

32. PREBIS J.W, GRUSKIN A.B, POLINSKY M.S, ET AL. Uric acid in childhood essential hypertension. *J Pediatr* 1981;98:702–7.
33. БЕРЕЗИН А.Е. Концепция «пациента высокого кардиоваскулярного риска»: в центре внимания — сахарный диабет и метаболический синдром (обзор клинических рекомендаций). *Укр. мед. часопис*, 2(58): 20–23 стр.
34. ДОРОДНЕВА Е.Ф., ПУГАЧЕВА Т.А., МЕДВЕДЕВА И.В. И ДР. Метаболический синдром. *Тер. Арх.* 2002; 74(10): 7–12 стр.
35. ЕЛИСЕЕВ М.С., БАРСКОВА В.Г., ЯКУНИНА И.Я. и др. Диагноз подагра — противопоказание для назначения диуретиков. *Фарматека* 2003; № 5, 67–70 стр.
36. ЕЛИСЕЕВ М.С., БАРСКОВА В.Г. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности. *Тер. Арх.* 2010; 82(5):50–54 стр.
37. КОВАЛЕНКО В.Н., ШУБА Н.М. Практические навыки в ревматологии: Учеб. пособие. МОРПОН, Киев 2008; 255 стр.
38. МАМЕДОВ М.Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клиничко-амбулаторных условиях. *Кардиология* 2005; 45(5): 92–96 стр.
39. НАСОНОВА В.А., БАРСКОВА В.Г. Подагра. *Справочник поликлинического врача* 2002; № 3, 11–17 стр.
40. НАСОНОВА В.А., БАРСКОВА В.Г. *Лекции для практикующих врачей*, Москва, 2004; 340 стр.
41. НАСОНОВА В.А., БАРСКОВА В.Г. Подагра. *Справочник поликлинического врача* 2002; № 3, 17–27 стр.

#### METABOLIC SYNDROME IN GOUT PATIENTS

Rotaru Larisa <sup>1,2</sup>, Groppa Liliana <sup>1,2</sup>, Zubritski Nina <sup>1</sup>, Syrbu Oksana <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nikolay Testemitsu State University of Medicine and Pharmaceutics, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova

Frequency of metabolic syndrome in gout patients was established, its manifestations depending on kidney involvement were studied. Metabolic syndrome in gout patients was shown to reliably aggravate kidney functionality.

Keywords: metabolic syndrome, gout, risk factors, kidneys.

## ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ОСТЕОАРТРОЗОМ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»  
(ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой), г.Москва, Российская Федерация

*Введение.* В данном исследовании мы проанализировали частоту развития венозных тромбозно-эмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов после операций эндопротезирования крупных суставов, сравнили схемы медикаментозной профилактики этих осложнений и оценили их эффективность.

*Материалы и методы.* В исследование были включены 370 пациентов, из них 131 пациент с РА (35,4%) и 239 пациентов с ОА (64,6%). Для сравнительного анализа эффективности АК терапии каждая группа пациентов была разделена на 4 подгруппы по виду медикаментозной профилактики (1 – надропарин кальция; 2 – дабигатран этексилат; 3 – надропарин кальция с переходом на дабигатран этексилат; 4 – без медикаментозной терапии).

*Результаты/обсуждение.* ВТЭО были зарегистрированы у 16(4,3%) пациентов, из них 2(0,5%) с РА и 14 (3,8%) с ОА. У обоих пациентов с РА развился дистальный тромбоз глубоких вен. Первый пациент

с РА получал профилактику ВТЭО с помощью дабигатран этексилата. Тромбоз вен нижних конечностей развился на 15 сутки после эндопротезирования тазобедренного сустава. У второго пациента с РА из группы четвертой подгруппы больных ТГВ был диагностирован через 3 месяца после операции. Из 16 случаев ВТЭО было 10 (62,5%) бессимптомных и 6 (37,5%) с развитием клинико-лабораторного симптомокомплекса. Оба случая тромбоза в группе РА протекали бессимптомно. Ни у одного пациента фатальных кровотечений выявлено не было, что подтверждает безопасность АК терапии. Крупные кровотечения были зафиксированы у 6 (1,6%) пациентов с ОА и у 2 (0,5%) пациентов с РА.

