

САТЫБАЛДЫЕВА

Мария Азаматовна

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

Специальность 14.01.22 — Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Научный руководитель:

Решетняк Татьяна Магомедалиевна,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Моисеев Сергей Валентинович,
доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Аршинов Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 19 апреля 2019 года на заседании диссертационного совета Д001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.su.

Автореферат разослан

2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность проблемы. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей клинической проблемой. В общей популяции ежегодно фиксируют 50–70 новых случаев заболевания на 100 000 населения.

Известно, что при ревматических заболеваниях повышается риск развития ВТЭО. Так, при ревматоидном артрите (РА), по данным исследований [Chung; Kim; Ungprasert], 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 наличие РА как отдельный фактор риска тромбообразования [Ramagopalan; Johannesdottir].

Среди системных заболеваний соединительной ткани лидером по частоте развития тромбоэмболических 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 [Sallai; Mok, 2010; Mok, 2005].

Антифосфолипидные антитела (аФЛ), которые ассоциируются с развитием антифосфолипидного синдрома (АФС), считаются самой частой причиной, приобретенной тромбофилии у человека и одной из ведущих причин потерь беременности [Насонов, 2004].

Учитывая вышесказанное, 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, в том числе обусловленных самим заболеванием и его осложнениями.

Основной группой препаратов, применяемых для профилактики ВТЭО, являются антагонисты витамина К. Однако в последнее время широкое распространение получили препараты из группы прямых оральных антикоагулянтов, 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, у данных препаратов нет того большого количества лекарственных взаимодействий, которые есть у варфарина.

В настоящее время продолжается 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. Имеется несколько сообщений о попытке применения прямых ингибиторов тромбина у больных АФС [Goldhaber, 1997], исследования по данному вопросу отсутствуют. Эффективность и безопасность применения прямых ингибиторов тромбина у больных РА и СКВ также не изучена.

Степень разработанности темы. Увеличение риска развития венозного тромбоза при РА отмечено рядом зарубежных авторов [Ungprasert; Chung; Kim и др.]. Отсутствуют отечественные литературные источники по этому вопросу. Исследования по выявлению факторов риска тромбоза у больных РА не проводились.

Есть только одно исследование, посвященное применению дабигатрана этексилата (ДЭ) у больных АФС [Noel]. Однако в нем участвовало только 11 пациентов, принимавших ДЭ, и не было группы сравнения. 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 антагонистов витамина К.

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 АФС.
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 тромбоэмболических осложнений 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 КЖ 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 прямые оральные антикоагулянты 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, гиперхолестеринемией.

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

3. Для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений 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 г. 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования. Диссертационная работа выполнена в рамках научной темы № 362 «Тромбозы при ревматических заболеваниях». 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. На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

