

Аваскулярный некроз при системной красной волчанке: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при мутации в гене V (*Leiden*) фактора свертывания крови (клиническое наблюдение)

Чельдиева Ф.А.^{1,2}, Кушнарева И.Г.¹, Бабак В.В.¹, Храмов А.Э.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В статье приводится описание пациентки с системной красной волчанкой, множественными аваскулярными некрозами костей (АВН), гомозиготной мутацией в гене V фактора свертывания крови, успешно перенесшей тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Обсуждается роль в развитии АВН высоких доз глюкокортикоидов и нарушений свертывания крови, в частности гомозиготной мутации *Leiden*.

Ключевые слова: системная красная волчанка; аваскулярный некроз костей; мутация *Leiden*; глюкокортикоиды.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Чельдиева ФА, Кушнарева ИГ, Бабак ВВ и др. Аваскулярный некроз при системной красной волчанке: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при мутации в гене V (*Leiden*) фактора свертывания крови (клиническое наблюдение). Современная ревматология. 2021;15(2):69–76. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-69-76

*Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: total hip replacement in a patient with mutation in clotting factor V (*Leiden*) gene, clinical observation*

Cheldieva F.A.^{1,2}, Kushnareva I.G.¹, Babak V.V.¹, Khramov A.E.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The article provides a description of the systemic lupus erythematosus patient with multiple avascular bone necrosis (ABN), homozygous mutation in clotting factor V (*Leiden*) gene, who successfully underwent the total hip replacement. The role of high doses of glucocorticoids and coagulation disorders, in particular the homozygous mutation in factor V (*Leiden*) gene, in the development of ABN is discussed.

Keywords: systemic lupus erythematosus; avascular bone necrosis; *Leiden* mutation; glucocorticoids.

Contact: Tatiana Magomedalievna Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For reference: Cheldieva FA, Kushnareva IG, Babak VV, et al. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: total hip replacement in a patient with mutation in clotting factor V (*Leiden*) gene, clinical observation. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):69–76. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-69-76

Аваскулярный некроз костей (АВН), или остеонекроз, — многофакторное дегенеративное заболевание костей, которое может привести к постепенному разрушению и коллапсу головки кости, вторичному артриту сустава [1, 2]. АВН — хорошо известное осложнение системной красной волчанки (СКВ). Клиническая картина АВН вариабельна: от бессимптомного течения до случаев с постепенно нарастающей болью и прогрессированием в коллапс костей, повреждением суставов, развитием ограничения объема движений и, как следствие, необходимостью тотального эндопротезирования [3]. По данным метаанализа, частота симптомати-

ческих АВН при СКВ составляла 9% (0,8–33%), а бессимптомных АВН — 29% [4]. Наиболее распространенной локализацией была головка бедренной кости (8,0%). Любое применение глюкокортикоидов (ГК), максимальная и кумулятивная доза, пульс-терапия и побочные эффекты (артериальная гипертензия, медикаментозный синдром Иценко–Кушинга) были связаны с развитием АВН. В то же время в этом метаанализе показано, что средняя суточная доза ГК и продолжительность их применения не влияли на возникновение АВН, как и активность СКВ и наличие таких проявлений, как кожный васкулит, язвы ротовой поло-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Таблица 1. Данные анамнеза пациентки К.
Table 1. Patient's K. medical history

Признак	2010	2011	2012	2013	2014	Год 2015	2016	2017	2018	2019	2020
Клинические критерии СКВ:											
артриты/артралгии				X	X			X	X	X	X
алопеция					X						
серозит					X	X			X		
кожная волчанка							X		X		
васкулит кожи									X		
нефрит				П/у	Л/у		Э/у, п/у	Л/у, п/у	Э/у, п/у	П/у	
лихорадка				X		X					
анемия, г/л						+	++				
лейкопения, 10 ⁹ /л	3,8										
Иммунологические критерии СКВ:											
АНФ (Нер2)					1/1280		1/1280	1/2560	1/2560	1/1280	1/640
антитела к dsДНК, МЕ/мл					15,1	37,4	245,5		83,4		6,5
антитела к Sm-антигену, Ед/мл					200		200		200	147,6	72,2
IgG/IgM-аКЛ (GPL)/(MPL)					Отр.						Отр.
IgG/IgM-анти-β ₂ -ГП, Ед/мл					Отр.						Отр.
ВА					Отр.						Отр.
C3/C4						↓/↓	↓/↓	↓/↓	↓/↓		
Тромботические осложнения:											
тромбозы	X					X			X		
асептический некроз (?)*								X	X	X	X
Гинекологический анамнез:											
беременность (исход)	Р		В			Р				М/а	
Другие иммунологические нарушения:											
РФ, МЕ/мл					154						10,1
RNP, Ед/мл											200
анти-Ro/SS-A, Ед/мл					143,9		101,6				3,9
мутация Leiden (+/+)					+						