**Выводы/заключение.** Частота развития ВТЭО у пациентов с РА, несмотря на большее количество факторов риска, при сопоставимых условиях значительно ниже по сравнению с пациентами с ОА. Число бессимптомных тромбозов глубоких вен преобладает над тромбозами с развитием клинико-лабораторного комплекса симптомов в обеих группах сравнения. У пациентов с РА и с ОА, находившихся на монотерапии надропарином кальция или дабигатран этексилатом, были зарегистрированы случаи ВТЭО. Комбинированная АК профилактика ВТЭО у пациентов с РА и ОА оказалась наиболее эффективной и безопасной, ни одного случая ВТЭО не было зарегистрировано.

**Ключевые слова:** венозные тромбозэмболические осложнения, ревматоидный артрит, эндопротезирование.

На сегодняшний день 30–58% пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) подвергаются ортопедическим операциям. Самыми распространенными из них являются эндопротезирование коленного сустава (ЭПКС) – 57% и эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭПТБС) – 38%. [1, 2]. Согласно результатам клинических исследований, разработанных по всему миру, пациентам, перенесшим ЭПКС или ЭПТБС рекомендуют проводить профилактику ВТЭО [3, 4]. При хирургических вмешательствах в ортопедии у больных в отсутствие целенаправленной профилактики ВТЭО тромбозы глубоких вен встречаются в 34–57% [5]. Связь между хроническими воспалительными заболеваниями, например, таким как РА, и возникновением тромбозэмболических осложнений документально доказана: гиперкоагуляция индуцируется активным системным воспалением и продукцией цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, что может привести к эндотелиальной дисфункции, понижающей регуляции белка С, естественного антикоагулянта, а затем к ингибированию фибринолиза [6, 7]. Предшествующие госпитализации, хирургические вмешательства, специфическая лекарственная терапия, гиподинамия и другие сопутствующие заболевания выступают в роли дополнительных факторов риска ВТЭО у пациентов с РА [8]. Тем не менее, поступают противоречивые данные в отношении частоты ВТЭО у пациентов с РА и ОА. В некоторых работах отмечают, что ВТЭО после эндопротезирования встречаются с одинаковой частотой [9,10], однако в крупном ретроспективном исследовании Y.Niki и соавт. [11] при равных условиях отмечен более низкий риск развития ВТЭО в группе пациентов с РА.

Несмотря на существенные особенности в патогенезе используются рутинные схемы профилак-

тики ВТЭО, приведенные Американской Коллегией Торакальных врачей (American College of Chest Physicians – АССР) в материалах конференции по антиромбозэмболической терапии от 2012г. [5]. В качестве основных медикаментозных средств используются различные антикоагулянты (АК), способные снизить риск возникновения тромбозэмболических осложнений: нефракционированные гепарины (гепарин натрия, гепарин кальция), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия), антагонисты витамина К (варфарин), фондапаринукс натрия. Однако для всех них характерны определенные недостатки: трудно прогнозируемая фармакокинетика, необходимость постоянного мониторинга показателей коагулограммы, риск развития побочных эффектов (тромбоцитопении), частое парентеральное введение, что неудобно для длительной АК профилактики и использования в амбулаторных условиях [4]. Также стоит отметить появление группы пероральных АК, таких как: дабигатран этексилат, ривароксабан, обладающих некоторыми преимуществами перед другими препаратами (стандартные дозы, однократный пероральный прием, быстрое развитие эффекта, предсказуемая фармакокинетика, отсутствие необходимости лабораторного контроля, возможность длительного использования для профилактики тромбозэмболических осложнений [12, 13]).

Но несмотря на множество исследований, подтверждающих эффективность того или иного АК, подробность описания схем профилактики перед травматологом-ортопедом, планирующим проведение операции эндопротезирования пациенту с РА, при выборе АК терапии, помимо оценки риска кровотечений и анализа других факторов риска ВТЭО, необходимо оценить влияние постоянно

принимаемых пациентом лекарственных препаратов на систему гемостаза.

Большинство пациентов с РА и СКВ находятся на терапии разными группами препаратов, включающими нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). НПВП играют значительную роль в симптоматическом ведении этих больных. ЦОГ-1 ингибиторы препятствуют образованию тромбксана А<sub>2</sub>, что впоследствии нарушает тромбксан-зависимую агрегацию тромбоцитов, в результате чего могут усиливать риск кровотечений и их не следует назначать за неделю до операции [14, 15]. Однако известно, что ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на механизм ингибирования тромбоцитов, что позволяет не отменять их перед операцией [16].