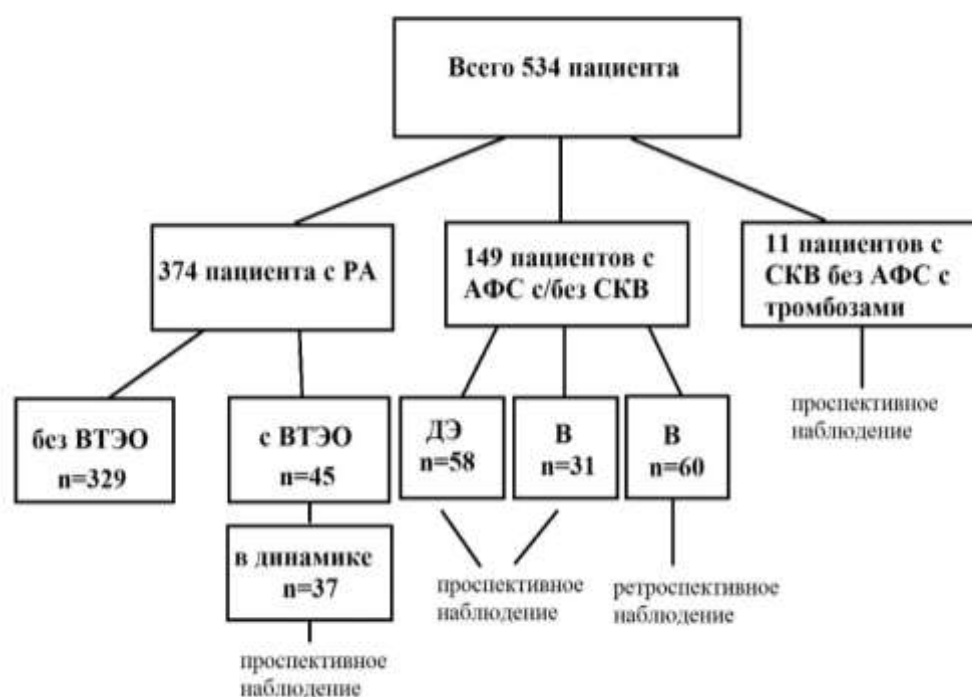


Рисунок 1. Дизайн исследования (В — варфарин)

374 (70%) из 534 пациентов были с РА, у 45 (12%) из которых выявлены ВТЭО на момент включения в исследование и/или в анамнезе, 37 пациентов прослежены в динамике. 149 (28%) из 534 пациентов имели АФС с СКВ и без нее и были разделены на 3 группы: 58 (39%) больных АФС (1-я группа) находились на терапии ДЭ и наблюдались проспективно; 91 (61%) больной — на терапии варфарином, при этом 60 больных (2-я группа) проанализированы ретроспективно и 31 пациент (3-я группа) — проспективно. 11 (2%) из 534 пациентов были с СКВ без АФС и имели тромбоэмболические осложнения на момент включения в исследование и/или в анамнезе.

Всем пациентам проводилось анкетирование для выявления факторов риска тромбоза. Пациенты с РА, СКВ, АФС и тромбоэмболическими осложнениями проходили

визиты 1 раз в полгода. Проводился осмотр, оценка активности основного заболевания, оценка риска ВТЭО и кровотечений, исследование крови и мочи, в том числе коагулограммы и иммунологического анализа крови, цветное дуплексное сканирование вен, при необходимости — артерий нижних конечностей. По показаниям выполнялись магнитно-резонансная томография головного мозга, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Для валидации опросника VEINES-QOL/Sym было включено 89 пациентов с ревматическими заболеваниями и посттромботической болезнью. Им проводился осмотр, пациенты заполняли опросник при включении в исследование, через 2 недели и через 6 месяцев. С целью дальнейшей оценки критериальной валидности при включении заполнялись также SF-36, визуальная аналоговая шкала боли и общего состояния здоровья. Для оценки чувствительности опросника в начале исследования и через 6 месяцев выполнялось цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

Частота неблагоприятных исходов рассчитывалась по формуле:

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

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

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 $p \leq 0,05$. Корреляционные взаимосвязи оценивались при помощи 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).

Результаты исследования

ВТЭО при РА. При последовательном анкетировании пациентов с РА, поступавших на стационарное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с марта 2014 г. по март 2017 г. было включено 374 пациента с РА (311 (83%) женщин; 63 (27%) мужчины). Средний возраст пациентов с РА ($n=374$) составил $53,7 \pm 13,6$ лет и средняя длительность заболевания $12,1 \pm 10,7$ лет. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с РА и ВТЭО ($n=45$), а 2-ю группу — пациенты с РА без ВТЭО

(n=329). Проведен анализ встречаемости традиционных и нетрадиционных факторов риска ВТЭО у пациентов с РА в зависимости от наличия тромботических осложнений (таблица 1).