Примечание. X — наличие признака; п/у — протеинурия; л/у — лейкоцитурия; э/у — эритроцитурия; Р — роды; В — выкидыш; м/а — медицинский аборт; dsДНК — двуспиральная ДНК; IgG/IgM-аКЛ — антитела к кардиолипину классов IgG и/или IgM; IgG/IgM-анти-β₂-ГП — антитела к β₂-гликопротеину классов IgG и/или IgM; ВА — волчаночный антикоагулянт; РФ — ревматоидный фактор; RNP — антитела к белковым компонентам малого ядерного нуклеотида — U-1-PHK.; анти-Ro/SS-A — антитела к SS-A (Ro), направленные на белки, связанные с РНК Y1-Y5 в составе сплайсосомы; * — в генезе формирования асептических некрозов наряду с влиянием высоких доз ГК не исключается тромботическое поражение.

сти и эритематозные высыпания, почечные и нервно-психические проявления, серозит, цитопения, синдром Шёгрена, феномен Рейно, артриты. Среди иммуносупрессивных препаратов только применение циклофосфида (ЦФ) было взаимосвязано с АВН, тогда как влияния азатиоприна, микофенолата мофетила (ММФ) или метотрексата (МТ) не отмечено. Противомаларийные препараты не оказывали протективного эффекта в отношении АВН. Аутоантитела и другие иммунологические маркеры не ассоциировались с АВН, за исключением антител IgM к кардиолипину (IgM-аКЛ), наличие которых удваивало риск его развития. Распространенность АВН была выше у афроамериканцев (отношение шансов, ОШ 1,8; $p=0,04$) [4].

Патогенетические механизмы АВН недостаточно изучены, но были высказаны предположения о повреждении сосудов, гиперкоагуляции, жировой эмболии и ингибировании ангиогенеза [5]. Лечение ГК считается основным независимым фактором риска АВН у пациентов с СКВ, однако имеются сообщения о том, что АВН может быть ранним проявлением СКВ даже в отсутствие терапии ГК [6]. Пациенты с СКВ относятся к группе высокого риска развития венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО), что не-

обходимо учитывать при хирургическом вмешательстве на крупных суставах, которое также является высоким фактором риска ВТЭО.

Приводим описание пациентки с СКВ и гомозиготной мутацией в гене V фактора свертывания крови, успешно перенесшей тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТБС). Получено информированное согласие пациентки на включение в исследования ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Пациентка К., 32 лет, наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой с весны 2014 г. Данные анамнеза представлены в табл. 1.

В 2011 г. (22 года), на 2-й день после самопроизвольных родов (16.04), развился острый тромбоз глубоких вен (ТГВ) правой нижней конечности. Получала фраксипарин с переходом на варфарин в течение 6 мес (дозы неизвестны), международное нормализованное отношение (МНО) не контролировала. В 2012 г. — вторая беременность, которая закончилась внутриутробной гибелью плода на 12-й неделе гестации. Лечение не проводилось, у врача не наблюдалась.

Летом 2013 г. (24 года) впервые отметила лихорадку до 38 °С, слабость, артриты/артралгии, нарушение ритма серд-

ца, одышку. По месту жительства были диагностированы острая ревматическая лихорадка, возвратный ревмокардит, полиартрит, хроническая сердечная недостаточность 2–3 функционального класса. Посттромбофлебитический синдром. После проведенного лечения (цефазолин 7 дней, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, — престариум, конкор) состояние, со слов пациентки, нормализовалось, к врачам не обращалась. С февраля 2014 г. — мигрирующие артриты проксимальных межфаланговых, лучезапястных суставов обеих кистей, артриты локтевых суставов с формированием сгибательных контрактур, отеки стоп, протеинурия. Была госпитализирована в ревматологическое отделение, где диагностированы СКВ (на основании артритов, анемии, лейкопении, алопеции) и антифосфолипидный синдром — АФС (на основании потери плода на ранних сроках гестации и тромбоза вен правой нижней конечности). Назначена терапия ГК — преднизолон 20 мг/сут, варфарин 2,5 мг/сут, гидроксихлорохин (ГКХ) 400 мг/сут. Однако рекомендованную терапию не принимала, получала только Тромбо АСС 100 мг/сут, состояние было удовлетворительным.