ГК используются для лечения обострения РА и СКВ, поэтому назначение их в периоперационном периоде должно быть обоснованным. ГК усиливают образование эритроцитов и тромбоцитов и одновременно с этим усиливают действие НПВП. При длительном приеме ГК развивается вторичная надпочечниковая недостаточность из-за постоянного подавления высвобождения кортикотропин-высвобождающего гормона из гипоталамуса. Подобные больные нуждаются во введении стресс доз 50-100 мг гидрокортизона или 100-150 мг метилпреднизолона внутривенно с непосредственным последующим снижением этих ГК в послеоперационном периоде. Кроме того, длительный прием ГК ассоциируется с плохим качеством костной ткани, что требует проведения длительной антирезорбтивной терапии [17].

Наибольшее влияние в отсрочке или предотвращении деструкции суставов при РА принадлежит НПВП, к которым относятся метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, азатиоприн, гидроксихлорохин, а также ряд генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [17].

Основная цель применения этих препаратов – управление активностью заболевания. По данным Ingegnoli F. и соавт. при исследовании маркеров воспаления и фибринолиза на фоне терапии инфликсимабом было показано, что данная терапия не только уменьшает воспаление, но и снижает торможение фибринолиза, что может способствовать в целом снижению риска ВТЭО у этих больных [18]. Однако в исследовании Ruysen-Wittrand A. отмечено увеличение риска тромбозов и негативное влияние на скорость заживления послеоперационной раны [19]. Вопрос об их приеме до и после операции продолжает обсуждаться.

Имеются исследования, указывающие на безопасность лечения БМП и ГИБП в периоперационном периоде. [20, 15]. D.M. Grennan и соавт. [15] в течение года наблюдения за 388 больными РА после артропластики крупных суставов отметили, что в группе больных с продолжением приема метотрексата на всем протяжении периоперационного периода исходы были значительно лучше по сравнению с теми, кто временно его отменял.

Shreekumar R. и соавт. [20] проанализировали эту же популяцию больных через 10 лет после артропластики и отметили, что длительный прием метотрексата не ассоциируется с любыми дополнительными случаями глубоких инфекций кости. Особый интерес вызывают больные с вовлечением почек, как при РА, так и при СКВ: большинство авторов рекомендуют отменять метотрексат за 1 неделю до операции и возобновлять через 1-2 недели [7]. Это связано с тем, что послеоперационный период может вызвать дополнительный стресс в ухудшении функции почек и привести к почечной недостаточности, увеличивая тем самым токсичность метотрексата. Наблюдение за больными РА после артропластики позволило авторам прийти к заключению, что ингибиторы ФНО безопасны и эффективны при коротком периоде отмены их до и после операции [21].

Цель данного исследования – проанализировать частоту развития ВТЭО у пациентов с РА после операций эндопротезирования крупных суставов; разработать схемы медикаментозной профилактики этих осложнений и оценить их эффективность.

**Материалы и методы.** Мы проанализировали результаты лечения 384 пациентов с достоверными диагнозами РА и ОА, прооперированных в период с 1.03.2013 г. по 28.05.2015г. в условиях отделения травматологии-ортопедии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Профилактику ВТЭО проводили всем пациентам в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений [22] и Клиническими рекомендациями Ассоциации Ревматологов России, утвержденными в 2010 г. [23].

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте старше 20 лет, с достоверно подтвержденными диагнозами РА и ОА, госпитализированные для эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, являющиеся жителями г.Москва и Московской области, подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: наличие тяжелой сопутствующей патологии, затрудня-

ющей интерпретацию результатов, в том числе тяжелые травмы\повреждения головного мозга, инсульт, декомпенсированный цирроз печени с явлениями печеночной энцефалопатии, тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), неконтролируемая артериальная гипертензия, инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 месяцев, желудочно-кишечные или урогенитальные кровотечения, дисфункции печени (повышение уровней АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы). Также пациенты были исключены, если в течение 3 месяцев до госпитализации им проводились какие-либо операции на суставах нижних конечностей, относящиеся к группе высокого риска, или же они не могли самостоятельно передвигаться. Пациенты старше 70 лет и имеющие противопоказания для назначения АК также были исключены.