Таблица 1. 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
DAS 28	4,1±1,3	4,4±1,3	н/д
Высокая активность РА (DAS 28>5,1)	23 (51,1%)	90 (27,3%)	0,002
Ревматоидный фактор +	34 (75,6%)	254 (77,2%)	н/д
Антитела к циклическому цитрулинированному пептиду +	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
Артериальная гипертензия	31 (68,9%)	138 (41,9%)	<0,001
ИМ	2 (4,4%)	9 (2,7%)	н/д
Сахарный диабет	3 (6,7%)	19 (5,8%)	н/д
Инсульт	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 нестероидные противовоспалительные препараты	34 (75,6%)	271 (82,4%)	н/д
Прием глюкокортикоидов <i>per os</i>	25 (55,6%)	148 (45%)	н/д
Внутрисуставное введение глюкокортикоидов	28 (62,2%)	244 (74,2%)	н/д

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, н/д — не достоверно.

Результаты многомерного анализа показали, что риск развития ВТЭО у больных РА может повышаться под влиянием следующих факторов: высокой активности РА, варикозного расширения вен нижних конечностей, гиперхолестеринемии и артериаль-

ной гипертензии. 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:

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

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%. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности для прогноза тромбоза при РА приведена на рисунке 2.

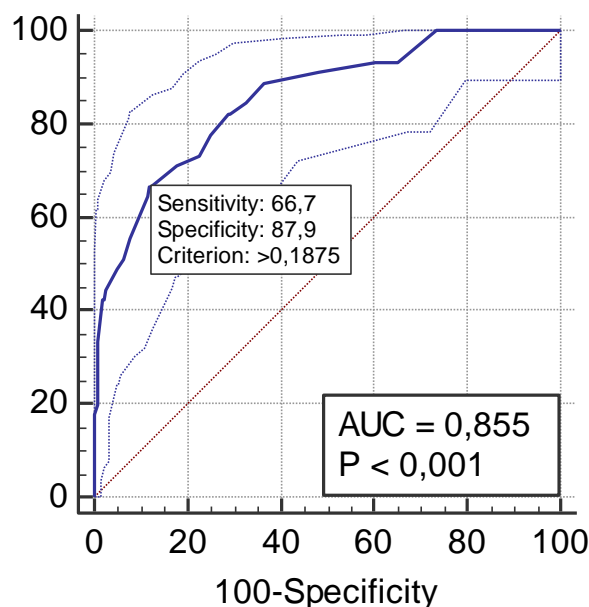


Рисунок 2. ROC-анализ: анализ чувствительности и специфичности функции прогноза ВТЭО

8 из 45 пациентов с РА и тромбозами выбыли из исследования из-за проживания в удаленных регионах или по причине некомплаентности. 9 пациентов не имели показаний для проведения антикоагулянтной терапии согласно шкале оценки риска ВТЭО у нехирургических больных (у всех — 3 балла по шкале риска ВТЭО). 22 (78,6%) из 28 пациентов с РА, имеющих показания для проведения антикоагулянтной терапии, получали ДЭ в дозе 220 мг/сут. 6 из 28 (21,4%) пациентов получали другие антикоагулянты: 3 больных (10,7%) принимали ривароксабан в дозе 20 мг/сут, 1 пациент — варфарин (3,6%) с поддержанием целевого уровня международного нормализованного отношения 2–3, 1 (3,6%) — на терапии сулодексидом 500 ЛЕ/сут и 1 (3,6%) получал низкомолеку-

лярные гепарины. Средний период наблюдения за 28 больными РА и ВТЭО 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 трех из 28 (8,1%) пациентов зарегистрированы рецидивы тромбоза, у двух (5,4%) малые кровотечения.

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.

78,6% пациентов с РА для профилактики ВТЭО получали ДЭ. Средний срок наблюдения в группе на ДЭ составил $21,9 \pm 15,9$ мес. За время наблюдения был зарегистрирован 1 случай рецидива тромбоза и 1 случай малого кровотечения. И тромбоз, и кровотечение произошли в течение первых 12 мес наблюдения.

Длительность наблюдения пациентов с РА и ВТЭО, принимавших ДЭ, составила 39,6 пациенто-лет. Суммарные нежелательные эффекты на фоне ДЭ составили 5 случаев на 100 пациенто-лет, из них рецидивы тромбозов — 2,5 случаев на 100 пациенто-лет, малые кровотечения — 2,5 случаев на 100 пациенто-лет. Больших кровотечений зарегистрировано не было.