В апреле 2014 г. диагноз СКВ был подтвержден в НИИР им. В.А. Насоновой. При дополнительном обследовании выявлен синдром Шёгрена, проявлявшийся паренхиматозным паротитом выраженной стадии, позитивными анти-Ro/SS-A (143,9 ед/мл) и ревматоидным фактором (РФ, 154 МЕ/мл). По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов нижних конечностей был диагностирован ТГВ и тромбоз поверхностных вен правой голени в стадии неполной реканализации. Отрицательные показатели антифосфолипидных антител явились поводом для исключения АФС. Были выявлены гомозиготная мутация в гене фактора V (FV Leiden), полиморфизм в других генах свертывания крови: гетерозиготные мутации в генах γ -фибриногена, тромбоспондина 4, гликопротеина I, цитохрома P450 (CYP2C9*2 и CYP2C9*3), эпоксидредуктазы витамина K, ангиотензинпревращающего фермента. Терапия, которая проводилась в течение заболевания, представлена в табл. 2.

В феврале 2015 г. — третья беременность, наступившая на фоне приема варфарина 5 мг/сут (отменен с февраля 2015 г. на сроке 2–3 нед гестации, назначен низкомолекулярный гепарин — НМГ), активностью СКВ проявлялась только иммунологическими нарушениями. Принимала метипред (МП) 8 мг/сут и ГКХ 400 мг/сут. Ухудшение состояния отмечено с августа 2015 г., на 30–31-й неделе гестации: лихорадка 39–39,7 °С, боль в правой, затем в левой половине грудной клетки, одышка, кашель с мокротой желтого цвета. Заподозрена пневмония, от проведения рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) пациентка отказалась. Состояние прогрессивно ухудшалось, нарастали одышка и боль в грудной клетке, сохранялась лихорадка, появились отеки нижних конечностей до уровня коленных суставов. В связи с подозрением на обострение СКВ на 32-й неделе беременности 19.08.2015 г. была экстренно госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой.

При обследовании были выявлены лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение острофазовых показателей воспаления (СОЭ 58–45 мм/ч, СРБ 217–53,4 мг/л), прокальцитонинотест — 0,99. Высказано подозрение на пневмонию, от проведения рентгенографии ОГК пациентка вновь отказалась. В связи с появлением кровянистых выделений из половых путей 26.08.2015 г. бригадой скорой медицинской помощи была переведена в родильное отделение городской

клинической больницы (ГКБ), где было проведено экстренное родоразрешение путем кесарева сечения (лактация подавлена сразу, ребенок здоров). После родоразрешения выполнены рентгенография и мультиспиральная компьютерная томография ОГК: выявлены абсцесс верхней доли правого легкого, двусторонний гнойный плеврит, двусторонняя нижнедолевая пневмония. Проведено дренирование обеих плевральных полостей, назначена антибактериальная терапия. После консультации фтизиатра туберкулез исключен. Через 15 дней после родоразрешения переведена в хирургическое отделение ГКБ, была продолжена антибактериальная терапия (амикацин, рифампицин, сульфед), получала МП 16 мг/сут, НМГ заменены на ривароксабан 20 мг/сут, проведена санация плевральных полостей через дренажи. На фоне постоянного приема ривароксабана развился окклюзирующий тромбоз средней трети задней большеберцовой вены слева без признаков флотации. Терапия ривароксабаном 20 мг/сут не прерывалась. Выписана в удовлетворительном состоянии с улучшением. Продолжала медленное снижение дозы МП с 16 до 8 мг/сут к декабрю 2015 г., постоянно принимала ГКХ 400 мг/сут, ривароксабан 20 мг/сут и Тромбо АСС 100 мг/сут. На фоне такой терапии чувствовала себя удовлетворительно.

С февраля 2016 г. стала отмечать эритематозные высыпания розового цвета на скулах и подбородке, которые купировались увеличением дозы МП, но вновь рецидивировали при ее снижении. В апреле 2016 г. — стационарное лечение в НИИР им. В.А. Насоновой. По данным обследования сохранялся высокий уровень антител к дсДНК, анти-Ro/SS-A и антител к Sm-антигену, выявлялись положительная прямая проба Кумбса и антинуклеарный фактор (АНФ), гипоккомплементемия. В стационаре доза МП была увеличена до 12 мг/сут, в остальной терапии осталась без изменений. До сентября 2016 г. отмечалась мигрирующая эритематозная сыпь. В сентябре 2016 г. появились выраженные отеки нижних конечностей, протеинурия (7,32 г/л). В октябре вновь госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой, выявлен нефрит с нефротическим синдромом (суточная протеинурия 3 г, эритроцитурия), сохранялись иммунологические нарушения. Впервые инициирована терапия ЦФ (суммарно 6 г), доза МП увеличена с 12 до 24 мг/сут. На амбулаторном этапе самостоятельно снижала и повышала дозу ГК.

