 0,02–0,25; $p<0,001$). Большое кровотечение было зарегистрировано у 2 пациентов в группе дабигатрана (0,3 %) и ни у одного из группы плацебо. Большое или клинически значимое малое кровотечение случилось у 36 пациентов (5,3 %) в группе дабигатрана и у 12 (1,8 %) — в группе плацебо (ОР 2,92; 95 % ДИ 1,52–5,60). ОКС зарегистрирован у 1 пациента в группе дабигатрана и у 1 пациента в группе плацебо. Таким образом, в исследованиях было показано, что дабигатран эффективен для длительной профилактики ВТЭО, а также ассоциируется с уменьшением риска большого или клинически значимого кровотечения в сравнении с варфарином.

В 2011 г. были опубликованы результаты по исследованию RE-LY [73], в котором изучалось применение ДЭ при ФП. В исследование RE-LY включали пациентов с наличием пароксизмальной, персистирующей или постоянной формы ФП и как минимум одного фактора риска сосудистых осложнений (инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фракция выброса левого желудочка менее 40 %, симптомы хронической сердечной недостаточности в рамках II–IV функционального класса по NYHA в предшествующие 6 мес., возраст старше 75 лет или 65–74 года в сочетании с одним из следующих заболеваний: СД, АГ или ишемической болезнью сердца). Критериями исключения служили тяжелое клапанное поражение сердца; любой инсульт в предшествующие 14 сут или тяжелый инсульт в течение 6 мес до включения в исследование; заболевания и состояния, повышающие риск кровотечений; клиренс креатинина менее 30 мл/мин;

активное заболевание печени; беременность. В исследование было включено 18 113 больных с ФП, средний возраст которых составил 71 год и 63 % из них составляли мужчины. Больные были разделены на 3 группы. В 1-й назначался варфарин с поддержанием уровня МНО от 2,0 до 3,0; во 2-й — дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки и в третьей — дабигатран по 110 мг 2 раза в сутки. ИМ в анамнезе перенесли 16,1 % больных 1-й, 16,8 % 2-й и 16,9 % 3-й группы. Инсульт перенесли 19,8 %, 19,9 % и 20,3 % больных соответственно. По числу больных, принимающих аспирин, группы были сопоставимы (40,6 %, 40,0 % и 38,7 % соответственно). Визиты для оценки эффективности и безопасности проводились на 14-й день после рандомизации, через 1 и 3 мес, затем каждые 3 мес на 1-м году лечения и каждые 4 мес до конца исследования. Медиана продолжительности исследования составила 2 года. В целом у больных с ФП частота инсульта и ВТЭО при назначении дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки и варфарина была сопоставима (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,74–1,11; $p=0,34$). У больных, принимавших дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки инсульты и ТЭО возникали реже, чем при использовании варфарина (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,53–0,82; $p<0,001$).

Ежегодная частота больших кровотечений составила 3,36 % в группе варфарина, 2,71 % — в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,8; 95 % ДИ 0,69–0,93; $p=0,003$) и 3,11 % — в группе дабигатрана 150 мг (ОР 0,93; 95 % ДИ 0,81–1,07; $p=0,31$). Обе дозы дабигатрана значительно снижали риск геморрагического инсульта. В группе дабигатрана чаще возникали желудочно-кишечные кровотечения, а также диспепсические расстройства. Смертность в результате любой причины составила 4,13 % в год на фоне терапии варфарином, 3,75 % в год при назначении дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,80–1,03; $p=0,13$) и 3,64 % в год при использовании дабигатрана по 150 мг 2 раза в сутки (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,77–1,00; $p=0,051$). Частота ИМ составила 0,53 % в год на фоне приема варфарина и 0,72 % в год у больных, получавших дабигатран по 110 мг 2 раза в сутки (ОР 1,35; 95 % ДИ 0,98–1,87; $p=0,07$) и 0,74 % в год у тех, кто принимал его по 150 мг x 2 раза в сутки (ОР 1,38; 95 % ДИ 1,00–1,91; $p=0,048$). После

публикации результатов исследования эти данные были проанализированы повторно с учетом заниженных сведений об исходах. При этом различий по частоте ИМ в зависимости от терапии не выявлено. Частота ВТЭО при использовании дабигатрана и варфарина существенно не различались [72].

Исследование RELY-ABLE — это продолжение исследования RE-LY, которое было проведено для получения дополнительной информации об эффективности и безопасности терапии дабигатраном, продленной в среднем еще на 2,3 года, у больных ФП, принимавших дабигатран в течение 2 лет в исследовании RE-LY [74]. В исследовании RELY-ABLE пациенты продолжали принимать ту же самую дозу дабигатрана, которую они получали в RE-LY. Пациенты, рандомизированные к приему варфарина в исследовании RE-LY, не имели права участвовать в RELY-ABLE. Результаты, полученные в исследовании RELY-ABLE по частоте ишемических, геморрагических и фатальных исходов, были сопоставимы с результатами исследования RE-LY.

По итогам II фазы клинического исследования RE-ALIGN дабигатран не рекомендован для пациентов с искусственными клапанами сердца в связи с повышенным риском кровотечений и развития тромбоэмболий в сравнении с варфарином [79].

Ингибитор фактора Ха свертывания крови ривароксабан (ксарелто) обратимо тормозит как свободный, так и связанный в тромбе фактор свертывания Ха. Фактор Ха — ключевой фермент каскада свертывания, который влияет на свертывающую систему путем активации протромбина при его соединении с тромбином [118]. В 2011 г. согласно итогам исследования ROCKET-AF ривароксабан был одобрен для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП [153]. По результатам международного мультицентрового рандомизированного исследования EINSTEIN-DVT (сравнение ривароксабана с эноксапарином/АВК для лечения пациентов с острым ТГВ) ривароксабан был лицензирован для лечения ТГВ, профилактики рецидивов ТГВ, а также ТЭЛА после острого ТГВ у взрослых [54]. По итогам исследования EINSTEIN-PE (сравнение ривароксабана с

эноксапарином/АВК для лечения пациентов с ТЭЛА и ТГВ и без него) ривароксабан был лицензирован для лечения острой симптоматической ТЭЛА с симптоматическим ТГВ и без него [54].

Ингибитор Ха фактора свертывания крови апиксабан (эликвис) по результатам исследования ARISTOTLE был одобрен для профилактики инсульта у пациентов с ФП [95]. В исследовании AMPLIFY (сравнение лечения ВТЭО стандартной терапией эноксапарином с переходом на варфарин в течение 3-6 мес и апиксабана 10 мг дважды в день в течение 7 дней с переходом на апиксабан 5 мг дважды в день в течение 3 мес была показана эффективность применения препарата для профилактики и лечения ВТЭО [41].

В настоящее время все ПОАК противопоказаны при беременности и кормлении грудью [72]. Исследования на животных показали, что ривароксабан обладает токсичным действием на плод, что связано с его фармакологическими свойствами (например, с геморрагическими осложнениями), эмбрифетальной токсичностью (постимплантационная потеря), нарушение минерализации костной ткани плода, а также с увеличением частоты пороков развития и плацентарных изменений, наблюдаемых при клинически значимых концентрациях препарата в плазме. В эксперименте было установлено, что дабигатран и апиксабан также обладают репродуктивной токсичностью [72].

1.4.3. Лабораторный мониторинг эффекта прямых оральных антикоагулянтов

Существует тонкая грань между физиологическим гемостазом и его нарушениями. Рутинный мониторинг антикоагулянтной активности ПОАК не требуется из-за их предсказуемого антикоагулянтного эффекта, но желателен при определенных клинических условиях: например, при низкой или высокой массе тела пациента, при почечной или печеночной недостаточности, при оценке комплаентности пациента и при случайной или преднамеренной передозировке

препарата, при геморрагических или тромботических осложнениях или при необходимости экстренного хирургического вмешательства [53]. При лабораторной оценке эффекта дабигатрана необходимо учитывать, через какое время после введения был произведен забор крови, поскольку период полувыведения дабигатрана составляет 12–14 ч [196]. Существует тесная корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме и степенью гипокоагуляционного эффекта [123, 197]. Напротив, для варфарина вышеуказанные данные неактуальны, так как он имеет длительный период полувыведения (дни) [196]. Общеизвестными и при этом информативными качественными показателями наличия или отсутствия антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих дабигатран, являются активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время (ТВ). ТВ — чувствительный тест для оценки эффекта дабигатрана: если оно не удлинилось и остается в пределах нормы, то это говорит об отсутствии антикоагулянтного эффекта. Показатели ТВ линейно связаны с концентрацией дабигатрана в плазме и зачастую превышают максимальные значения коагулометров в лабораториях [196]. Данные по АЧТВ неоднозначны. Одни авторы считают, что нормальные значения АЧТВ говорят о фармакологически незначимой антикоагулянтной активности [38], другие отмечают, что АЧТВ может не удлиняться и оставаться в норме даже при терапевтической концентрации дабигатрана в плазме (60 нг/мл) [46, 183]. АЧТВ > 80 с при последнем приеме дабигатрана 10–16 ч назад указывает на высокий риск кровотечения [196]. Еще одним высокочувствительным методом, который позволяет напрямую измерять активность прямых ингибиторов тромбина, является определение экаринового времени, однако этот тест не стандартизирован и не применяется в широкой клинической практике [196]. Определение уровня ингибитора тромбина кровяного сгустка (Hemoclot®thrombin inhibitor assay) — точный, чувствительный и надежный анализ, который используется для оценки концентрации ингибиторов тромбина в плазме, в том числе дабигатрана. Данный метод охватывает широкий диапазон концентраций дабигатрана в плазме — до

4000 нМ, что значительно превышает ожидаемую максимальную концентрацию препарата в плазме пациентов (при приеме дабигатрана по 150 мг дважды в день в среднем C_{max} в плазме через 2 ч после приема составляет 175 нг/мл, а средняя C_{trough} через 10–16 ч 91 нг/мл, при его назначении по 110 мг дважды в день 126 и 65 нг/мл соответственно). На настоящий момент данный метод является предпочтительным для определения концентрации дабигатрана в плазме. Однако этот тест до сих пор недоступен за пределами Европы [196, 183]. Жидкостная тандемная хромато-масс-спектрометрия (LC-MS/MS) позволяет измерять концентрацию дабигатрана в плазме более точно, чем Hemoslot и экариновый тест, выявляя точность при измерении даже низких концентраций дабигатрана в плазме [46].

При приеме ривароксабана отмечается удлинение протромбинового времени, напрямую связанное с концентрацией препарата в крови, однако показатели различаются в зависимости от применяемого тромбопластинового реагента, поэтому мониторинг МНО не пригоден для оценки активности ривароксабана [53]. Ривароксабан также удлиняет АЧТВ, но его влияние на АЧТВ меньше, чем на протромбиновое время. Он не оказывает никакого действия на ТВ. Тесты на анти-Ха активность также могут использоваться для количественной оценки активности ривароксабана, но они обычно доступны только в специализированных лабораториях [48].

1.4.4. Прямые оральные антикоагулянты и определение волчаночного антикоагулянта

Как и другие доступные антикоагулянты, ПОАК могут оказывать влияние на результаты определения ВА [134]. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что при приеме дабигатрана и ривароксабана отмечаются ложноположительные результаты теста на ВА, как при проведении скрининговых, так и подтверждающих тестов [47, 195, 134, 78]. Это позволяет заключить, что исследование ВА не должно проводиться при приеме дабигатрана или

ривароксабана. Данные по влиянию апиксабана на ВА на настоящий момент не опубликованы.

1.4.5. Терапия кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов

Кровотечение — наиболее грозное осложнение любого антикоагулянта. На настоящий момент отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования по лечению кровотечений у пациентов, получающих ПОАК. Однако в связи с широким внедрением в практику данной группы препаратов появляется и необходимость в разработке стандартов ведения пациентов при развитии кровотечения. Имеющиеся рекомендации по лечению кровотечений на фоне использования ПОАК основаны на опубликованных пособиях, а также рекомендациях, которые содержатся в инструкциях к препаратам [53, 99, 132]. Период полувыведения у всех ПОАК короткий, в связи с чем тактикой выбора при малых или механически контролируемых кровотечениях является прекращение приема препарата. При нормальной почечной и печеночной функции ПОАК выводятся из организма в течение нескольких часов после приема последней дозы [99]. Лечение больших и жизнеугрожающих кровотечений представляется сложной задачей. Согласно существующим рекомендациям [132] при больших кровотечениях необходимо прекратить прием ПОАК, применить местные кровоостанавливающие средства, выполнить общий анализ крови, коагулограмму, анализы по оценке почечной и печеночной функции. В случае недавнего приема дабигатрана или ривароксабана эффективным является назначение активированного угля [53, 99]. При приеме дабигатрана и ривароксабана можно использовать концентрат протромбинового комплекса или активированный концентрат протромбинового комплекса. При кровотечениях на фоне лечения дабигатраном рекомендуется применение гемодиализа. Ривароксабан хорошо

связывается с белками плазмы, поэтому в данном случае диализ, по всей видимости, будет неэффективен [99].

Идаруцизумаб — фрагмент моноклонального антитела, специфический антидот ДЭ, обладает высоким сродством к дабигатрану, примерно в 300 раз выше, чем дабигатран к тромбину. В исследовании C.V. Pollack и соавторов [157] изучалась эффективность и безопасность применения идаруцизумаба на фоне приема ДЭ. В исследование было включено 503 пациента: в группу А (n=301) включались пациенты с явным, неконтролируемым или жизнеугрожающим кровотечением; в группу В (n=202) пациенты, которым требовалось экстренное хирургическое вмешательство или другая инвазивная процедура. Идаруцизумаб применялся в дозе 5 г внутривенно. В результате исследования было показано, что в чрезвычайных ситуациях идаруцизумаб быстро, долговременно и безопасно инвертирует антикоагулянтное действие дабигатрана.

1.4.6. Прямые оральные антикоагулянты и оперативные вмешательства

При необходимости оперативного вмешательства в случае приема ПОАК не требуется предоперационное применение (bridge-терапия) НМГ. Это связано с тем, что ПОАК обладают предсказуемой фармакокинетикой, коротким периодом полувыведения, быстрым началом действия после начала их приема [191]. У пациентов с клиренсом креатинина 80-50 мл/мин дабигатран следует отменить за 72 ч до большой операции или операции с большим риском кровотечения, за 48 ч до малой операции или операции со стандартным риском кровотечения. При клиренсе креатинина 30–50 мл/мин дабигатран следует отменить за 4-5 дней до большой операции или операции с большим риском кровотечения, за 72 ч до малой операции или операции со стандартным риском кровотечения [182, 175]. При экстренном хирургическом вмешательстве хирург должен взвесить необходимость вмешательства и риск кровотечения при операции. При отсутствии кровотечения не показано профилактическое применение компонентов крови, например

протромбинового комплекса для реверсии эффекта ривароксабана. После планового или экстренного хирургического вмешательства терапию ривароксабаном или дабигатраном следует возобновить как можно скорее при наличии высокого риска рецидива тромбоза [175, 62, 126].

1.4.7. Прямые оральные антикоагулянты и антифосфолипидный синдром

Ожидается, что ПОАК могут способствовать улучшению КЖ пациентов с АФС, которым обычно требуется неопределенный период приема антикоагулянтов. ПОАК в отличие от варфарина не требуют лабораторного мониторинга, не взаимодействуют с продуктами питания и алкоголем. Отмечено их взаимодействие только с несколькими препаратами. Пациенты с тромботическим АФС отличаются от популяции пациентов с ВТЭО из-за наличия у них в крови аФЛ, которые, как известно, подавляют ряд механизмов гемостаза и могут модулировать действие антикоагулянтов.

В исследованиях по дабигатрану RE-COVER/RE-COVER II и RE-MEDY части пациентов проводилось обследование на генетические и приобретенные тромбофилии (мутации в факторе V Leiden, в гене протромбина, дефицит антитромбина, дефицит протеина C/S, аФЛ, ВА) [92]. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Тромбофилии в исследованиях RE-COVER/RE-COVER II и RE-MEDY

Тромбофилии	RE-COVER/RE-COVER II		RE-MEDY	
	ДЭ n=2553	Варфарин n=2554	ДЭ n=1430	Варфарин n=1426
Есть тромбофилия, n (%)	209 (8,2)	199 (7,8)	262 (18,3)	263 (18,4)
Нет тромбофилии, n (%)	668 (26,2)	670 (26,2)	433 (30,3)	407 (28,5)
Не исследовано, n (%)	1676 (65,6)	1685 (66,0)	735 (51,4)	756 (53,0)
V фактор Leiden, n (%)	102 (4,0)	82 (3,2)	31 (9,2)	137 (9,6)
Мутация в протромбине, n (%)	27 (1,1)	28 (1,1)	35 (2,4)	28 (2,0)
Дефицит АТ, n (%)	11 (0,4)	10 (0,4)	11 (0,8)	11 (0,8)
Дефицит протеина C/S, n (%)	29 (1,1)	33 (1,3)	25 (1,7)	29 (2,0)
аФЛ и (или) ВА	43 (1,7)	43 (1,7)	38 (2,7)	54 (3,8)

Всего в исследования RE-COVER/RE-COVER II и RE-MEDY было включено 6 822 пациента. АФС диагностирован у 151 пациента, из них 71 пациент получал терапию ДЭ, а 80 пациентов находились на терапии варфарином. Частота ВТЭО у пациентов с АФС, находящихся на терапии дабигатраном, была незначительно выше, чем в группе варфарина (4,2 против 5,0 %; ОР 0,43 [95 % ДИ 0,08–2,38]). Не выявлено статистически значимой разницы между частотой больших кровотечений в группах дабигатрана и варфарина (1,4 против 2,6 %; ОР 0,46 [95 % ДИ 0,04, 5,43]). Частота больших и клинически значимых кровотечений была ниже в группе дабигатрана (8,6 против 18,2 %), однако разница была не достоверна. Любые кровотечения встречались у 20 % пациентов в группе дабигатрана и у 40,3 % в группе варфарина, разница между группами была достоверной (ОР 0,50 [95 % ДИ 0,26–0,95]). Таким образом, полученные результаты предполагают, что эффективность ДЭ остается сопоставимой с варфарином для лечения и профилактики ВТЭО у пациентов с АФС. При этом риск развития кровотечений имел тенденцию к более низкой при терапии дабигатраном в сравнении с варфарином, достигая статистически значимой разницы для любых кровотечений.

На настоящий момент есть 2 исследования, проведенных по применению ПОАК в терапии АФС. В исследовании RAPS [147] проводилось сравнение ривароксабана с варфарином у пациентов с АФС. Включались пациенты только с венозными тромбозами в анамнезе и без рецидивов тромбозов на фоне приема варфарина при поддержании МНО в диапазоне от 2 до 3. Было включено 54 пациента в группу ривароксабана и 56 в группу варфарина. За 6 мес наблюдения не зарегистрировано новых случаев тромбоза, не выявлено достоверно значимой разницы по кровотечениям. Еще одно небольшое исследование по применению ривароксабана у пациентов с АФС проведено N. Noel и соавторами [147, 71]. Включено 26 пациентов с достоверным АФС: 11 получали ДЭ, 15 — ривароксабан. Период наблюдения составил 19 [8–29] мес. Исходы были следующими: 1 рецидив тромбоза, 1 рецидив мигрени, 2 случая кровотечения (все в группе ривароксабана). Еще 2 исследования по ПОАК при АФС на настоящий момент не завершены. Это

исследование TRAPS [154], в котором также сравнивается применение ривароксабана и варфарина в терапии АФС. Его особенностью является то, что в него включаются пациенты, позитивные по всем трем аФЛ с тромбозом в анамнезе (венозным, артериальным и (или) тромбозом, подтвержденным биопсией) с патологией беременности или без нее. Исследование ASTRO-APS также не завершено, в нем проводится сравнение апиксабана с варфарином у пациентов с АФС [206].

Приведенные данные подтверждают необходимость продолжения проспективных исследований применения ПОАК при различных локализациях тромбоза у больных АФС. Вопросы о необходимости мониторинга степени гипокоагуляции при терапии ПОАК остаются открытыми, хотя фирмы-изготовители не рекомендуют лабораторный контроль. Рутинный мониторинг степени коагуляции (как при лечении варфарином) обычно не требуется, но в особых ситуациях (перед оперативным вмешательством, при передозировке, развитии тромбоза, инсульта или кровотечений) существует необходимость лабораторного контроля при использовании данных препаратов. Он может быть показан и в других ситуациях, таких как почечная недостаточность, проведение кардиоверсии, процедуры аблации, стентирования или при переходе с известных антикоагулянтов (варфарин, гепарин, НМГ) на прием ПОАК.

1.5. Опросник VEINES-QOL/Sym как средство оценки качества жизни у пациентов с патологией вен нижних конечностей

Посттромбофлебитический синдром характеризуется развитием признаков хронической венозной недостаточности (ХВН) после ТГВ [107, 96]. В соответствии с современной терминологией данный синдром принято обозначать как постфлебитический [158]. Его развитие обусловлено сочетанием рефлюкса из-за клапанной недостаточности и венозной гипертензии вследствие тромботической

обструкции [88, 56]. К числу признаков ХВН относятся боль, расширение вен, отеки, пигментация кожи, трофические язвы.

КЖ является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его субъективном восприятии [17]. Основной целью оценки КЖ является изучение возможности воздействия на его параметры [11]. Кроме того, КЖ является первичным показателем исхода лечения, применение опросников по КЖ удобно при проведении клинических исследований. Неспецифические опросники, такие как SF-36, оценивают КЖ в связи с состоянием здоровья пациента, но независимо от конкретной нозологии. Болезнь-специфичные опросники более чувствительны к важным для врача и пациента параметрам.

VEINES-QOL/Sym — болезнь-специфичный опросник для оценки КЖ у пациентов с патологией вен нижних конечностей (см. приложение). VEINES-QOL/Sym состоит из 26 вопросов: 10 из них определяют наличие и выраженность симптомов ХВН, 9 — функциональное ограничение вследствие ХВН, 5 отражают психологическое состояние пациента, 1 — динамику процесса за прошедший год и 1 — период дня, в который симптомы ХВН проявляются наиболее интенсивно. Последний вопрос не учитывается при обсчете и носит описательный характер. VEINES-Sym является частью VEINES-QOL и включает только 10 вопросов по симптомам ХВН. В вопросах VEINES-QOL/Sym содержится разное количество вариантов ответов и предусматривается разное максимальное количество баллов за каждый вопрос, поэтому баллы нельзя просто суммировать. Каждый вопрос стандартизируется с вычислением среднего значения и стандартного отклонения выборки, затем кодируется с получением Z-показателя, усредняется, и результат преобразуется в T-показатель (стандартизованный балл, имеющий распределение со средним 50 и стандартным отклонением 10) [116]. Такой же метод используется для подсчета SF-36. Однако при подсчете SF-36 для получения T-показателя используются среднее значение и стандартное отклонение, полученные из большой выборки населения в целом, а не из исследуемой выборки [202].

Таким образом, VEINES-QOL/Sym — болезнь-специфичный опросник для оценки КЖ у пациентов с патологией вен нижних конечностей. Может быть использован для оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с постфлебитическим синдромом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

В исследование было включено 534 пациента, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2013 по 2017 г. с диагнозами РА, СКВ и (или) АФС. Исследование было одобрено местным этическим комитетом и проведено в рамках научной темы № 362 ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Венозные тромбозы и тромботические осложнения при ревматических заболеваниях». Дизайн исследования представлен на рисунке 2 (вставила другой рисунок).

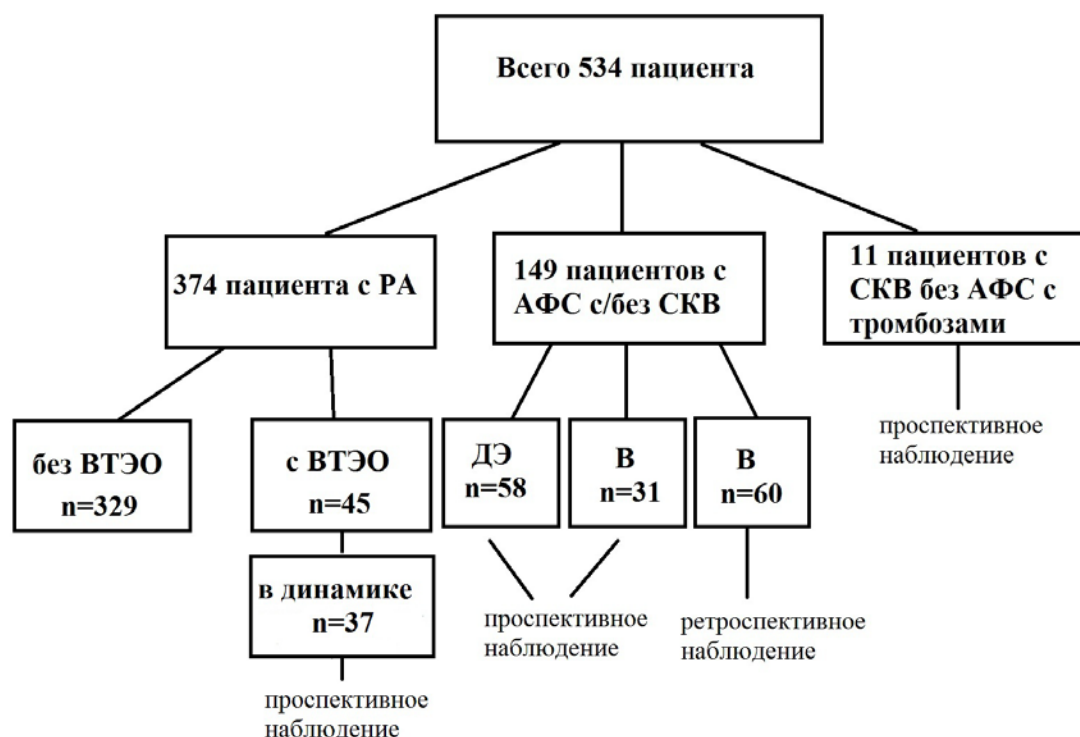


Рисунок 2. Дизайн исследования¹

Критериями включения в исследование были:

1. Подписание информированного согласия.
2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет.

¹ В — варфарин.

3. Пациенты с достоверным РА, СКВ и (или) АФС и тромбозами на период исследования и в анамнезе.

4. Согласие на визиты не реже 1 раза в 6 мес, ежемесячный контроль анализов.

Критериями исключения из исследования были:

1. Некомплаентность пациента.
2. Активное клинически значимое кровотечение.
3. Наличие искусственных клапанов сердца.
4. Скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин.
5. Беременность и лактация.
6. Отсутствие согласия на контрацепцию.

2.2. Общая характеристика больных ревматоидным артритом

В исследование включены 374 пациента с достоверным диагнозом РА, из них 311 (83,2 %) женщин и 63 (16,8 %) мужчины, средний возраст пациентов составил $53,7 \pm 13,6$ лет. Для постановки диагноза РА использовались критерии ACR/EULAR 2010 г. [43]. Клиническая характеристика больных РА представлена в таблице 5.

Таблица 5

Клиническая характеристика больных РА

Параметры	Больные РА, n=374
Пол (n, %)	
- женщины	311 (83,2 %)
- мужчины	63 (16,8 %)
Возраст, годы (M \pm SD)	53,7 \pm 13,6
ИМТ, кг/м ²	26,5 \pm 6,1
Продолжительность болезни, годы (M \pm SD)	12,1 \pm 10,7
РФ+ (n, %)	288 (77,0 %)
АЦЦП+ (n, %)	215/289 (74,4 %)
Стадия РА (n, %)	
-очень ранняя	14 (3,7 %)
- ранняя	65 (17,4 %)
- развернутая	166 (44,4 %)
- поздняя	130 (34,8 %)

Параметры	Больные РА, n=374
Степень активности по DAS 28 (n, %)	
- ремиссия (0)	21 (5,6 %)
- низкая (1)	37 (9,9 %)
- средняя (2)	215 (57,3 %)
- высокая (3)	102 (27,2 %)
Рентгенологическая стадия (n, %)	
- I	31 (8,3 %)
- II	146 (38,9 %)
- III	106 (28,3 %)
- IV	92 (24,5 %)
Функциональный класс (n, %)	
- I	72 (19,2 %)
- II	230 (61,3 %)
- III	64 (17,1 %)
- IV	9 (2,4 %)

Примечание: АЦЦП исследован у 289 пациентов.

Средняя длительность РА составила $12,1 \pm 10,7$ лет. Большинство пациентов были серопозитивными по РФ — 288 (76,8 %) пациентов. Антитела к цитрулинированному пептиду (АЦЦП) исследован у 289 больных, из них позитивность выявлялась у 215 (74,4 %) пациентов. У 14 пациентов (3,7 %) была очень ранняя клиническая стадия, у 65 (17,3 %) — ранняя, у 166 (44,3 %) — развернутая и у 130 (34,7 %) — поздняя. Распределение больных по активности РА на момент включения в исследование было следующим: 0 степень — у 21 (5,6 %), 1-я степень — у 37 (9,9 %) больных, 2-я — у 215 (57,3 %), 3-я — у 102 (27,2 %). Среднее значение DAS28 составило $4,4 \pm 1,3$. К началу исследования 1-я рентгенологическая стадия РА по Steinbrocker была диагностирована у 31 (8,3 %) больного, 2-я — у 146 (38,9 %), 3-я — у 106 (28,3 %) и 4-я — у 92 (24,5 %) больных. I функциональный класс определялся у 72 (19,2 %), II — у 230 (61,3 %), III — у 64 (17,1 %), IV — у 9 (2,4 %).

Проводилось анкетирование все пациентов, включавшее вопросы по традиционным факторам риска ВТЭО и факторам риска, которые могут быть обусловлены РА и его терапией.

В качестве потенциальных факторов риска ВТЭО рассматривались возраст >40, >60 лет; ИМТ, который рассчитывался по формуле $BEC [кг] / (РОСТ)^2 [м^2]$; активность заболевания по DAS28; длительность заболевания; позитивность по РФ и АЦЦП; курение; травмы; оперативные вмешательства, в т.ч. эндопротезирование суставов; ожоги; постельный режим (ограничение физической активности в течение более 3 суток), в том числе связанный с высокой активностью основного заболевания; переломы; беременность и роды с момента заболевания; прием противозачаточных препаратов; сопутствующая патология — варикозное расширение вен нижних конечностей, 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. Больным с подозрением на острый венозный тромбоз или с венозным тромбозом в анамнезе выполнялось ЦДС вен. При наличии показаний пациентам проводилась терапия антикоагулянтами. Необходимость проведения антикоагулянтной терапии определялась по шкале оценки риска ВТЭО у нехирургических больных (приложение 1) Больные РА с ВТЭО наблюдались динамически — визиты проводились каждые 6 мес. До назначения антикоагулянтов у всех оценивался также риск развития кровотечений (приложение 2) О высоком риске свидетельствует сумма баллов от 7 и более, при этом высокий риск кровотечений не предполагает автоматического отказа от медикаментозной профилактики ВТЭО, но требует более тщательной оценки соотношения пользы и риска подобных вмешательств.

2.3. Общая характеристика больных антифосфолипидным синдромом с системной красной волчанкой или без нее

В исследование включено 149 пациентов с достоверным диагнозом АФС, из них 108 (72,5 %) женщин и 41 (27,5 %) мужчина, средний возраст которых составил

38,3 ± 10,9 лет. Для постановки диагноза АФС использовались международные (сиднейские) диагностические критерии [141]. Клиническая характеристика больных АФС представлена в таблице 6.

Таблица 6

Клиническая характеристика больных АФС

Параметры	Больные АФС, n=149
Пол (n, %)	
- женщины	108 (72,5 %)
- мужчины	41(27,5 %)
Возраст, годы, (M ± SD)	38,3 ± 10,9
Продолжительность болезни, годы, (M ± SD)	11,9 ± 9,6
Число пациентов с первичным АФС (n, %)	76 (51,0 %)
Число пациентов с вторичным АФС (n, %)	73 (49,0 %)
СКВ+АФС, (n, %)	69 (46,3 %)
Болезнь Шегрена +АФС, (n, %)	1 (0,67 %)
Системная склеродермия +АФС, (n, %)	1 (0,67 %)
РА+АФС, (n, %)	1 (0,67 %)
Хронический гломерулонефрит +АФС (n, %)	1 (0,67 %)

Средняя длительность АФС составила 11,9±9,6 лет. У 76 (51,1 %) из 149 пациентов выявлялся первичный АФС, так как отсутствовало какое-либо другое заболевание [50]. У оставшихся 73 (49,0 %) пациентов был верифицирован вторичный АФС: у 69 пациентов — на фоне СКВ, у 1 — на фоне болезни Шегрена, у 1 — системной склеродермии, у 1 — РА и у 1 — на фоне хронического гломерулонефрита.

В зависимости от проводимой антикоагулянтной терапии больные были разделены на 3 группы. I группу составили 58 (38,9 %) из 149 больных, наблюдавшихся проспективно и получавших ДЭ. Остальные пациенты (91 человек, 61,1 %) получали варфарин, из которых 60 (40,3 %) пациентов (II группа) наблюдались ранее в течение 3 лет и были оценены ретроспективно, а 31 (20,8 %) пациент (III группа) получал варфарин в анамнезе и продолжил прием препарата при включении в исследование. Распределение больных АФС по группам и их клиническая характеристика представлены в таблице 7.