СКВ и ВТЭО. В исследование включено 11 пациентов с диагнозом СКВ без АФС. У 10 (90,9%) пациентов в анамнезе и/или на момент включения в исследование зарегистрированы венозные тромбозы, у 1 (9,1%) пациента отмечались множественные асептические некрозы костей. У 5 (45,5%) пациентов имелось сочетание венозных и артериальных тромбозов. У 9 (81,8%) из 11 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 тромбоз регистрировался на фоне обострения СКВ (SLEDAI=9,5±3,1). Показания для проведения антикоагулянтной терапии имелись у всех 11 пациентов.

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

ишемической болезнью сердца (59 лет), 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.

Эффективность и переносимость ДЭ у пациентов с АФС. 58 пациентов (I группа) из 149 больных АФС получали ДЭ. Пациенты II (n=60) и III (n=31) групп получали варфарин.

Большинство больных (n=40, 69%) I группы до включения в исследование получали варфарин. В таблице 2 представлены причины отмены варфарина.

Таблица 2. 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 полиморфизма в гене CYP2C9 (ген цитохрома P450 (аллели 2 и 3) и/или в гене VKORC 1 (ген эпоксиdreдуктазы витамина K)	15 (37,5%)
Трудность подбора дозы варфарина	11 (27,5%)
Некомплаентность	2 (5%)
Отсутствие возможности регулярно контролировать международное нормализованное отношение	1 (2,5%)
Длительно незаживающая язва на фоне приема варфарина	2 (5%)
Желание пациента	5 (12,5%)

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

Эффективность применения ДЭ в сравнении с варфарином оценивалась по частоте рецидива тромбоза. За весь период наблюдения было зарегистрировано 48 тромботических исходов у 38 (25,5%) из 149 пациентов. В I группе был зарегистрирован 21 случай рецидива тромбоза у 20 (34,5%) из 58 пациентов. Локализация тромбозов в I группе была следующей: 7 случаев тромбозов вен нижних конечностей, 1 случай тромбоза надпочечниковых вен, 1 случай тромбоза эмболии легочной артерии мелких ветвей, 2 случая тромбоза артерий нижних конечностей, 8 случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), 1 случай преходящего нарушения мозгового кровообращения (ПНМК). В I группе был 1 случай летального исхода. Причиной смерти в этом случае был рецидив ОНМК.

Во II группе были отмечены 12 случаев тромбоза у 9 (15%) из 60 пациентов. Локализация тромбозов была различной: 1 случай тромбоза вен нижних конечностей, 2 случая ОНМК, 2 случая ИМ, 6 случаев ПНМК. Во II группе был зарегистрирован 1 случай летального исхода, причиной которого также было ОНМК.

В III группе было зарегистрировано 15 случаев тромбоза у 9 (29%) из 31 пациента. Локализация тромбоза была следующей: 6 случаев тромбоза вен нижних конечностей, 2 случая тромбоза артерий нижних конечностей, 2 случая ОНМК, 2 случая ПНМК, 1 случай тромбоза легочной артерии и 2 случая ИМ.

Данные по частоте и локализации тромбозов у пациентов во время исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3. Число и частота рецидива тромбозов 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
Тромбоз эмболия легочной артерии, 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	21	12	15	48
На 100 пациенто-лет	16,5	15,1	18,5	16,7
Число пациентов с неблагоприятными исходами, n (%)	20 (34,5%)	9 (15%)	9 (29%)	38 (25,5%)
Всего тромбозов	21	12	25	48
На 100 пациенто-лет	16,5	15,1	18,5	16,7
Количество пациенто-лет наблюдения (Т)	127,6	79,3	81,3	288,2

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

Безопасность применения ДЭ оценивалась по частоте кровотечений. Данные по частоте кровотечений у пациентов во время исследования представлены в таблице 4. Других нежелательных явлений за время наблюдения не было зарегистрировано.