Всем зарегистрированным пациентам проводили клинический осмотр с оценкой состояния поверхностных вен, ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей до операции, на 4–7-е сутки, 14 и 28-е сутки после операции; лабораторный анализ (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, D-димер) до операции и на 1, 7, 14, 28 сутки после операции. Для индивидуальной оценки факторов риска развития венозных тромбозов был использован метод анкетирования согласно модели Caprini [24]. Также для выявления риска кровотечений использовалась Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED [25]. Кровопотерю интра- и послеоперационную оценивали в течение первых 5 дней после операции. К большим кровотечениям были отнесены: фатальные кровотечения; кровотечения, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина на 20 г/л и более, потребовавшие трансфузии двух и более единиц эритроцитарной массы; кровотечения, потребовавшие отмены АК. Другие потенциальные факторы риска: пол, вес, основное заболевание (РА или ОА), тип анестезии, время жгута (для ЭПКС), ранняя\поздняя активизация, ношение компрессионного трикотажа также учитывались. В качестве медикаментозной профилактики ВТЭО использовались надропарин кальция, дабигатранэтексилат, а также комбинированная терапия данными препаратами.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics v.22 (IBM Inc., США). Данные количественных признаков представлены средними и среднеквадратичными отклонениями ( $M \pm s$ ; в случае нормаль-

ных распределений), либо медианами и квартилями ( $Me [Q1;Q3]$ ; относительными частотами и 95% доверительными интервалами (ДИ) для бинарных признаков и в случае, если представление описательной статистики в другом виде не позволяет сделать вывод о том, в какой группе значение признака больше\меньше. Данные качественных признаков представлены абсолютными и относительными показателями. При проверке статистических гипотез значимыми считали результаты при достигнутом уровне  $P < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В исследование изначально были включены 384 пациента. Исключены из анализа были 14 (3,6%) наблюдений по следующим причинам: назначение АК в послеоперационном периоде, не соответствующие клиническим рекомендациям (5); прерывание приема АК в послеоперационном периоде от 1 до 30 дней (7); нарушения в режиме дозирования АК, не соответствующие инструкциям по применению препаратов (2).

Окончательно в исследование были включены 370 пациентов, из них 131 пациент с РА (35,4%) и 239 пациентов с ОА (64,6%). Эндопротезирование коленного сустава (всего 151 операция) выполнено 72 пациентам с РА и 79 с ОА. Эндопротезирование тазобедренного сустава (всего 219 операций) выполнено 59 пациентам с РА и 160 с ОА. Средний возраст пациентов с РА на момент хирургического лечения составил 52,5, с ОА – 64,5 года. Из них 263 женщины (71%) и 107 мужчин (29%). Для сравнительного анализа эффективности АК терапии каждая группа пациентов была разделена на подгруппы по виду медикаментозной профилактики. В первой подгруппе больных профилактику ВТЭО осуществляли с помощью НМГ (надропарина кальция в виде монотерапии). Препарат назначали через 12 часов 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 подгруппе профилактику осуществляли НОАК (дабигатран этексилат в виде монотерапии). Препарат назначали на 2–3 сутки после операции, но не ранее, чем через 1-2 часа после удаления эпидурального катетера в стандартной профилактической дозе 220 мг/сут. Терапию продолжали в течение 30 – 35 дней. В третьей подгруппе больные получали комбинированную профилактику ВТЭО. Первым этапом через 12 часов после операции назначали НМГ (надропарин кальция) и далее после удаления эпидурального катетера осуществляли переход на НОАК (дабигатран этексилат), прием которого продолжали в течение 28–30 дней. Четвертую подгруппу составили пациен-

ты с РА, постоянно получающие НПВП и БМП 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 сутки после операции). Эти пациенты находились под особым контролем: УЗДГ вен нижних конечностей на 3, 7, 14, 28-е сутки после операции, коагулограмма + D-димер (каждые 3 дня).

368 пациентам (98,5%) проводили немедикаментозную профилактику ВТЭО (бинтование нижних конечностей эластичными бинтами или же использовали сертифицированный послеопераци-

онный компрессионный трикотаж с градуированной компрессией). Риск ВТЭО каждого пациента оценивали индивидуально, основываясь на факторах риска, представленных в табл.1. Проводя анализ полученных данных, видно, что такие факторы, как возраст, процентное соотношение мужчин, ИМТ, распространенность сопутствующих заболеваний были значительно выше у пациентов с ОА. Однако согласно полученным нами лабораторным данным явления гиперкоагуляции до операции значительно выше у пациентов с РА (табл.1).