**Распределение больных по группам на момент включения
в исследование и их клиническая характеристика**

Параметры	Группа I, n=58	Группа II, n=60	Группа III, n = 31	p
Пол, (n, %)				p>0,05
- женщины	40 (69)	45 (75)	23 (74,2)	
- мужчины	18 (31)	15 (25)	8 (25,8)	
Возраст, годы, (M ± SD)	38,8±10,3	37,8±11,6	40,2±9,5	p>0,05
Длительность АФС, лет	9,7±7,2	12,7±11,6	13,6±9,4	p>0,05
Число пациентов с вторичным АФС (n, %)	31 (53)	28 (47)	14 (45,2)	p>0,05
Число пациентов с первичным АФС (n, %)	27 (47)	32 (53)	17 (54,8)	
Длительность посттромботического периода, Ме [12–75 %] мес	18 [8-72]	12 [3-36]	24 [3-96]	p>0,05

Примечание: группа I получала ДЭ, наблюдалась проспективно, группа II получала варфарин, наблюдалась ретроспективно, III группа получала варфарин, наблюдалась проспективно.

Во всех группах среди пациентов с вторичным АФС преобладали больные с СКВ. Частота выявления диагностических признаков СКВ (критерии Американской коллегии ревматологов (АКР), 1997 г.) у пациентов с АФС представлена в таблице 8.

**Частота диагностических критериев СКВ у пациентов
с СКВ и АФС за период заболевания**

Критерии АКР	Группа I, n=28	Группа II, n=27	Группа III, n=14	p*	Всего, n=69
Эритема скуловых дуг, n (%)	11 (39)	10 (37)	10 (71,4)	н/д	31 (44,9)
Дискоидные очаги, n (%)	1 (3,6)*	2 (7,4)*	0 (0)	p<0,05	3 (4,3)
Фотосенсибилизация, n (%)	5 (17,9)*	14 (51,9)	8 (57,1)*	p<0,05	27 (39,1)
Язвенный стоматит, n (%)	5 (17,9)	3 (11,1)*	6 (42,9)*	p<0,05	14 (20,3)
Артриты/артралгии, n (%)	17 (60,7)*	21 (77,8)	14 (100)*	p<0,05	52 (75,4)
Серозит, n (%)	10 (35,7)*	12 (44,4)	11 (78,6)*	p<0,05	33 (47,8)
Нефрит, n (%)	14 (50)	8 (29,6)	8 (57,1)	н/д	30 (43,5)
Поражение ЦНС, n (%)	2 (7,1)*	6 (22,2)*	3 (21,4)	p<0,05	11(15,9)
Гематологические нарушения, n (%)	20 (71,4)	19 (70,4)	10 (71,4)	н/д	49 (71,0)
Иммунологические нарушения, n (%)	28 (100)	24 (88,9)	14 (100)	н/д	66 (95,6)
АНФ позитивность, n (%)	28 (100)	24 (88,9)	14 (100)	н/д	62 (89,9)

Примечание: группа I получала ДЭ, наблюдалась проспективно, группа II получала варфарин, наблюдалась ретроспективно, группа III получала варфарин, наблюдалась проспективно; н/д — недостоверно; *обозначены группы, между которыми p<0,05.

Как видно из таблицы 8, во 2-й группе преобладало число пациентов с дискоидными очагами и поражением ЦНС по сравнению с 1-й. В 3-й группе достоверно чаще, чем в 1-й, встречались пациенты с фотосенсибилизацией, артритами и (или) артралгиями, с серозитами, а язвенный стоматит в 3-й группе отмечался достоверно чаще, чем во 2-й группе.

Международным диагностическим критериям АФС удовлетворяли все 58 (100 %) пациентов 1-й группы, 57 (95 %) из 60 пациентов 2-й группы и 31 (100 %) пациент 3-й группы. Среди 3 пациентов с вероятным АФС во 2-й группе у 2 из них наблюдалось сочетание сетчатого ливедо и хронических язв голеней без подтвержденных перенесенных тромбозов магистральных сосудов, 1 пациентка имела повторные преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) и мигрени (магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга не проводилось). Беременностей у всех 3 женщин до включения в исследование не было. Частота основных и малых признаков АФС в группах за все время болезни представлена в таблице 9.

Таблица 9

Частота основных и малых признаков АФС

Признаки	Группа I, n=58	Группа II, n=60	Группа III, n=31	p	Всего, n=149
Артериальные тромбозы:					
- ОНМК	28 (48,3)	32 (53,3)	17 (54,8)	н/д	77 (51,7)
- ПНМК	22 (37,9)	25 (41,7)	9 (29,0)	н/д	56 (37,6)
- ИМ	7 (12)*	16 (26,7)* ^Δ	2 (6,5) ^Δ	* ^Δ p<0,05	25 (16,8)
- тромбозы артерий нижних конечностей	0 (0) 4 (6,9)*	4 (6,7) 0	2 (6,5) 8 (25,8)*	н/д * p<0,05	6 (4,0) 12 (8,1)
Венозные тромбозы:					
- тромбозы глубоких вен нижних конечностей	43 (74,1)	41 (68,3)	22 (71,0)	н/д	106 (71,1)
- ТЭЛА	37 (63,8)	34 (57 %)	22 (71,0)	н/д	93 (62,4)
- другие локализации венозных тромбозов	10 (17,2) 6 (10,3)*	14 (23,3) 19 (31,7)* ^Δ	6 (19,4) 0 (0)* ^Δ	н/д * ^Δ p<0,05	30 (20,0) 25 (16,8)
Акушерская патология	18/40 (45)	19/45 (42,2)	14/23 (60,9)*	* p<0,05	51/108 (47,2)
Тромбоцитопения	4 (6,9)* ^Δ	16 (26,7)*	7 (22,6) ^Δ	* ^Δ p<0,05	27 (18,1)
Хорея	1 (1,7)	5 (8,3)	0	н/д	6 (4,0)
Эпилепсия	4 (6,9)	9 (15)	2 (6,5)	н/д	15 (10,1)

Признаки	Группа I, n=58	Группа II, n=60	Группа III, n=31	p	Всего, n=149
Мигрень	6 (10,3)*	16 (26,7)*	9 (29,0)	н/д	31 (20,8)
Хронические язвы нижних конечностей	7 (12,0)	12 (20)	9 (29,0)	н/д	28 (18,8)
Ливедо	15 (25,9)*	30 (50)*	10 (32,3)	* p<0,05	55 (36,9)
Поражение клапанов сердца	12 (20,9)	19 (31,7)	6 (19,4)	н/д	37 (24,8)

Примечание: группа I получала ДЭ, наблюдалась проспективно, группа II получала варфарин, наблюдалась ретроспективно, группа III получала варфарин, наблюдалась проспективно; н/д — недостоверно; *обозначены группы, между которыми p<0,05.

Артериальные тромбозы были зарегистрированы у 77 (51,7 %) из 149 пациентов. Наиболее частой локализацией артериального тромбоза были церебральные (у 56 (37,6 %) пациентов). ИМ перенесли 6 (4,0 %) пациентов; тромбоз артерий нижних конечностей имелся в анамнезе у 12 (8,1 %) пациентов, при этом у троих из них отмечалось поражение только микроциркуляторного русла с развитием сухой гангрены пальцев. Венозные тромбозы были у 106 (71,1 %) пациентов. Наиболее частой локализацией венозного тромбоза были тромбозы глубоких вен нижних конечностей (у 93 (62,4 %) пациента). ТЭЛА была зафиксирована у 30 (20,0 %) пациентов. У 39 (26,2 %) пациентов в анамнезе отмечались как артериальные, так и венозные тромбозы: у 15 (25,9 %) пациентов в 1-й группе, 16 (26,7 %) пациентов во 2-й группе и 8 (25,8 %) — в 3-й.

При включении в исследование у всех пациентов исследовали уровни IgG и IgM аКЛ. аβ2ГП3 был измерен у 56 из 58 пациентов в 1-й группе, у 50 из 60 пациентов во 2-й группе и у 27 из 31 пациента 3-й группы (таблицы 10, 11).

Уровни аКЛ у пациентов на момент включения в исследование

Уровень аКЛ	Группа			p	Группа			p*	Всего n=149	
	I n=58 (%)	II n=60 (%)	III n=31		I n=58 (%)	II n=60 (%)	III n=31		IgG	IgM
	IgG				IgM					
Высоко- позитивные	32 (55,2)	25 (41,7)	17 (54,8)	н/д	1 (1,7)* ^Δ	10 (16,7)*	6 (19,5) ^Δ	^Δ <0,05	74 (49,7)	17 (11,4)
Умеренно- позитивные	14 (24,1)	7 (11,7)	8 (25,8)	н/д	7 (12,1)*	0 (0)* ^Δ	8 (25,8) ^Δ	^Δ <0,05	29 (19,5)	15 (10,1)
Низко- позитивные	1 (1,7)	3 (5)	2 (6,5)	н/д	2 (3,4)	1 (1,7)*	4 (12,9)*	<0,05	6 (4,0)	7 (4,7)
Негативные	11 (19)*	25 (41,7)* ^Δ	4 (12,9) ^Δ	^Δ <0,05*	48 (82,8)*	49 (81,7) ^Δ	13 (41,9)* ^Δ	^Δ <0,05	40 (26,8)	110 (73,8)

Примечание: группа I получала ДЭ, наблюдалась проспективно, группа II получала варфарин, наблюдалась ретроспективно, группа III получала варфарин, наблюдалась проспективно; н/д — недостоверно; * обозначены группы, между которыми $p < 0,05$

Таблица 11

Уровни аβ2ГП3 у пациентов на момент включения в исследование

Уровень аβ2ГП3	Группа			p	Группа			p	Всего n=133	
	I n=56 n (%)	II n=50 n (%)	III n=27 n (%)		I n=56 n (%)	II n=50 n (%)	III n=27 n (%)		IgG	IgM
	IgG				IgM					
Высоко- позитивные	26 (46,4)*	38 (76,0)* ^Δ	13 (48,1) ^Δ	^Δ <0,05	0 (0)* ^Δ	7 (14)*	7 (25,9) ^Δ	^Δ <0,05	77 (57,9)	14 (10,5)
Умеренно- позитивные	7 (12,5)	3 (6,0)	1 (3,7)	н/д	4 (7,1)	4 (8)	4 (14,8)	н/д	11 (8,3)	12 (9,0)
Низко- позитивные	13 (23,2)	5 (10)	5 (18,5)	н/д	11 (19,6)	6 (12)	5 (18,5)	н/д	23 (17,3)	22 (16,5)
Негативные	10 (17,9)	4 (8,0)*	8 (29,6)*	*<0,05	41 (73,2)*	33 (66) ^Δ	8 (29,6)* ^Δ	^Δ <0,05	22 (16,5)	82 (61,7)

Примечание: группа I получала ДЭ, наблюдалась проспективно, группа II получала варфарин, наблюдалась ретроспективно, группа III получала варфарин, наблюдалась проспективно; н/д — недостоверно; * обозначены группы, между которыми $p < 0,05$.

Во 2-й группе было достоверно больше пациентов, негативных по аКЛ класса IgG, чем в 1-й и 3-й группах ($p < 0,05$). Пациентов с высоким уровнем аКЛ класса IgM было достоверно меньше в 1-й, чем во 2-й и 3-й группах; со средним уровнем — достоверно меньше во 2-й, чем в 1-й и 3-й группах; с низким уровнем — в 3-й группе было достоверно больше пациентов, чем во 2-й; негативных по аКЛ класса IgM достоверно меньше в 3-й группе, чем в 1-й и 2-й ($p < 0,05$).

Среди обследованных на антитела к $\beta 2$ ГП3 во 2-й группе преобладали пациенты с высоким уровнем $\alpha \beta 2$ ГП3 класса IgG, а в 1-й группе — достоверно меньше пациентов с высоким уровнем $\alpha \beta 2$ ГП3 класса IgM. Различий по средним и низким уровням $\alpha \beta 2$ ГП3 классов IgG и IgM не отмечалось. Пациентов, негативных по $\alpha \beta 2$ ГП3 класса IgG было достоверно больше в 3-й группе, чем во 2-й, а негативных по $\alpha \beta 2$ ГП3 класса IgM в 3-й группе было достоверно меньше, чем в двух других.

ВА до применения антикоагулянтов исследовался у всех пациентов в 1-й и у 40 из 60 пациентов во 2-й группе, положительный результат был получен у 30 (51,7 %) и у 32 (80 %) больных соответственно ($p < 0,01$) (таблица 12). ВА в III группе при включении в исследование не определялся, так как пациенты принимали варфарин. В связи с приемом антикоагулянтов ВА в дальнейшем не исследовался также и в остальных группах.

Таблица 12

Волчаночный антикоагулянт у пациентов до применения антикоагулянтов

Волчаночный антикоагулянт	Группа I n=58	Группа II n=40	Всего n=98	p
Положительный	30 (51,7 %)	32 (80 %)	62 (63,3 %)	p<0,01
Отрицательный	28 (48,3 %)	8 (20 %)	36 (36,7 %)	

Примечание: группа I получала ДЭ, наблюдалась проспективно, группа II получала варфарин, наблюдалась ретроспективно.

До включения в исследование различные антикоагулянты (АВК, ПОАК, НМГ, сулодексид) получали 84 пациента: 50 пациентов из 1-й группы и 34 пациента из 2-й группы (таблица 13). Все пациенты 3-й группы принимали варфарин до включения в исследование.

Таблица 13

Антикоагулянтная терапия до включения в исследование

Параметры	Группа I n=58	Группа II n=60	Всего n=118
Число больных, получавших в анамнезе оральные антикоагулянты, n (%)	50 (86,2 %)	34 (56,7 %)	84 (71,2 %)
- АВК (варфарин, фенилин, синкумар), n (%)	40 (69,0 %)	34 (56,7 %)	74 (62,7 %)
ПОАК, n (%)	8 (13,8 %)	0 (0 %)	8 (6,8 %)
- ингибиторы IIa фактора свертывания крови (ДЭ), n (%)	7 (12,1 %)	0 (0 %)	7 (5,9 %)
- ингибиторы Xa фактора свертывания крови (ривароксабан), n (%)	1 (1,7 %)	0 (0 %)	1 (0,8 %)
Сулодексид, n (%)	1 (1,7 %)	0 (0 %)	1 (0,8 %)
НМГ, n (%)	1 (1,7 %)	0 (0 %)	1 (0,8 %)
Без терапии, n (%)	8 (13,8 %)	26 (43,3 %)	34 (28,8 %)

Примечание: группа I получала ДЭ, наблюдалась проспективно, группа II получала варфарин, наблюдались ретроспективно, группа III получала варфарин, наблюдалась проспективно.

Большинство больных (n=40, 69 %) из первой группы получали АВК, именно варфарин, до включения в исследование. В таблице 14 представлены причины отмены варфарина в данной группе пациентов.

Таблица 14

Причины отмены варфарина и перевода на ДЭ в I группе

Причины отмены варфарина	Группа I, n=40
Кровотечения на фоне приема варфарина	8 (20,0 %)
Рецидив тромбоза на фоне приема варфарина	9 (22,5 %)
Наличие полиморфизмов в гене CYP2C9 (ген цитохрома P450 (аллели 2 и 3) и (или) в гене VKORC 1 (ген эпоксидредуктазы витамина K)	15 (37,5 %)
Трудность подбора дозы варфарина	11 (27,5 %)
Некомплаентность	2 (5 %)
Отсутствие возможности регулярно контролировать МНО	1 (2,5 %)
Длительно незаживающая язва на фоне приема варфарина	2 (5 %)
Желание пациента	5 (12,5 %)

У 2 больных на фоне приема варфарина отмечались и рецидивы тромбоза, и кровотечения. Среди 11 пациентов, у которых имелась трудность подбора дозы варфарина у 6 выявлены полиморфизм в гене CYP2C9 (ген цитохрома P450 (аллели 2 и 3) и (или) в гене VKORC 1 (ген эпоксидредуктазы витамина K), у 2 пациентов «варфариновые» мутации не выявлены, у 3 пациентов полиморфизм генов CYP2C9 и VKORC 1 не исследовался.

2.4. Общая характеристика больных системной красной волчанкой без антифосфолипидного синдрома

В исследование было включено 53 пациента с диагнозом СКВ, из которых 11 были без АФС (за все время наблюдения отсутствовали серологические маркеры), из них 10 (90,9 %) женщин и 1 (9,1 %) мужчина, средний возраст которых составил $41,7 \pm 14,2$ лет. Средняя длительность СКВ составила $14,2 \pm 11,7$ лет. У всех пациентов были показания для проведения антикоагулянтной терапии (согласно шкале CAPRINI — приложение). У 10 (90,9 %) пациентов в анамнезе и (или) на момент включения в исследование зарегистрированы венозные тромбозы. У 5 (45,5 %) пациентов имелось сочетание венозных и артериальных тромбозов. У 1 (9,1 %) пациента отмечались множественные асептические некрозы костей и инфаркты костного мозга, периферических тромбозов не было. Клиническая характеристика больных СКВ представлена в таблице 15.

Таблица 15

Клиническая характеристика больных СКВ без АФС

Параметры	Пациенты, n=11
Пол, (n, %)	
- женщины	10 (90,9 %)
- мужчины	1 (9,1 %)
Возраст, годы, (M ± SD)	$41,7 \pm 14,2$
ИМТ, кг/м ²	$24,6 \pm 3,3$
Продолжительность болезни, месяцы (M ± SD)	$14,2 \pm 11,7$
Активность СКВ на момент включения (по SLEDAI), (M ± SD)	$4,8 \pm 3,7$

Параметры	Пациенты, n=11
Венозные тромбозы (n, %)	10 (90,9 %)
Тромбозы глубоких вен нижних конечностей	10 (90,9 %)
ТЭЛА	0 (0 %)
Другие локализации венозных тромбозов (тромбоз вен верхних конечностей)	1 (9,1 %)
Артериальные тромбозы, (n, %)	5 (45,5 %)
Тромбозы артерий нижних конечностей	1 (9,1 %)
ИМ	4 (36,4 %)
ОНМК	0 (0 %)

Частота выявления диагностических признаков СКВ у пациентов с СКВ без АФС по критериям АКР представлена в таблице 16.

Таблица 16

Частота выявления диагностических признаков СКВ у пациентов с СКВ без АФС (согласно критериям АКР, 1997 г.)

Критерии АКР, 1997г	Пациенты, n=11
Эритема скуловых дуг	4 (36,4 %)
Дискоидные очаги	1 (9,1 %)
Фотосенсибилизация	2 (18,2 %)
Язвенный стоматит	1 (9,1 %)
Артриты/Артралгии	8 (72,7 %)
Серозит	6 (54,5 %)
Нефрит	8 (72,7 %)
Поражение ЦНС	0 (0 %)
Гематологические нарушения	7 (63,6 %)
Иммунологические нарушения	10 (90,9 %)
АНФ+	11 (100 %)

2.5. Методы исследования

Все включенные в исследование пациенты обследовались и получали основную терапию в стационарных или амбулаторных условиях на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Всем больным до включения в исследование и в процессе наблюдения проводилось стандартное клиническое, лабораторное обследование, инструментальное обследование, пациентам с РА — оценка функциональной недостаточности суставов. Обследование проводилось перед включением пациентов в исследование и далее каждые 6 мес.

Лабораторное обследование включало общий клинический анализ крови, биохимические анализы крови (определение уровня креатинина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, билирубина, общего белка, общего холестерина и липидного спектра, глюкозы) и общий анализ мочи. При наличии показаний проводились пробы Нечипоренко, Зимницкого, Реберга, определялась суточная протеинурия. Исследования проводились унифицированными методами в клинко-биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующая – кандидат биологических наук Л. Н. Кашникова).

В клинко-биохимической лаборатории выполнялась также стандартная коагулограмма (АЧТВ, МНО, фибриноген, ТВ), у ряда пациентов определялись анти-Ха активность и антитромбин-III. Все исследования проводились с использованием автоматического коагулометра Coalysys Plus C (Behnk Electronic, Германия); для измерения АЧТВ применялся реагент STA-Cephascreen (Diagnostica Stago, Франция), МНО — реагент STA-Neoplastine Cl Plus 10 (Diagnostica Stago, Франция), ТВ — реагент STA-thrombin (Diagnostica Stago, Франция), фибриногена — реагент STA-Fibrinogen (Diagnostica Stago, Франция), анти-Ха — STA-Liquid Anti-Ха 4 (Diagnostica Stago, Франция), антитромбина III — Antithrombin III for Coasys (Roche, Швейцария).

Иммунологические исследования (всем — СРБ, больным РА — РФ, АЦЦП, больным СКВ — АНФ (Her-2), анти-дсДНК, С3, С4 — компоненты комплемента, при необходимости — Ro- и La-антитела; больным АФС — ВА, аКЛ, аβ2ГП3) проводились в лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующая лабораторией — доктор медицинских наук Е. Н. Александрова).

Сывороточную концентрацию СРБ (верхняя граница нормы 5 мг/л) и РФ IgM, (верхняя граница нормы 15 МЕ/мл) определяли методом иммунонефелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария, верхняя граница нормы 17 Ед/мл) и методом иммуноферментного анализа (ИФА) Axis Shield Diagnostics, Великобритания (верхняя граница нормы — 5 Ед/мл).

Исследование аФЛ включало определение аКЛ, антител к β 2-гликопротеиду 1 (аВ2ГП1) и волчаночного антикоагулянта (ВА). аКЛ и а β 2-ГП1 были исследованы с помощью коммерческих тест-систем (фирма-изготовитель Orgentec, Германия), согласно инструкции фирмы-изготовителя. Верхняя граница нормы для аКЛ составила 23 GPL для IgG-аКЛ, 26 MPL — для IgM-аКЛ. Оценка результатов исследования аКЛ по уровням позитивности проводилась согласно рекомендациям Международного Комитета по стандартизации аКЛ: низко позитивные уровни — до 40 GPL или MPL, средне позитивные — от 40 до 80 GPL или MPL, высоко позитивные — уровни, превышавшие 80 GPL или MPL. Верхняя граница нормы для а β 2-ГП1 составляла 9 Ед/мл для IgG и IgM а β 2-ГП1, соответственно. Оценка результатов исследования проводилась по следующим уровням позитивности (произвольно): низко позитивные уровни – до 40 ед/мл, средне позитивные — от 40 до 80 ед/мл, высоко позитивные — уровни, превышавшие 80 ед/мл. Исследование ВА проводилось на автоматическом коагулометре фирмы Siemens Healthcare (Германия) с использованием скринингового (ВА1) и подтверждающего (ВА2) тестов.

Антитела к нативной ДНК к двуспиральной ДНК (а-дсДНК), Ro- и La-антигенам определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем (Orgentec Diagnostica, Германия). Согласно данным фирмы производителя, верхняя граница нормы антител к дсДНК составляла 20 Ед/мл, антител к Ro-, La-антигенам — 25 Ед/мл. АНФ определяли методом

непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата 50 стандартизированных клеток линии Her2. Нормой считался уровень $<1/160$ согласно рекомендациям фирмы-производителя. Концентрацию компонентов комплемента C3 и C4 определяли методом иммунонефелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Норма для C3 компонента комплемента 0,9–1,8 г/л, C4 — 0,1–0,4 г/л согласно данным фирмы производителя.

При необходимости для диагностики гемолитической анемии проводили пробу Кумбса, основанную на реакции гемагглютинации. Определение антиэритроцитарных антител в прямой и непрямой пробе Кумбса осуществлялось при использовании геля сефадекс, помещенного в микропробирки пластиковых диагностических идентификационных карт фирмы DiaMed AG (Швейцария), согласно инструкции фирмы изготовителя. Проба проводилась в лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующая лабораторией — доктор медицинских наук Е. Н. Александрова).

ДНК-диагностику осуществляли в группе исследования и коррекции генома человека в лаборатории биотехнологии Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (руководитель — доктор биологических наук, профессор Л. И. Патрушев). Исследование проводилось доктором биологических наук, профессором Л. И. Патрушевым, младшим научным сотрудником Т. Ф. Коваленко, исследователем Н. Л. Патрушевой. Для диагностики мутационных изменений применяли ДНК, выделенную из периферической крови стандартными методами. Использованный метод ДНК-диагностики был основан на ПЦР.

Первичный скрининг мутации Leiden осуществляли с рестриктазой Mnl I, мутации C677T в гене МТГФР с рестриктазой Hinf 1, сайт рестрикции которой возникает под действием соответствующей мутации. Аллельное (гомозиготное или гетерозиготное) состояние выявленной мутации подтверждали с помощью аллель-специфических праймеров.

Мутацию G20210A в гене протромбина определяли с помощью рестриктазы Taq I после введения в продукт ПЦР искусственного сайта рестрикции [19].

Геномная ДНК выделялась из цельной крови. Для определения генетических вариантов гена CYP2C9 использовался метод ПЦР и рестриктазный анализ. При этом за основу были взяты методики, описанные в работах S. L. Wang и соавторов [200] и T. H. Sullivan-Klose и соавторов [186]. Для повышения эффективности рестриктазного анализа были разработаны новые праймеры: 5'-ATCCACATGGCTGCCCAGTGTCA и 5'-CACATGAGCTAACAACCAGACTCA (аллель 2), 5'-TGCACGAGGTCCAGAGGTAC и 5'-ACAAACTTACCTTGGGAATGAGA (аллель 3), которые добавляли в реакционную смесь до конечной концентрации 0,5 μ M.

Для выявления аллеля 2 (CYP2C9*2) неочищенные продукты ПЦР (10 мкл) инкубировали 2 ч при 37°C с рестриктазой AvaII в условиях, оптимальных для фермента, и разделяли электрофорезом в 3 % агарозном геле. Поскольку в ПЦР-продукте аллеля 2 отсутствует сайт рестрикции, фермент не расщепляет ПЦР-продукт.

Для выявления аллеля 3 (CYP2C9*3) продукты ПЦР инкубировали с рестриктазой KpnI и разделяли электрофорезом в 4 %-ном агарозном геле. Только в случае аллеля 3 соответствующий ПЦР-продукт имеет сайт рестрикции для KpnI, поэтому фермент его расщепляет.

При клиническом исследовании суставов использовались стандартные методы подсчета числа воспаленных и болезненных суставов; отдельно оценивались признаки системных проявлений. Клиническое исследование суставов включало стандартные методы подсчета числа болезненных и припухших суставов:

1. Выраженность боли в суставах, оцененная пациентом по 100-мм визуальной аналоговой шкале, где за 0 принимается отсутствие боли, за 100 мм — максимальная интенсивность боли.

2. Оценка суставного синдрома с использованием количественных показателей:

1) число болезненных суставов — количество суставов, болезненных при пальпации (0-68);

1) число припухших суставов, определяемое при визуальной оценке и при пальпации (0–66) по двухбалльной шкале: 0 — отсутствие припухлости, 1 — припухлость есть;

3. Общая оценка состояния здоровья пациентом (0 — хорошее самочувствие, 100 мм — максимально плохое самочувствие);

Суммарная активность РА оценивалась с помощью модифицированного индекса активности — DAS28 (Disease Activity Score).

Для расчета данного индекса используется число болезненных суставов и число припухших суставов (из 28 суставов: плечевые, локтевые, лучезапястные, 1–5 пястно-фаланговые, 1–4 проксимальные межфаланговые и коленные), общая оценка состояния здоровья пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/час — по методу Вестергрена.

Формула расчета индекса DAS28 выглядит следующим образом:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{ЧБС28} + 0,28 \times \sqrt{ЧПС28} + 0,70 \times \ln(СОЭ) + 0,014 \times ОСЗП,$$

где ОСЗП — оценка состояния здоровья пациента, ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов

Степень активности РА определялась по DAS28:

- высокая $>5,1$;
- средняя $>3,2 \leq 5,1$;
- низкая $\leq 3,2$;
- ремиссия $\leq 2,6$.

Больным с РА, включенным в исследование, проводилась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой (передне-задней) проекции с использованием стандартных режимов на рентгенодиагностическом комплексе Stephanix Evolution N80HF, суммарная поглощенная доза составила 0,04 мЗв. Рентгенологическую стадию РА устанавливали по классификации Steinbrocker

[185]. Оценка рентгенограмм проводилась квалифицированным рентгенологом, не информированным о клинических данных. Рентгенологическое исследование кистей, стоп, при необходимости легких проводилось в рентгенологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующий лабораторией — доктор медицинских наук А. В. Смирнов.).

Эхокардиографическое, ультразвуковое исследование сосудов и внутренних органов проводилось в лаборатории функциональной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (руководитель — канд. мед. наук А. В. Волков).

Всем пациентам проводилось ЦДС сосудов (всем — вены нижних конечностей, по показаниям — брахиоцефальные артерии, артерии нижних конечностей, вены верхних конечностей) на УЗИ-сканере Logiq 9 GE. Верификация тромбозов происходила только при их инструментальном подтверждении.

ТЭЛА диагностировали по данным компьютерной томографии легких (проводилась в рентгенологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующий лабораторией — доктор медицинских наук А. В. Смирнов).

ОНМК диагностировалось на основании клинических данных (острое развитие неврологических нарушений, характерных для поражения одного из сосудистых бассейнов мозга) после консультации невролога с последующим подтверждением с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга. ПНМК регистрировались неврологом при наличии соответствующих симптомов, длительностью не более 24 ч [5]. МРТ головного мозга проводилась в отделении лучевой диагностики ГБУЗ «Городская поликлиника № 12 ДЗ г. Москвы» (заведующим отделением доктор медицинских наук Д. В. Буренчевым).

Частота неблагоприятных исходов рассчитывалась по формуле:

$$V = (N_c \times 100) / T,$$

где V — частота исходов, N_c — число случаев, T — количество пациенто-лет наблюдения.

Эффективность применения антикоагулянтного препарата оценивалась по частоте новых или рецидивов тромбозов, безопасность — по частоте кровотечений. К большим кровотечениям относились любые фатальные кровотечения, геморрагические инсульты, кровотечения, потребовавшие госпитализации, гемотрансфузии, хирургического вмешательства. Остальные кровотечения относились к малым.

Для оценки КЖ пациентов использовался валидизированный опросник SF-36, состоящий из 36 вопросов [3]. Результаты опросника представляются в виде оценок в баллах по восьми шкалам: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, шкала боли, общее состояние здоровья, шкала жизнеспособности, шкала социального функционирования, ролевое эмоциональное функционирование, психологическое здоровье. Для всех шкал при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья максимальное значение было равным 100. Чем выше показатель по каждой шкале, тем лучше КЖ по этому параметру. Шкалы группируются в 2 показателя: физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья. Перед подсчетом показателей восьми шкал проводится перекодировка ответов (процедура пересчета необработанных баллов опросника в баллы КЖ), затем для получения значений каждой шкалы — суммирование перекодированных ответов согласно методике, представленной авторами опросника в руководстве по применению SF-36 [201].

Для оценки КЖ у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей был использован VEINES-QOL/Sym (приложения 1, 2). VEINES-QOL/Sym — болезнь-специфичный опросник для оценки КЖ у пациентов с патологией вен нижних конечностей. VEINES-QOL/Sym состоит из 26 вопросов: 10 вопросов, определяющих наличие и выраженность симптомов ХВН, 9 — функциональное ограничение вследствие ХВН, 5 — отражают психологическое состояние пациента, 1 — динамику процесса за прошедший год и 1 — период дня, в который симптомы ХВН проявляются наиболее интенсивно. Последний вопрос не учитывается при обсчете и носит описательный характер. В вопросах VEINES-QOL/Sym содержится

разное количество вариантов ответов, а соответственно и разное количество максимально возможных баллов за каждый вопрос. Именно поэтому баллы нельзя просто суммировать. Каждый вопрос стандартизируется, используя среднее значение и стандартное отклонение выборки, затем кодируется с получением Z-показателя, усредняется, и результат преобразуется в T-показатель (стандартизованный балл, имеющий распределение со средним 50 и стандартным отклонением 10) [116]. Такой же метод используется для подсчета SF-36. Однако при подсчете SF-36 для получения T-показателя используются среднее значение и стандартное отклонение, полученные из большой выборки населения в целом, а не из исследуемой выборки [202].

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (δ), медиана, 25-й и 75-й процентиля; для качественных переменных — частота. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального при сравнении 2 групп, использовали критерий Манна — Уитни, а при сравнении 3 и более групп — Краскела — Уоллеса. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2 (критерий Пирсона), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более двух групп). Корреляционные взаимосвязи оценивались с помощью метода Пирсона. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoftInc., USA) и IBM SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corporation, USA).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Венозные тромбозмболические осложнения при ревматоидном артрите

Хронические воспалительные заболевания, как правило, не рассматриваются в качестве традиционных факторов риска тромбоза, однако было показано, что они увеличивают частоту развития ВТЭО [75, 208]. При воспалительных РЗ выявляется эндотелиальная дисфункция, изменение кровотока, экспрессия и активация факторов коагуляции, нарушение процессов фибринолиза и активация тромбоцитов, которые служат патофизиологической основой для развития тромбоза [102]. РЗ являются моделями различных патологических состояний. Так, РА является яркой моделью воспаления. РА — аутоиммунное РЗ неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [15, 100]. Известно, что риск развития ВТЭО (ТЭЛА и (или) ТГВ) у больных РА выше в 2-4 раза [192] по сравнению с пациентами без РА.

3.1.1. Традиционные и нетрадиционные факторы риска венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с ревматоидным артритом

Всего в исследование было включено 374 пациента с РА в возрасте $53,7 \pm 13,6$ лет и средней длительностью заболевания $12,1 \pm 10,7$ лет. При последовательном анкетировании пациентов с РА, поступавших на стационарное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с марта 2014 г. по март 2015 г., было включено 363 пациента (302 женщины и 61 мужчина). ВТЭО на момент госпитализации и (или) в анамнезе были выявлены у 34 (9,4 %) из 363 пациентов. Далее был продолжен набор только пациентов с РА и ВТЭО до марта 2017 г. Всего было включено 374 пациента с РА (311 женщин; 63 мужчины). Все пациенты были разделены на две группы: первую составили пациенты с РА и ВТЭО ($n=45$), а вторую — пациенты с РА без ВТЭО ($n=329$) (таблица 17). Проведен анализ

встречаемости традиционных и нетрадиционных факторов риска ВТЭО у пациентов с РА в зависимости от наличия тромботических осложнений.