Кровотечения (большие и малые) во время исследования были зарегистрированы у 50 (33,6%) из 149 больных: у 7 (12,1%) из 58 больных I группы, у 32 (53,3%) из 60 больных II группы и у 11 (35,5%) 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.

Таблица 4. 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

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

Проанализирована зависимость эффективности и безопасности ДЭ от следующих факторов: пол, возраст, длительность АФС, курение, избыточная масса тела и ожирение, нарушение липидного спектра, артериальная гипертония, сахарный диабет, варикозное расширение вен нижних конечностей, наличие СКВ и различные проявления СКВ, уровень антифосфолипидных антител, локализация предыдущих тромбозов, различные проявления АФС, генетические полиморфизмы. Среди генетических мутаций были рассмотрены 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 GpIa I (ген гликопротеина I тромбоцита), T1565C в гене GpIIIa (ген гликопротеина III тромбоцита),

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).

Рецидивы тромбозов в группе до 45 лет отмечались в 19 случаях, или в 42,2%, а в группе старше 45 лет — в 1 случае, или в 7,7%. 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 раза, чем у пациентов старше 45 лет (95% ДИ: 1,1–73,4).

У пациентов с длительностью АФС больше 10 лет рецидивы тромбозов встречались достоверно чаще ($p < 0,05$). Шансы развития тромбоза у пациентов с длительностью АФС больше 10 лет были выше в 4,6 раз, чем у пациентов с длительностью АФС меньше 10 лет (95% ДИ: 1,4–14,9).

Рецидивы тромбозов у больных с ожирением ($ИМТ \geq 30$) 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).

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 был выше 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), $p < 0,05$.

Наличие ливедо у пациентов с АФС ассоциировалось с артериальными тромбозами ($p < 0,05$, ОШ 8,5 (95% ДИ: 2,0–36,2)).

Наличие генетических тромбофилий могли ассоциироваться с рецидивом тромбозов при АФС.

Частота рецидивов артериальных тромбозов была достоверно выше при наличии полиморфизма С807Т в гене GrIa (ген гликопротеина I) и T1565C 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 полиморфизма 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 и Т1565С в гене GrIIIa (ген гликопротеина III) был выше в 11,2 раза (95% ДИ: 1,4–89,2). Достоверного влияния других генетических мутаций в системе свертывания крови на рецидивы тромбоза выявлено не было (рисунки 3 и 4).

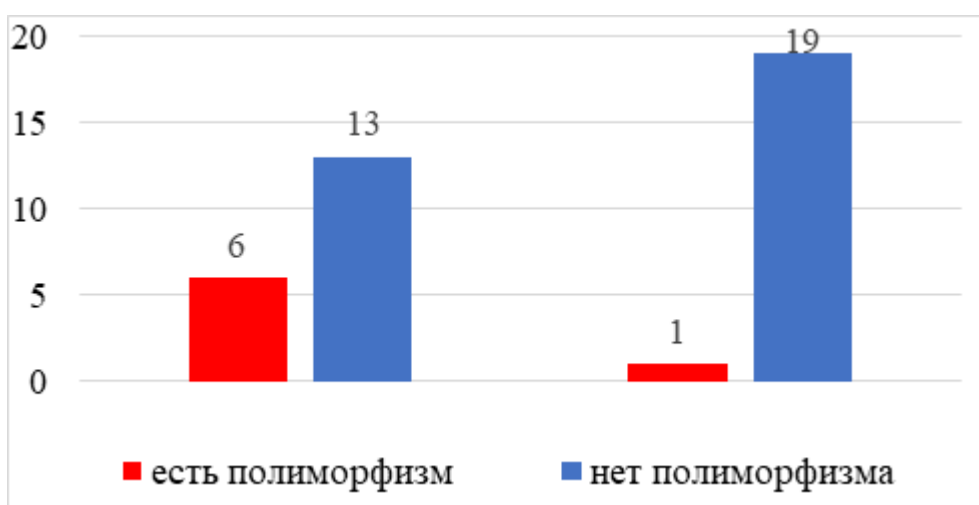


Рисунок 3. Частота рецидивов артериальных тромбозов в зависимости от наличия или отсутствия мутации С807Т в гене GrIa I (ген гликопротеина I)