Большинству пациентов профилактику проводили с использованием одного АК в 84,3% случаев (312 человек). Остальные 62 (16,7%) получали

Таблица 1

**Исходные характеристики и медикаментозная профилактика ВТЭО пациентов с ОА или РА до операции (значения p (%), если не оговорены иные значения)**

Характеристики	Общее кол-во пациентов, n = 370 (%)		
	РА	ОА	p
Мужчина/женщина	36(27,4)/95(72,6)	82(34,3)/157(65,7)	0.027
Возраст(лет)средний±диапазон	52,5±10,4(34-76)	64,5±6,9(45-81)	< 0.001
ИМТ кг/м <sup>2</sup> средний±диапазон	23.8±3.7	27,1±3.8	< 0.001
ТГВ в анамнезе	1 (0,7)	7 (2,9)	0.02
Сопутствующие заб-я:			
Артериальная гипертензия	52 (39,8)	136 (56,4)	< 0.001
ИБС	4(3,2)	22(9,2)	0,027
Сахарный диабет	16(7,5)	28 (11,8)	0,032
Время операции, мин.средний±диапазон	121.2 ± 35.1	116.1 ± 37.5	0,018
Использование эластичной компрессии	127 (95)	234 (98)	0,12
Профилактика ВТЭО			
Надропарин кальция	52(39,7)	134(56,0)	0,03
Дабигатрана Этексилат	39 (28,5)	87(36,4)	0,02
Комбинированные АК (НК—?ДЭ)	27(20,6)	35(14,6)	0.03
Без АК	13(9,9)	-	0.483
Коагулограмма:			
Явления гиперкоагуляции до операции	97(74)	38(16)	< 0.05

комбинированную терапию АК. Пациенты без медикаментозной терапии составили 13 (3,5%) с РА.

Послеоперационные тромбоэмболические осложнения были зарегистрированы у 16(4,3%) пациентов, из них 2(0,5%) с РА и 14(3,8%) с ОА (табл. 2). У обоих пациентов с РА развился дистальный тромбоз глубоких вен. Первый пациент с РА получал профилактику ВТЭО с помощью дабигатран этексилата. Тромбоз вен нижних конечностей развился на 15-е сутки после эндопротезирования тазобедренного сустава. По нашему мнению причиной развития тромбоза явилось позднее назначение препарата (на третьи сутки после операции). Это явилось поводом для назначения комбинированной АК терапии у всех последующих больных. У второго пациента с РА из четвертой подгруппы больных ТГВ был диагностирован через 3 месяца после операции. После дообследования у пациента выявлена генетическая тромбофилия, что наряду со сроком не позволяет связать появление данного осложнения непосредственно с проведением операции эндопротезирования. Среди пациентов с ОА у 13 пациентов развился дистальный тромбоз глубоких вен: у 10 пациентов из группы монотерапии надропарином кальция на фоне необоснованной ранней отмены АК после выписки из стационара в сроки от 15 до 28 дней; у 4 пациентов из группы монотерапии дабигатран этексилатом на 7–15-е сутки в связи с поздним назначением препарата (на третьи сутки после операции). Ни в одном случае ТЭЛА не зарегистрирована.

Из 16 случаев ВТЭО было 10 (62,5%) бессимптомных и 6 (37,5%) с развитием клинико-лабораторного симптомокомплекса. Оба случая тромбоза в группе РА протекали бессимптомно. В группе с ОА из дистальных тромбозов 5 с развитием клинико-лабораторного симптомокомплекса и 8 бессимптомных; проксимальный тромбоз с развитием симптомокомплекса.

Ни у одного пациента фатальных кровотечений выявлено не было, что подтверждает безопасность АК терапии. Крупные кровотечения были

зафиксированы у 6 (1,6%) пациентов с ОА и у 2 (0,5%) пациентов с РА, среди них главными источниками были послеоперационный дренаж и рана.