Таблица 17

Клинико-лабораторная характеристика больных РА

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

Примечание: н/д — не достоверно.

Группы, как следует из таблицы 17, 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 пациентов, а во второй 90 (27,3 %) из 330 ($p=0,002$). ИМТ в обеих группах статистически не различался. В первой группе он составил $28,1\pm 6,8$ кг/м², а во второй — $26,3\pm 5,9$ кг/м². Число курящих пациентов, частота травм, оперативных вмешательств, переломов и ожогов достоверно не различалась в обеих группах пациентов. Постельный режим (или иммобилизация) как фактор риска ВТЭО расценивался при ограниченной подвижности с выходом в туалет 3 сут и более и был сопоставим в обеих группах. Беременность, 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. Варикозное расширение вен в первой группе было зарегистрировано у 19 (42,2 %) пациентов, а во второй — у 17 (5,2 %) ($p<0,001$). Была получена взаимосвязь между АГ и ВТЭО. АГ выявлялась у 31 (68,9 %) пациента в первой группе и у 138 (41,9 %) пациентов во второй группе ($p<0,001$). ИМ, ОНМК, сердечная недостаточность не ассоциировались с развитием ВТЭО у пациентов с РА. Достоверно чаще выявлялась гиперхолестеринемия у пациентов с РА и тромбозами чем у тех, у кого не было тромботических осложнений (у 28 (62,2 %) пациентов первой группы и у 134 (40,7 %) пациентов второй группы ($p=0,007$). НПВП получали 34 (75,6 %) пациента первой группы 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 %) больных второй группы соответственно ($p=0,18$ и $p=0,09$).

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:

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

На рисунке 3 приведена ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности для прогноза тромбоза при РА.

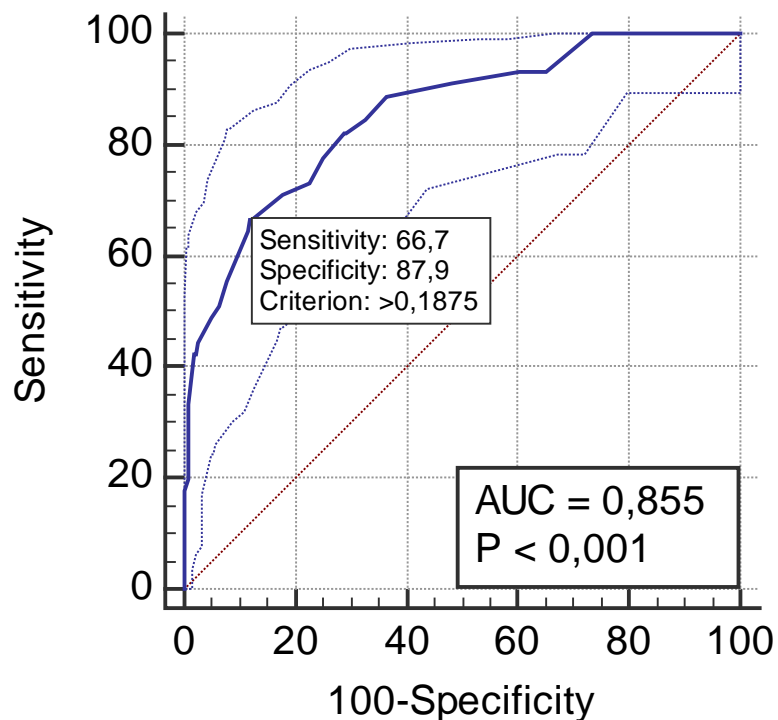


Рисунок 3. ROC-анализ: анализ чувствительности и специфичности функции прогноза ВТЭО

Значение классификационной функции $Z=2,09$ определяет группы пациентов с высоким и низким риском ВТЭО. Соответственно значение $Z > 2,09$ определяет высокий риск тромбоза, при этом чувствительность составляет 67 %,

специфичность 88 %, положительная прогностическая точность 86 % (см. рисунок 3).

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 %.

3.1.2. Профилактика венозных тромбозмболических нарушений у больных ревматоидным артритом

Из 45 пациентов с РА и тромбозами 8 выбыли из исследования из-за проживания в удаленных регионах или по причине некомплаентности. У оставшихся 37 пациентов средний период наблюдения составил 24 [10; 34] мес. У 6 (16,2 %) из 37 пациентов тромбоз развился до дебюта РА.

По локализации тромбозов у 31 (83,8 %) из 37 пациентов в анамнезе и (или) на момент включения в исследование регистрировались тромбозы вен только нижних конечностей, у 1 (2,7 %) — тромбоз вен только верхних конечностей, у 2 (5,4 %) — тромбозы вен и верхних, и нижних конечностей, у одного (2,7 %) — тромбоз центральной вены сетчатки. Из 32 пациентов с тромбозами в венозном русле нижних конечностей у 18 (56,3 %) тромбоз локализовался в дистальных, а у 14 (43,7 %) в проксимальных отделах. У 5 из 37 (13,5 %) пациентов в анамнезе была ТЭЛА. Только у 2 (5,4 %) из 37 пациентов с РА в крови выявлялись аФЛ, что явилось основанием диагностики у них АФС на фоне РА. У 1 (2,7 %) из них отмечались рецидивирующие ОНМК и у 1 больной (2,7 %) были потери беременности в анамнезе (2 случая до 10 нед гестации). Оба пациента были высокопозитивными по АЦЦП и аКЛ IgG, аβ2 ГП IgG.

30 (81,1 %) из 37 пациентов перенесли 1 случай тромбоза, 5 (13,5 %) — по 2 случая тромбоза (из них 1 пациент с АФС и артериальными тромбозами —

рецидивирующие ОНМК), 1 (2,7 %) больной — 3 случая тромбоза. У 1 пациентки с достоверными РА и АФС в анамнезе тромбозов не было, однако отмечалась патология беременности (3 случая потери плода на ранних сроках беременности). В дальнейшем у данной пациентки развилось ОНМК на фоне самостоятельной отмены антикоагулянтной терапии.

Риск тромбоза оценивался по шкале оценки риска ВТЭО у нехирургических больных (см. приложение 1). О высоком риске и необходимости профилактики ВТЭО свидетельствует сумма баллов от 4 и более. Средний балл риска тромбоза у 37 пациентов с РА и тромбозами составил $4,2 \pm 1,8$ баллов. У 28 из 37 больных он составил $5,2 \pm 1,6$ баллов, что обосновывало назначение антикоагулянтов. У оставшихся 9 пациентов сумма баллов риска развития ВТЭО была меньше 4,0. До назначения антикоагулянтов у всех оценивался также риск развития кровотечений (см. приложение 2). О высоком риске свидетельствует сумма баллов от 7 и более, при этом высокий риск кровотечений не предполагает автоматического отказа от медикаментозной профилактики ВТЭО, но требует более тщательной оценки соотношения пользы и риска подобных вмешательств. Средний балл риска развития кровотечений у 28 пациентов составил $3,4 \pm 0,6$ баллов, что не противоречило назначению антикоагулянтов.

На рисунке 4 представлена схема наблюдения за пациентами, включенными в исследование.

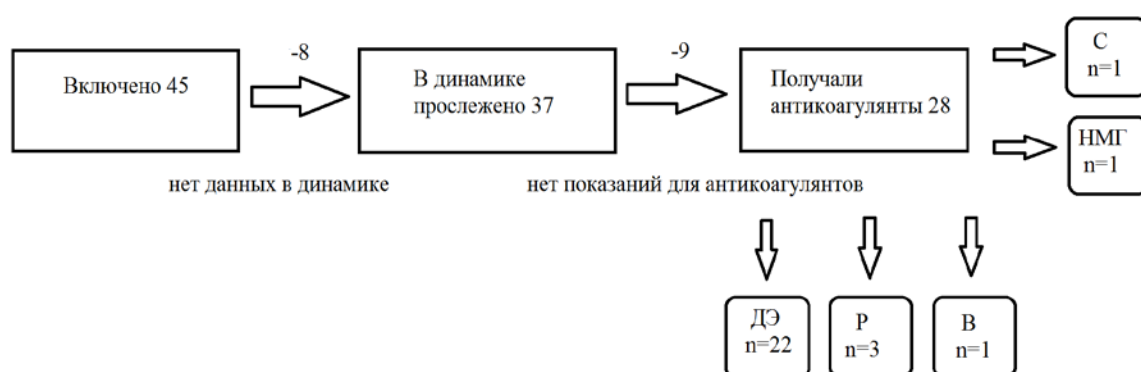


Рисунок 4. Схема наблюдения за пациентами, включенными в исследование¹

¹ Р — ривароксабан; В — варфарин; С — сулодексид

Как видно на рисунке 5, 9 (24,3 %) больных не имели показаний для проведения антикоагулянтной терапии согласно шкале оценки риска ВТЭО у нехирургических больных (у всех — 3 балла по шкале риска ВТЭО). 22 из 28 пациентов (78,6 %), у которых имелись показания для проведения антикоагулянтной терапии, получали ДЭ в дозе 220 мг/сут. Из 28 (21,4 %) 6 пациентов получали другие антикоагулянты: 3 больных (10,7 %) принимали ривароксабан в дозе 20 мг/сут, 1 пациент находился на терапии варфарином (3,6 %) с поддержанием целевого уровня МНО 2–3, 1 (3,6 %) — на терапии сулодексидом 500 Ед/сут и 1 (3,6 %) получал НМГ. Средний период наблюдения за 28 больными составил $21,4 \pm 16,4$ мес. За весь период наблюдения не было отмечено отклонений в клиническом анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови, обусловленных антикоагулянтной терапией. Аллергических реакций на фоне приема антикоагулянтов также не выявлено. У 3 из 28 (8,1 %) пациентов зарегистрированы рецидивы тромбоза, у 2 (5,4 %) малые кровотечения. Суммарно нежелательные явления представлены в таблице 18.

Таблица 18

**Нежелательные явления у пациентов с РА и ВТЭО
на фоне терапии антикоагулянтами**

Препараты	Число больных, (n,%)	Нежелательные явления, (n,%)	Рецидивы тромбозов, (n,%)	Кровотечения, (n,%)
Все антикоагулянты	28 (100 %)	3 (10,7%)	1(3,6%)	2
Частота событий на 100 пациенто-лет	–	6,1	2,0	4,1
Пациенто-лет наблюдения (Т)	49			
ДЭ	22 (59,6 %)	2 (7,1 %)	1 (3,6%)	1 (3,6%)
Ривароксабан	3 (8,1 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Варфарин	1 (2,7 %)	1 (3,6%)	0 (0%)	1 (3,6%)
Сулодексид	1 (2,7 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
НМГ	1 (2,7 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Длительность наблюдения пациентов с РА и ВТЭО составила 49 пациенто-лет. Суммарные нежелательные эффекты на фоне антикоагулянтов составили 6,1

случаев на 100 пациенто-лет, из них рецидивы тромбозов — 2,0 случаев на 100 пациенто-лет, малые кровотечения — 4,1 случаев на 100 пациенто-лет. Больших кровотечений зарегистрировано не было.

Таким образом, 75,6 % больных РА с ВТЭО имели высокий риск развития ВТЭО по оценке шкалы риска ВТЭО, что обосновывало назначение антикоагулянтной терапии, суммарная балльная оценка шкалы кровоточивости не противоречила их применению. Нежелательные явления на фоне приема антикоагулянтов у пациентов с РА и ВТЭО составили 6,1 случаев на 100 пациенто-лет, из них отмечено преобладание малых кровотечений (4,1 случаев на 100 пациенто-лет) по сравнению с рецидивами тромбозов (2,0 случая на 100 пациенто-лет).

3.1.3. Эффективность и безопасность применения ингибиторов Па фактора свертывания крови для профилактики венозных тромбозомболических осложнений у больных ревматоидным артритом

Наибольшее количество пациентов с РА и ВТЭО (n=22) находились на терапии ДЭ. Проведен анализ эффективности и переносимости ДЭ у больных РА для лечения и профилактики ВТЭО.

До включения в исследование 9 (41 %) из 22 пациентов не получали антикоагулянтную терапию, 11 (50 %) из них принимали варфарин, 1 (4,5 %) больной находился на терапии ДЭ и 1 (4,5 %) на терапии НМГ.

Характеристика группы представлена в таблице 20. Большинство пациентов были серопозитивными по РФ — 16 (72,7 %) из 22 пациентов. АЦЦП исследован у 21 из 22 больных, 16 (76,2 %) из них были позитивными. Как видно из таблицы 19, исправила большинство пациентов имели развернутую и позднюю стадию РА (n=18): у 9 (40,9 %) — развернутая и у 9 (40,9 %) — поздняя. У 1 (4,5 %) из 22 пациентов была очень ранняя клиническая стадия РА и у троих (13,6 %) — ранняя. Распределение больных по активности РА на момент включения в исследование

было следующим: 0 степень — у 1 (4,5 %), 1-я степень — у 2 (9,1 %) больных, 2-я — у 6 (27,3 %), 3-я — у 13 (59,1 %) пациентов. Среднее значение DAS28 составило $4,9 \pm 1,4$. Только у 3 (13,6 %) из 22 больных была первая рентгенологическая стадия РА по Steinbrocker. У оставшихся 19 несколько преобладала вторая стадия — у 8 (36,4 %). Процент пациентов с 3-й и 4-й рентгенологической стадией был примерно одинаковым: у 6 (27,3 %) у 5 (22,7 %) соответственно. Более половины пациентов имели к началу исследования II функциональный класс — у 12 (54,5 %), III — у 6 (27,3 %) и I — у 3 (13,6 %). У 21 из 22 пациентов в анамнезе имелся венозный тромбоз (из них у 17 — 1 случай венозного тромбоза и у 4 больше 1 случая). У 1 пациентки с РА без тромбоза были рецидивирующие случаи потери плода на фоне аФЛ (высокие уровни, риск тромбоза по профилю аФЛ — высокий), которая рассматривалась, как с РА и с АФС. У большинства пациентов ($n=18$ (81,8 %)) тромбоз случился после дебюта РА, длительность РА к моменту тромбоза составила 30 [15; 72] мес. У 3 пациентов венозный тромбоз случился до начала клинических проявлений РА.

Таблица 19

Характеристика пациентов с РА и ВТЭО, получавших ДЭ, $n=22$

Параметры	Количество пациентов
Пол, (n, %):	
- женщины	20 (90,9 %)
- мужчины	2 (9,1 %)
Возраст, годы (M \pm SD)	54,1 \pm 13,6
ИМТ, кг/м ² (M \pm SD)	28,5 \pm 7,5
Продолжительность РА, месяцы (M \pm SD)	10,8 \pm 9,8
Тромбозы на момент включения и (или) в анамнезе, количество пациентов (n, %)	21 (95,5 %)
1 венозный тромбоз	17/21 (81,0 %)
>1 венозного тромбоза	4/21 (19,0 %)
Тромбоз после дебюта РА	18/21 (85,7 %)
Длительность РА к моменту тромбоза, Ме [25–75 %], мес	30 [15–72]
РФ*+ (n, %)	16 (72,7 %)
АЦЦП*+ (n, %)	16/21 (76,2 %)

Параметры	Количество пациентов
Стадия РА (n, %):	
- очень ранняя	1 (4,5 %)
- ранняя	3 (13,6 %)
- развернутая	9 (40,9 %)
- поздняя	9 (40,9 %)
DAS 28, (M ± SD)	4,9 ± 1,4
Степень активности по DAS 28 (n, %)	
- ремиссия (0)	1 (4,5 %)
- низкая (1)	2 (9,1 %)
- средняя (2)	6 (27,3 %)
- высокая (3)	13 (59,1 %)
Рентгенологическая стадия (n, %):	
- I	3 (13,6 %)
- II	8 (36,4 %)
- III	6 (27,3 %)
- IV	5 (22,7 %)
Функциональный класс (n, %):	
- I	3 (13,6 %)
- II	12 (54,5 %)
- III	6 (27,3 %)
- IV	0

Проведен анализ частоты общепризнанных традиционных факторов риска тромбозов у пациентов с РА и ВТЭО, получавших ДЭ (таблица 20). Среди них были рассмотрены курение, АГ, избыточная масса тела, СД, хирургические операции и травмы, прием пероральных контрацептивов, беременность, варикозное расширение вен нижних конечностей, наличие наследственных и приобретенных тромбофилий. За период наблюдения никто не получал эстроген-содержащих препаратов. Беременностей в соответствии с условиями включения в исследование у пациенток не было. Наиболее часто встречающимися факторами риска тромбоза были артериальная гипертония, варикозная болезнь, избыточная масса тела.

**Частота традиционных факторов риска у пациентов
с РА и ВТЭО, получавших ДЭ, n=22**

Факторы риска тромботических осложнений	Количество пациентов, n (%)
Курение	5 (22,7 %)
Артериальная гипертония (16 (72,7 %)
Избыточная масса тела (ИМТ \geq 25)	11 (50 %)
СД	3 (13,6 %)
Хирургические вмешательства	2 (9,1 %)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	12 (54,5 %)
Наследственные тромбофилии	
- мутации в V факторе (Leiden)	2 (9,1 %)
- мутации в гене протромбина	2 (9,1 %)
- полиморфизм в гене МТГФР	9 (40,9 %)
Приобретенные тромбофилии (АФС)	2 (9,1 %)
Прием ГК	12 (54,5 %)

Средний срок наблюдения в группе на ДЭ составил $21,9 \pm 15,9$ мес. За время наблюдения регистрировались нежелательные явления. Был зарегистрирован 1 случай рецидива тромбоза и 1 случай малого кровотечения. Случай рецидива тромбоза был зарегистрирован у пациентки с 1 предшествующим тромбозом глубоких вен голени, тромбоз развился после нахождения в положении сидя более 12 ч. Ниже приводится описание данного случая (клинический случай № 1).

Клинический случай № 1

Больная Ф., 1952 г. р., из анамнеза известно, что страдает РА с 1998 г. (46 лет), в этом же году поставлен диагноз. Начало заболевания с артрита мелких суставов кистей, правого коленного сустава, в анализах отмечалось повышение уровня СОЭ до 40 мм/ч, РФ+. С января 1999 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Консервативное и оперативное лечение пациентки с РА за время болезни представлено в таблице 21.

Консервативное и оперативное лечение пациентки с РА за время болезни

Год	Препарат	Причина отмены
1998 — настоящее время	ГК <i>per os</i> в пересчете на преднизолон 7,5–15 мг/сут	Продолжает
1998–2010	Внутрисуставные введения ГК	
1998–2013	Внутривенные введения 6-метилпреднизолона	
1998–2002	Метотрексат 15-20 мг/нед	Недостаточная эффективность
2000	Сульфасалазин 1 г/сут	Головокружения, сонливость
2002	Тауредон 50 мг/нед	Пневмония
2003	Азатиоприн 100 мг/сут	Тошнота
2003	Хлорбутин 5 мг/сут	Множественные экхимозы
2004–2006	Метотрексат 10 мг/нед	Недостаточная эффективность
2005	Эндопротезирование левого коленного сустава	
2006	Эндопротезирование правого коленного сустава	
2007	Лефлуномид 20 мг/сут	Пневмония, недостаточная эффективность
2008–2011	Метотрексат 20 мг/нед	Недостаточная эффективность
2011–2013	Абатацепт 750 мг/мес + метотрексат 10 мг/нед	Недостаточная эффективность
2013	Артродез левого голеностопного сустава	
2013 — настоящее время	Ритуксимаб 1000 мг/6 мес	Продолжает

В июне 2013 г. — артродез левого голеностопного сустава. Через несколько дней после оперативного вмешательства пациентка отметила отечность левой голени и стопы, которые сохранялись вплоть до госпитализации в ревматологическое отделение в октябре 2013 г. При поступлении в ревматологическое отделение в октябре 2013 г. отмечались выраженные боли в правом голеностопном и левом тазобедренном суставах, отечность левой стопы и голени; положительный симптом сжатия кистей и стоп, болезненность при пальпации плечевых, правого голеностопного суставов, синовитов не было. При обследовании: СОЭ 16 мм/ч, СРБ 48 мг/л, РФ 863 МЕ/мл, АЦЦП>200 ед/мл. Коагулограмма: АЧТВ 26,6 с, протромбин по Квику 113,7 %, МНО 0,91, фибриноген 4,36 г/л, ТВ 16,1 с, растворимые комплексы фибрин-мономеров 7 г/л. ЦДС вен нижних конечностей: слева посттромботическая болезнь — тромбоз

задней большеберцовой, малоберцовой, подколенной, суральных, поверхностной, общей бедренных, наружной подвздошной вен в стадии неполной реканализации. Верхняя граница тромба — устье наружной подвздошной вены. Убедительных данных за флотацию проксимального участка тромба нет. Справа — проходимость глубоких и подкожных вен сохранена. Анализ на генетические тромбофилии: не выявлено генетических мутаций в генах фактора V (Leiden), протромбина, МТГФР, выявлен полиморфизм (гетерозиготный) в гене эпоксиредуктазы витамина К.

Диагноз: РА, РФ+, АЦЦП+, поздняя клиническая стадия, активность 1, эрозивный, рентгенологическая стадия 3, ФК 3, с внесуставными проявлениями — фиброинтерстициальные изменения легких, подозрения на ревматоидные узелки; осложнения — остеонекроз смежных медиальных мышечков бедренной и большеберцовой костей, блока таранной кости справа, системный остеопороз с переломами. Эндопротезирование коленных суставов в 2005, 2006 г., артродез левого голеностопного сустава в июне 2013 г. Посттромботическая болезнь: слева тромбоз задней большеберцовой, малоберцовой, подколенной, суральных, поверхностной, общей бедренных, наружной подвздошной вен в стадии неполной реканализации (впервые выявленный).

Пациентке был назначен фраксипарин 1,2 МЕ/сут на время госпитализации с последующим переходом на пероральные антикоагулянты. В связи с наличием полиморфизма в гене эпоксиредуктазы витамина К препаратами выбора были ПОАК, назначен ДЭ в дозе 220 мг/сут. Рекомендовано ношение компрессионного трикотажа, курсовой прием венотонизирующих препаратов. На фоне данной терапии отмечалось стабильное состояние до 25.05.2014 г., когда у пациентки после длительного нахождения в положении сидя (более 12 ч) во время переезда возникли боль, покраснение и отек левой голени. Применяла местно спиртовые компрессы, обратилась за консультацией в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 06.06.2014. При ЦДС от 06.06.2014 — окклюзионный тромбоз задней большеберцовой, малоберцовой, поверхностной бедренной вен. Неокклюзионный тромбоз дистального отдела общей бедренной вены. Тромбоз подколенной вены в

стадии начальной реканализации. Верхняя граница тромба — дистальный отдел общей бедренной вены. Убедительных данных за флотацию проксимального участка тромба нет. Переведена на фраксипарин 1,2 МЕ/сут в течение недели, затем возобновлен ДЭ в дозе 220 мг/сут. Пациентка находилась под наблюдением до декабря 2017 г. Рецидивов тромбоза не было.

Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует, что провоцирующим фактором риска ВТЭО у пациентки с высокой активностью РА было хирургическое вмешательство — артродез левого голеностопного сустава. Терапия ДЭ была эффективна в отношении профилактики рецидива ВТЭО, рецидив тромбоза произошел на фоне провоцирующего фактора (длительное положение сидя), на фоне последующего приема ДЭ нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Среди нежелательных явлений у пациентов с РА, получавших ДЭ, был 1 случай малого кровотечения, который представлял собой случай малого геморроидального кровотечения у пациентки, страдающей хроническим геморроем. И тромбоз, и кровотечение произошли в течение первых 12 мес наблюдения. Рассчитана частота неблагоприятных исходов по формуле:

$$V = (N_c \times 100) / T,$$

где V — частота исходов, N_c — число случаев, T — количество пациенто-лет наблюдения.

Частота ретромбозов у пациентов с РА и ВТЭО на фоне приема ДЭ составила 2,5 случаев на 100 пациенто-лет и частота малых кровотечений также 2,5 случаев на 100 пациенто-лет. Больших кровотечений у пациентов с РА и ВТЭО на фоне терапии ДЭ зарегистрировано не было (таблица 22).

Эффективность и безопасность применения ДЭ у пациентов с РА и ВТЭО

События	Количество случаев (n, %), n=22	Частота событий на 100 пациенто-лет
Общее количество тромбозов(Nc):	1 (4,5 %)	2,5
- рецидив венозного тромбоза	1 (4,5 %)	2,5
- другие	0 (0 %)	0
Общее количество кровотечений (Nc):	1 (4,5 %)	2,5
- малые кровотечения	1 (4,5 %)	2,5
- большие кровотечения	0 (0 %)	0
Пациенто-лет наблюдения (Т)	39,6	

Таким образом, результаты нашего исследования по применению ДЭ для профилактики и лечения тромбоза при РА показали хорошую переносимость и эффективность препарата. Не было отмечено больших кровотечений, частота ретромбозов составила 2,5 случаев на 100 пациенто-лет, частота малых кровотечений также 2,5 случаев на 100 пациенто-лет.

3.2. Системная красная волчанка и венозные тромбоэмболические нарушения

ВТЭО при СКВ выявляются чаще по сравнению с общей популяцией [32, 60]. Высокий риск ВТЭО связан не только с аФЛ [12], но и с другими механизмами. Это может быть наличие коморбидных заболеваний, высокая активность самого заболевания, наличие генетических тромбофилий и др. [39, 40, 93].

В исследование включено 11 пациентов с диагнозом СКВ без АФС. У 10 (90,9 %) пациентов в анамнезе и (или) на момент включения в исследование были зарегистрированы венозные тромбозы, у 1 (9,1 %) пациента отмечались множественные асептические некрозы костей. У 5 (45,5 %) пациентов имелось сочетание венозных и артериальных тромбозов (таблица 23). У 9 из 11 (81,8 %) пациентов тромбозы были зарегистрированы после начала заболевания, длительность СКВ к моменту тромбоза составила 4 [0,1; 7,2] мес. При этом у 4 (36,3 %) из них на момент тромбоза отмечалось обострение СКВ (SLEDAI 9,5±3,1).

Локализация тромбозов у пациентов с СКВ без АФС

Локализация тромбозов	Пациенты с СКВ и тромбозом, n=11
Венозные тромбозы (n, %):	10 (90,9 %)
ТГВ нижних конечностей	10 (90,9 %)
Проксимальные ТГВ	5 (45,5 %)
Дистальные ТГВ	5 (45,5 %)
ТЭЛА	0 (0 %)
Другие локализации венозных тромбозов (тромбоз вен верхних конечностей)	1 (9,1 %)
Артериальные тромбозы (n, %):	5 (45,5 %)
Тромбозы артерий нижних конечностей	1 (9,1 %)
ИМ	4 (36,4 %)
ОНМК	0 (0 %)

В таблице 24 приведена частота традиционных факторов риска тромбоза у пациентов с СКВ и ВТЭО.

Частота традиционных и обусловленных заболеванием факторов риска у пациентов с СКВ и ВТЭО

Факторы риска тромботических осложнений	Пациенты с СКВ и тромбозом, n=11
Курение, (n, %)	1 (9,1 %)
АГ (n, %)	4 (36,4 %)
Избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25), (n, %)	1 (9,1 %)
СД (n, %)	0 (0 %)
Хирургические вмешательства, (n, %)	0 (0 %)
Варикозное расширение вен нижних конечностей, (n, %)	4 (36,4 %)
Наследственные тромбофилии, (n, %):	6/9 (66,7 %)
- мутации в V факторе (<i>Leiden</i>)*	1/7 (14,3 %)
- мутации в гене протромбина*	0/7 (0 %)
- полиморфизм в гене МТГФР*	6/9 (66,7 %)
Приобретенные тромбофилии (n, %) (АФС)	0 (0 %)
Прием ГК (n, %)	11 (100 %)

Примечание: *в числителе — число пациентов с тромбофилией, в знаменателе — число пациентов, у которых проводилось исследование.

Средний балл риска тромбоза составил $6,1 \pm 1,7$ баллов. Показания для проведения антикоагулянтной терапии имелись у всех 11 пациентов. Средний балл риска развития кровотечений составил $3,5 \pm 1,2$ балла.

Всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия, при этом 7 из 11 (63,6 %) пациентов получали ДЭ, 3 (27,3 %) варфарин и 1 (9,1 %) — ривароксабан. Средняя длительность наблюдения составила $26,5 \pm 11,5$ мес. За все время наблюдения не было выявлено ни одного случая кровотечения, зарегистрирован 1 случай ИМ у пациентки с ИБС, которая получала ДЭ. ИМ развился через 5 мес после начала приема препарата. У 1 пациентки ДЭ был отменен через 12 мес после включения в исследование в связи с планируемым стентированием артерий нижних конечностей. Кровотечений за все время наблюдения зарегистрировано не было. Суммарно нежелательные явления у пациентов с СКВ и ВТЭО на фоне терапии антикоагулянтами представлены в таблице 25.

Таблица 25

**Нежелательные явления у пациентов с СКВ и ВТЭО
на фоне терапии антикоагулянтами**

Препараты	Число больных (n=11)	Нежелательные явления	Рецидивы тромбозов	ИМ	Кровотечения
ДЭ	7 (63,6 %)	1	0	1	0
Варфарин	3 (27,3 %)	0	0	0	0
Ривароксабан	1 (9,1 %)	0	0	0	0

Таким образом, наблюдение за пациентами СКВ с тромбозами без аФЛ выявило развитие тромбозов на фоне активности СКВ у 36,3 % пациентов (средний балл по шкале SLEDAI $9,5 \pm 3,1$ баллов). У большинства пациентов (у 81,8 %) развитие ВТЭО отмечалось уже на фоне развития СКВ. Все пациенты с СКВ имели факторы риска тромбообразования. Наиболее распространенными факторами риска тромбообразования явились артериальная гипертензия (36,4 %), варикозное расширение вен нижних конечностей (36,4 %), полиморфизм генов гемостаза (66,7 %). Все пациенты (100 %) находились на терапии ГК. На фоне приема антикоагулянтной терапии не было выявлено ни одного случая рецидива венозного тромбоза и (или) кровотечения, у 1 пациентки, принимавшей ДЭ, зарегистрирован ИМ.

3.3. Применение дабигатрана этексилата у пациентов с антифосфолипидным синдромом

Из 149 больных АФС 58 пациентов (группа I) получали ДЭ, пациенты 2-й (n=60) и 3-й (n=31) групп получали варфарин.

За время исследования не было выявлено достоверно значимого изменения уровней аФЛ в группах. Уровни аКЛ IgG, IgM в начале исследования были измерены у всех пациентов 3 групп; в динамике — у всех 58 в группе I, у 59 из 60 пациентов в группе II, у всех 31 пациента в группе III. Уровень аВ2-GPI IgG, IgM был измерен у 56 из 58 пациентов группы I и у 27 из 31 пациента в группе III в начале исследования и в динамике. Во второй группе уровень аВ2-GPI не измерялся. При измерении уровней аФЛ у пациентов группы I при включении и в конце исследования отмечалась динамика к снижению уровней аКЛ IgG, аКЛ IgM, аВ2-GPI IgG и к увеличению уровня аВ2-GPI IgM ($p>0,05$). У пациентов группы II отмечалась динамика к снижению уровня аКЛ IgG и к увеличению уровня аКЛ IgM ($p>0,05$). У пациентов группы III отмечалась динамика к снижению уровней всех аФЛ ($p>0,05$). На рисунке 5 представлены данные по уровням аФЛ в начале и в конце исследования в группах исследования.

В группе I (n=58) было 27 пациентов с первичным АФС и 31 с вторичным АФС, из них 28 пациентов с СКВ (у 1 из них СКВ и ПсА), 1 — с болезнью Шегрена, 1 — с системной склеродермией и синдромом Шегрена и 1 — с РА. В группе II (n=60) было 32 пациента с первичным АФС и 28 — с вторичным АФС, из них 27 пациентов с СКВ и 1 — с хроническим гломерулонефритом. В группе III (n=31) было 17 пациентов с первичным АФС и 14 — с вторичным АФС. У всех 14 пациентов АФС был на фоне СКВ. Активность СКВ оценивалась по шкале активности SLEDAI-2K в начале и в конце исследования. Группы статистически не различались по активности СКВ, оцененной в баллах по шкале SLEDAI-2K. Средняя активность СКВ в начале исследования в группе I (n=28) составила 3 [2–7] балла, в группе II (n=27) 2 [0–14] балла, в группе III (n=14) 4 [2–4] балла. Изменение активности к концу исследования оценивалось следующим образом: сохранение исходного количества баллов, увеличение или уменьшение на 1 балл

по шкале SLEDAI-2K расценивалось как «прежняя активность», увеличение или уменьшение активности более чем на 1 балл расценивалось как «увеличение активности» и «уменьшение активности». Динамика активности СКВ представлена в таблице 26. Группы не различались по доле пациентов с различными изменениями баллов по результатам шкал.