В феврале 2017 г. на фоне терапии ЦФ вновь появились отеки голеней, присоединились артриты коленных суставов. По данным рентгенографии коленных суставов признаков АВН не обнаружено, рентгенография костей таза не проводилась. К февралю 2017 г. пациентка самостоятельно снизила дозу МП с 24 до 8 мг/сут. В связи с сохранением протеинурии и иммунологических нарушений с мая 2017 г. начала принимать азиатиприн в дозе 100 мг/сут, с июня 2017 г. — в дозе 50 мг/сут. Тогда же отметила нарастание припухлости и интенсивности боли в коленных суставах. В июле 2017 г. возник абсцесс в области носогубной складки справа. Проведено его хирургическое вскрытие и удаление 2-го премоляра справа. В сентябре 2017 г. — выраженная боль в коленных суставах, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) правого коленного сустава впервые выявлены АВН латерального мыщелка правой бедренной кости, множественные инфаркты костного мозга. В апреле 2018 г., после сильного эмоционального стресса, появились стойкие ярко-красные пятна на лице, туловище, верхних конечностях, усиление отечности нижних конечностей, суставного синдрома. На фоне приема ривароксабана

Таблица 2. Лекарственная терапия, проводившаяся в течение всего периода наблюдения за пациенткой К.
Table 2. Drug therapy during the entire observation period of the patient K.

Терапия	2010	2011	2012	2013	2014	Год 2015	2016	2017	2018	2019	2020
Преднизолон, мг/сут					20–10	10–30–10– 40–20– 10–15	15–10– 30–12,5	10–7,25	7,5–10–20– 50–30	7,5	7,5–6,25
Метилпреднизолон (пульс-терапия), г							4	0,5	6,75		1
Дипроспан (в/м)									№2		
Дексаметазон (в/м), мг									4		
ГКХ, мг/сут					400	400	400	400–600	600–200	400–200	400
ЦФ, г							6		1,2		
Азатиоприн, мг/сут								100–50			
ММФ, г/сут									2–1 (до января 2019 г.)	1 (март – сентябрь, декабрь 2019 г.)	
МТ, мг/нед										10 (октябрь – ноябрь 2019 г.)	
Ритуксимаб, мг									1000	1000	500
Человеческий иммуноглобулин, г								30	25		10
Антибактериальная терапия				X		X			X	X	
НМГ 20 дней						X (до ноября 2015 г.)			X		X (с марта 2020 г.)
Варфарин, мг/сут					5						
Ривароксабан, мг/сут						20 (с ноября 2015 г.)	20	20	20 (до июля 2015 г.)		
Дабигатрана этексилат, мг/сут									300 (с авгу- ста 2015 г.)	300 (до марта 2019 г.)	
Апиксабан, мг/сут										10 (с марта 2019 г.)	10 (до марта 2020 г.)
Низкие дозы аспирина, мг/сут					100	100					
Примечание. X – наличие терапии.											



Рис. 1. МРТ ТБС перед операцией: а — режим подавления жира (STIR); б — T2-режим

Fig. 1. Hip MRI before the surgery: A — Fat suppression mode (STIR); B — T2-mode

20 мг/сут в июле 2018 г. развился рецидив ТГВ левой голени. На госпитальном этапе возникла пневмония, купированная антибактериальной терапией (левофлоксацин, цефтриаксон). В анализах отмечалась протеинурия до 4,9 г/сут. Введен человеческий иммуноглобулин (пентаглобин) 150 мл (№2) и 100 мл (№2), продолжена антикоагулянтная терапия НМГ. После выписки на амбулаторном этапе ривароксабан заменен на дабигатран этексилат 300 мг/сут.

В феврале 2019 г. в связи с сохранением нефрита, артритов коленных суставов доза МП увеличена до 40 мг/сут, иницирована терапия ритуксимабом 1000 мг внутривенно (в/в) капельно, введен ЦФ 1200 мг, начата терапия ММФ 2 г/сут. На фоне терапии купированы эритроцитурия и лейкоцитурия, а также артриты коленных суставов. После выписки на амбулаторном этапе в связи с частыми респираторными инфекциями и стоматитом ММФ был отменен, доза МП снижена до 6 мг/сут.

В мае 2019 г. из-за отеков нижних конечностей пациентка самостоятельно возобновила прием ММФ 1000 мг/сут. Позднее присоединились стойкие артриты обоих коленных суставов. С июня 2019 г. в связи с выраженной болью в ТБС (появилась хромота), ежедневно принимала НПВП, однако без особого эффекта. На фоне лечения ММФ развился мастит справа, назначена антибактериальная терапия (амоксиклав).