В настоящем исследовании мы не могли полностью оценить риски сопутствующих факторов ВТЭО, поскольку пациенты с РА в отличие от ОА в качестве лечения основного заболевания на протяжении жизни получают различные сочетания лекарственных препаратов (НПВП, базисные препараты, ГИБП). Эффект этих препаратов на риск ВТЭО остается неясным, в связи с чем соотношение риск\польза при использовании АК у пациентов с РА пока остается предметом обсуждения.

#### Выводы:

Частота развития ВТЭО у пациентов с РА, несмотря на большее количество факторов риска, при сопоставимых условиях значительно ниже, чем у пациентов с ОА.

Комбинированная АК профилактика ВТЭО у пациентов с РА и ОА оказалась наиболее эффективной и безопасной, ни одного случая ВТЭО не было зарегистрировано. У пациентов с РА и с ОА, находившихся на монотерапии надропарином кальция или дабигатран этексилатом, были зарегистрированы случаи ВТЭО.

Число бессимптомных тромбозов глубоких вен преобладает над тромбозами с развитием клинико-лабораторного комплекса симптомов в обеих группах сравнения.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Таблица 2

**Частота развития ВТЭО у пациентов с РА и ОА в раннем послеоперационном периоде (значения n (%), если не оговорены иные значения)**

Варианты	РА, n=131	ОА, n=239
Все случаи ВТЭО	2 (1,5)	14 (5,8)
Дистальный тромбоз вен	2	13
Проксимальный тромбоз вен	0	1

ЛИТЕРАТУРА

1. Massardo L, Gabriel S.E., Crowson C.S., O'Fallon W.M., Matteson E.L. Apopulation based assessment of the use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:52-54.
2. Shourt C.A., Crowson C.S., Gabriel S.E., Matteson E.L. Orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis 1980-2007: a population-based study focused on surgery rates, sex, and mortality. *J Rheumatol* 2012;39:481-482.
3. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R. Colwell C.W.[ et al. ]Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.*Chest* 2004;126:338-400.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений. *Флебология*. 2010. Т.4, Вып.2, 23-24
5. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., Curley C., Dahl O.E., Schulman S. [et al]; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:278-325.
6. Mameli A., Barcellona D., Marongiu F. Rheumatoid arthritis and thrombosis. *ClinExpRheumatol*2009; 27: 846-855.
7. Fox E.A., Kahn S.R.. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *ThrombHaemost*2005; 94: 362-365
8. Chung W.S., Peng C.L., Lin C.L., Chang Y.J.[et al.] Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013 Aug13; 35-37
9. Kang J.H., Hsieh M.S., Lin H.C. Comparison of treatment outcomes following total knee arthroplasty among patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology* 2010;49:1409-1410.
10. Nurmohamed M.T., Lems W.F., Dijkmans B.A. Risk of post-discharge venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis undergoing knee or hip arthroplasty. Is prolonged thromboprophylaxis warranted or dangerous? *Ann Rheum Dis* 1999;58:392-393.
11. Niki Y., Matsumoto H., Hakozaki A., Mochizuki T., Momohara S. Rheumatoid arthritis: a risk factor for deep venous thrombosis after total knee arthroplasty? Comparative study with osteoarthritis. *J OrthopSci* 2010;15:57-63.
12. Galanis T., Thomson L., Palladino M., Merli G. New oral anticoagulants. *J ThrombThrombolysis*.2011 ;31: 310-312.
13. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K., Bandel T.J., Beckmann H., Muehlhofer E., Misselwitz F., Geerts W. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*.2008;358: 75-78.
14. Lee J.K., Choi C. H. Total knee arthroplasty in Rheumatoid arthritis. *Knee Surgery & Related Research*. 2012; 24: 1-6.
15. Grennan D.M., Gray J., Loudon J., Fear S. Metotrexat and early postoperative complications in patients with Rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheumatic Dis*. 2001;60:214-217
16. Danoff J.R., Moss C., Liabaud B., Geller J.A. Total knee arthroplasty considerations in Rheumatoid Arthritis. *Autoimmune Dis*. 2013. 45-48
17. Howe C.R., Gardner G.C., Kadel N.J. Perioperative medication management for the patient with Rheumatoid arthritis. *J. American Academy of Orthopedic Surgeons*. 2006;14:544-551
18. Ingegnoli F., Fantini .F, Griffini S.[ et al.] Anti-tumor necrosis factor alpha therapy normalizes fibrinolysis impairment in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* ,2010,28
19. Ruyssen-Wittrand A. et al. Complications rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor-a blockers. *Clin.Exp.Rheum.*,2007,25,430-436
20. Sreekumar R., Gray J., Kay P., Grennan D.M. Methotrexat and post operative complication in patients with Rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery-a ten year follow-up. *Acta Orthopaedica Belgica*. 2011: 77; 823-826.
21. Hayashi M., Kojima T., Funahshi K. [et al.] Effect of total arthroplasty combined with anti-tumor necrosis factor agents in attenuating systemic disease activity in patients with Rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*. 2012;22; 363-369
22. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений. *Флебология* 2010; 4(2):37 с.
23. Ревматология: Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010: 73 стр.
24. Caprini J.A. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis. *CurrOpinPulm Med*. 2010 Sep;16(5):448-449.
25. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. Published online: August 29, 2010: 3-5

**PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS IN TOTAL JOINT ARTHROPLASTY OF THE LOWER EXTREMITIES (PROSPECTIVE STUDY)**

**Rybnikov A.V., Byalik E.I., Reshetnyak T.M., Makarov S.A., Makarov M.A., Pavlov V.P., Khramov A.E.**

V.A.Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology (FSBSI "V.A.Nasonova SRI R"), Moscow, Russian Federation

*Introduction/objective.* In this study, we analyzed incidences of VTE in patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) after total large knee or hip arthroplasty, compared regimens of drug prevention of these complications and evaluated their efficiency.

*Materials and methods.* We studied 370 patients. Of these, 131 patients with RA (35.4%) and 239 patients with OA (64.6%). For a comparative analysis of the effectiveness of anticoagulant therapy, each patient group was divided into 4 subgroups by type of drug therapy (Subgroup 1 – nadroparin calcium, Subgroup 2 – dabigatran etexilate; Subgroup 3 – nadroparin calcium with transfer to dabigatran etexilate; Subgroup 4 – without medication).

*Results/discussion.* VTEs were reported in 16 (4.3%) patients, of these 2 (0.5%) with RA and 14

(3.8%) with OA. In both RA patients, distal deep vein thrombosis developed. The first patient with RA received dabigatran etexilate. DVT of the lower limbs developed on Day 15 after total hip joint endoprosthesis replacement. The second patient with RA from Subgroup 4 of DVT patients was diagnosed 3 months after surgery. Of 16 cases of VTE, 10 (62.5%) were asymptomatic and 6 (37.5%) with development of clinical and laboratory symptomatic pattern. Both cases of thrombosis in the group with RA were asymptomatic. No-one had lethal bleeding which confirmed AK effectiveness. Major bleeding was documented in 6 (1.6%) patients with OA and 2 (0.5%) patients with RA.

*Conclusions.* Incidence of VTE in patients with RA, despite the large number of risk factors, under the comparable conditions, is significantly lower as compared to those with OA. The number of asymptomatic deep vein thrombosis prevails over the development of clinical and laboratory complex of symptoms in both groups. In patients with RA and OA who received monotherapy with nadroparin calcium or dabigatran etexilate, cases of VTE were reported. Combined drug VTE prevention in patients with RA and OA was more effective and safe, no cases of VTE were registered.

**Keywords:** venous thromboembolic complications, rheumatoid arthritis, endoprosthesis replacement.

**ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ ГЕНА  $TNF\alpha$  У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

**<sup>1</sup>Н.В.Савина, <sup>1</sup>Н.В.Никитченко, <sup>2</sup>Т.А.Глушкова, <sup>2</sup>Е.В.Сечко, <sup>2</sup>А.М.Чичко, <sup>2</sup>А.В.Сукало, <sup>1</sup>Р.И.Гончарова**

<sup>1</sup> Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», г.Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> УО «Белорусский государственный медицинский университет», г.Минск, Республика Беларусь

*Частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов -308G>A и -238G>A гена  $TNF\alpha$  у белорусских детей близки распределению частот в европейских популяциях. Для группы детей, страдающих ювенильным идиопатическим артритом (80 пациентов), не показано ассоциаций между частотой встречаемости рискованных аллелей -308A и -238A и этим заболеванием.*

*Ключевые слова:* ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), ген фактора некроза опухолей  $TNF\alpha$ , полиморфный локус -238G>A, полиморфный локус -308G>A.