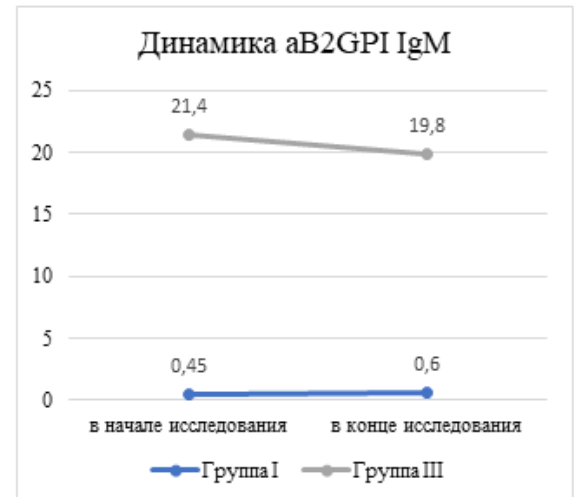
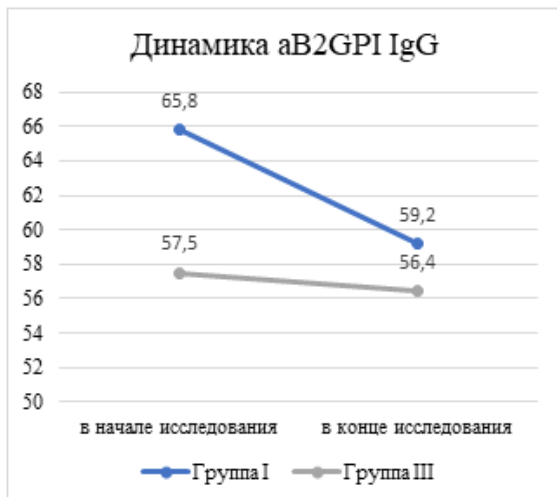
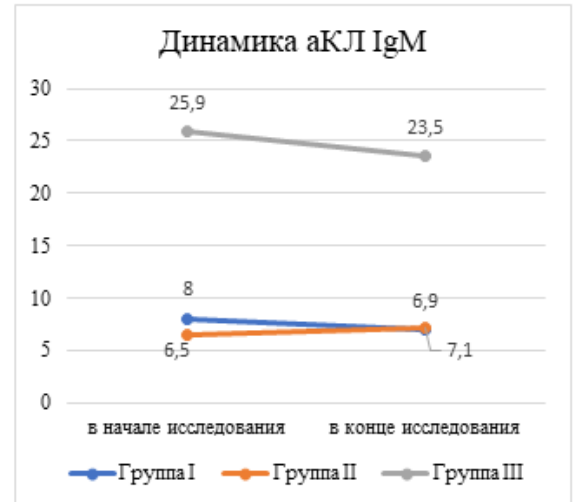
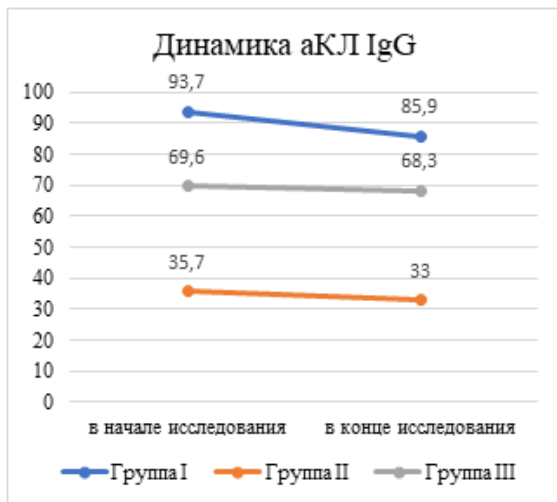


Рисунок 5. Динамика антифосфолипидных антител за время исследования: группа I получала ДЭ, наблюдалась проспективно; группа II получала варфарин, наблюдалась ретроспективно; группа III получала варфарин, наблюдалась проспективно; референсные значения аКЛ IgG 0-23 GPL, аКЛ IgM 0-26 GPL, аB2-GPI IgG 67,2 0-9 Ед\мл, аB2-GPI IgG IgM 0-9 Ед\мл; в группе II уровень аB2-GPI не измерялся

Динамика активности СКВ у пациентов с СКВ и АФС за время исследования

Характер изменений активности (по SLEDAI)	Группа I n=28	Группа II n=27	Группа III n=14	Всего n=69
Активность при включении в исследование(по SLEDAI)	3 [2; 7]	2 [0; 14]	4 [2; 10]	4 [2; 8]
Активность прежняя	14 (50 %)	10 (37 %)	5 (35,7 %)	29 (42 %)
Активность увеличилась	4 (14,3 %)	3 (11,1 %)	3 (21,4 %)	10 (14,5 %)
Активность уменьшилась	10 (35,7 %)	14 (51,9 %)	6 (42,9 %)	30 (43,5 %)

Примечание: группа I получала ДЭ, наблюдалась проспективно, группа II получала варфарин, наблюдалась ретроспективно, группа III получала варфарин, наблюдалась проспективно.

Помимо антикоагулянтной терапии часть пациентов получала низкие дозы аспирина — 14 из 58 (24,1 %) пациентов группы I, 21 из 60 (35 %) пациентов группы II и 7 из 31 (22,6 %) пациентов группы III. Проводимая во время исследования сопутствующая терапия представлена в таблице 27. ГК получали 32 из 58 (55,2 %) пациентов группы I. Из них 28 пациентов были с СКВ (1 из них СКВ и ПсА), 1 — с синдромом Шегрена, 1 — с системной склеродермией и синдромом Шегрена, 1 — с РА и 1 пациент с первичным АФС после трансплантации печени (вследствие развившегося синдрома Бадда — Киари). Средняя доза ГК в пересчете на преднизолон в начале исследования составила $14,3 \pm 13,5$ мг/сут. В ходе исследования ГК были отменены пациенту с первичным АФС, получавшему их после трансплантации печени и назначены 1 пациентке с ПАФС в связи с тромбоцитопенией. В группе II ГК принимали 33 из 60 (55 %) пациентов: 27 — с СКВ и 6 — с первичным АФС. Пациентка с первичным АФС получала ГК в связи с тромбоцитопенией, 1 — в связи с облитерирующим тромбангиитом, в 4 случаях ГК были назначены вследствие того, что ранее диагностировалась СКВ, а после изменения диагноза на первичный АФС проводилось снижение дозы ГК, что совпало с моментом включения в исследование. Средняя доза ГК в пересчете на преднизолон в начале исследования в группе II составила $15,9 \pm 11,5$ мг/сут. В ходе исследования трем пациентам с первичным АФС ГК были полностью отменены, а у одного снижение приостановлено из-за развития

анемии (гемоглобин <100г/л при нормальном уровне железа). В группе III ГК получали 12 из 31 (38,7 %) пациентов, из них 9 — с СКВ и 2 — с первичным АФС. Средняя доза ГК в пересчете на преднизолон в начале исследования в группе III составила $10,8 \pm 8,4$ мг/сут. К концу исследования отмечалось снижение средней дозы ГК во всех группах; число пациентов, принимавших аминохинолиновые препараты, возросло в группах I и III и несколько снизилось в группе II. Цитостатики были назначены 33 из 149 (22%) пациентов.

Таблица 27

Сопутствующая терапия у больных АФС во время исследования

Препарат	Группа I (n=58)		Группа II (n=60)		Группа III (n=31)	
	Начало	Конец	Начало	Конец	Начало	Конец
ГК, n (%)	32 (55,2 %)	32 (55,2 %)	33 (55 %)	30 (50 %)	12 (38,7 %)	11 (35,5 %)
Доза, n (%)	$14,3 \pm 13,5$	$10,6 \pm 9,8$	$15,9 \pm 11,5$	$8, \pm 4,1$	$13,9 \pm 11,4$	$10,8 \pm 8,4$
АХ, n (%)	51 (87,9 %)	53 (91,4 %)	51 (85 %)	44 (73,3 %)	14 (45,2 %)	18 (58 %)
ЦФ, n (%)	0 (0 %)	1 (1,7 %)	4 (6,7 %)	4 (6,7 %)	5 (16,1 %)	1 (3,2 %)
ММФ, n (%)	2 (3,4 %)	2 (3,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6,5 %)	1 (3,2 %)
АЗА, n (%)	4 (6,9 %)	3 (5,2 %)	6 (10 %)	6 (10 %)	2 (6,5 %)	4 (12,9 %)
МТ, n (%)	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3,2 %)	1 (3,2 %)
ТЛ, n (%)	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
РТМ, n (%)	0 (0 %)	2 (3,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
БЛМ, n (%)	0 (0 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
ГГ, n (%)	0 (0 %)	2 (3,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Примечание: группа I получала ДЭ, наблюдалась проспективно, группа II получала варфарин, наблюдалась ретроспективно, группа III получала варфарин, наблюдалась проспективно; АХ — аминохинолиновые препараты, ЦФ — циклофосфан, ММФ — микофенолата мофетил, АЗА — азатиоприн, МТ — метотрексат, ТЛ — такролимус, РТМ — ритуксимаб, БЛМ — белимумаб, ГГ — габриглобин.

3.3.1. Эффективность применения дабигатрана этексилата у пациентов с антифосфолипидным синдромом

Средний срок наблюдения пациентов с первичным и вторичным АФС составил 25,4 мес: 26,4 мес в группе I, 16,1 мес в группе II и 33,6 мес в группе III. Количество пациенто-лет наблюдения в группе I составило 127,6 лет, в группе II — 79,3 лет, а в группе III — 81,3 лет.

Эффективность применения ДЭ в сравнении с варфарином оценивалась по частоте новых или рецидивов тромбозов. За весь период наблюдения было зарегистрировано 48 тромботических исходов: 21 случай ретромбоза отмечался у 20 пациентов в группе I. Локализация тромбозов в группе I были следующими: 7 случаев тромбозов вен нижних конечностей, 1 случай тромбоза надпочечниковых вен, 1 случай ТЭЛА мелких ветвей, 2 случая тромбоза артерий нижних конечностей, 8 случаев ОНМК, 1 случай ПНМК. В группе I был 1 случай летального исхода. Причиной смерти стал рецидив ОНМК.

В группе II были отмечены 12 случаев тромбоза у 9 пациентов. Локализация тромбозов была различной: 1 случай тромбоза вен нижних конечностей, 2 случая ОНМК, 2 случая ИМ, 6 случаев ПНМК. В группе II был зарегистрирован 1 случай летального исхода, причиной которого также было ОНМК.

В группе III зарегистрировано 15 случаев тромбоза у 9 пациентов. Локализация тромбоза была следующей: 6 случаев тромбоза вен нижних конечностей, 2 случая тромбоза артерий нижних конечностей, 2 случая ОНМК, 2 случая ПНМК, 1 случай ТЭЛА и 2 случая ИМ.

Частота неблагоприятных исходов рассчитывалась по формуле:

$$V = (N_c \times 100) / T,$$

где V — частота исходов, N_c — число случаев, T — количество пациенто-лет наблюдения.

Частота ретромбозов в группах была следующей: 16,5 случаев на 100 пациенто-лет в группе I, 15,1 случай на 100 пациенто-лет во группе II и 18,5 случаев на 100-пациенто-лет в группе III. Частота тромбозов вен нижних конечностей была выше в III группе — 7,4 случая на 100 пациенто-лет против 5,5 и 1,3 случаев на 100 пациенто-лет в группах I и II соответственно. В группе I случился 1 тромбоз надпочечниковых вен, что составило 0,8 случаев на 100 пациенто-лет. Тромбоз артерий нижних конечностей был также зарегистрирован в группе I у 2 пациентов (1,6 случаев на 100 пациенто-лет) и в группе III также у 2 (2,5 случаев на 100 пациенто-лет). ОНМК встречались чаще в группе I — 6,3 случаев на 100 пациенто-лет в группе дабигатрана и по 2,5 случаев на 100 пациенто-лет в группах II и III. ПНМК отмечались с большей частотой в группе II — 7,6 против 0,8 и 2,5 случаев на 100 пациенто-лет в группах II, I и III соответственно. ТЭЛА зарегистрирована

только у 1 пациента группы I — 0,8 случаев на 100 пациенто-лет и 1 пациента группы III — 1,2 случая на 100 пациенто-лет. ИМ зарегистрирован у 2 пациентов группы II — 2,5 случаев на 100 пациенто-лет и у 2 в группе III — 2,5 случаев на 100 пациенто-лет. Всего случилось 2 летальных исхода, оба вследствие рецидива ОНМК — 1 в группе I (0,8 случаев на 100 пациенто-лет) и 1 в группе II (1,3 случаев на 100 пациенто-лет). Данные по числу и частоте ретромбозов у пациентов во время исследования представлены в таблице 28.

Таблица 28

Число и частота ретромбозов у пациентов с АФС во время исследования

Параметры	Группа I n=58	Группа II n=60	Группа III n=31	Всего n=149
Тромбоз вен нижних конечностей, n (%)	7 (12,1 %)	1 (1,7 %)	6 (19,4 %)	14 (9,3 %)
На 100 пациенто-лет	5,5	1,3	7,4	4,9
Тромбоз надпочечниковых вен, n (%)	1 (1,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,7 %)
На 100 пациенто-лет	0,8	0	0	0,3
Тромбоз артерий нижних конечностей, n (%)	2 (3,4 %)	0 (0 %)	2 (6,5 %)	4 (2,7 %)
На 100 пациенто-лет	1,6	0	2,5	1,4
ОНМК, n (%)	8 (13,8 %)	2 (3,3 %)	2 (6,5 %)	12 (8,1 %)
На 100 пациенто-лет	6,3	2,5	2,5	4,2
ПНМК, n (%)	1 (1,7 %)	6 (10 %)	2 (6,5 %)	9 (6,0 %)
На 100 пациенто-лет	0,8	7,6	2,5	3,1
ТЭЛА, n (%)	1 (1,7 %)	0 (0 %)	1 (3,2 %)	2 (1,3 %)
На 100 пациенто-лет	0,8	0	1,2	0,7
ИМ, n (%)	0 (0 %)	2 (3,3 %)	2 (6,5 %)	4 (2,7 %)
На 100 пациенто-лет	0	2,5	2,5	1,4
Смерть, n (%)	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)	2 (1,3 %)
На 100 пациенто-лет	0,8	1,3	0	0,7
Всего неблагоприятных исходов, n на 100 пациенто-лет	21 16,5	12 15,1	15 18,5	48 16,7
Число пациентов с неблагоприятными исходами, n (%)	20 (34,5 %)	9 (15 %)	9 (29 %)	38 (25,5 %)
Количество пациенто-лет наблюдения (Т)	127,6	79,3	81,3	288,2

Примечание: группа I получала ДЭ, наблюдалась проспективно; группа II получала варфарин, наблюдалась ретроспективно; группа III получала варфарин, наблюдалась проспективно.

Характеристика больных, перенесших тромбоз на фоне приема ДЭ, представлена в таблицах 29 и 29.1.

Характеристика пациентов с регромбозами на фоне приема ДЭ

Параметры	ФИО пациента												
	ГМЮ	САВ	СЮВ	ДЛБ	ПСА	МДЮ	КНН	САА	ЧАА	АНВ			
Локализация регромбоза	ОНМК	ОНМК	ВТ	ВТ	ОНМК	ВТ	ОНМК	ВТ	ОНМК	ВТ			
Пол	М	М	Ж	М	М	М	Ж	М	М	Ж			
Возраст	44	22	52	42	37	37	44	32	42	39			
Диагноз	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС			
Длительность болезни, мес	115	83	291	155	251	54	181	91	154	181			
ИМТ	25,4	27,7	20,3	33,5	31,6	31	34,3	31,5	29,3				
Дислипидемия	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-			
АГ	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-			
СД	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Курение	-	-	-	+	в анамнезе	+	+	+	-	-			
Уровень аКЛ	ВП	СП	СП	ВП	СП	ВП	ВП	ВП	ВП	СП			
Уровень аВ2 ГП	ВП	НП	НЕГ	СП	НП	СП	ВП	ВП	ВП	НП			
Волчаночный антикоагулянт	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-			
Активность СКВ	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС	ПАФС			
Локализация предыдущих тромбозов	ОНМК + ВТ	ТИА + ВТ	АТ + ВТ	ВТ	ТИА + ОНМК + ВТ	ВТ	ВТ	ВТ	ОНМК + ВТ	ВТ			
Ген V фактора Leiden	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-			
Ген протромбина	-/-	+/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-			
Ген МТГФР	-/-	-/-	-/-	+/-	+/+	+/-	+/-	-/-	+/-	+/+			

Примечание: ВТ — венозный тромбоз, АТ — артериальный тромбоз, ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром, ВП — высококозитивный, СП — среднекозитивный, НП — низкокозитивный, НЕГ — отрицательный, Н — низкая, С — средняя, В — высокая, Н/Д — нет данных.

Таблица 29.1

Характеристика пациентов с ретромбозами на фоне приема ДЭ

Параметры	ФИО пациента																				
	СЕА	СДМ	МЕН	ЗНВ	КВС	МНВ	ЛЕА	БНВ	КЕН	ЧЕА	СЕА	СДМ	МЕН	ЗНВ	КВС	МНВ	ЛЕА	БНВ	КЕН	ЧЕА	
Локализация ретромбоза	ОНМК	АТ	ВТ	ВТ	ВТ	ОНМК	ОНМК	ОНМК	ВТ	ВТ	ОНМК	ОНМК	ВТ	ВТ	ВТ	ОНМК	ОНМК	ВТ	АТ	ОНМК + ПНМК	
Пол	ж	м	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж
Возраст	35	40	27	44	20	34	38	34	20	34	34	38	44	20	34	34	38	34	39	38	
Диагноз	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	СКВ АФС	
Длительность болезни, мес	36	243	108	96	48	132	180	72	48	132	132	180	96	48	132	180	72	192	204	204	
ИМТ	30,1	27,8	26,2	22,3	22,8	37,5	18,4		22,8	37,5	37,5	18,4	22,3	22,8	37,5	18,4		18,7	32,1	32,1	
Дислипидемия	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
АГ	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
СД	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Курение	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	в анамнезе	-	+	+
Уровень аКЛ	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	СП	НЕГ	НЕГ
Уровень аВ2 ГПШ	Н/Д	ВП	ВП	Н/Д	ВП	ВП	ВП	Н/Д	ВП	ВП	ВП	ВП	Н/Д	ВП	ВП	ВП	ВП	ВП	НП	НЕГ	НЕГ
Волчаночный антикоагулянт	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-
Активность СКВ	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	В	Н	Н	Н	В	С	В	В	С	С
Локализация предыдущих тромбозов	ОНМК + ВТ	ВТ + АТ	ВТ	ВТ	ВТ	ТИА + ОНМК + ВТ	ВТ	ВТ	ВТ	ВТ	ТИА + ОНМК + ВТ	ВТ	ВТ	ВТ	ВТ	ТИА + ОНМК + ВТ	ВТ	ВТ	ТИА + ВТ	ОНМК	ОНМК
Ген V фактора Leiden	Н/Д	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	-/-	-/-
Ген протромбина	Н/Д	-/-	-/-	+/-	-/-	-/-	+/-	+/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Н/Д	-/-	-/-
Ген МТГФР	Н/Д	+/-	+/-	+/-	+/-	-/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-/-	+/+	+/-	+/-	+/-	-/-	+/+	+/-	Н/Д	-/-	-/-

Примечание: ВТ — венозный тромбоз, АТ — артериальный тромбоз, ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром, ВП — высокопозитивный, СП — среднепозитивный, НП — низкопозитивный, НЕГ — негативный, Н — низкая, С — средняя, В — высокая, Н/Д — нет данных.

Среди 20 пациентов с тромбозами на фоне ДЭ было 9 мужчин и 11 женщин. Средний возраст пациентов с тромбозами составил $37 \pm 7,6$ лет. У 11 пациентов (55 %) был верифицирован первичный АФС, у 9 пациентов (45 %) — СКВ в сочетании с АФС. У 4 из 9 пациентов с СКВ отмечалась умеренная и высокая активность. Средняя длительность АФС к моменту включения в исследование составила $11,9 \pm 6,0$ лет. ИМТ был равен $27,8 \pm 5,6$ кг/м². Избыточная масса тела была у 5 (25 %) пациентов, 8 (40 %) пациентов страдали ожирением, у остальных (35 %) ИМТ был в норме. Дислипидемия выявлена у 4 пациентов, при этом у всех рецидив тромбоза был в артериальном русле. 7 из 20 пациентов были курильщиками. АГ страдали 7 из 20 больных.

Высокий и средний уровень IgG/IgM аКЛ отмечался у 16 из 20 пациентов, IgG/IgM аβ2ГП3 — у 8 из 18 пациентов (у 2 уровень аβ2ГП3 IgG/IgM не определялся), позитивный ВА — у 8 из 20 пациентов.

Генетические тромбофилии выявлялись у 15 из 20 пациентов, получавших ДЭ. У 1 больного была выявлена гетерозиготная мутация в гене фактора V Leiden, у 2 — гетерозиготные мутации в гене протромбина, мутации в гене МТГФР — у 12 пациентов (у 3 из них в гомозиготном состоянии).

Ниже приводим описание случая (случай № 2) больного, страдающего АФС с 15 лет (с 2006 г.). За все время болезни у пациента отмечались синдром Бадда-Киари, рецидивирующие тромбозы вен нижних конечностей, поражение клапанного аппарата сердца (митральная недостаточность 3 ст), тромботическая микроангиопатия почек, преходящее нарушение мозгового кровообращения, малый ишемический инсульт головного мозга.

Клинический случай № 2

Пациент С., 1991 г. р., с 15 лет страдает АФС. Схема истории болезни пациента представлена на рисунке 6.

Год	04.2006	2008	02.2009	01.2011	03.2011	08.2011	08.2012	09.2014
Возраст пациента	15	17	18	20	21		22	23
История заболевания								
Илеофemorальный тромбоз слева								
Илеофemorальный тромбоз справа								
Рецидивирующие язвы нижних конечностей								
Эндовазальная электрокоагуляция БПВ слева		+						
Рефрактерный асцит								
Варикозное расширение вен передней брюшной стенки								
Отечность нижних конечностей								
Апноэ при незначительной физической нагрузке								
Неокклюзионный тромбоз ретропечечного сегмента НПВ								
Портальная гипертензия								
Ортопическая трансплантация печени								
Laboratory Date								
АЛТ, ед/л	N	N	N	↑60	↑91	↑81	11	12
АСТ, ед/л	N	N	N	↑49	↑159	↑146	14	18
Креатинин, ммоль/л	N	N	N	N	↑91	↑123	87	78
Общий билирубин, ммоль/л	N	N	N	↑57	↑67	↑100	5.6	5.4
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	N	N	N	N	148	↓45	123	148
IgG-aCL, GPL	NA	NA	NA	NA	100*	NA	N	↑51.8
IgG-anti-β ₂ GPI, OD u	NA	NA	NA	NA	NA	NA	↑>200	↑137
Волчаночный антикоагулянт	NA	NA	NA	NA	↑+	↑+	ND	ND

Рисунок 6. Схема истории болезни пациента с АФС и развившимся на его фоне синдромом Бадда — Киари

В апреле 2006 г. (15 лет) диагностирован илеофemorальный тромбоз слева. В течение месяца проводилась терапия фраксипарином с переходом на сулодексид, который принимал в течение 2 мес с последующей отменой. В марте 2008 г. (17 лет) — трофические язвы левой голени. Получал антикоагулянты (гепарин) 2 нед, венотоники, сосудистую терапию, антиагреганты (тромбоАсс) в течение 2 мес. В сентябре 2008 г. диагностировано варикозное расширение вен левой нижней конечности, по поводу чего выполнено оперативное вмешательство: эндовазальная электрокоагуляция большой подкожной вены левой нижней конечности, подкожное пересечение вен с их удалением на бедре, голени, стопе. В феврале 2009 г. (18 лет) — острый тромбоз глубоких и поверхностных вен правой нижней конечности. Проведена терапия антикоагулянтами (гепарин), венотониками, сосудистыми препаратами, антиагрегантами (тромбоАсс) в течение 2 мес. Отмечалась гиперпигментация кожных покровов в области стоп и голеней,

что было расценено как посттромботический синдром. С января 2011 г. (20 лет) — ухудшение состояния в виде увеличения объема живота, расширения вен передней брюшной стенки, нарастания отечности нижних конечностей, появления одышки при незначительной физической нагрузке, выраженной слабости, учащенного мочеиспускания небольшими порциями. При обследовании в марте 2011 г. выявлено повышение уровней общего 57 мкмоль/л, прямого 19 мкмоль/л и непрямого 38 мкмоль/л билирубина, уровней аспартатаминотрансферазы 49 ед/л, аланинаминотрансфераза 60 ед/л, СРБ ++++; по УЗИ внутренних органов — выраженная гепатоспленомегалия, асцит; по ЦДС — высокая окклюзия ствола нижней полой вены с развитием синдрома Бадда — Киари? (см. рисунок 7).

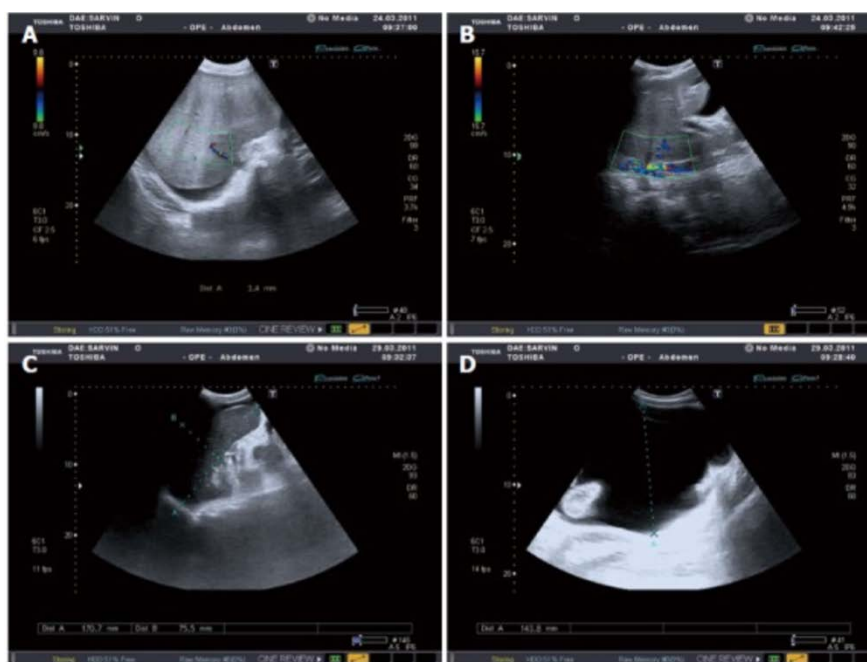


Рисунок 7. Ультразвуковое доплеровское сканирование: печень с признаками цирроза и стенозом печеночных вен до 3,4 мм (А); неокклюзивный тромбоз нижней полой вены (В); признаки портальной гипертензии: асцит (С) и спленомегалия (D)

При компьютерно-томографической ангиографии — увеличение размеров печени с нарушением ее перфузии. Резкое сужение до 4–5 мм инфраренального отдела нижней полой вены, отсутствие визуализации печеночных вен, расширение портальной вены, выраженная сеть дополнительных коллатералей, расширенные венозные сосуды подкожно на передней брюшной стенке, отсутствие реканализации

пупочной вены. На основании полученных данных сделан вывод о стенозе нижней полой вены из-за окклюзии или облитерации. Отсутствие визуализации печеночных вен, увеличение печени с аномалиями ее перфузии, асцит и наличие венозных коллатералей могут быть обусловлены синдромом Бадда — Киари.

25.07–20.08.2011 стационарное лечение в Гематологическом научном центре РАМН, где при обследовании выявлен положительный ВА (на фоне приема антикоагулянтов), выявлена гетерозиготная мутация в гене протромбина. Другие лабораторные данные представлены в таблице. На УЗИ брюшной полости — Гепатоспленомегалия: печень левая доля 121×84 мм (норма 100×60 мм), правая доля 207×157 мм (норма 150×100). Селезенка 166×68 мм (норма 110×45). Магистральный ствол воротной вены 1,4 см (норма до 1,4), скорость кровотока несколько понижена до 12–17 см/с. Диаметр селезеночной вены 10 мм (норма до 7 мм). Визуализированы собственные вены печени в области устьев (кровоток монофазный, гепатофугальный 10 см/с). Нижняя полая вена дифференцируется на всем протяжении, сужена в области впадения собственных вен печени до 5 мм. Диагноз при выписке: Синдром Бадда — Киари с исходом в цирроз печени. Портальная гипертензия: рефрактерный асцит, спленомегалия. Печеночно-клеточная недостаточность. Комбинированная тромбофилия: наследственная (мутация гена протромбина) и приобретенная (вероятный АФС). Состояние после множественных тромбозов вен нижних конечностей (2006–2009 гг.). Проводилось лечение фраксипарином с переходом на ДЭ 110 мг/сут. Направлен на консультацию в Центр трансплантации печени для внесения в лист ожидания трансплантации. 26.08.2012 выполнена ортотопическая трансплантация печени. В послеоперационном периоде 16.09.2012 клиника преходящего нарушения мозгового кровообращения. На МРТ головного мозга — признаки глиозных изменений правой лобной доли. Больше подобные эпизоды не рецидивировали. В стационаре аКЛ в пределах нормы, аВ2ГПШ >200 (N<20). На УЗИ ОБП 27.09.2012: Умеренные диффузные изменения печеночного трансплантата: Свободная жидкость в брюшной полости не выявляется. Печень увеличена правая доля 17,6 см, левая доля 8 см. Эхоструктура паренхимы доступных визуализации отделов однородна (см. рисунок 8).

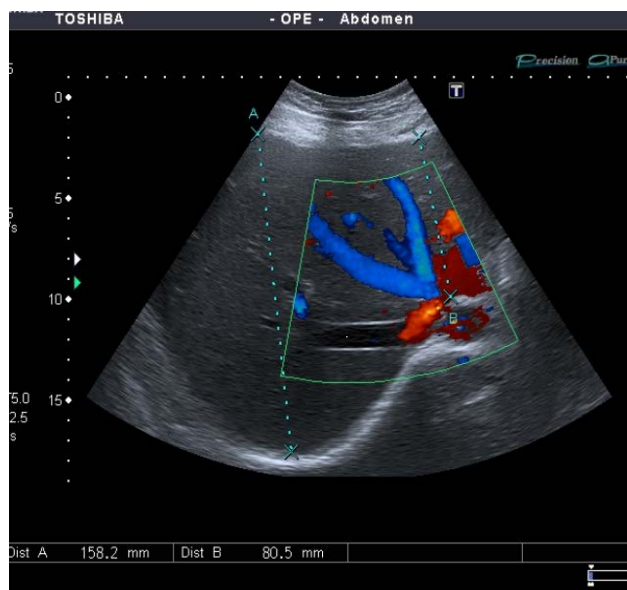


Рисунок 8. Ультразвуковое доплеровское сканирование (выполнено через 9 мес после трансплантации печени): эхоструктура печени однородна, кровоток в печеночных венах сохранен, просвет однородный, стенки не утолщены

Пациенту проводилась терапия фрагмином 10 тыс. ед. в сутки с переходом на ДЭ 220 мг/сут, метипред 8 мг/сут, такролимус 4 мг/сут, селлсепт 1 г/сут. В марте 2013 г. селлсепт отменен. С марта 2013 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. На рисунке 9 представлены фотографии пациента при первом осмотре.



Рисунок 9. Расширение подкожных вен передней брюшной стенки; признаки хронической венозной недостаточности: гиперпигментация кожи, липодерматосклероз, отечность нижних конечностей

При обследовании обращали внимание тромбоцитопения $126 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровней креатинина 134 мкмоль/л , мочевины 14 ммоль/л , протеинурия $1,03 \text{ г/л}$. Повторно исследованы антифосфолипидные антитела аКЛ IgG $51,8$, IgM $3,1$, аВ2ГП IgG $37,2$, IgM $0,3$. При эхокардиографии выявлена дилатация левого предсердия. Функциональное расширение ствола легочной артерии. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Незначительное краевое уплотнение и утолщение створок митрального клапана. Проплапс митрального клапана 1 степени. Митральная недостаточность 3–2 степени. Аортальная недостаточность 0–1ст. Недостаточность трикуспидального клапана 1 степени, клапана легочной артерии 1 степени. Вероятная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 38 мм рт. ст.) (см. рисунок 10).

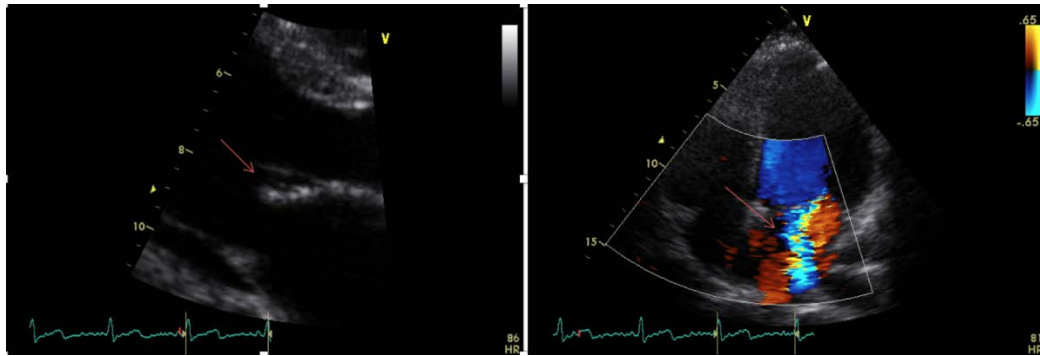


Рисунок 10. Эхокардиография: недостаточность митрального клапана 3–2 степени

Полный диагноз сформулирован следующим образом: Антифосфолипидный синдром, рецидивирующие венозные тромбозы, синдром Бадда — Киари, порок сердца (митральная недостаточность 3 степени), вероятная легочная гипертензия, тромботическая микроангиопатия почек?, преходящее нарушение мозгового кровообращения, высокопозитивные антитела к кардиолипину, к бета-2-гликопротеину 1.

Наследственная тромбофилия (гетерозиготная мутация в гене протромбина).

Состояние после трансплантации печени.

Посттромбофлебитическая болезнь нижних конечностей. Хроническая варикозная недостаточность 2 степени.