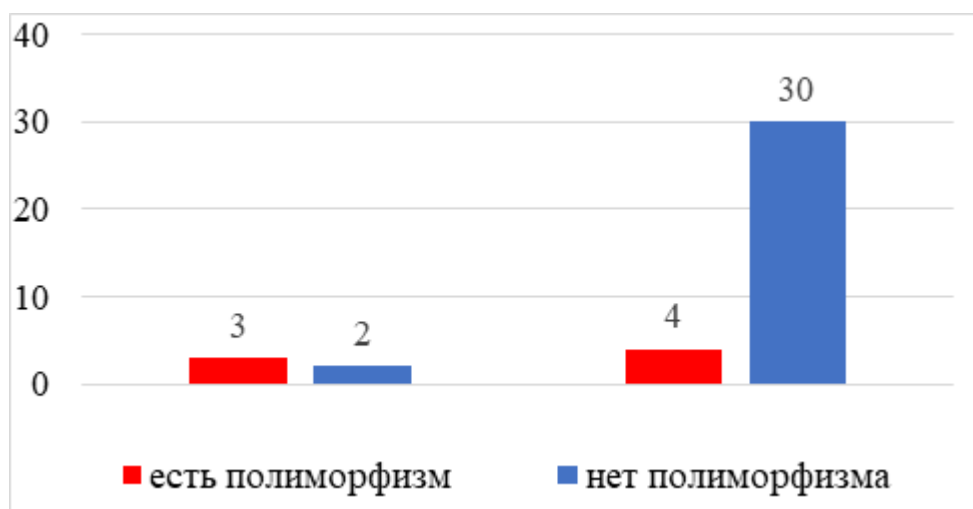


Рисунок 4. Частота рецидивов артериальных тромбозов в зависимости от наличия или отсутствия мутации Т1565С в гене GrIIIa (ген гликопротеина III)

Частота кровотечений была достоверно выше при увеличении тромбинового времени больше 200 с. Кровотечения у пациентов с увеличенным тромбиновым временем больше 200 с отмечались у 25% пациентов и только в 4,8% случаев при тромбиновом времени меньше 200 с. Разница между двумя группами была достоверной ($p < 0,05$). Шанс развития кровотечения при значении тромбинового времени больше 200 с был выше в 6,7 раз (95% ДИ: 1,1–41,0) (рисунок 5). При этом активированное частичное тромбопластиновое время не отражало факт развития тромбозов и кровотечений при проведении терапии ДЭ пациентам с АФС.