Пациент продолжил прием ДЭ, а также по назначению трансплантолога метипреда 8 мг/сут и такролимуса 4 мг/сут. В начале января 2015 г. появились жалобы на нарушение речи, непроизвольные подергивания в руке. 22.01.2015 выполнена МРТ головного мозга, диагностирован острый малый ишемический инсульт в бассейне смежного кровообращения правых средней и задней мозговых артерий. По данным электроэнцефалографии от 22.01.2015 эпилептической активности не выявлено. Доза ДЭ была увеличена до 300 мг/сут, присоединены антитромбоцитарные препараты — кардиомагнил 150 мг/сут, остальная терапия прежняя. Продолжил наблюдение до января 2018 г. Повторных случаев рецидива тромбоза и (или) кровотечения не зарегистрировано.

Данный клинический пример демонстрирует необходимость ранней диагностики антифосфолипидного синдрома и проведения постоянной антикоагулянтной терапии, а также трудность подбора эффективного лечения, особенно при наличии таких сопутствующих факторов риска, как генетические тромбофилии.

Таким образом, частота ретромбозов в группе I (на фоне терапии ДЭ) и суммарно в группах II и III (на фоне терапии варфарином) составила 16,5 и 16,8 случаев на 100 пациенто-лет. В нашем исследовании частота ретромбозов на фоне терапии ДЭ была сопоставима с частотой ретромбозов на фоне терапии варфарином. Однако в группе ДЭ отмечалась более высокая частота ОНМК — 6,3 случаев на 100 пациенто-лет в группе I и 2,5 случаев на 100 пациенто-лет суммарно в группах II и III. Учитывая сказанное, мы решили проанализировать, какие факторы могли влиять на рецидивы тромбозы и кровотечения при терапии ДЭ.

3.3.2. Безопасность применения дабигатрана этексилата у пациентов с антифосфолипидным синдромом

Кровотечения (большие и малые) во время исследования были зарегистрированы у 50 больных: у 7 из 58 больных I группы, у 32 из 60 больных II группы и у 11 из 31 больных III группы. Частота кровотечений в I, II и III группах составила 5,5; 40,4 и 14,8 на 100 пациенто-лет соответственно. Большие

кровотечения были зарегистрированы у 7 пациентов: у 1 пациента I группы, у 4 пациентов II и у 2 пациентов III группы.

У пациентки I группы была продолжительная метроррагия на фоне миомы матки. У 4 пациенток II группы в категорию больших кровотечений были отнесены внутрибрюшное кровотечение после апоплексии яичника (МНО 2,42), у 2 — кровотечение из варикозных вен после травмы голени (МНО 3,13 и 1,8) и у 1 — продолжительная метроррагия на фоне миомы матки (МНО 2,8). В III группе к большим были отнесены продолжительные метроррагии на фоне миомы матки у 2 пациенток (МНО 2,9 и 2,6).

Частота больших кровотечений в I, II и III группах составила 1,3; 5 и 2,5 случаев на 100 пациенто-лет соответственно. Данные по числу и частоте кровотечений у пациентов АФС представлены в таблице 30.

Малые кровотечения регистрировались у 44 больных: у 6 больных — I группы, у 28 больных — II и у 10 больных — III группы. Частота малых кровотечений в I, II, III группах составила 4,7; 35,3 и 12,3 случаев на 100 пациенто-лет соответственно.

Таблица 30

Число и частота кровотечений у пациентов с АФС во время исследования

Параметры	Группа I n=58	Группа II n=60	Группа III n=31	Всего n=149
Малые кровотечения, n (%)	6 (10,3 %)	28 (46,7 %)	10 (32,3 %)	44 (29,5 %)
На 100 пациенто-лет	4,7	35,3	12,3	15,3
Большие кровотечения, n (%)	1 (1,7 %)	4 (6,7 %)	2 (6,5 %)	7 (4,7 %)
На 100 пациенто-лет	1,3	5	2,5	2,4
Общее количество кровотечений, n (%)	7 (12,1 %)	32 (53,3 %)	12 (38,7 %)	51 (34,2 %)
На 100 пациенто-лет	5,5	40,4	14,8	17,7
Число пациентов с неблагоприятными исходами, n (%)	7 (12,1 %)	32 (53,3 %)	11 (35,5 %)	50 (33,6 %)
Количество пациенто-лет наблюдения (Т)	127,6	79,3	81,3	288,2

Таким образом, частота кровотечений в группе I (на фоне терапии ДЭ) и суммарно в группах II и III (на фоне терапии варфарином) составила 5,5 и 30,1 случаев на 100 пациенто-лет, следовательно, частота кровотечений была значительно ниже в группе ДЭ, что определяет хороший профиль безопасности препарата.

3.3.3. Влияние эндогенных и экзогенных факторов на частоту тромбозов и кровотечений на фоне терапии дабигатрана этексилатом

Влияние пола, возраста и длительности АФС на рецидивы тромбозов и кровотечения на фоне терапии ДЭ. Проанализирована зависимость эффективности и безопасности ДЭ от различных факторов, в том числе от пола, возраста, длительности АФС.

Во время нашего исследования тромбозы при терапии ДЭ встречались у 27,5 % женщин и у 50 % мужчин, кровотечения — у 10 % женщин и у 11,1 % мужчин. Зависимости рецидивов тромбозов и кровотечений от пола при приеме ДЭ не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 31).

Таблица 31

Частота рецидивов тромбозов и кровотечений в зависимости от пола

Показатель	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз	Кровотечение
Женщины (n=40)	11 (27,5 %)	6 (15 %)	5 (12,5 %)	4 (10 %)
Мужчины (n=18)	9 (50 %)	5 (27,8 %)	4 (22,2 %)	2 (11,1 %)

Рецидивы тромбозов в группе до 45 лет отмечались в 19 случаях, или в 42,2 %, а в группе старше 45 лет — в одном случае, или в 7,7 % (таблица 32). Различия показателей, оцененные с помощью точного критерия Фишера, были статистически значимы ($p < 0,05$). Шансы развития тромбоза у пациентов в возрасте до 45 лет были выше в 8,8 раз, чем у пациентов старше 45 лет (95 % ДИ: 1,1–73,4) (рисунок 11). Зависимости кровотечений от возраста не выявлено.

Таблица 32

Частота рецидивов тромбозов и кровотечений в зависимости от возраста

Показатель	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз	Кровотечение
До 45 (n=45)	19 (42,2 %)*	11 (57,9 %)	8 (17,8 %)	3 (6,7 %)
После 45 (n=13)	1 (7,7 %)	0 (0 %)	1 (7,7 %)	3 (23,1 %)

Примечание: * $p < 0,05$, ОШ — 8,8 (95 % ДИ 1,1–73,4).

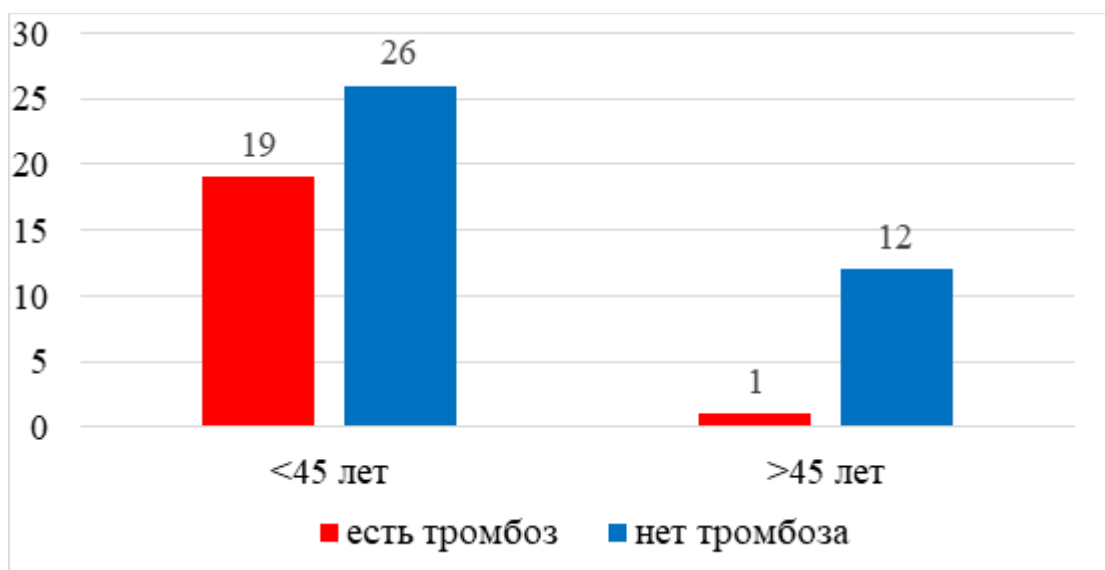


Рисунок 11. Частота рецидивов тромбозов в зависимости от возраста

По длительности АФС пациенты распределялись следующим образом: длительность АФС до 1 года — 5 человек (8,6 %), 1–5 лет — 11 человек (19 %), 5–10 лет — 23 пациента (39,7 %), больше 10 лет — 19 пациентов (32,8 %) (таблица 33). При этом рецидивы тромбозов достоверно чаще встречались у пациентов с длительностью АФС больше 10 лет ($p < 0,05$) (рисунок 12). Шансы развития тромбоза у пациентов с длительностью АФС больше 10 лет были выше в 4,6 раза, чем у пациентов с длительностью АФС меньше 10 лет (95 % ДИ: 1,4–14,9). Зависимости кровотечений от длительности АФС не выявлено.

Таблица 33

**Частота рецидивов тромбозов и кровотечений
в зависимости от длительности АФС**

Длительность АФС	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз	Кровотечение
До 1 года (n=5)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (20 %)
1,1–5 лет (n=11)	3 (27,3 %)	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)	0 (0 %)
5,1-10 лет (n=23)	6 (26,1 %)	2 (8,7 %)	4 (17,4 %)	2 (8,7 %)
>10 лет (n=19)	11 (57,9 %)*	8 (42,1 %)	3 (15,8 %)	3 (15,8 %)

Примечание: * $p < 0,05$, ОШ — 4,6 (95 % ДИ: 1,4 — 14,9)

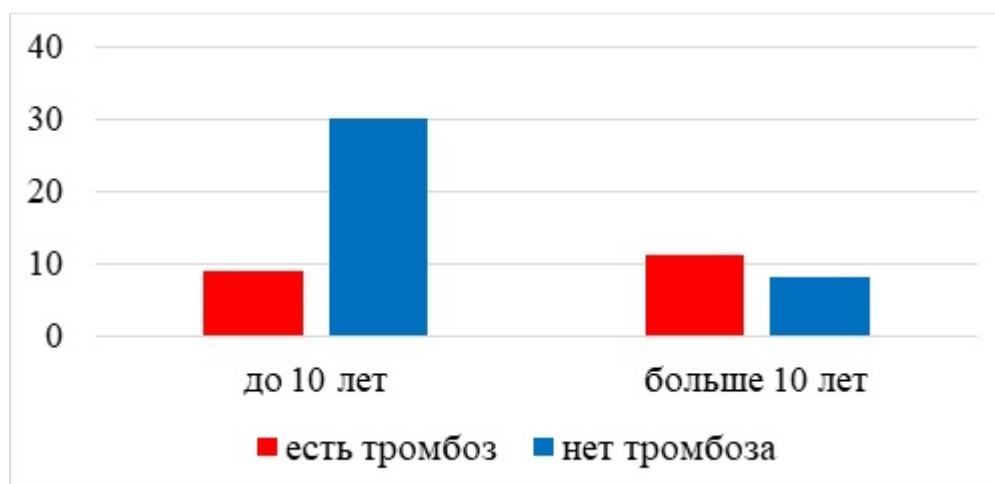


Рисунок 12. Частота рецидивов тромбозов в зависимости от длительности АФС

Согласно вышеизложенным данным, в нашем исследовании не выявлено влияния пола, возраста, длительности заболевания на развитие тромбозов и кровотечений у пациентов с АФС на фоне терапии ДЭ ($p > 0,05$).

Влияние традиционных факторов риска тромботических осложнений на рецидивы тромбозов на фоне терапии ДЭ. Проведен анализ эффективности ДЭ у больных АФС в зависимости от наличия ряда общепризнанных традиционных факторов риска тромботических осложнений. Среди традиционных факторов риска тромбообразования были рассмотрены курение, избыточная масса тела и ожирение, нарушение липидного спектра, АГ, СД, варикозное расширение вен нижних конечностей (таблица 34).

Таблица 34

Частота рецидивов тромбозов и кровотечений в зависимости от традиционных факторов риска тромбообразования

Показатель	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз
Курение			
- есть (n=13)	5 (38,5 %)	2 (15,4 %)	3 (23,1 %)
- нет (n=45)	15 (33,3 %)	9 (20 %)	6 (13,3 %)
Избыточная масса тела			
- есть (n=29)	13 (44,8 %)	9 (31 %)	4 (13,8 %)
- нет (n=29)	7 (24,1 %)	2 (6,9 %)	5 (17,2 %)
Ожирение			
- есть (n=13)	8 (61,5 %)*	5 (38,5 %)	3 (23,1 %)
- нет (n=45)	12 (26,7 %)	6 (13,3 %)	6 (13,3 %)

Показатель	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз
Нарушение липидного спектра - есть (n=16) - нет (n=42)	4 (25 %) 16 (38,1 %)	4 (25 %) 7 (16,7 %)	0 (0 %) 9 (21,4 %)
Артериальная гипертония - есть (n=25) - нет (n=33)	8 (32 %) 12 (36,4 %)	5 (20 %) 6 (18,2 %)	3 (12 %) 6 (18,2 %)
СД - есть (n=1) - нет (n=57)	0 (0 %) 20 (35,1 %)	0 (0 %) 11 (19,3 %)	0 (0 %) 9 (15,8 %)
Варикозная болезнь - есть (n=16) - нет (n=42)	7 (43,8 %) 13 (40 %)	3 (18,8 %) 8 (19 %)	4 (25 %) 5 (11,9 %)

Примечание: $p < 0,05$, ОШ — 4,4 (95 % ДИ: 1,2–16,1)

Рецидивы тромбозов у больных с ожирением (ИМТ ≥ 30) встречались в 8 из 13 случаев (у 61,5 %), а у больных без ожирения (ИМТ < 30) в 12 из 45 случаев (26,7 %). Различия показателей, оцененные с помощью точного критерия Фишера, были статистически значимы ($p < 0,05$). Шансы развития тромбоза у пациентов с ожирением были выше в 4,4 раза, чем у пациентов без ожирения (95 % ДИ: 1,2–16,1) (рисунок 13).

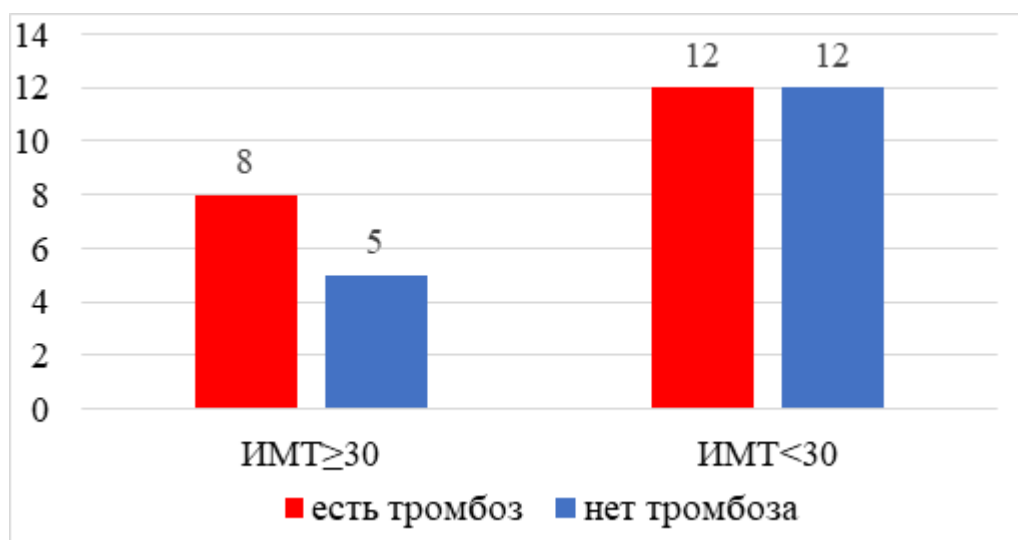


Рисунок 13. Частота рецидивов тромбозов в зависимости от ожирения

Не выявлено зависимости частоты рецидивов тромбозов от таких традиционных факторов риска, как курение, нарушение липидного спектра, АГ, СД, варикозная болезнь ($p>0,05$). Выявлено достоверное влияние ИМТ >30 на развитие тромбоза при терапии ДЭ у пациентов с АФС. Шанс развития тромбоза у пациентов с ожирением были выше в 4,4 раза, чем у пациентов без ожирения (95 % ДИ: 1,2–16,1).

Влияние СКВ на эффективность и безопасность ДЭ у больных с вторичным АФС на фоне СКВ. СКВ страдали 28 (48,3 %) из 58 больных, принимавших участие в исследовании. Проанализирована зависимость эффективности и безопасности ДЭ от наличия СКВ, ее активности и отдельных проявлений.

Среди 28 пациентов, страдающих СКВ и АФС, рецидивы тромбозов при приеме ДЭ выявлены у 10 пациентов (35,7 %), а кровотечения — лишь у 2 (7,1 %). Наличие СКВ у пациентов с АФС, получавших ДЭ, не ассоциировалось с развитием тромбоза и кровотечений. Активность СКВ, оцениваемая по шкале SLEDAI-2K в баллах, также не влияла на развитие неблагоприятных исходов (таблица 35).

Таблица 35

Частота рецидивов тромбозов и кровотечений в зависимости от наличия и активности СКВ

Показатель	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз	Кровотечение
СКВ				
СКВ+ (n=28)	10 (35,7 %)	6 (21,4 %)	4 (14,3 %)	2 (7,1 %)
СКВ- (n=30)	10 (33,3 %)	5 (16,7 %)	5 (16,7 %)	4 (13,3 %)
Активность СКВ (по SLEDAI) n=28				
Ремиссия/Низкая активность (SLEDAI 0-5 баллов) (n=18)	6 (33,3 %)	3 (16,7 %)	3 (16,7 %)	1 (5,6 %)
Средняя/Высокая активность (SLEDAI 6-19 баллов) (n=10)	4 (40 %)	3 (30 %)	1 (10 %)	1 (10 %)

В качестве возможных предикторов развития рецидивов тромбозов и кровотечений рассмотрены также отдельные клинические признаки СКВ. Иммунологические нарушения выявлялись у всех участников исследования, поэтому они не были включены в анализ. Клинические критериальные признаки

СКВ, как следует из таблицы 36, значимо не влияли на эффективность и безопасность терапии ДЭ ($p>0,05$).

Таблица 36

**Частота тромбозов и кровотечений у пациентов
в зависимости от наличия отдельных проявлений СКВ (n=28)**

Критерии АКР	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз	Кровотечение
Эритема — «бабочка»: - есть (n=12) - нет (n=16)	4 (33,3 %) 6 (37,5 %)	3 (25 %) 3 (18,8 %)	1 (8,3 %) 3 (18,8 %)	0 (0 %) 2 (12,5 %)
Дискоидные очаги: - есть (n=1) - нет (n=27)	0 (0 %) 10 (37 %)	0 (0 %) 6 (22,2 %)	0 (0 %) 4 (14,8 %)	1 (100 %) 1 (3,7 %)
Фотосенсибилизация: - есть (n=5) - нет (n=23)	0 (0 %) 10 (43,5)	0 (0 %) 6 (26,1 %)	0 (0 %) 4 (17,4 %)	0 (0 %) 2 (8,7 %)
Афтозный стоматит: - есть (n=5) - нет (n=23)	0 (0 %) 10 (43,5 %)	0 (0 %) 6 (26,1 %)	0 (0 %) 4 (17,4 %)	0 (0 %) 2 (8,7 %)
Артриты/артралгии: - есть (n=18) - нет (n=10)	5 (27,8 %) 5 (50 %)	2 (11,1 %) 4 (40 %)	3 (16,7 %) 1 (10 %)	1 (5,6 %) 1 (10 %)
Серозиты: - есть (n=10) - нет (n=18)	3 (30 %) 7 (38,9 %)	2 (20 %) 4 (22,2 %)	1 (10 %) 3 (16,7 %)	2 (20 %) 0 (0 %)
Нефрит: - есть (n=15) - нет (n=13)	4 (26,7 %) 6 (46,2 %)	3 (20 %) 3 (23,1 %)	1 (6,7 %) 3 (23,1 %)	2 (13,3 %) 0 (0 %)
Поражение ЦНС: - есть (n=2) - нет (n=26)	1 (50 %) 9 (34,6 %)	1 (50 %) 5 (19,2 %)	0 (0 %) 4 (15,4 %)	1 (50 %) 1 (3,8 %)
Гематологические нарушения: - есть (n=20) - нет (n=8)	6 (30 %) 4 (50 %)	3 (15 %) 3 (37,5 %)	3 (15 %) 1 (12,5 %)	0 (0 %) 2 (25 %)

Таким образом, не выявлено значимого влияния наличия СКВ, ее активности и отдельных проявлений СКВ на эффективность и безопасность ДЭ у пациентов с вторичным АФС на фоне СКВ. Обращает внимание отсутствие рецидивов тромбозов при наличии таких диагностических критериев СКВ, как дискоидные очаги, фотосенсибилизация, афтозный стоматит.

Влияние локализации предыдущих тромбозов на рецидивы тромбозов на фоне терапии ДЭ. При оценке эффективности терапии ДЭ проанализирована частота рецидивов тромбозов в зависимости от локализации предыдущих тромбозов и различных проявлений АФС. Особый интерес представляло выявление частоты рецидивов тромбозов в артериальном и венозном русле в зависимости от локализации предыдущих тромбозов.

Как видно из таблицы 37, частота рецидивов тромбозов была достоверно выше при наличии венозных тромбозов в анамнезе. Рецидивы тромбозов отмечались в 44,2 % случаев при наличии венозных тромбозов в анамнезе и только в 6,7 % случаев при их отсутствии. Разница между двумя группами была достоверной ($p < 0,05$). Шанс развития рецидива тромбоза при наличии венозных тромбозов в анамнезе был выше в 11,1 раз (95 % ДИ: 1,3–92,0). У пациентов с венозными тромбозами в анамнезе с одинаковой частотой развивались рецидивы артериальных и венозных тромбозов. При этом у пациентов с артериальными тромбозами в анамнезе в 32 % случаев отмечались рецидивы артериальных тромбозов, венозных тромбозов не было. Шанс развития артериального тромбоза при наличии артериального тромбоза в анамнезе был выше в 4,4 раза (95 % ДИ: 1,1–20,1), чем при их отсутствии ($p < 0,05$). У пациентов и с артериальными, и с венозными тромбозами в анамнезе шанс развития артериального тромбоза увеличивался в 10 раз (95 % ДИ: 2,3–43,4), $p < 0,05$.

Таблица 37

**Частота рецидивов тромбозов и кровотечений
в зависимости от локализации предыдущих тромбозов**

Локализация тромбоза в анамнезе	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз
Артериальные тромбозы:			
- есть (n=25)	8 (32 %)	8 (32 %)**	0 (0 %)
- нет (n=33)	12 (36,4 %)	3 (9,1 %)	9 (9,1 %)
Венозные тромбозы:			
- есть (n=43)	19 (44,2 %)*	10 (23,3 %)	9 (21 %)
- нет (n=15)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	0 (0 %)

Локализация тромбоза в анамнезе	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз
Артериальные и венозные тромбозы:			
- есть (n=14)	7 (50 %)	7 (50 %)***	0 (0 %)
- нет (n=44)	13 (29,5 %)	4 (9,1 %)	9 (20,5 %)
Без тромбозов:			
- есть (n=4)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- нет (n=54)	20 (37 %)	11 (20,4 %)	9 (16,7 %)

Примечание: * $p < 0,05$, ОШ = 11,1 (95 % ДИ: 1,3–92,0); ** $p < 0,05$, ОШ = 4,4 (95 % ДИ: 1,1–20,1); *** $p < 0,05$, ОШ = 10 (95 % ДИ: 2,3–43,4).

При анализе влияния локализации предыдущих тромбозов на рецидивы тромбозов у пациентов с АФС при терапии ДЭ, получены следующие данные: шанс развития рецидива любого тромбоза при наличии только венозных тромбозов в анамнезе был выше в 11,1 раз (95 % ДИ: 1,3–92,0); шанс развития артериального тромбоза — в 4,4 раза (95 % ДИ: 1,1–20,1) у пациентов только с артериальными тромбозами; а у пациентов и с артериальными, и с венозными тромбозами — в 10 раз (95 % ДИ: 2,3–43,4), $p < 0,05$.

Частота рецидивов тромбозов в зависимости от различных признаков АФС. Было рассмотрено возможное влияние различных проявлений АФС на рецидивы тромбозов при терапии ДЭ (таблица 38).

Таблица 38

Частота рецидивов тромбозов в зависимости от признаков АФС

Признаки	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз
Тромбоцитопения:			
- есть (n=4)	1 (25 %)	1 (25 %)	0 (0 %)
- нет (n=54)	19 (35,2 %)	10 (18,5 %)	9 (16,7 %)
Акушерская патология (n=40):			
- есть (n=18)	6 (33,3 %)	4 (22,2 %)	2 (11,1 %)
- нет (n=22)	5 (22,7 %)	2 (9,1 %)	3 (13,6 %)
Эпилепсия:			
- есть (n=4)	2 (50 %)	2 (50 %)	0 (0 %)
- нет (n=54)	18 (33 %)	9 (16,7 %)	9 (16,7 %)

Признаки	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз
Мигрень: - есть (n=6) - нет (n=52)	1 (16,7 %) 19 (36,5 %)	1 (16,7 %) 10 (19,2 %)	0 (0 %) 9 (17,3 %)
Хронические язвы: - есть (n=7) - нет (n=51)	4 (57,1 %) 16 (31,4 %)	2 (28,6 %) 9 (17,6 %)	2 (28,6 %) 7 (13,7 %)
Ливедо: - есть (n=15) - нет (n=43)	7 (46,7 %) 13 (30,2 %)	7 (46,7 %)* 4 (9,3 %)	0 (0 %) 9 (20,9 %)
Поражение сердца: - есть (n=12) - нет (n=46)	4 (33,3 %) 16 (34,8 %)	3 (25 %) 8 (17,4 %)	1 (8,3 %) 8 (17,4 %)
Гангрена пальцев кистей/стоп: - есть (n=3) - нет (n=55)	2 (66,7 %) 18 (32,7 %)	2 (66,7 %) 9 (16,4 %)	0 (0 %) 9 (16,4 %)
ТЭЛА: - есть (n=10) - нет (n=48)	6 (60 %) 14 (29,2 %)	4 (40 %) 7 (14,6 %)	2 (20 %) 7 (14,6 %)
ОНМК: - есть (n=22) - нет (n=36)	6 (27,3 %) 14 (38,9 %)	6 (27,3 %) 5 (13,9 %)	0 (0 %)** 9 (25 %)

Примечание: * $p < 0,05$, ОШ = 8,5 (95 % ДИ: 2,0 — 36,2); ** $p < 0,05$.

Наличие такого признака АФС, как ливедо, ассоциировалось с артериальными тромбозами ($p < 0,05$, ОШ = 8,5 (95 % ДИ: 2,0–36,2)). Не выявлено зависимости рецидивов тромбозов от тромбоцитопении, акушерской патологии, эпилепсии, мигреней, сухой гангрены пальцев стоп/кистей, ТЭЛА.

Влияние антифосфолипидных антител на рецидивы тромбозов на фоне терапии ДЭ. Уровни аКЛ IgG, IgM в крови при включении в исследование были определены у всех 58 пациентов, а уровни аВ2-GPI IgG, IgM у 56 пациентов. ВА у большинства пациентов был определен до включения в исследование на момент отсутствия антикоагулянтной терапии.

Средние уровни аКЛ IgG и IgM составили 93,7 [46; 120] GPL и 8 [0,6; 18,4] MPL; аВ2-GPI IgG и IgM — 65,7 [19,1; 100] ед./мл и 0,45 [0,1; 12,0] ед./мл 30 (51,7 %) пациентов были позитивны по ВА, 28 (48,3 %) имели отрицательный результат. Как видно из таблицы 39, уровни антифосфолипидных антител и наличие ВА значимо не влияли на рецидивы тромбоза у больных АФС на фоне приема ДЭ ($p > 0,05$).

Частота тромбозов в зависимости от уровня антифосфолипидных антител

Уровень аФЛ	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз
аКЛ IgG: - негативные/низкопозитивные (n=12) - умеренно/высокопозитивные (n=46)	4 (33,3 %) 16 (34,8 %)	3 (25 %) 8 (17,4 %)	1 (8,3 %) 8 (17,4 %)
аКЛ IgM: - негативные/низкопозитивные (n=50) - умеренно/высокопозитивные (n=8)	18 (36 %) 1 (12,5 %)	10 (20 %) 1 (12,5 %)	8 (16 %) 0 (0 %)
аВ2-GPI IgG: - негативные/низкопозитивные (n=23) - умеренно/высокопозитивные (n=33)	10 (43,5 %) 8 (24,2 %)	6 (26,1 %) 4 (12,1 %)	4 (17,4 %) 4 (12,1 %)
аВ2-GPI IgM: - негативные/низкопозитивные (n=52) - умеренно/высокопозитивные (n=4)	17 (27 %) 1 (25 %)	10 (19,2 %) 0 (0 %)	7 (13,5 %) 1 (25 %)
ВА: - отрицательный (n=28) - позитивный (n=30)	11 (39,3 %) 9 (30 %)	6 (21,4 %) 5 (16,7 %)	5 (17,9 %) 4 (13,3 %)

Таким образом, не выявлено значимого влияния уровня аФЛ и наличия ВА на рецидивы тромбоза у больных АФС на фоне приема ДЭ ($p > 0,05$).

Влияние генетических полиморфизмов на рецидивы тромбозов у пациентов с АФС на фоне терапии ДЭ. У ряда пациентов был выполнен анализ на влияние генетических тромбофилий на развитие рецидивов тромбозов у пациентов с АФС на фоне терапии ДЭ. Изучено влияние мутации в гене FV Leiden (ген фактора V), G20210FA в гене протромбина, C10034T в гене фибриногена, C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, 4G/5G в гене PAI-1 (ген ингибитора активатора плазминогена-1), G29926C в гене TNBS (ген тромбоспондина-4), G10976A в гене фактора VII, C807T в гене GrIa I (ген гликопротеина I), T1565C в гене GrIIIa (ген гликопротеина III), CYP2C9*2 (ген цитохрома P450), CYP2C9*3 (ген цитохрома P450), G1639A в гене VKORC1 (ген эпокси-редуктазы витамина K), I/D-полиморфизм в гене ACE (ген ангиотензинконвертирующего фермента).

Частота рецидивов артериальных тромбозов была достоверно выше при наличии полиморфизма С807Т в гене GrIa (ген гликопротеина I) и Т1565С в гене GrIIIa (ген гликопротеина III). Рецидивы артериальных тромбозов у пациентов с полиморфизмом С807Т в гене GrIa I (ген гликопротеина I) отмечались в 44,2 % случаев и только в 5 % случаев при ее отсутствии. Разница между двумя группами была достоверной ($p < 0,05$). Шанс развития рецидива артериального тромбоза при наличии полиморфизма С807Т в гене GrIa I (ген гликопротеина I) был выше в 8,8 раз (95 % ДИ: 0,9–81,7). Рецидивы артериальных тромбозов у пациентов с полиморфизмом Т1565С в гене GrIIIa (ген гликопротеина III) отмечались в 60 % случаев и в 11,8 % случаев при ее отсутствии. Разница между двумя группами была достоверной ($p < 0,05$). Шанс развития рецидива артериального тромбоза при наличии полиморфизма Т1565С в гене GrIIIa (ген гликопротеина III) был выше в 11,2 раза (95 % ДИ: 1,4–89,2). Достоверного влияния других полиморфизмов на рецидивы тромбоза выявлено не было (таблица 40, рисунки 14, 15).

Таблица 40

**Влияние генетических полиморфизмов (генетических тромбофилий)
на частоту тромбозов**

Полиморфизмы генов	Тромбоз	Артериаль- ный тромбоз	Венозный тромбоз
FV Leiden (ген фактора V) (n=45): - есть (n=1) - нет (n=44)	1 (100 %) 18 (40,9 %)	1 (100 %) 9 (20,5 %)	0 (0 %) 9 (20,9 %)
G20210FA в гене протромбина (n=42): - есть (n=2) - нет (n=40)	2 (100 %) 15 (37,5 %)	1 (50 %) 7 (17,5 %)	1 (50 %) 8 (20 %)
C10034T в гене фибриногена у (n=40): - есть (n=18) - нет (n=22)	8 (44,4 %) 9 (40,9 %)	4 (22,2 %) 4 (18,2 %)	4 (22,2 %) 5 (22,7 %)
C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (n=45): - есть (n=27) - нет (n=18)	14 (51,9 %) 4 (22,2 %)	6 (22,2 %) 3 (16,7 %)	8 (29,6 %) 1 (5,6 %)
4G/5G в гене PAI-1 (ген ингибитора активатора плазминогена-1) (n=43): - есть (n=34) - нет (n=9)	13 (38,2 %) 4 (44,4 %)	8 (23,5 %) 1 (11,1 %)	5 (14,7 %) 3 (33,3 %)
G29926C в гене THBS (ген тромбоспондина-4) (n=38): - есть (n=6) - нет (n=32)	3 (50 %) 11 (34,3 %)	1 (16,7 %) 6 (18,8 %)	2 (33,3 %) 5 (15,6 %)

Полиморфизмы генов	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз
G10976A в гене фактора VII (n=37): - есть (n=4) - нет (n=33)	0 (0 %) 16 (48,5 %)	0 (0 %) 7 (21,2 %)	0 (0 %) 9 (27,3 %)
C807T в гене GrIa I (ген гликопротеина I) (n=39): - есть (n=19) - нет (n=20)	9 (47,4 %) 7 (35 %)	6(31,6 %)* 1 (5 %)	3 (15,8 %) 6 (30 %)
T1565C в гене GrIIIa (ген гликопротеина III) (n=39): - есть (n=5) - нет (n=34)	3 (60 %) 13 (38,2 %)	3(60 %)** 4 (11,8 %)	0 (0 %) 9 (26,5 %)
CYP2C9*2 (ген цитохрома P450) (n=39): - есть (n=5) - есть (n=34)	1 (20 %) 15 (44,1 %)	1 (20 %) 6 (17,6 %)	0 (0 %) 9 (26,5 %)
CYP2C9*3 (ген цитохрома P450) (n=40): - есть (n=8) - нет (n=32)	3 (37,5 %) 12 (37,5 %)	2 (25 %) 6 (18,8 %)	1 (12,5 %) 6 (18,8 %)
G1639A в гене VKORC1 (ген эпоксиредуктазы витамина K) (n=37): - есть (n=16) - нет (n=21)	5 (31,3 %) 9 (42,9 %)	3 (18,8 %) 4 (19 %)	2 (12,5 %) 5 (23,8 %)
I/D-полиморфизм в гене ACE (ген ангиотензинконвертирующего фермента) (n=37): - есть (n=17) - нет т (n=20)	5 (29,4 %) 9 (45 %)	2 (11,8 %) 5 (25 %)	3 (17,6 %) 4 (20 %)

Примечание: * p<0,05, ОШ = 8,8 (95 % ДИ: 0,9–81,7); **p<0,05, ОШ = 11,2 (95 % ДИ: 1,4–89,2).