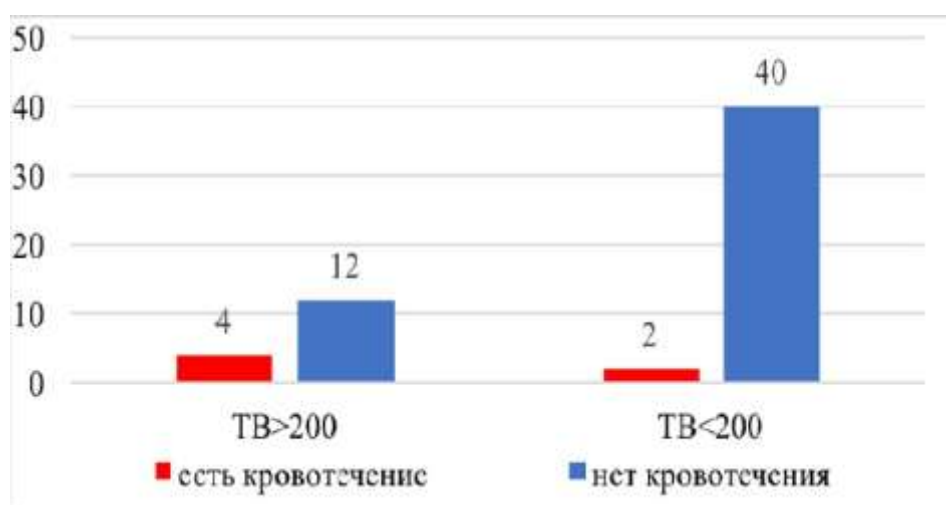


Рисунок 5. Частота кровотечений в зависимости от значения тромбинового времени

При валидации русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym проводилась оценка надежности, критериальной валидности и чувствительности опросника.

При исследовании надежности метода оценивались его внутреннее постоянство и воспроизводимость. Надежность опросника VEINES-QOL/Sym была оценена после его заполнения исходно и через 2 нед. Внутреннее постоянство опросника оценивалось при помощи 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 α варьировали от 0,825 до 1, что указывает на хороший уровень воспроизводимости, $p < 0,001$.

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 оценкой общего состояния здоровья составили $-0,41$ и $-0,36$, а оценки боли $-0,56$ и $-0,46$ соответственно, $p < 0,05$. 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 оценка общего состояния здоровья, 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.

Чувствительность VEINES-QOL/Sym изучалась после его заполнения пациентами исходно и через 6 мес. За указанный период 7 пациентов выбыли из исследования, поэтому она оценивалась на группе из 82 человек. В зависимости от наличия или отсутствия положительной динамики посттромботических изменений по данным ультразвукового дуплексного сканирования все больные были разделены на две группы. В первую вошли 38 пациентов, у которых была отмечена положительная динамика по данным цветового дуплексного сканирования, во вторую — 44 больных, у которых динамика была отрицательной или отсутствовала. 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. 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 второй $-1,71$ $[-5,7; 3,27]$ и $-0,3$ $[-3,31; 2,02]$; $p = 0,06$ и $p = 0,57$ соответственно.

Отсутствие выраженной разницы между группами, 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 1-й группе с положительной динамикой по ультразвуковому дуплексному сканированию отмечено улучшение КЖ (Δ VEINES-QOL=0,95 $[-2,8; 6,7]$),

в то время как во 2-й группе с отсутствием изменений или с отрицательной динамикой по ультразвуковому дуплексному сканированию 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.

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, артериальной гипертензией, 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 случаев 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 GrIa I и T1565C в гене GrIIIa, 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.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России:

1. Антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированная тромбоцитопения: опыт проведения ангиопластики ствола левой коронарной артерии (клинический случай) / Л.Б. Круглый, О.А. Фомичева, Э.Е. Власова, Е.В. Меркулов, В.М. Миронов, М.А. Сатыбалдыева, Т.М. Решетняк, Е.П. Панченко, Ю.А. Карпов, Е.Л. Насонов // Кардиологический вестник. — 2014. — № 2. — С. 76–84.

2. Валидация русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у пациентов с ревматическими болезнями и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / М.А. Сатыбалдыева, Н.В. Середавкина, С.И. Глухова, И.Н. Горских, Т.М. Решетняк,

Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 5. — С. 514—520.

3. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома / М.А. Сатыбалдыева, Т.М. Решетняк // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 2. — С. 219–226.

4. Ревматоидный артрит и венозные тромбоэмболические осложнения / М.А. Сатыбалдыева // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 4. — С. 456–462.

5. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом / М.А. Сатыбалдыева, Т.М. Решетняк, Н.В. Середавкина, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — № 6. — С. 692–696.

6. Факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных ревматоидным артритом / М.А. Сатыбалдыева, Т.М. Решетняк, Н.В. Середавкина, С.И. Глухова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 4. — С. 398–403.

7. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, сформировавшаяся у больной системной красной волчанкой с вторичным антифосфолипидным синдромом / Г.А. Мовсисян, Т.В. Мартынюк, К.В. Мершин, Н.М. Данилов, М.А. Сатыбалдыева, Т.М. Решетняк, Р.С. Акчурин, Е.Л. Насонов, И.Е. Чазова // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89. — № 9. — С. 93–99.

Другие публикации

8. Валидация русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у больных ревматическими болезнями и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / М.А. Сатыбалдыева, Н.В. Середавкина, С.И. Глухова, И.Н. Горских, Т.М. Решетняк, Е.Л. Насонов // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: сборник тезисов конгресса с международным участием. — СПб., 2017. — С. 217–218.

9. Новые оральные антикоагулянты: профилактика венозных тромбозов у пациентов с ревматоидным артритом / М.А. Сатыбалдыева, Т.М. Решетняк // 3-й Международный форум антикоагулянтной и антиагрегантной терапии: сборник тезисов (ФАКТplus2018). — М., 2018. — С. 22–23.

10. Переносимость и эффективность применения дабигатрана этексилата при профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ревматоидным

артритом / *М.А. Сатыбалдыева*, Н.В. Середавкина, Л.Н. Кашникова, Т.М. Решетняк // Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии: сборник тезисов Всерос. конф. — М., 2015. — С. 14.

11. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome therapy / *М.А. Satybaldyeva*, N.V. Seredavkina, Т.М. Reshetnyak // Объединенный международный конгресс “Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis” совместно с 9-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии: сборник тезисов. — М., 2018. — С. 235–236.

17. Direct thrombin inhibitors in patients with antiphospholipid syndrome. / *М.А. Satybaldyeva*, N.V. Seredavkina, L.N. Kashnikova, I.N. Gorskikh, Т.М. Reshetnyak // 10th meeting of the European forum on antiphospholipid antibodies: Abstract book. — Nancy, 2017. — P. 14.

13. Do patients with rheumatoid arthritis have adverse prognostic factors for venous thromboembolic events? / *M. Satybaldyeva*, Т. Reshetnyak, N. Seredavkina, G. Glukhova, M. Semenova, D. Karateev, E. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2015. — Vol. 74. — Suppl 2.

14. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis / V. Dufrost, J. Risse, Т. Reshetnyak, *M. Satybaldyeva*, Y. Du, X.X. Yan, S. Salta, G. Gerotziakas, Z.C. Jing, I. Elalamy, D. Wahl, S. Zuily // *Autoimmunity reviews*. — 2018. — Vol. 17. — No 10. — P. 1011-1021.

15. Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd-Chiari syndrome / Т.М. Reshetnyak, N.V. Seredavkina, *М.А. Satybaldyeva*, E.L. Nasonov, V.I. Reshetnyak // *World journal of hepatology*. — 2015. — Vol. 7. — No 19. — P. 2229-2236.

16. New oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome / *М.А. Satybaldyeva*, N. Seredavkina, L. Kashnikova, E. Nasonov, Т. Reshetnyak // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76. — Suppl 2. — P. 860.

12. Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events / *М.А. Satybaldyeva*, N.V. Seredavkina, L.N. Kashnikova, M.N. Semenova, Т.М. Reshetnyak // 14-й Европейский конгресс терапевтов: сборник тезисов. — М., 2015. — С. 328.

18. Risk factors of venous thromboembolic events in patients with rheumatoid arthritis / *М. Satybaldyeva*, N. Seredavkina, S. Glukhova, D. Karateev, Т. Reshetnyak, E. Nasonov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — Suppl 2. — P. 710.

19. Thromboprofylaxis in patients with rheumatoid arthritis (RA) with new oral anticoagulants (NOAC) / *M. Satybaldyeva*, N. Seredavkina, L. Kashnikova, M. Semenova, T. Reshetnyak // Internationaler Kongress Fachmesse Euromedica: Programm abstracts. — Hannover 2015. — P. 80–81.

САТЫБАЛДЫЕВА Мария Азаматовна

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

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать _____.

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.