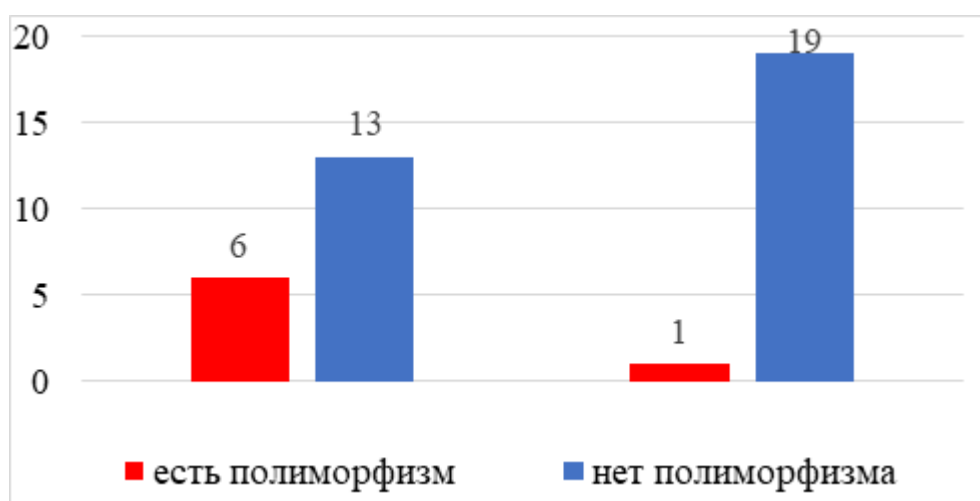


Рисунок 14. Частота рецидивов артериальных тромбозов в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизма C807T в гене GrIa I (ген гликопротеина I)

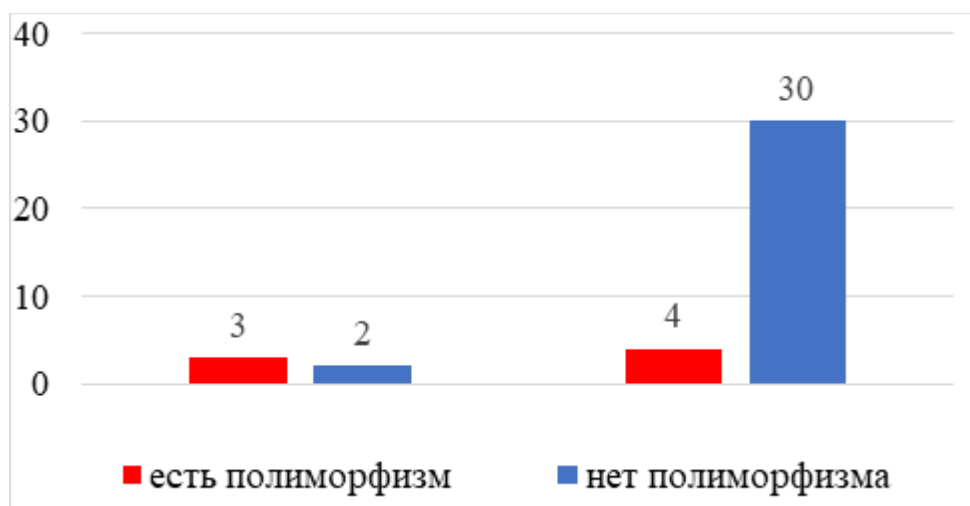


Рисунок 15. Частота рецидивов артериальных тромбозов в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизма T1565C в гене GrIIIa (ген гликопротеина III)

Таким образом, согласно полученным данным выявлено достоверное влияние наличия полиморфизма C807T в гене GrIa I (ген гликопротеина I) (ОШ=8,8 (95 % ДИ: 0,9–81,7)) и полиморфизма T1565C в гене GrIIIa (ген гликопротеина III) (ОШ=11,2 (95 % ДИ: 1,4–89,2)) на развитие рецидива артериального тромбоза у пациентов с АФС на фоне приема ДЭ ($p < 0,05$).

Влияние показателей свертывания крови на рецидивы тромбозов и кровотечения у пациентов АФС на фоне терапии ДЭ. Существует тесная взаимосвязь между концентрацией дабигатрана в плазме и степенью гипокоагуляционного эффекта [123, 197]. Общеизвестными и при этом информативными качественными показателями наличия или отсутствия антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих ДЭ, являются АЧТВ и ТВ. ТВ — чувствительный тест для оценки эффекта дабигатрана: если оно не удлинилось и остается в пределах нормы, то это говорит об отсутствии антикоагулянтного эффекта [196]. Данные по АЧТВ неоднозначны. Одни авторы считают, что нормальные значения АЧТВ говорят о фармакологически незначимой антикоагулянтной активности [38], другие отмечают, что АЧТВ может не удлиняться и оставаться в норме даже при терапевтической концентрации ДЭ в

плазме (60 нг/мл) [46, 183]. АЧТВ>80 с при последнем приеме ДЭ 10–16 ч назад указывает на высокий риск кровотечения [196].

Мы проследили, влияют ли значения АЧТВ и ТВ на частоту рецидивов тромбозов и кровотечений (таблица 41).

Таблица 41

**Частота рецидивов тромбозов и кровотечений
в зависимости от показателей свертывания крови**

Признаки	Тромбоз	Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз	Кровотечение
АЧТВ:				
>80 сек (n=6)	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)
<80 сек (n=52)	18 (34,6 %)	10 (19,2 %)	8 (15,4 %)	5 (9,6 %)
ТВ				
>200 сек (n=16)	5 (31,3 %)	2 (12,5 %)	3 (18,8 %)	4 (25 %)*
<200 сек (n=42)	15 (35,7 %)	9 (21,4 %)	6 (14,3 %)	2 (4,8 %)

Примечание: * $p < 0,05$, ОШ = 6,7 (95 % ДИ: 1,1–41,0).

АЧТВ не отражал факт развития тромбозов и кровотечений при проведении терапии ДЭ пациентам с АФС. Частота кровотечений была достоверно выше при удлинении ТВ >200 с. Кровотечения у пациентов с удлиненным тромбиновым временем >200 с отмечались у 25 % пациентов и только в 4,8 % случаев при ТВ<200 с. Разница между двумя группами была достоверной ($p < 0,05$). Шанс развития кровотечения при значении ТВ >200 с был выше в 6,7 раз (95 % ДИ: 1,1–41,0).

Таким образом, при изучении влияния различных экзогенных и эндогенных факторов на рецидивы тромбозов и кровотечения при терапии ДЭ пациентов с АФС были рассмотрены следующие возможные факторы риска: пол, возраст, длительность АФС, курение, избыточная масса тела и ожирение, нарушение липидного спектра, АГ, СД, варикозная болезнь, наличие СКВ, ее активность и отдельные проявления, локализация предыдущих тромбозов, различные

проявления АФС, аФЛ, генетические полиморфизмы, показатели свертывания крови.

Результаты анализа выявили, что рецидивы тромбоза ассоциировались с молодым возрастом — риск рецидива тромбозов в группе до 45 лет был достоверно выше, чем в группе старше 45 лет ($p < 0,05$, ОШ=8,8 (95 % ДИ 1,1–73,4)). Кроме того, на рецидивы тромбоза влияла длительность АФС — тромбозы достоверно чаще встречались у пациентов с длительностью АФС больше 10 лет ($p < 0,05$, ОШ=4,6 (95 % ДИ: 1,4–14,9)). Среди традиционных факторов риска тромбоза отмечено влияние ожирения. У больных с ожирением (ИМТ \geq 30) шанс развития тромбоза был выше в 4,4 раза, чем у пациентов без ожирения (95 % ДИ: 1,2–16,1). Локализация предыдущих тромбозов оказывала следующее влияние на рецидивы тромбозов: шанс развития рецидива тромбоза при наличии венозных тромбозов в анамнезе был выше в 11,1 раз (95 % ДИ: 1,3–92,0); шанс развития артериального тромбоза при наличии артериального тромбоза в анамнезе был выше в 4,4 раза (95 % ДИ: 1,1–20,1), чем при их отсутствии ($p < 0,05$); а у пациентов и с артериальными, и с венозными тромбозами в анамнезе шанс развития артериального тромбоза увеличивался в 10 раз (95 % ДИ: 2,3–43,4), $p < 0,05$. При изучении влияния различных проявлений АФС на частоту рецидивов тромбозов и кровотечения сделаны следующие выводы: с кровотечениями ассоциировались хронические язвы нижних конечностей ($p < 0,05$, ОШ = 12 (95 % ДИ: 1,8–80,1)). Наличие такого признака АФС, как ливедо, ассоциировалось с артериальными тромбозами ($p < 0,05$, ОШ= 8,5 (95 % ДИ: 2,0–36,2)). Среди 13 исследованных генетических полиморфизмов выявлено влияние на рецидивы артериальных тромбозов наличие полиморфизмов в генах рецепторов тромбоцитов — С807Т в гене GpIa I (ген гликопротеина I) и Т1565С в гене GpIIIa (ген гликопротеина III). Шанс развития рецидива артериального тромбоза при наличии полиморфизмов С807Т в гене GpIa I и Т1565С в гене GpIIIa был выше в 8,8 раз (95 % ДИ: 0,9–81,7) и 11,2 раза (95 % ДИ: 1,4–89,2), соответственно. Удлинение ТВ на >200 с по коагулограмме ассоциировалось с кровотечениями ($p < 0,05$, ОШ=6,7 (95 % ДИ: 1,1–41,0)).

На рецидивы тромбозов и кровотечения при терапии ДЭ у пациентов с АФС в нашем исследовании не влияли следующие факторы: пол, курение, нарушение липидного спектра, АГ, СД, варикозная болезнь, наличие СКВ, ее активность и отдельные проявления, аФЛ.

3.4. Валидация русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у пациентов с ревматическими болезнями и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей

КЖ является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его субъективном восприятии [17]. Основной целью оценки КЖ является изучение возможности воздействия на его параметры [11]. Кроме того, КЖ является первичным показателем исхода лечения, применение опросников по КЖ удобно при проведении клинических исследований. Неспецифические опросники, такие как SF-36, оценивают КЖ в связи с состоянием здоровья пациента, но независимо от конкретной нозологии. Болезнь-специфичные опросники более чувствительны к важным для врача и пациента параметрам. VEINES-QOL/Sym — болезнь-специфичный опросник для оценки КЖ у пациентов с патологией вен нижних конечностей. VEINES-QOL/Sym состоит из 26 вопросов: 10 из них определяют наличие и выраженность симптомов ХВН, 9 — функциональное ограничение вследствие ХВН, 5 отражают психологическое состояние пациента, 1 — динамику процесса за прошедший год и 1 — период дня, в который симптомы ХВН проявляются наиболее интенсивно.

Последний вопрос не учитывается при обсчете и носит описательный характер. VEINES-Sym является частью VEINES-QOL и включает только 10 вопросов, касающихся симптомов ХВН. В вопросах VEINES-QOL/Sym содержится разное количество вариантов ответов и предусматривается разное максимальное

количество баллов за каждый вопрос, поэтому баллы нельзя просто суммировать. Каждый вопрос стандартизируется с вычислением среднего значения и стандартного отклонения выборки, затем кодируется с получением Z-показателя, усредняется, и результат преобразуется в T-показатель (стандартизованный балл, имеющий распределение со средним 50 и стандартным отклонением 10) [116]. Такой же метод используется для подсчета SF-36. Однако при подсчете SF-36 для получения T-показателя используются среднее значение и стандартное отклонение, полученные из большой выборки населения в целом, а не из исследуемой выборки [160].

Разрешение на валидацию русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym получено у профессора Susan Kahn. Выполнены прямой и обратный перевод VEINES-QOL/Sym, экспертиза текста, формирование предварительной версии, апробация тестовой версии, формирование финальной версии.

3.4.1. Оценка надежности опросника VEINES-QOL/Sym

Надежность опросника — это способность индекса давать постоянные и точные результаты при неизменности других параметров [202, 17, 150, 159, 161, 60]. При исследовании надежности метода оцениваются его внутреннее постоянство и воспроизводимость. Надежность опросника VEINES-QOL/Sym была оценена после его заполнения исходно и через 2 нед. Внутреннее постоянство опросника оценивалось с помощью вычисления коэффициента Кронбаха α . Воспроизводимость оценивалась методом тест-ретест, применялась к-статистика с использованием квадратной таблицы. Коэффициент Кронбаха α VEINES-QOL и VEINES-Sym равнялся 0,973 и 0,975 соответственно, что отражает высокий уровень надежности, т. е. вопросы больным были понятны и при отсутствии изменений в состоянии здоровья пациентов ответы повторялись в 97 % случаев. Значения коэффициента κ варьировали от 0,825 до 1, что указывает на хороший уровень воспроизводимости, $p < 0,001$ (таблица 42).

Воспроизводимость опросника VEINES-QOL/Sym

Номер вопроса	К	Стандартная ошибка	р
1a	0,922	0,034	<0,001
1b	0,914	0,034	<0,001
1c	0,918	0,036	<0,001
1d	0,965	0,024	<0,001
1e	0,825	0,054	<0,001
1f	0,940	0,029	<0,001
1g	0,875	0,045	<0,001
1h	0,912	0,042	<0,001
1i	0,886	0,041	<0,001
3	0,908	0,036	<0,001
4a	0,930	0,036	<0,001
4b	0,937	0,044	<0,001
4c	0,907	0,064	<0,001
4d	0,883	0,057	<0,001
5a	0,909	0,044	<0,001
5b	0,977	0,023	<0,001
5c	0,973	0,027	<0,001
5d	1,000	0,000	<0,001
6	0,881	0,040	<0,001
7	0,901	0,036	<0,001
8a	0,904	0,035	<0,001
8b	0,894	0,038	<0,001
8c	0,906	0,037	<0,001
8d	0,868	0,047	<0,001
8e	0,938	0,030	<0,001

Таким образом, данные оценки внутреннего постоянства и воспроизводимости подтверждают достаточную надежность русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у больных РЗ с патологией вен нижних конечностей.

3.4.2. Оценка критериальной валидности опросника VEINES-QOL/Sym

Критериальная валидность показывает взаимосвязь нового инструмента исследования (VEINES-QOL/Sym) с теми шкалами и индексами, которые хорошо

известны, имеют высокие психометрические свойства и используются для оценки общего состояния здоровья и КЖ больных [160, 32]. В качестве «золотого стандарта» для определения критериальной валидности были выбраны: опросник КЖ SF-36, имеющий двухкомпонентную структуру (физический и ментальный компонент), а также оценка общего состояния здоровья и боли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале). Выполнен корреляционный анализ с использованием исходных данных. Коэффициенты корреляции VEINES-QOL и VEINES-Sym с физическим компонентом SF-36 составили 0,59 и 0,42, а с психологическим компонентом — 0,42 и 0,35 соответственно, $p < 0,05$. Коэффициенты корреляции VEINES-QOL и VEINES-Sym с общим состоянием здоровья составили $-0,41$ и $-0,36$, а оценки боли $-0,56$ и $-0,46$ соответственно, $p < 0,05$ (таблица 43).

Таблица 43

Корреляция VEINES-QOL и VEINES-Sym с компонентами SF-36, интенсивностью боли и общим состоянием здоровья

Показатель	VEINES-QOL	VEINES-Sym
SF-36 (физический компонент)	$r=0,59$	$r=0,42$
SF-36 (психологический компонент)	$r=0,42$	$r=0,35$
Общее состояние здоровья	$r= -0,41$	$r= -0,36$
Боль	$r= -0,56$	$r= -0,46$

Примечание: r — коэффициент корреляции. Все приведенные в таблице коэффициенты корреляции являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

Наилучшая корреляция выявлена между физическим компонентом SF-36 и VEINES-QOL ($r=0,59$), наименьшая ($r=0,35$) — между психологическим компонентом SF-36 и Veines-Sym, что было ожидаемо, так как в Veines-Sym не входят параметры, оценивающие психологическое состояние здоровья. Умеренные взаимосвязи VEINES-QOL и VEINES-Sym с интенсивностью боли и ОСЗ, а также с физическим и с психологическим компонентами SF-36 свидетельствуют о том, что они способны отражать КЖ у пациентов с РЗ и патологией вен нижних конечностей.

3.4.3. Оценка чувствительности опросника VEINES-QOL/Sym

Чувствительность — это способность опросника определять изменения КЖ в соответствии с изменениями состояния здоровья пациента (например, в процессе лечения больного) [17, 202, 150, 159, 161]. Чувствительность VEINES-QOL/Sym изучалась после его заполнения пациентами исходно и через 6 мес. За указанный период 7 пациентов выбыли из исследования, поэтому она оценена происходила в группе из 82 человек. В зависимости от наличия или отсутствия положительной динамики посттромботических изменений, по данным ЦДС, все больные были разделены на две группы. В первую вошли 38 пациентов, у которых была отмечена положительная динамика, по данным ЦДС, во вторую — 44 больных, у которых динамика была отрицательной или отсутствовала. В начале исследования группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания (таблица 44).

Таблица 44

Клиническая характеристика больных РЗ, включенных в анализ чувствительности опросника VEINES-QOL/Sym

Показатель	1-я группа	2-я группа
Число больных, n	38	44
Мужчины/женщины, n (%)	8 (21)/30 (79)	14 (32)/30 (68)
Длительность основного заболевания, годы, M±SD	10,3±9,2	10,0±8,9
Возраст, годы, M±SD	47,8±14,5	45,6±12,8
Диагноз, n (%):		
РА	14/82 (17)	13/82 (16)
СКВ	6/82 (7)	15/82 (18)
АФС	4/82 (5)	4/82 (5)
СКВ+АФС	9/82 (11)	9/82 (11)
Другие	5/82 (6)	3/82 (4)

Значения VEINES-QOL и VEINES-Sym для двух групп сравнивались с использованием Т-критерия Стьюдента для двух выборок, для сопоставления Δ Veines-QOL и Δ Veines-Sym применялся критерий Манна — Уитни (таблица 45). Медианы Δ Veines-QOL и Δ Veines-Sym в первой группе составили 0,95 [−2,8; 6,7]

и $-0,41$ $[-2,73; 5,60]$, во 2-й $-1,71$ $[-5,7; 3,27]$ и $-0,3$ $[-3,31; 2,02]$; $p=0,06$ и $p=0,57$ соответственно.

Таблица 45

Чувствительность VEINES-QOL/Sym у пациентов с РЗ

Группа	VEINES-QOL, исходно, M±SD	VEINES-Sym, исходно, M±SD	VEINES-QOL через 6 мес, M±SD	VEINES-Sym через 6 мес, M±SD	Δ VEINES-QOL, Me [25-й; 75-й перцентили]	Δ VEINES-Sym, Me [25-й; 75-й перцентили]
1-я	47,4±11,2	47,2±10,8	48,9±10,7	48,0±11,2	0,95 [-2,8; 6,7]	-0,41 [-2,73; 5,60]
2-я	51,9±9,0	52,0±8,6	50,9±9,3	51,7±8,6	-1,71 [-5,7; 3,27]	-0,3 [-3,31; 2,02]

Отсутствие выраженной разницы между группами, наиболее вероятно, связано с тем, что в исследование включались в основном пациенты с постфлебитическим синдромом, а не с острыми венозными тромбозами, на фоне лечения которых, как правило, отмечается выраженная динамика симптомов. Необходимо отметить, что при подсчете изменения VEINES-QOL за 6 мес в первой группе с положительной динамикой по ЦДС отмечено улучшение КЖ (Δ VEINES-QOL=0,95 $[-2,8; 6,7]$), в то время как во второй группе с отсутствием изменений или с отрицательной динамикой по ЦДС отмечается ухудшение КЖ (Δ Veines-QOL= $-1,71$ $[-5,7; 3,27]$; $p=0,06$). Это говорит о том, что опросник может быть использован для оценки КЖ у пациентов с патологией вен нижних конечностей в динамике.

Таким образом, опросник VEINES/Qol-Sym является надежным и валидным инструментом, а также может быть использован для оценки КЖ в динамике у пациентов с РЗ и патологией вен нижних конечностей. В ходе исследования подтверждены хорошие психометрические свойства опросника VEINES/Qol-Sym.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

РА является заболеванием с доказанным повышенным риском ВТЭО [208, 75,102, 100, 15, 127]. За последнее время был проведен ряд исследований, в которых было продемонстрировано увеличение частоты тромбозов у пациентов с РА в сравнении контрольными группами [208, 75,102, 100, 15, 127, 84, 34]. Частота ВТЭО при РА колеблется от 1,2 до 7,2 % [135, 121, 2, 112].

Полученные нами данные по частоте ВТЭО у пациентов с РА, поступающих на госпитализацию в НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, несколько превышают имеющиеся литературные данные и составляют 9,4 % — венозные тромбозы были выявлены у 34 из 363 стационарных больных.

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

В нашем исследовании было рассмотрено, какие из стандартных факторов риска оказывают наибольшее влияние на развитие тромбоза при РА, а также сделана попытка отследить, имеется ли взаимосвязь между активностью РА, длительностью заболевания, а также применением ГК с развитием ВТЭО.

Согласно проведенному многомерному анализу, основными предрасполагающими факторами риска тромбоза у больных РА явились высокая активность РА, варикозное расширение вен нижних конечностей, гиперхолестеринемия, АГ. Их весовые коэффициенты составили: 1,1; 2,5; 1,0 и 0,9, соответственно.

Варикозное расширение вен нижних конечностей было наиболее значимым стандартным фактором риска тромбоза у пациентов с РА. Согласно обобщенным данным эпидемиологических исследований, варикозное расширение вен нижних конечностей в разных странах отмечается у 35–60 % трудоспособного населения [70], оно является одним из основных и наиболее распространенных факторов

развития ВТЭО. В литературе не найдено данных 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 остеоартрозом [12].

Вторым по значимости фактором риска венозного тромбоза у пациентов с РА была высокая активность РА. Известно, что воспаление и гиперкоагуляция взаимосвязаны. Было показано [169], что у пациентов с РА выявляется повышенный уровень ТФ в плазме, особенно при высокой активности болезни. Кроме того, у пациентов с РА отмечено повышение уровня в плазме таких факторов свертывания крови, как фибриноген, фактор фон Виллебранда, VIII фактор, активированный XIII фактор, фрагменты протромбина и комплекс тромбин — антитромбин [136, 137, 155, 166, 199]. Во время воспаления эндотелиальные клетки теряют свои антитромботические свойства, в связи с более интенсивной экспрессией адгезивных молекул и ТФ, при этом экспрессия оксида азота и тромбомодулина, напротив, снижается [169]. М. Peters и соавторы [155] продемонстрировали, что уровни активируемых тромбином ингибиторов фибринолиза были выше у пациентов с высокой воспалительной активностью (СРБ > 10 мг/л), чем у пациентов с более низкой воспалительной активностью (СРБ < 10 мг/л). ФНО α может влиять на экспрессию всех основных компонентов фибринолитической системы [193]. Все вышперечисленные данные предполагают, что воспаление сдвигает баланс системы гемостаза в сторону протромботического состояния. 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 вышперечисленные механизмы подавляются [80]. Важными компонентами, которые способствуют гиперкоагуляции, индуцированной воспалением, являются тромбоциты, микрочастицы, нейтрофилы, тромбин и протеазы активированных рецепторов,

фибриноген, α_1 – антитрипсин, протеогликаны гепарина и контактная система (фактор XII и калликреин-кининовая система) [210, 84, 49, 81].

В нашем исследовании была также выявлена корреляция между артериальной гипертонией, гиперхолестеринемией и ВТЭО у больных РА. Известно, что данные факторы риска более типичны для артериального тромбоза. Однако в последнее время широко изучается взаимосвязь между артериальным и венозным тромбозами. Связь между традиционными факторами риска артериального тромбоза и ВТЭО подтверждена недавним метаанализом, который включал 63 552 пациентов [39]. А в исследовании W. Ageno [40] была выявлена положительная корреляция между ВТЭО, гиперхолестеринемией и артериальной гипертонией, что совпадает с нашими данными. Тем не менее вопрос о схожести формирования атеротромбоза и ВТЭО остается открытым. Так, корреляция между дислипидемией и ВТЭО подтверждена в ряде исследований [93, 91, 109, 149]. А в исследовании G. Lipri и соавторов, напротив, взаимосвязи между дислипидемией и ВТЭО выявлено не было [125].

Длительность заболевания РА, прием ГК и НПВП не были статистически значимыми факторами в отношении ВТЭО в группе обследованных больных.

По локализации тромбозов у 31 (83,8 %) из 37 пациентов с РА и тромбозами в анамнезе и (или) на момент включения в исследование, регистрировались тромбозы вен только нижних конечностей, у 1 (2,7 %) — тромбоз вен только верхних конечностей, у 2 (5,4 %) — тромбозы вен и верхних, и нижних конечностей, у 1 (2,7 %) — тромбоз центральной вены сетчатки. Из 32 пациентов с тромбозами в венозном русле нижних конечностей у 18 (56,3 %) тромбоз локализовался в дистальных отделах, у 14 (43,7 %) — в проксимальных отделах. У 5 из 37 (13,5 %) пациентов в анамнезе зарегистрирована ТЭЛА. В литературе отсутствуют данные о локализации венозных тромбозов у пациентов с РА.

Повышенный риск ВТЭО у больных РА обуславливает необходимость своевременной оценки риска тромбоза с учетом стандартных факторов риска, а также факторов риска, обусловленных самим заболеванием и его активностью. Оценка риска ВТЭО необходима для назначения адекватного профилактического

лечения и предотвращения развития тромботических осложнений при РА. Результаты многомерной регрессии позволили нам получить модель прогнозирования ВТЭО в группе обследованных пациентов с РА. Согласно полученной модели ($p < 0.0001$) риск ВТЭО можно прогнозировать по следующей формуле:

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

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

В нашем исследовании 28 пациентов с РА получали антикоагулянтную терапию в целях профилактики рецидива венозного тромбоза. Большинство пациентов ($n=22$, 78,6 %) получали ДЭ в дозе 220 мг/сут, 3 больных (10,7 %) принимали ривароксабан в дозе 20 мг/сут, 1 пациент находился на терапии варфарином (3,6 %) с поддержанием целевого уровня МНО 2–3, 1 (3,6 %) — на терапии сулодексидом 500 ЛЕ /сут и 1 (3,6 %) получал НМГ. Средний период наблюдения за 28 больными с РА и тромбозами составил $21,4 \pm 16,4$ мес. У 3 из 28 (10,7 %) пациентов зарегистрированы нежелательные явления: у 1 (3,6 %) — рецидив тромбоза (на фоне приема ДЭ), у 2 (7,1 %) малые кровотечения (у 1 — на фоне ДЭ и у 1 — на фоне варфарина). Нежелательные явления на фоне приема антикоагулянтов у пациентов с РА и ВТЭО составили 6,1 случаев на 100 пациенто-лет, из них отмечено преобладание малых кровотечений (4,1 случаев на 100 пациенто-лет) по сравнению с рецидивами тромбозов (2,0 случаев на 100 пациенто-лет). Большинство пациентов ($n=22$) с РА получали ДЭ. Среди нежелательных явлений у пациентов с РА, получавших ДЭ, был 1 случай малого кровотечения, который представлял собой случай малого геморроидального кровотечения у пациентки, страдающей хроническим геморроем, и 1 случай рецидива тромбоза

после провоцирующего фактора (нахождение в положении сидя в течение более 12 ч). И тромбоз, и кровотечение произошли в течение первых 12 мес наблюдения. Частота ретромбозов у пациентов с РА на фоне приема ДЭ составила 2,5 случаев на 100 пациенто-лет и частота малых кровотечений также 2,5 случаев на 100 пациенто-лет. Больших кровотечений у пациентов с РА и ВТЭО на фоне терапии ДЭ зарегистрировано не было.

Эффективность и безопасность применения ДЭ для профилактики ВТЭО, в том числе длительной, была рассмотрена и подтверждена в ряде крупных рандомизированных исследований — RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY и RE-SONATE [173, 174, 176]. Данные о наличии в этих исследованиях пациентов с РЗ, в том числе с РА и СКВ, отсутствуют. Имеются данные по применению ДЭ для профилактики ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов у больных с РА и остеоартрозом [28]. В исследование были включены 370 пациентов, из них 131 пациент с РА (35,4 %) и 239 пациентов с ОА (64,6 %). Пациенты были разделены на 4 группы. В 1-й группе профилактику ВТЭО осуществляли с помощью НМГ (надропарина кальция в виде монотерапии). Препарат назначали через 12 ч после операции в дозе 0,1 мл на 10 кг массы тела 1 раз в день. Терапию продолжали в течение 30–35 дней. Во второй группе профилактику осуществляли ПОАК (ДЭ). Препарат назначали на 2-3-и сут 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. В 3-й группе больные получали комбинированную профилактику ВТЭО. Первым этапом через 12 ч после операции назначали НМГ (надропарин кальция) и далее после удаления эпидурального катетера осуществляли переход на ПОАК (ДЭ), прием которого продолжали в течение 28–30 дней. Четвертую группу составили пациенты с РА, постоянно получающие НПВП и базисную терапию с минимальным количеством факторов риска развития ВТЭО. В этой группе больных профилактику ВТЭО осуществляли немедикаментозными способами (эластическая компрессия нижних конечностей и ранняя активизация на 1 сут после операции). ДЭ получали 39 из 131 пациента с РА и 87 из 239 пациентов с ОА. Послеоперационные ВТЭО были

зарегистрированы у 16 пациентов (4,3 %), из них у 2 (0,5 %) пациентов с РА и 14 (3,8 %) с ОА. У обоих пациентов с РА развился дистальный тромбоз глубоких вен. Один из пациентов с РА получал в качестве профилактики ВТЭО ДЭ. Тромбоз вен нижних конечностей развился на 15-е сут после эндопротезирования тазобедренного сустава. По мнению авторов, причиной развития тромбоза явилось позднее назначение препарата (на 3-и сут после операции). Это явилось поводом для назначения комбинированной АК терапии у всех последующих больных. У второго пациента с РА из четвертой группы, который не получал антикоагулянты и оставался на НПВП и базисной терапии, ТГВ был диагностирован через 3 мес после операции. После дообследования у пациента выявлена генетическая тромбофилия, что явилось провоцирующим фактором развития тромбоза и наряду со сроком не позволяет связать появление данного осложнения непосредственно с проведением операции эндопротезирования. Крупные кровотечения были зафиксированы у 6 пациентов (1,6 %) с ОА и у 2 пациентов (0,5 %) с РА, среди них главными источниками кровотечения были послеоперационный дренаж и рана. Таким образом, рецидивы тромбозов были зарегистрированы у 2 из 131 (1,5 %) пациента с РА и у 1 из 39 (2,6 %) пациентов с РА, получавших ДЭ. Тромбозы после эндопротезирования крупных суставов встречались чаще при ОА, чем при РА. Авторы отметили, что наиболее эффективной схемой профилактики ВТЭО после эндопротезирования была комбинированная терапия надропарином кальция через 12 ч после вмешательства и затем ДЭ 220 мг/сут после удаления катетера.

Наши данные по эффективности и переносимости ДЭ у больных с РА и ВТЭО согласуются с результатами исследования по профилактике ВТЭО при РА после эндопротезирования суставов и подтверждают эффективность и безопасность применения ДЭ у пациентов с РА.

АФС является моделью антитело индуцированного тромбоза. На настоящий момент «золотым» стандартом терапии и профилактики тромбозов при АФС остаются АВК. Несмотря на то что ПОАК успешно применяются для лечения и профилактики венозных и артериальных тромбозов уже в течение последних 10 лет, на настоящий момент имеется крайне мало информации о возможности их

применения при АФС. Для нас было важно оценить прием ПОАК как возможную альтернативу варфарину в тех случаях, когда на фоне приема варфарина отмечаются нежелательные явления, прежде всего рецидивы тромбозов и кровотечения, когда дозу препарата для достижения целевого уровня гипокоагуляции невозможно подобрать из-за резких колебаний МНО. Вследствие этого большинство пациентов в нашем исследовании, переведенных на прямые ингибиторы тромбина, имели неэффективность и (или) чаще невозможность поддержания целевого уровня гипокоагуляции на фоне варфарина в анамнезе и (или) трудности в подборе дозы варфарина, то есть были заведомо неблагоприятной группой по возможности возникновения нежелательных явлений. Из 58 пациентов, получавших ДЭ во время исследования, 9 (15,5 %) пациентов были переведены на ПОАК из-за рецидивов тромбоза на фоне приема варфарина, 8 (13,8 %) — из-за кровотечений, 11 (19 %) — из-за трудностей с подбором дозы варфарина и у 15 (25,9 %) пациентов выявлялся полиморфизм в гене CYP2C9 (ген цитохрома P450 (аллели 2 и 3) и (или) в гене VKORC 1 (ген эпоксидредуктазы витамина К).

Средний срок наблюдения пациентов с первичным и вторичным АФС составил 25,4 мес: 26,4 мес в группе I, 16,1 мес в группе II и 33,6 мес в группе III. Количество пациенто-лет наблюдения в группе I составило 127,6 лет, в группе II— 79,3 лет, а в группе III— 81,3 лет. Было зарегистрировано 48 тромботических исходов у 47 из 149 пациентов с АФС — 21 случай ретромбоза у 20 (34,5 %) из 58 пациентов, принимавших ДЭ (группа I), и 27 случаев ретромбоза у 18 (19,8 %) из 91 пациента, получавших варфарин (группы II и III). Исходы в группе I были следующими: 7 случаев — тромбоза вен нижних конечностей, 1 — тромбоз надпочечниковых вен, 1 — ТЭЛА мелких ветвей, 2 — тромбоза артерий нижних конечностей, 8 — ОНМК, 1 — ПНМК и 1 — летальный исход. В группах II и III наблюдались 7 случаев тромбоза вен нижних конечностей, 2 — тромбоз артерий нижних конечностей, 1 — ТЭЛА, 4 — ОНМК, 4 — ИМ, 8 — ПНМК и 1 — летальный исход. Причинами летального исхода и в первом, и во втором случае явились рецидивы ОНМК. Кровотечения (большие и малые) во время

исследования были зарегистрированы у 50 больных: у 7 (12,06 %) из 58 больных — группы I, у 43 (47,25 %) из 91 больного — группы II и III.

Частота ретромбозов в группе I (n=58; на фоне терапии ДЭ) и суммарно в группах II и III (n=91; на фоне терапии варфарином) составила 16,5 и 16,8 случаев на 100 пациенто-лет, а частота кровотечений 5,5 и 30,1 случаев на 100 пациенто-лет, соответственно. Таким образом, частота ретромбозов на фоне терапии ДЭ была сопоставима с частотой ретромбозов на фоне терапии варфарином, а частота кровотечений была значительно ниже, чем в группе ДЭ. Необходимо отметить, что в группе ДЭ отмечалась более высокая частота ОНМК — 6,3 случаев на 100 пациенто-лет по сравнению с 2,5 случаев на 100 пациенто-лет суммарно в группах II и III (пациенты на варфарине) — по 2,5 случая на 100 пациенто-лет в каждой.

На данный момент нет крупных исследований по ДЭ при АФС, но имеются описания случаев ведения пациентов с АФС на ДЭ [178] (таблица 46).

Таблица 46

Описания случаев ведения пациентов с АФС на ПОАК

Авторы	Количество включенных пациентов	Длительность наблюдения, мес	Причины перевода на ПОАК	Исходы
N. Noel и соавторы [147]	11 — ДЭ, 15 — РИВ	19 (8-29)	Нестабильность МНО (n=17), рецидив тромбоза (n=1), кровотечение n=1), ФП n=1),	Артериальный тромбоз (n=1), кровотечения (n=2), мигрень (n=1) — все исходы в группе ривароксабана
K. Win и соавторы [205]	1 — ДЭ, 2 — РИВ	6-12	Рецидив тромбоза на варфарине (n=2) и эноксапарине и нестабильность МНО (n=1)	Венозный тромбоз поверхностных вен (n=2), ТИА (n=1)
J. Schaefer и соавторы [171]	1 — ДЭ, 2 — РИВ	5-6	Рецидив тромбоза (n=1), нестабильность МНО и кровотечения (n=1), нет возможности контролировать МНО (n=1)	Цереброваскулярные события (n=3)

Примечание: * РИВ — ривароксабан.

N. Noel и соавторы [147] приводят описание 26 пациентов с достоверным АФС (14 женщин и 12 мужчин, средний возраст 43,5 [23; 52] года, средняя продолжительность заболевания 3 [1; 11] года). У 12 пациентов был первичный АФС, а у остальных 14 — вторичный АФС. У 13 пациентов в анамнезе имелись только венозные тромбозы, у 9 — только артериальные и у 4 — венозные, и артериальные. У 6 из 14 женщин с АФС в анамнезе регистрировалась потеря беременности. У 1 пациента за год до включения в исследование был диагностирован катастрофический АФС. 19 из 26 пациентов ранее получали варфарин. Перевод на ПОАК был связан с нестабильностью МНО у 16 пациентов, рецидивирующей ТЭЛА у — 1 пациента, в связи с кровотечениями — у 1 пациента и ФП — у 1 больного. Один пациент получал фондапаринукс и в последующем был переведен на ПОАК. 6 больных получили ПОАК в качестве препаратов первой линии по решению лечащего врача. Из 26 пациентов 11 получали ДЭ, 15 — ривароксабан. Период наблюдения составил 19 [8–29] мес. Исходы были следующими: 1 рецидив тромбоза (кожная микроангиопатия), 1 случай мигрени, 2 случая кровотечения. Все нежелательные явления наблюдались в группе пациентов, получавших ривароксабан, не было отмечено нежелательных явлений на фоне ДЭ.

К. Win и соавторы [205] привели 3 клинических наблюдения профилактики тромбоза на фоне ПОАК. Все 3 пациента были с множественными тромботическими осложнениями, перевод с варфарина на ДЭ был связан с рецидивами тромбозов на фоне приема варфарина или невозможностью достижения целевого уровня МНО. Двое из них были переведены на ривароксабан в дозе 20 мг/сут и 1 пациент на ДЭ в дозе 300 мг (150 мг 2 раза) в сутки. На фоне ривароксабана у обоих пациентов диагностированы случаи венозного тромбоза, а на фоне ДЭ — рецидив ТИА. Все пациенты впоследствии были переведены на НМГ.

Еще одно описание клинического наблюдения ведения пациентов с АФС на ПОАК представили J. Schaefer и соавторы [171]. Двое пациентов были переведены

на ривароксабан и 1 на ДЭ. Причинами перевода с варфарина на ПОАК стали: ретромбоз на фоне приема варфарина у 1 пациента, нестабильность МНО и кровотечения на фоне приема варфарина у другого пациента и невозможность контролировать МНО у третьего. Исходами применения ПОАК у всех 3 пациентов явились цереброваскулярные события.

Имеются данные исследования, проведенного по применению ривароксабана (прямого ингибитора Ха фактора) в терапии АФС. Это исследование RAPS [71], в которое включались пациенты только с венозными тромбозами в анамнезе и без рецидивов тромбозов на фоне приема варфарина при поддержании МНО в диапазоне от 2 до 3. В исследование включено 54 пациента в группу ривароксабана и 56 в группу варфарина. За 6 мес наблюдения не зарегистрировано новых случаев тромбоза, не выявлено достоверно значимой разницы по кровотечениям. Еще 2 исследования по ПОАК при АФС на настоящий момент не завершены. Это исследование TRAPS [154], в котором также сравнивается применение ривароксабана и варфарина в терапии АФС. Его особенностью является то, что в него включаются пациенты, позитивные по всем трем аФЛ и с высоким уровнем и с тромбозом в анамнезе (венозным, артериальным и (или) тромбозом, подтвержденным биопсией) с патологией беременности или без нее. Исследование ASTRO-APS также не завершено, в нем проводится сравнение аликсабана с варфарином у пациентов с АФС [206].

Другое исследование по ривароксабану S. Sciascia и соавторов [179] включало 35 пациентов с АФС (24 женщины, 11 мужчин), средний возраст 47 [17; 75] лет, продолжительность болезни 9 [1; 18] лет, средний возраст начала заболевания 33 [15; 69] года. У 24 пациентов в анамнезе имелись тромбозы глубоких вен, у остальных 11 пациентов — тромбоз глубоких вен иТЭЛА. Артериальный тромбоз являлся критерием исключения. Все пациенты ранее получали варфарин и имели целевые показатели МНО 2-3, пациенты, которым требовался более высокий уровень МНО, исключались из исследования. Показаниями для перехода на ривароксабан 20 мг/сут в целях вторичной

профилактики ВТЭО у 29 пациентов с АФС отмечался нерегулярный контроль МНО и у 6 пациентов МНО не достигало целевого терапевтического диапазона. Период наблюдения составил 10 [6–24] мес. За весь период наблюдения не было выявлено ни одного случая рецидива тромбоза, зарегистрировано 2 случая кровотечения (меноррагии).

Таким образом, наше исследование и другие имеющиеся данные по применению ДЭ при АФС показали эффективность и безопасность его применения у больных АФС. ДЭ может применяться как альтернатива варфарину в случаях его неэффективности/непереносимости/трудностях в подборе дозы или как препараты первой линии. Необходимо проведение дальнейших исследований с большим количеством пациентов как с ДЭ, так и с другими ПОАК.

Нами было проанализировано влияние различных факторов риска на рецидивы тромбозов у пациентов с АФС на фоне терапии ДЭ.

Возраст относится к традиционным факторам риска тромбоза [27], увеличение риска тромбоза отмечается после 40 лет и с увеличением возраста риск ВТЭО растет, обычные градации более 40, 60, 75 лет. В нашем исследовании, напротив, отмечено нарастание риска рецидива тромбоза у пациентов молодого возраста — риск рецидива тромбозов в группе до 45 лет был достоверно выше, чем в группе старше 45 лет ($p < 0,05$, ОШ = 8,8 (95 %ДИ 1,1 — 73,4). АФС — это заболевание молодого возраста. По результатам анализа 1000 больных АФС, включенных в многоцентровое исследование «Еврофосфолипид-проект», было показано, что у молодых заболевание развивается чаще, чем у пожилых, встречается оно также у детей и даже новорожденных. В среднем АФС развивается в возрасте 35 лет [66, 24]. Мы предположили, что у пациентов молодого возраста был более высокий уровень аФЛ и рецидивы тромбозов были связаны именно с этим фактором риска. Однако достоверной разницы по рецидивам тромбозов и уровню аФЛ выявлено не было. За период исследования уровень аФЛ у пациентов достоверно не различался.

Традиционным фактором риска тромбоза, наличие которого в нашем исследовании ассоциировалось с рецидивами тромбоза, было ожирение. У больных с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30$) шанс развития тромбоза на фоне приема ДЭ был в 4,4 раза выше, чем у пациентов без ожирения (95 % ДИ: 1,2–16,1). В исследование L. Tittl и соавторов [189] было включено 3 432 пациента (61,3 % находились на терапии ривароксабаном, 20 % — аписабаном, 10,1 % — дабигатраном и 8,6 % — эноксабаном). Не было выявлено снижения эффективности и безопасности ПОАК при повышенном ИМТ. Пациенты получали фиксированные дозы препаратов без корректировки дозы для более высокого ИМТ.

В нашем исследовании на фоне приема ДЭ была выявлена более высокая частота ОНМК в сравнении с варфарином — 6,3 случаев на 100 пациенто-лет в группе ДЭ по сравнению с 2,5 случаев на 100 пациенто-лет суммарно в группах II и III на фоне варфарина. В недавнем проспективном исследовании N. Radin и соавторов [162], посвященном риску ишемического инсульта при АФС, определялись факторы риска ОНМК. Было выявлено, что у пациентов с достоверным ОНМК были достоверно выше уровни холестерина, $\text{a}\beta 2\text{GPI IgG/IgM}$ и выше общий счет АФС. Общий счет АФС рассчитывается путем сложения следующих пунктов: гиперлипидемия (3 балла), АГ (1 балл), aKЛ IgG/IgM (5 баллов), антитела к $\text{b2-гликопротеину IgG/IgM}$ (4 балла), ВА (4 балла) [177]. В нашем исследовании также определялись возможные предикторы рецидива артериальных тромбозов у пациентов, находившихся на терапии ДЭ. В отличие от исследования N. Radin и соавторов не было выявлено достоверного влияния гиперлипидемии, АГ, аФЛ и общего счета АФС на развитие как артериальных тромбозов, так и тромбозов в целом.

Артериальные тромбозы в анамнезе, сетчатое ливедо и полиморфизм в генах рецепторов тромбоцитов увеличивали шанс развития артериального тромбоза на фоне терапии ДЭ в нашей когорте больных.

Шанс развития артериального тромбоза при наличии артериального тромбоза в анамнезе был выше в 4,4 раза (95 % ДИ: 1,1 — 20,1), чем при их

отсутствии ($p < 0,05$); а у пациентов и с артериальными, и с венозными тромбозами в анамнезе шанс развития артериального тромбоза увеличивался в 10 раз (95 % ДИ: 2,3 — 43,4), $p < 0,05$.

Шанс развития артериального тромбоза при наличии сетчатого ливедо у пациентов с АФС на фоне терапии ДЭ увеличивался в 8,5 раз ($p < 0,05$ (95 % ДИ: 2,0 — 36,2)). Синдром Снеддона (СС) — редкая невоспалительная тромботическая васкулопатия, характеризующаяся сочетанием цереброваскулярных нарушений и сетчатого ливедо [7, 207]. Ассоциация между цереброваскулярными нарушениями и ливедо впервые описана J. Kimming в 1959 году [113]. Частота СС составляет 4 случая на миллион в год в общей популяции [209]. На СС приходится примерно 0,26 % случаев всех цереброваскулярных заболеваний [181]. С. Frances и др. [87] предложили следующую классификацию СС: идиопатический; ассоциированный с АФС и ассоциированный с СКВ с аФЛ или без них. Наличие только генерализованного сетчатого ливедо без каких-либо других проявлений может быть ранней стадией СС. Таким образом, сетчатое ливедо является изученным предиктором артериального тромбоза, в том числе у пациентов с АФС, что и было показано в нашем исследовании.

Нами было также выявлено, что среди генетических тромбофилий у обследованных пациентов с АФС, находившихся на терапии ДЭ, влияние на рецидивы артериальных тромбозов оказывало наличие полиморфизма в генах рецепторов тромбоцитов — С807Т в гене GrIa I (ген гликопротеина I) и Т1565С в гене GrIIIa (ген гликопротеина III). Шанс развития рецидива артериального тромбоза при наличии полиморфизма С807Т в гене GrIa I был выше в 8,8 раз (95 % ДИ: 0,9 — 81,7). Шанс развития рецидива артериального тромбоза при наличии полиморфизма Т1565С в гене GrIIIa был выше в 11,2 раза (95 % ДИ: 1,4 — 89,2).

Тромбофилические состояния могут быть приобретенными или иметь наследственную природу, причиной их возникновения могут стать нарушения в различных звеньях гемостаза, но чаще всего — патология в системе свертывания или тромбоцитов [4]. Генетический фактор в развитии тромбофилий реализуется

за счет генетического дефекта, приводящего к недостатку или дефекту в тех или иных факторах свертывания крови, рецепторах тромбоцитов, либо за счет наследственной предрасположенности, например, к развитию аутоиммунной патологии [18]. АФС относится к приобретенной тромбофилии. Генетические тромбофилии могут сосуществовать с АФС [35].

Гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов играют значительную роль в адгезии и агрегации тромбоцитов при образовании тромба, что позволяет рассматривать их как гены-кандидаты для исследований по ассоциации с ОКС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Комплекс GPIa/IIa (другое название интегрин $\alpha 2 / \beta 1$) играет основную роль при адгезии тромбоцитов как к фибриллярному (тип I или III), так и к нефибриллярному (тип II или IV) коллагену. Выявлено несколько полиморфных вариантов этого комплекса, обусловленных вариабельностью гена GPIa. Нуклеотидная замена С на Т в позиции 807, не приводящая к замене аминокислоты, влияет на количество экспрессируемого GPIa. Оказалось, что 807Т вариант гена GPIa ассоциирован с повышением плотности рецептора на тромбоците и увеличением индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов. Механизм этой ассоциации остается пока неясным. Возможно, что аллель 807Т находится в неравновесном сцеплении с другими функциональными полиморфизмами в гене GPIa [33].

Действительно, по данным большинства исследований, наличие полиморфизма С807Т в гене гликопротеина I увеличивает шанс развития именно артериального тромбоза, в особенности ишемического инсульта и ИМ. Так, А.Р. Reiner и соавторы [164] при исследовании пациентов с инфарктом головного мозга у женщин молодого возраста (от 18 до 44 лет) отметили увеличение риска развития инсульта при наличии полиморфизма С807Т в гене гликопротеина I примерно в 2 раза у женщин с ожирением и повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови. В обширном исследовании, охватившем 2237 немецких мужчин, было установлено преобладание 807Т аллеля у лиц, перенесших ИМ, по сравнению с контрольной группой (OR = 1,57). В группе мужчин моложе 49 лет OR возрастал

до 4,92 [170]. Повышенный риск ИМ, связанного с аллелем гликопротеина Ia C807T, отмечается у молодых мужчин с ожирением [170]. В исследовании Moshfegh K. 807T-аллель ассоциируется и с 2–3-кратным повышением риска ишемического инсульта у мужчин моложе 50 лет и женщин в возрасте до 45 лет [144]. Еще в одном исследовании [64] аллель гликопротеина Ia C807T ассоциировалась с трехкратным увеличением риска развития инсульта у мужчин и женщин в возрасте младше 50 лет. А. Maakaroun и соавторы [130] описали случай ишемического инсульта у 2 близнецов в возрасте 23 и 33 лет. У них отсутствовали традиционные факторы риска. При исследовании на генетические тромбофилии было обнаружено, что оба близнеца были гомозиготными по аллелю C807T. В работе G. Nikolopoulos и соавторов [146], напротив, не выявлено связи между наличием аллеля гликопротеина Ia C807T и развитием ишемического инсульта.

Рецепторный комплекс гликопротеин IIb/IIIa (интегрин α IIb и β 3) (ГП IIb/IIIa) является главным среди всех рецепторов тромбоцита и входит в состав группы цитоадгезинов. Гены, кодирующие ГП IIb/IIIa, располагаются в области 17 хромосомы (q21.32). Под влиянием определенных стимулов (АДФ, тромбина, тромбоксана, коллагена и др.) комплекс ГП IIb/IIIa активируется и взаимодействует с различными лигандами (фибриногеном, фибронектином, фактором фон Виллебранда, витронектином, тромбоспондином), в результате чего происходит агрегация тромбоцитов [63].

Ген GPIIbA встречается в европейской популяции в 8 вариантах, которые различаются в 6 позициях аминокислотной последовательности [145, 129, 148]. Пять аминокислотных замен являются очень редкими, наибольший интерес представляет только точковая мутация, приводящая к замене лейцина на пролин в 33-м положении белка GPIIbA. Данная замена приводит к конформационному изменению N-терминальной дисульфидной петли GPIIbA, относящейся к сайту связывания фибриногена.

Тромбоциты, несущие GPIIbA с пролином в 33-м положении, имеют более низкий порог активации, а также более чувствительны к действию некоторых

антитромботических агентов (например, аспирина) [139]. Однако другие авторы не обнаружили достоверных отличий в способности связывать лиганды у разных аллелей GPIIb/IIIa [55]. Таким образом, вопрос о связи данного полиморфного локуса с предрасположенностью к развитию тромботических осложнений остается открытым.

Одни авторы отмечают роль полиморфизма в гене GPIIb/IIIa в развитии артериальных тромбозов — ИМ, у лиц молодого возраста [89, 140, 203, 133, 65], в то время как другие исследователи не находят связи между полиморфизмом в этом гене и риском возникновения инфарктов, инсультов и венозных тромбозов [165]. Артериальные тромбозы при АФС приводят к развитию ишемической болезни сердца и нарушению мозгового кровообращения по ишемическому типу у больных молодого возраста [14, 6, 8]. Развитие тромбозов у лиц молодого возраста, отсутствие прогностических маркеров и непредсказуемость течения сближает АФС с наследственными тромбофилиями. Сочетание аФЛ с тромбоцитарными мутациями и развитием артериального тромбоза у молодой женщины приведены в описании клинического случая Т.М. Решетняк и соавторов [26]. Некоторые авторы считают, что полиморфизм в гене рецептора тромбоцитов IIb/IIIa может влиять на чувствительность к антиагрегантному эффекту ацетилсалициловой кислоты на тромбоциты [44], что может влиять на результаты терапии. Сочетание гетерозиготного состояния в гене рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa с наличием аФЛ усиливает агрегацию тромбоцитов, что увеличивает риск тромбозов. Патогенез обоих состояний, проявляющихся гиперкоагуляцией, различен. Дефект в гене рецепторов тромбоцитов способствует снижению порога для тромбоцитарного ответа, индуцированного агонистами, особенно АДФ-индуцированного связывания фибриногена, что приводит к их активации и агрегации [63]. Несмотря на то что аФЛ могут связываться с поверхностью тромбоцитов [120, 98, 77] и способствовать их активации и агрегации, места связывания у них иные. Не отмечено перекрестной реактивности этих антител с GPIIb/IIIa и более вероятно их связывание с фосфолипидами [180]. Кроме того, в патогенез АФС вовлечены и

другие механизмы: активация эндотелиальных клеток, стимуляция выработки провоспалительных цитокинов Т-клетками, связывание с бета-2-гликопротеином I, протромбином, протеином C и S, аннексином V, влияющими на коагуляционный каскад и др. [120, 98].

Таким образом, большинство проведенных исследований установили связь между артериальными тромбозами и полиморфизмом в генах рецепторов тромбоцитов, что согласуется с результатами нашего исследования.

Считается, что необходимости в лабораторном мониторинге на фоне приема ПОАК, в том числе ДЭ, нет. Общедоступными и при этом информативными качественными показателями наличия или отсутствия антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих ДЭ, являются АЧТВ и ТВ. ТВ — чувствительный тест для оценки эффекта ДЭ: если оно не удлинилось и остается в пределах нормы, то это говорит об отсутствии антикоагулянтного эффекта. Показатели ТВ линейно связаны с концентрацией ДЭ в плазме и зачастую превышают максимальные значения коагулометров в лабораториях [196]. В нашем исследовании отмечена связь значения ТВ на развитие кровотечений на фоне терапии ДЭ. Так, частота кровотечений была достоверно выше при удлинении ТВ >200 с ($p < 0,05$, ОШ = 6,7 (95 % ДИ: 1,1–41,0)). По литературным данным зависимости кровотечения от степени удлинения ТВ не наблюдается [38, 31]. В нашем исследовании результаты анализа коагулологических показателей в динамике не выявили взаимосвязи между степенью удлинения АЧТВ и кровотечениями. Литературные данные противоречивы. Одни авторы [38] считают, что нормальные значения АЧТВ говорят о фармакологически незначимой антикоагулянтной активности, другие [46, 183] отмечают, что АЧТВ может не удлиняться и оставаться в норме даже при терапевтической концентрации дабигатрана в плазме (60 нг/мл). АЧТВ >80 с при последнем приеме ДЭ 10-16 ч тому назад указывает на высокий риск кровотечения [196].

Таким образом, в нашем исследовании мы затронули проблему ВТЭО у больных с РА, СКВ и АФС. Было показано, согласно проведенному многомерному

анализу, что при РА риск развития ВТЭО ассоциируется с активностью РА, варикозным расширением вен нижних конечностей, гиперхолестеринемией, АГ, весовые коэффициенты показателей составили весовые коэффициенты составили 1,1; 2,5; 1,0; 0,9, соответственно. При этом венозный тромбоз на фоне высокой активности заболевания развивался у 51,1 % пациентов с РА.

Отмечена хорошая эффективность и переносимость ДЭ при проведении вторичной профилактики венозных тромбозов у пациентов с РА и СКВ: частота тромбозов на фоне применения ДЭ у больных РА составила 2,5 случаев на 100 пациенто-лет, частота малых кровотечений — 2,5 случаев на 100 пациенто-лет; у больных СКВ без АФС не зарегистрировано случаев кровотечений и венозных тромбозов на фоне ДЭ. При этом тромбоз на фоне приема ДЭ возник у пациентки с РА на фоне провоцирующего фактора — длительного (более 12 ч) нахождения в положении сидя.

У пациентов с АФС отмечена эффективность и хорошая переносимость ДЭ: частота тромбозов (венозных и артериальных) у пациентов с АФС с СКВ или без нее была сопоставима в группе ДЭ и в группе варфарина и составила 16,5 и 16,8 случаев на 100 пациенто-лет соответственно, а частота кровотечений у пациентов с АФС и с СКВ или без нее была значительно ниже в группе ДЭ, чем в группах варфарина и составила 5,5 и 30,1 случаев на 100 пациенто-лет соответственно.

Однако частота ОНМК на фоне приема ДЭ у больных АФС была выше, чем на фоне приема варфарина и составила 6,3 и 2,5 случая на 100 пациенто-лет, соответственно. С развитием артериального тромбоза на фоне ДЭ у пациентов с АФС ассоциировались артериальные тромбозы или их сочетанием с венозными в анамнезе ($p < 0,05$, ОШ = 4,4 (95 % ДИ: 1,1–20,1)); сетчатое ливедо ($p < 0,05$, ОШ = 8,5 (95 % ДИ: 2,0–36,2)); полиморфизм в генах рецепторов тромбоцитов гликопротеина Ia и IIIa (C807T в гене GpIa I и T1565C в гене GpIIIa, соответственно) ($p < 0,05$, ОШ = 8,8 (95 % ДИ: 0,9 — 81,7)) и ($p < 0,05$, ОШ = 11,2 (95 % ДИ: 1,4–89,2)).

Факторами риска развития тромбозов любой локализации у пациентов с АФС при терапии ДЭ были молодой возраст (до 45 лет) ($p < 0,05$, ОШ = 8,8 (95 % ДИ 1,1–73,4)); длительность АФС более 10 лет ($p < 0,05$, ОШ = 4,6 (95 % ДИ: 1,4–14,9)); ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30$) ($p < 0,05$, ОШ = 4,4 (95 % ДИ: 1,2–16,1)). При этом не установлено связи между уровнем аФЛ и развитием тромбоза на фоне данного лечения.

Риск развития кровотечений у пациентов с АФС, получавших ДЭ, ассоциировался с удлинением ТВ > 200 с ($p < 0,05$, ОШ=6,7 (95 % ДИ: 1,1–41,0)). Связи с уровнем АЧТВ и кровотечениями на фоне терапии ДЭ не выявлено.

Опросник VEINES/QoL-Sym, применяющийся для оценки КЖ у пациентов с патологией вен нижних конечностей, является надежным и валидным инструментом и может быть использован для оценки КЖ в динамике у пациентов с РЗ.

Результаты исследования 540 больных, 380 из которых были с РА, 11 — с СКВ без АФС и 149 — с АФС, позволили сделать следующие выводы:

ВЫВОДЫ

1. В результате многомерного анализа с использованием логистической регрессии установлено, что риск развития ВТЭО при РА ассоциируется с высокой активностью РА, варикозным расширением вен нижних конечностей, гиперхолестеринемией, АГ, весовые коэффициенты составили 1,1; 2,5; 1,0; 0,9, соответственно.

2. У пациентов с РА и СКВ отмечена эффективность и безопасность терапии ДЭ: частота тромбозов на фоне применения ДЭ у больных РА составила 2,5 случаев на 100 пациенто-лет, частота малых кровотечений — 2,5 случаев на 100 пациенто-лет; у больных СКВ без АФС не зарегистрировано случаев кровотечений и венозных тромбозов на фоне ДЭ.

3. У пациентов с АФС отмечена эффективность и хорошая переносимость ДЭ: частота тромбозов (венозных и артериальных) у пациентов с АФС и с СКВ или без нее была сопоставима в группе ДЭ и в группе варфарина и составила 16,5 и 16,8 случаев на 100 пациенто-лет соответственно, а частота кровотечений у пациентов с АФС и с СКВ или без нее была ниже в группе ДЭ, чем в группах варфарина, и составила 5,5 и 30,1 случаев на 100 пациенто-лет, соответственно.

4. Частота ОНМК у пациентов с АФС в группе пациентов, получавших ДЭ, была выше по сравнению с группой, принимавших варфарин, и составила 6,3 и 2,5 случая на 100 пациенто-лет, соответственно. Рецидивы артериальных тромбозов у пациентов с АФС, получавших ДЭ, ассоциировались с артериальными тромбозами или их сочетанием с венозными в анамнезе ($p < 0,05$, ОШ = 4,4 (95 % ДИ: 1,1–20,1)); сетчатым ливедо ($p < 0,05$, ОШ = 8,5 (95 % ДИ: 2,0–36,2)); полиморфизмом в генах рецепторов тромбоцитов гликопротеина Ia и IIIa (C807T в гене GpIa I и T1565C в гене GpIIIa, соответственно) ($p < 0,05$, ОШ = 8,8 (95 % ДИ: 0,9–81,7)) и ($p < 0,05$, ОШ = 11,2 (95 % ДИ: 1,4–89,2)).

5. Факторами риска рецидива тромбозов любой локализации у пациентов с АФС при терапии ДЭ были молодой возраст (до 45 лет) ($p < 0,05$, ОШ=8,8 (95 % ДИ 1,1-73,4)); длительность АФС более 10 лет ($p < 0,05$, ОШ=4,6 (95 % ДИ: 1,4–14,9)); ожирение ($ИМТ \geq 30$) ($p < 0,05$, ОШ=4,4 (95 % ДИ: 1,2–16,1)).

6. Риск развития кровотечений у пациентов с АФС, получавших ДЭ, ассоциировался с удлинением ТВ > 200 с ($p < 0,05$, ОШ=6,7 (95 % ДИ: 1,1–41,0)).

7. Опросник VEINES/QoL-Sym является надежным и валидным инструментом и может быть использован для оценки КЖ в динамике у пациентов с РЗ и патологией вен нижних конечностей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокую активность РА необходимо рассматривать как фактор риска развития венозного тромбоза.

2. ДЭ эффективен и безопасен для профилактики венозных тромбозов у больных РА и СКВ.

3. ДЭ может применяться для профилактики ВТЭО у больных АФС в случаях неэффективности, непереносимости варфарина и (или) при трудностях в подборе дозы варфарина.

4. Прием ДЭ у больных АФС и артериальными тромбозами может рассматриваться при невозможности терапии варфарином. Наличие у пациентов с АФС артериальных тромбозов, сетчатого ливедо и полиморфизма в генах рецепторов тромбоцитов гликопротеина Ia и IIIa увеличивает риск рецидива артериального тромбоза при применении ДЭ.

5. Уровень ТВ >200 с при терапии ДЭ является лабораторным маркером повышенного риска кровотечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекберова, З. С. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом / З. С. Алекберова [и др.] // Терапевтический архив. — 1995. — № 5. — С. 41-44.
2. Алекберова, З. С. Тромбозы и ревматические заболевания: частота встречаемости и механизмы развития (обзор и собственные данные) / З. С. Алекберова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2012. — Т. 50. — № 1. — С. 65-71.
3. Амирджанова, В. Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж» / В. Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 1. — С. 36-48.
4. Баркаган, З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии / З. С. Баркаган. — М.: Ньюдиамед, 2000. — 129 с.
5. Дифференциальная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / под ред. Г. А. Акимова, М. М. Одинака. — Спб.: Гиппократ, 2004. — 744 с.
6. Калашникова, Л. А. Нарушения мозгового кровообращения и другие неврологические проявления антифосфолипидного синдрома / Л. А. Калашникова // Журнал неврологии и психиатрии. — 1997. — Т. 97. — № 10. — С. 65-73.
7. Калашникова, Л. А. Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме / Л. А. Калашникова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2011. — Т. 5. — № 1. — С. 39-43.
8. Карпов, Ю. А. Проявления ИБС и состояние коронарных артерий у больных с антифосфолипидным синдромом / Ю. А. Карпов [и др.] // Терапевтический архив. — 1995. — Т. 67. — № 10. — С. 27-31.
9. Кириенко, А. И. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга / А. И. Кириенко, Е. П. Панченко, В. В. Андрияшкин. — М.: Планида, 2012. — 336 с.

10. Клюквина, Н. Г. Проблема коморбидности при системной красной волчанке / Н. Г. Клюквина // Русский медицинский журнал. — 2015. — № 7. — С. 370-377.
11. Комелягина, Е. Ю. Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения / Е. Ю. Комелягина, О. М. Уварова, М. Б. Анциферов // Сахарный диабет. — 2014. — № 2. — С. 56-65.
12. Лесняк, О. М. Патология вен нижних конечностей при первичном остеоартрозе коленных суставов / О. М. Лесняк // Терапевтический архив. — 2017. — № 5. — С. 53-59.
13. Насонов, Е. Л. Антифосфолипидный синдром: монография / Е. Л. Насонов. — М.: Литтерра, 2004. — 424 с.
14. Насонов, Е. Л. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты / Е. Л. Насонов, Ю. А. Карпов, З. С. Алекберова, М. Ю. Вильчинская, О. А. Фомичева // Терапевтический архив. — 1993. — Т. 65. — № 11. — С. 80-86.
15. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Р. М. Балабанова // Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 290-331.
16. Насонова, В. А. Системная красная волчанка / В. А. Насонова. — М.: Медицина, 1972. — 248 с.
17. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. Ю. Л. Шевченко. — 2-е изд. — М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. — 313 с.
18. Патрушев, Л. И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза / Л. И. Патрушев // Биохимия. — 2002. — Т. 67. — № 1. — С. 40-55.
19. Патрушев, Л. И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики / Л. И. Патрушев // Русский медицинский журнал. — 1998. — № 6. — С. 181-185.

20. Пизова, Н. В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы / Н. В. Пизова. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. — 247 с.
21. Попкова, Т. В. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов // *Consilium Medicum*. — 2010. — № 2. — С. 112-118
22. Решетняк, Т. М. Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела и генетические тромбофилии у детей с соматической патологией / Т. М. Решетняк // *Научно-практическая ревматология*. — 2008. — № 4. — С. 48-57.
23. Решетняк, Т. М. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии / Т. М. Решетняк // *Consilium medicum*. — 2002. — № 4. — С. 408–415.
24. Решетняк, Т. М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) / Т. М. Решетняк // *Научно-практическая ревматология*. — 2014. — Т. 52. — № 1. — С. 56–71.
25. Решетняк, Т. М. Мутации Leiden, G20210A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме / Т. М. Решетняк [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2000. — № 5. — С. 34-38.
26. Решетняк, Т. М. Первичный антифосфолипидный синдром в сочетании с гетерозиготной мутацией в гене рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa / Т. М. Решетняк [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. — 2004. — № 4. — С. 96-100.
27. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // *Флебология*. — 2010. — Т. 4. — № 1.
28. Рыбников, А. В. Эффективность профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов у больных с ревматоидным артритом и остеоартрозом (проспективное исследование) / А. В. Рыбников [и др.] // *Политравма*. — 2016. — № 2. — С. 48-54.

29. Сатыбалдыев, А. М. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога (обзор литературы) / А. М. Сатыбалдыев // Современная ревматология. — 2013. — № 4. — С. 78-84.
30. Середавкина, Н. В. IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор / Н. В. Середавкина, Т. М. Решетняк // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 1. — С. 115–121.
31. Соколова, А. А. Предикторы риска геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих длительную терапию прямыми пероральными антикоагулянтами / А. А. Соколова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2017. — Т. 13. — № 6. — С. 756-763.
32. Старкова, А. С. Валидация русскоязычной версии опросника RAPID-3 / А. С. Старкова, В. Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. — 2011. — Т. 49. — № 4. — С. 36-40.
33. Страмбовская, Н. Н. Генетический полиморфизм основных белков ренин-ангиотензиноподостероновой системы и тромбоцитарных рецепторов у больных хронической цереброваскулярной патологией / Н. Н. Страмбовская // Сибирский медицинский журнал. — 2014. — Т. 124. — № 1. — С. 72-75.
34. Струкова, С. М. Основы физиологии гемостаза: учеб. пособие / С. М. Струкова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во МГУ, 2013. — 186 с.
35. Тихонова, Т. Л. Антифосфолипидные антитела и наследственные тромбофилии / Т. Л. Тихонова, И. Е. Широкова, Т. М. Решетняк // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 1. — С. 66-73.
36. Широкова, И. Е. Гипергомоцистеинемия — дополнительный фактор риска тромбозов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме / И. Е. Широкова, Т. М. Решетняк // Научно-практическая ревматология. — 2003. — № 4. — С. 39-43.
37. Abernethy, P. J. Surgery of the rheumatoid knee / P. J. Abernethy // Annals of the rheumatic diseases. — 1990. — Vol. 49— No 2. — P. 830–836.

38. Agarwal, M. B. Balancing efficacy and bleeding risk in the prevention of stroke due to atrial fibrillation with newer oral anticoagulants / M. B. Agarwal [et al.] // *Indian journal of hematology and blood transfusion*. — 2012. — Vol. 28. — No 3. — P. 129-143.
39. Ageno, W. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis / W. Ageno [et al.] // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117. — No 1. — P. 93–102.
40. Ageno, W. Venous thromboembolism and arterial thromboembolism. Many similarities, far beyond thrombosis per se / W. Ageno, F. Dentali // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2008. — Vol. 100. — No 2. — P. 181–183.
41. Agnelli, G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / G. Agnelli [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2013. — Vol. 369. — No 9. — P. 799-808.
42. Albers, G. W. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial / G. W. Albers [et al.] // *JAMA*. — 2005. — Vol. 293. — No 6. — P. 690-698.
43. Aletaha, D. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria / D. Aletaha [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2010. — Vol. 62. — No 9. — 2569-2581.
44. Andrioli, G. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A(2) in subjects with Pl(A2) polymorphism of beta(3) subunit (glycoprotein IIIa) / G. Andrioli [et al.] // *British journal of haematology*. — 2000. — Vol. 110. — No 4. — P. 911-918.
45. Antiphospholipid syndrome: insights and highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies / eds D. Erkan, S. S. Pierangeli. — New York: Springer, 2012. — 314 p.
46. Antovic, J. P. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma / J. P. Antovic [et al.] // *European journal of clinical pharmacology*. — 2013. — Vol. 69. — No 11. — P. 1875-1881.

47. Arachchillage, D. R. Interactions between rivaroxaban and antiphospholipid antibodies in thrombotic antiphospholipid syndrome / D. R. Arachchillage [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2015. — Vol. 13. — No 7. — 1264-1273.
48. Arachchillage, D. J. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome / D. J. Arachchillage, H. Cohen // *Current rheumatology reports*. — 2013. — Vol. 15. — No 6. — P. 331.
49. Ardon, S. P. The role of microparticles in inflammation and thrombosis / S. P. Ardon, J. C. Shanahan, D. S. Pisetsky // *Scandinavian journal of immunology*. — 2007. — Vol. 66. — No 2-3. — P. 159-165.
50. Asheron, R. A. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features / R. A. Asheron [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 1989. — Vol. 68. — No 6. — P. 366-374.
51. Aviña-Zubieta, J. A. The risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic lupus erythematosus: A general population-based study / J. A. Aviña-Zubieta [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 2015. — Vol. 45. — No 2. — P. 195-201.
52. Austin, S. Antiphospholipid syndrome / S. Austin, H. Cohen // *Medicine*. — 2006. — Vol. 34. — No 11. — P. 472–475.
53. Baglin, T. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from British Committee for Standards in Haematology / T. Baglin, D. Keeling, S. Kitchen // *British journal of haematology*. — 2012. — Vol. 159. — No 4. — P. 427–429.
54. Bauersachs, R. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism (and supplementary appendix) / R. Bauersachs [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2010. — Vol. 363. — No 26. — P. 2499–2510.
55. Bennett, J. S. Effect of the PLA2 alloantigen on the function of β 3-integrins in platelets / J. S. Bennett [et al.] // *Blood*. — 2001. — Vol. 97. — No 10. — P. 3093–3099.

56. Bergan, J. J. Chronic venous disease / J. J. Bergan [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2006. — Vol. 355. — No 5. — P. 488–498.
57. Bezemer, I. D. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis / I. D. Bezemer [et al.] // *Archives of internal medicine*. — 2009. — Vol. 169. — No 6. — P. 610-615.
58. Biere-Rafi, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of pulmonary embolism / S. Biere-Rafi [et al.] // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. — 2011. — Vol. 20. — No 6. — P. 635-642.
59. Bjornadal, L. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964–95 / L. Bjornadal [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2004. — Vol. 31. — No 4. — P. 713–719.
60. Bowling, A. *Measuring Health: a review of quality of life measurement scales* / A. Bowling. — 2nd ed. — Philadelphia: Open University Press, 1997. — 160 p.
61. Brotman, D. J. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers / D. J. Brotman [et al.] // *Thrombosis research*. — 2006. — Vol. 118. — No 2. — P. 247–252.
62. Buller, H. R. Once-daily oral rivaroxaban versus placebo in the longterm prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism, the Einstein-Extension Study / H. R. Buller // *Blood*. — 2009 — Vol. 114. — No 22. — P. LBA-2.
63. Bussel, J. B. *Platelets: New Understanding of Platelet Glycoproteins and Their Role in Disease* / J. B. Bussel, T. J. Kunicki, A. D. Michelson // *American Society of Hematology Education Program book*. — 2000. — Vol. 2000. — No. 1. — P. 222-240.
64. Carlsson, L. E. The $\alpha 2$ gene coding sequence T807/A873 of the platelet collagen receptor integrin $\alpha 2\beta 1$ might be a genetic risk factor for the development of stroke in younger patients / L E. Carlsson [et al.] // *Blood*. — 1999. — Vol. 93. — No 11. — P. 3583–3586.

65. Carter, A. M. Association of the platelet PLA polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen ВЯ 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease / A. M. Carter [et al.] // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — No 5. — P. 1424-1431.
66. Cervera, R. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients / R. Cervera [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2002. — Vol. 46. — No 4. — P. 1019–1027.
67. Cervera, R. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus / R. Cervera [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 1999. — Vol. 78. — No 3. — P. 167-175.
68. Chang, E. R. Risk for incident arterial or venous vascular events varies over the course of systemic lupus erythematosus / E. R. Chang [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2006. — Vol. 33. — No 9. — P. 1780-1784.
69. Chung, W. S. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study / Chung, W. S. [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2014. — Vol. 73. — No 10. — P. 1774-1780.
70. Cirillo, P. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation / P. Cirillo [et al.] // *Cardiovascular Research*. — 2005. — Vol. 68. — No 1. — P. 47–55.
71. Cohen, H. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial / H. Cohen [et al.] // *The Lancet. Haematology*. — 2016. — Vol. 3. — No 9. — e426-436.
72. Connolly, S. J. Newly identified events in the RE-LY trial / S. J. Connolly [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2010. — Vol. 363. — No 19. — P. 1875-1876.

73. Connolly, S. J. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2009. — Vol. 361. — No 12. — P. 1139–1151.
74. Connolly, S. J. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study / S. J. Connolly [et al.] // *Circulation*. — 2013. — Vol. 128. — No 3. — P. 237-243.
75. Dahlback, B. Coagulation and inflammation-close allies in health and disease / B. Dahlback [et al.] // *Seminars in Immunopathology*. — 2012. — Vol. 34. — No 1. — P. 1-3.
76. Davies, R. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / R. Davies [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 10. — P. 1831-1834.
77. De Jong, A. Antiphospholipid antibodies and platelets / A. De Jong, V. Ziboh, D. Robbins // *Current rheumatology reports*. — 2000. — Vol. 2. — No 3. — P. 238-245.
78. Dufrost, V. Direct oral anticoagulants use in antiphospholipid syndrome: are these drugs an effective and safe alternative to warfarin? A systematic review of the literature/ V. Dufrost [et al.] // *Current rheumatology reports*. — 2016. — Vol. 18. — No 12. — P. 74.
79. Eikelboom, J. W. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves / J. W. Eikelboom [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2013. — Vol. 369. — No 13. — P. 1206-1214.
80. Esmon, C. T. Coagulation inhibitors in inflammation / C. T. Esmon // *Biochemical Society transactions*. — 2005. — Vol. 33. — Pt 2. — P. 401–405.
81. Esmon, C. T. Protein C anticoagulant system-antiinflammatory effects / C. T. Esmon // *Seminars in immunopathology*. — 2012. — Vol. 34. — No 1. — P. 127-132.

82. Esmon, C. T. The impact of the inflammatory response on coagulation / C. T. Esmon // *Thrombosis research*. — 2004. — Vol. 114. — No 5-6. — P. 321–327.
83. Esmon, C. T. The interactions between inflammation and coagulation / C. T. Esmon // *British journal of haematology*. — 2005. — Vol. 131. — No 4. — P. 417-430.
84. Esmon, C. T. The link between vascular features and thrombosis / C. T. Esmon, N. L. Esmon // *Annual review of physiology*. — 2011. — Vol. 73. — P. 503-514.
85. Fawole, A. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban / A. Fawole, H. A. Daw, M. A. Crowther // *Cleveland Clinic journal of medicine*. — 2013. — Vol. 80. — No 7. — P. 443-451.
86. Ferraro-Peyret, C. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study / C. Ferraro-Peyret [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2004. — Vol. 6. — No 6. — R535-543.
87. Francès, C. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients / C. Francès [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 1999. — Vol. 78. — No 4. — P. 209–219.
88. Franzeck, U. K. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich study) / U. K. Franzeck [et al.] // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93. — No 1. — P. 74-79.
89. Frey, U. H. Cooperative effect of GNB3 825C>T and GPIIIa PI(A) polymorphisms in enhanced platelet aggregation / U. H. Frey [et al.] // *Thrombosis research*. — 2003. — Vol. 109. — No 5-6. — P. 279-286.
90. Giesen, P. L. A. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis / P. L. A. Giesen [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 1999. — Vol. 96. — No 5. — P. 2311–2315.

91. Goldhaber, S. Z. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women / S. Z. Goldhaber [et al.] // JAMA. — 1997. — Vol. 277. — No 8. — P. 642–645.
92. Goldhaber, S. Z. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RECOVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™ / S. Z. Goldhaber [et al.] // Vascular medicine. — 2016. — Vol. 21. — No 6. — P. 506-514.
93. Goldhaber, S. Z. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study / S. Z. Goldhaber [et al.] // The American journal of medicine. — 1983. — Vol. 74. — No 6. — P. 1023–1028.
94. Govedarski, V. Vascular complications of Baker's cyst / V. Govedarski [et al.] // Khirurgiia (Sofia). — 2007. — No 4. — P. 65-67.
95. Granger, C. B. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger [et al.] // The New England journal of medicine. — 2011. — Vol. 365. — No 11. — P. 981-992.
96. Grosse, S. D. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs / S. D. Grosse [et al.] // Thrombosis research. — 2016. — Vol. 137. — No 3-10.
97. Gustafsson, J. T. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study / J. T. Gustafsson [et al.] // Arthritis research and therapy. — 2012. — Vol. 14. — No 2. — R46.
98. Hanly, J. G. Antiphospholipid syndrome: an overview / J. G. Hanly // Canadian Medical Association journal. — 2003. — Vol. 168. — No 13. — P. 1675-1682.
99. Harder, S. Renal profiles of anticoagulants / S. Harder // Journal of clinical pharmacology. — 2012. — Vol. 52. — No 7. — P. 964–975.
100. Harris, E. D. Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy / E. D. Harris, Jr. // The New England journal of medicine. — 1990. — Vol. 322. — No 18. — P. 1277-1289.

101. Heit, J. A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community / J. A. Heit [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2001. — Vol. 86. — No 1. — P. 452-463.
102. Hoppe, B. Coagulation and the fibrin network in rheumatic disease: a role beyond haemostasis / B. Hoppe, T. Dörner // *Nature reviews. Rheumatology*. — 2012. — Vol. 8. — No 12. — P. 738-746.
103. Ingegnoli, F. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy normalizes fibrinolysis impairment in patients with active rheumatoid arthritis / F. Ingegnoli [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2010. — Vol. 28. — No 2. — P. 254-257.
104. Johannesdottir, S. A. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism a population-based case-control study / S. A. Johannesdottir [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2012. — Vol. 10. — No 5. — P. 815-821.
105. Jonsdottir, T. Treatment with tumour necrosis factor α antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies / T. Jonsdottir [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2004. — Vol. 63. — No 9. — P. 1075-1078.
106. Jonsson, H. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population / H. Jonsson, O. Nived, G. Sturfelt // *Medicine (Baltimore)*. — 1989. — Vol. 68. — No 3. — P. 141-50.
107. Kahn, S. R. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization / S. R. Kahn [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2009. — Vol. 7. — No 5. — P. 879-883.
108. Kaiser, R. Factor V Leiden and thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis / R. Kaiser [et al.] // *Genes and immunity*. — 2009. — Vol. 10. — No 5. — P. 495-502.
109. Kawasaki, T. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis / T. Kawasaki [et al.] // *Thrombosis research*. — 1997. — Vol. 88. — No 1. — P. 67-73.
110. Kearon, C. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / C. Kearon [et al.] // *Chest*. — 2012. — Vol. 141. — No 2. — Suppl. — e419S–94S.

111. Keeling, D. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin fourth edition / D. Keeling [et al.] // *British journal of haematology*. — 2011. — Vol. 154. — No 3. — P. 311–324.

112. Kim, S. C. The risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis / S. C. Kim [et al.] // *Arthritis care and research (Hoboken)*. — 2013. — Vol. 65. — No 10. — P. 1600-1607.

113. Kimming, J. Arteriopathie: livedo rasemosa / J. Kimming // *Dermatologische Wochenschrift*. — 1959. — Vol. 139. — P. 211.

114. Korswagen, L. A. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study / L. A. Korswagen [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2011. — Vol. 63. — No 4. — P. 877-883.

115. Lacut, K. Antiplatelet drugs and risk of venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study / K. Lacut [et al.] // *Haematologica*. — 2008. — Vol. 93. — No 7. — P. 1117-1118.

116. Lamping, D. L. Evaluating outcomes in chronic venous disorders of the leg: Development of a scientifically rigorous, patient-reported measure of symptoms and quality of life / D. L. Lamping [et al.] // *Journal of vascular surgery*. — 2003. — Vol. 37. — No 2. — P. 410–419.

117. Landewe, R. B. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity / R. B. Landewe [et al.] // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — No 9215. — P. 1616-1617.

118. Lassen, M. R. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty / M. R. Lassen [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2008. — Vol. 358. — No 26. — P. 2776-2786.

119. Lee, C. J. Direct thrombin inhibitors / C. J. Lee, J. E. Ansell // *British journal of clinical pharmacology*. — 2011. — Vol. 72. — No 4. — P. 581-592.

120. Levine, J. S. The antiphospholipid syndrome / J. S. Levine, D. W. Branch, J. Rauch // *The New England journal of medicine*. — 2002. — Vol. 346. — No 10. — P. 752-763.

121. Liang, K. P. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations / K. P. Liang [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2006. — Vol. 54. — No 2. — P. 642–648.

122. Lie, J. T. Vasculopathy of the antiphospholipid syndromes revisited: thrombosis is the culprit and vasculitis the consort / J. T. Lie // *Lupus*. — 1996. — Vol. 5. — No 5. — P. 368-371.

123. Liesenfeld, K. H. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis / K. H. Liesenfeld [et al.] // *British journal of clinical pharmacology*. — 2006. — Vol. 62. — No 5. — P. 527-537.

124. Lijfering, W. M. Risk factors for venous thrombosis — current understanding from an epidemiological point of view / W. M. Lijfering, F. R. Rosendaal, S. C. Cannegieter // *British journal of haematology*. — 2010. — Vol. 149. — No 6. — P. 824-833.

125. Lippi, G. Relationship between venous thromboembolism and lipid or lipoprotein disorders / G. Lippi [et al.] // *Thrombosis research*. — 1999. — Vol. 95. — No 6. — P. 353–354.

126. Llau, J. V. New anticoagulants and regional anesthesia / J. V. Llau, R. Ferrandis // *Current opinion in anaesthesiology*. — 2009. — Vol. 22. — No 5. — P. 661–666.

127. Loof, T. G. Coagulation systems of invertebrates and vertebrates and their roles in innate immunity: the same side of two coins? / T. G. Loof [et al.] // *Journal of innate immunity*. — 2011. — Vol. 3. — No 1. — P. 34-40.

128. Lundström, E. HLA-DRB1*04/*13 alleles are associated with vascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus / E. Lundström

[et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 72. — No 6. — P. 1018-1025.

129. Lyman, S. Polymorphism of human platelet membrane glyco-protein IIb associated with the Baka/Bakb alloantigen system / S. Lyman [et al.] // *Blood*. — 1990. — Vol. 75. — No 12. — P. 2343–2348.

130. Maakaroun, A. Ischemic strokes and homozygosity for the alpha2 807T allele of the platelet collagen receptor in young monozygotic twins / A. Maakaroun [et al.] // *Blood coagulation and fibrinolysis*. — 2003. — Vol. 14. — No 1. — P. 83–85.

131. Makol, A. Etanercept and venous thromboembolism: a case series / A. Makol [et al.] // *Journal of medical case reports*. — 2010. — Vol. 15. — No 4. — P. 12.

132. Makris, M. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents / M. Makris [et al.] // *British journal of haematology*. — 2012. — Vol. 160. — No 1. — P. 35–46.

133. Marian, A. J. Platelet glycoprotein IIIa PlA polymorphism and myocardial infarction / A. J. Marian, R. Brugada, N. S. Kleiman // *The New England journal of medicine*. — 1996. — Vol. 335. — No 14. — P. 1071-1074.

134. Martinuzzo, M. E. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin / M. E. Martinuzzo [et al.] // *International journal of laboratory hematology*. — 2014. — Vol. 36. — No 2. — P. 144-150.

135. Matta, F. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis / F. Matta [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2009. — Vol. 101. — No 1. — P. 134-138.

136. McEntegart, A. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis / A. McEntegart [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2001. — Vol. 40. — No 6. — P. 640–644.

137. McLaren, M. Activated factor XII in rheumatoid arthritis / M. McLaren [et al.] // *Rheumatology international*. — 2002. — Vol. 22. — No 5. — P. 182-184.

138. McLaughlin, G. E. Sudden death in rheumatoid arthritis: pulmonary embolism — a fatal complication of iliopsoas bursitis / G. E. McLaughlin // *Journal of clinical rheumatology*. — 2002. — Vol. 8. — No 4. — P. 208-211.

139. Michelson, A. D. Platelet GP IIIa PlA polymorphisms display different sensitivities to agonists / A. D. Michelson [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — No 9. — P. 1013–1018.

140. Mikkelsen, J. The GPIIIa (beta3 integrin) PlA polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis / J. Mikkelsen [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2001. — Vol. 154. — No 3. — P. 721-727.

141. Miyakis, S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2006. — Vol. 4. — No 2. — P. 295–306.

142. Mok, C. C. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups / C. C. Mok [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No 9. — P. 2774-2782.

143. Mok, C. C. Venous thromboembolism in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus / C. C. Mok [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2010. — Vol. 29. — No 6. — P. 599-604.

144. Moshfegh, K. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study / K. Moshfegh [et al.] // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — No 9150. — P. 351–354.

145. Newman, P. J. The human platelet alloantigens, PLA1 and PLA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguish-able by DNA typing / P. J. Newman, R. S. Derbes, R. H. Aster // *The Journal of clinical investigation*. — 1989. — Vol. 83. — No 5. — P. 1778–1781.

146. Nikolopoulos, G. K. Integrin, alpha 2 gene C807T polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis / G. K. Nikolopoulos [et al.] // *Thrombosis research*. — 2007. — Vol. 119. — No 4. — P. 501–510.

147. Noel, N. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome / N. Noel [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2015. — Vol. 14. — No 8. — P. 680-685.

148. Noris, P. Max(a), a new low-frequency platelet-specific antigen localized on glycoprotein IIb, is associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia / P. Noris [et al.] // *Blood*. — 1995. — Vol. 86. — No 3. — P. 1019–1026.

149. Nowak-Göttl, U. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood / U. Nowak-Göttl [et al.] // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — No 7. — P. 743–748.

150. Nunnally, J. C. *Psychometric Theory* / J. C. Nunnally, I. R. Bernstein. — 3rd ed. — New-York: McGraw-Hill, 1994. — 736 p.

151. Olsson, S. B. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial / S. B. Olsson // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — No 9397. — P. 1691-1698.

152. Palareti, G. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy / G. Palareti [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2006. — Vol. 355. — No 17. — P. 1780-1789.

153. Patel, M. R. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (and supplementary appendix) / M. R. Patel [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2011. — Vol. 365. — No 10. — P. 883–891.

154. Pengo, V. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial / V. Pengo [et al.] // *Lupus*. — 2016. — Vol. 25. — No 3. — P. 301-306.

155. Peters, M. J. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and its relation with inflammation in rheumatoid arthritis / M. J. Peters [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2009. — Vol. 68. — No 7. — P. 1232–1233.

156. Petitpain, N. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006 / N. Petitpain [et al.] // *Biomedical materials and engineering*. — 2009. — Vol. 19. — No 4-5. — P. 355-364.
157. Pollack, C. V. Jr. Idarucizumab for dabigatran reversal — full cohort analysis / C. V. Pollack, Jr [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2017. — Vol. 377. — No 5. — P. 431-441.
158. Porter, J. M. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease / J. M. Porter, G. L. Moneta // *Journal of vascular surgery*. — 1995. — Vol. 21. — No 4. — P. 635-645.
159. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials / ed. B. Spilker. — 2nd ed. — New-York: Lippincott-Raven, 1996. — 1259 p.
160. Quality of life assessments in clinical trials / ed. B. Spilker. — New York: Raven Press, 1990. — 470 p.
161. Quality of life assessment in clinical trials / eds M. J. Staquet, R. D. Hays, P. M. Fayers. — Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998. — 360 p.
162. Radin, M. The risk of ischaemic stroke in primary antiphospholipid syndrome patients: a prospective study / M. Radin [et al.] // *European journal of neurology*. — 2018. — Vol. 25. — No 2. — P. 320-325.
163. Ramagopalan, S. V. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases record-linkage study [electronic resource] / S. V. Ramagopalan [et al.] // *BMC Medicine: site*. — URL: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-1>
164. Reiner, A. P. Genetic variants of platelet glycoprotein receptors and risk of stroke in young women / A. P. Reiner [et al.] // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31. — No 7. — P. 1628–1633.
165. Ridker, P. M. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis / P. M. Ridker [et al.] // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — No 9049. — P. 385-388.

166. Rooney, T. Levels of plasma fibrinogen are elevated in well-controlled rheumatoid arthritis / T. Rooney [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2011. — Vol. 50. — No 8. — P. 1458–1465.

167. Ruiz-Irastorza, G. Antiphospholipid syndrome / G. Ruiz-Irastorza [et al.] // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — No 9751. — P. 1498–1509.

168. Sallai, K. K. Thrombosis risk in systemic lupus erythematosus: the role of thrombophilic risk factors / K. K. Sallai [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2007. — Vol. 36. — No 3. — P. 198-205.

169. Santos, M. J. Early vascular alterations in SLE and RA patients—a step towards understanding the associated cardiovascular risk [electronic resource] / M. J. Santos [et al.] // *PLoSOne: site*. — URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044668>

170. Santoso, S. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients / S. Santoso [et al.] // *Blood*. — 1999. — Vol. 93. — No 8. — P. 2449–2453.

171. Schaefer, J. K. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients / J. K. Schaefer [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2014. — Vol. 112. — No 5. — P. 947-950.

172. Schmidt, M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism / M. Schmidt [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2011. — Vol. 9. — No 7. — P. 1326-1333.

173. Schulman, S. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism / S. Schulman [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2009. — Vol. 361. — No 24. — P. 2342-2352.

174. Schulman, S. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism / S. Schulman [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2013. — Vol. 368. — No 8. — P. 709-18.

175. Schulman, S. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch / S. Schulman, M. A. Crowther // *Blood*. — 2012. — Vol. 119. — No 13. — P. 3016–3023.

176. Schulman, S. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis / S. Schulman [et al.] // *Circulation*. — 2014. — Vol. 129. — No 7. — P. 764-772.

177. Sciascia, S. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score / S. Sciascia [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2013. — Vol. 52. — No 8. — P. 1397–1403.

178. Sciascia, S. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome / S. Sciascia [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. 2016. — Vol. 55. — No 10. — P. 1726-1735.

179. Sciascia, S. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism / S. Sciascia, K. Breen, B. J. Hunt // *Blood coagulation and fibrinolysis*. — 2015. — Vol. 26. — No 4. — P. 476-477.

180. Shi, W. Beta 2-glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets: differences with lupus anticoagulants / W. Shi, B. H. Chong, C. N. Chesterman // *Blood*. — 1993. — Vol. 81. — No 5. — P. 1255-1262.

181. Sinharay, R. Sneddon's syndrome: additional neurological feature in antiphospholipid (Hughes') syndrome // *Postgraduate medical journal*. — 2003. — Vol. 79. — No 935. — P. 550.

182. Spyropoulos, A. C. D. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery / A. C. D. Spyropoulos, J. D. Douketis // *Blood*. — 2012. — Vol. 120. — No 15. — P. 2954–2962.

183. Stangier, J. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran / J. Stangier, M. Feuring // *Blood coagulation and fibrinolysis*. — 2012. — Vol. 23. — No 2. — P. 138-143.

184. Stein, P. D. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism / P. D. Stein, F. Matta // *Clinics in chest medicine*. — 2010. — Vol. 31. — No 4. — P. 611-628.

185. Steinbrocker, O. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis / O. Steinbrocker, C. Traeger, R. Batterman // *Journal of the American Medical Association*. — 1949. — Vol. 140. — No 8. — P. 659-662.

186. Sullivan-Klose, T. H. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism / T. H. Sullivan-Klose [et al.] // *Pharmacogenetics*. — 1996. — Vol. 6. — No 4. — P. 341-349.

187. Tektonidou, M. G. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies / M. G. Tektonidou [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2009. — Vol. 61. — No 1. — P. 29-36.

188. The antiphospholipid syndrome II: Autoimmune thrombosis / eds R. Cervera, J.-C. Piette, Y. Shoenfeld. — New York: Elsevier; 2002. — 478 p.

189. Tittl, L. Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care — Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119) / L. Tittl [et al.] // *International journal of cardiology*. — 2018. — Vol. 262. — P. 85-91.

190. Tsai, A. W. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology / A. W. Tsai [et al.] // *Archives of internal medicine*. — 2002. — Vol. 162. — No 10. — P. 1182-1189.

191. Turpie, A. G. G. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban — an oral, direct factor Xa inhibitor / A. G. G. Turpie [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 2012. — Vol. 108. — No 5. — P. 876–886.

192. Ungprasert, P. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / P. Ungprasert [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2014. — Vol. 33. — No 3. — P. 297-304.

193. Van der Poll, T. Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects / T. Van der Poll [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 1991. — Vol. 174. — No 3. — P. 729–732.

194. Van Heereveld, H. A. Prevention of symptomatic thrombosis with short term (low molecular weight) heparin in patients with rheumatoid arthritis after hip or knee replacement / H. A. Van Heereveld [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2001. — Vol. 60. — No 10. — P. 974–976.

195. van Os, G. M. A. Detection of lupus anticoagulant in the presence of rivaroxaban using Taipan snake venom time / G. M. A. van Os [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2011. — Vol. 9. — No 8. — P. 1657-1659.

196. van Ryn, J. Dabigatranetexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity / J. Van Ryn [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 2010. — Vol. 103. — No 6. — P. 1116-1127.

197. van Ryn, J. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran / J. van Ryn, L. Baruch, A. Clemens // *The American journal of medicine*. — 2012. — Vol. 125. — No 4. — P. 417-420.

198. Virupannavar, S. Possible association of etanercept, venous thrombosis, and induction of antiphospholipid syndrome / S. Virupannavar [et al.] // *Case reports in rheumatology*. — Vol. 2014. — Article ID 801072.

199. Wållberg-Jonsson, S. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in rheumatoid arthritis / S. Wållberg-Jonsson [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 1993. — Vol. 12. — No 3. — P. 318–324.

200. Wang, S. L. Detection of CYP2C9 polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese / S. L. Wang [et al.] // *Pharmacogenetics*. — 1995. — Vol. 5. — No 1. — P. 37-42.

201. Ware, J. E. *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide* / J. E. Ware [et al.]. — Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1997. — 150 p.

202. Ware, J. E. SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1 / J. E. Ware, M. Kosinski. — 2nd ed. — Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1997. — 238 p.

203. Weiss, E. J. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis / E. J. Weiss [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 1996. — Vol. 334. — No 17. — P. 1090–1094.

204. Westerweel, P. E. Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus / P. E. Westerweel [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2007. — Vol. 56. — No 5. — P. 1384–1396.

205. Win, K. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome / K. Win, G. M. Rodgers // *American journal of hematology*. — 2014. — Vol. 89. — No 10. — P. 1017.

206. Woller, S. C. Apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with antiphospholipid syndrome: study rationale and design (ASTRO-APS) / S. C. Woller [et al.] // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. — 2016. — Vol. 22. — No 3. — P. 239-247.

207. Wu, S. Sneddon's syndrome: a comprehensive review of the literature / S. Wu, Z. Xu, H. Liang // *Orphanet journal of rare diseases*. — 2014. — Vol. 9. — P. 215.

208. Xu, J. Inflammation, innate immunity and blood coagulation / J. Xu, F. Lupu, C. T. Esmon // *Hamostaseologie*. — 2010. — Vol. 30. — No 5-6. — P. 8–9.

209. Zelger, B. Sneddon's syndrome. A long-term follow-up of 21 patients / B. Zelger [et al.] // *Archives of dermatology*. — 1993. — Vol. 129. — No 4. — P. 437–447.

210. Zöller, B. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature / B. Zöller [et al.] // *American journal of cardiovascular disease*. — 2012. — Vol. 2. — No 3. — P. 171-183.

211. Zöller, B. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders a nationwide follow-up study from Sweden / B. Zöller [et al.] // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379. — No 9812. — P. 244-249.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Шкала оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у нехирургических больных¹

Фактор риска	Количество баллов
Активное злокачественное новообразование (метастазы и (или) химиотерапия/радиотерапия <6 мес назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет 3 сут и более)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейдена, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и (или) операция менее или равно 1 мес назад	2
Возраст 70 лет и более	1
Сердечная и (или) дыхательная недостаточность	1
ИМ или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и (или) ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Примечание: о высоком риске и необходимости профилактики ВТЭО свидетельствует сумма баллов от 4 и более.

¹ Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т. 9. № 2. С. 45.

Шкала оценки риска крупных кровотечений и клинически значимых кровотечений в стационаре у нехирургических больных¹

Фактор риска	Количество баллов
Скорость клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин	1
Мужской пол	1
Возраст 40–84 года	1,5
Активный рак	2
Ревматическое заболевание	2
Катетер в центральной вене	2
Госпитализация в отделение интенсивной терапии	2,5
Скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин	2,5
Печеночная недостаточность (МНО>1,5)	2,5
Возраст 85 и более лет	3,5
Тромбоциты в крови менее 50 x 10 ⁹ /л	4
Кровотечения за 3 мес до госпитализации	4
Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	4,5

¹ Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т. 9. № 2. С. 45.