Рис. 2. Рентгенограмма таза в прямой проекции
Fig. 2. Pelvic X-ray, frontal view

В декабре 2019 г. ММФ был отменен. В марте 2020 г. была проведена повторная инфузия ритуксимаба 500 мг. При обследовании выявлен АВН обеих головок бедренных костей. При МРТ ТБС от 06.03.2020 г. (рис. 1, а, б) определялись нарушение конфигурации суставов за счет резкого сужения суставных щелей (до 1,9 мм) и выраженная деструкция бедренных головок (до 50% объема) с формированием их протрузий в вертлужные впадины. Зоны некроза были отграничены от окружающей костной ткани отчетливо видимыми демаркационными линиями, гиперинтенсивными в режиме T2-STIR. На краях суставных поверхностей бедренных головок определялись небольшие остеофиты, форма головок уплощена.

В связи с неэффективностью предшествующей антикоагулянтной терапии и некомплаентностью пациентки дабигатран этексилат был заменен на НМГ. В июне 2020 г. на сроке беременности 10 нед по желанию пациентки из-за выраженного токсикоза проведен медицинский аборт, после чего были назначены пульс-терапия метилпреднизолоном 250 мг (№3) и курс антибактериальной терапии.

Учитывая частые инфекционные осложнения, в июне 2020 г. пациентке был введен человеческий иммуноглобулин в дозе 0,5–1,0 г/кг массы тела. На рентгенограммах таза от 18.06.2020 г. (рис. 2) определялись признаки двустороннего некроза головок бедренных костей, кальцификация мягких тканей. При рентгенологическом исследовании выявлено прогрессирование асептического некроза (появление некроза медиального фрагмента ладьевидной кости левой кисти).

В октябре 2020 г. госпитализирована в травматолого-ортопедическое отделение НИИР им. В.А. Насоновой. На УЗДГ сосудов нижних конечностей справа визуализировался тромбоз поверхностной бедренной вены (ПБВ), глубокой бедренной вены (ГБВ), подколенной вены (ПКВ), задней большеберцовой вены (ЗББВ) и малоберцовой вены (МБВ) без признаков флотации с наличием реканализации, слева — тромбоз общей бедренной вены (ОБВ), ПБВ, ГБВ, ПКВ, ЗББВ и МБВ без признаков флотации, местами с окклюзией просвета и наличием реканализационных токов. Отрицательной динамики по сравнению с предыдущим исследованием не отмечалось. Пациентка постоянно использовала эластическую компрессию нижних конечностей.



Рис. 3. Макропрепарат головки бедренной кости
Fig. 3. Gross specimen of the femoral head

стей 2-го класса, получала антикоагулянтную терапию — фраксипарин 0,3 мл подкожно 2 раза в сутки. В предоперационном периоде был выполнен лабораторный контроль эффективности антикоагулянтной терапии, достигнута нормокоагуляция (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ — 26,2 с). Все показатели расширенного биохимического анализа крови и общего анализа мочи были в пределах нормальных значений. В клиническом анализе крови уровень Hb — 126 г/л.

Несмотря на повышенный риск тромбозмических осложнений (наличие гомозиготной мутации Leiden в сочетании с полиморфизмом в других генах свертывания и СКВ), было принято решение о проведении хирургического лечения.

Операция выполнена по стандартному протоколу, общее ее время — 1 ч 30 мин. Визуально отмечались выраженная деформация иссеченной головки бедренной кости, полнослойное отхождение хряща со всей поверхности (рис. 3).

Через 12 ч после операции было возобновлено введение фраксипарина 0,3 мл, со 2-х суток назначен фраксипарин по схеме: 0,3 мл утром, 0,6 мл вечером. Продолжена терапия антибиотиками: цефтриаксон 1 г дважды в сутки внутримышечно (в/м) и ципрофлоксацин 500 мг дважды в сутки перорально. Курс антибактериальной терапии был увеличен с 3 (согласно стандартным протоколам при ортопедических вмешательствах) до 6 сут.

В 1-е сутки после операции выполнено рентгенологическое исследование с целью послеоперационного контроля имплантации эндопротеза (рис. 4). На рентгенограмме положение проксимальной и дистальной частей эндопротеза было удовлетворительным, взаимоотношение компонентов правильное, признаков нестабильности не выявлено.

В 1-е сутки после хирургического вмешательства с учетом общей коморбидности полная активизация пациентки не проводилась, использовались лишь изотонические, статические упражнения для нижних конечностей. На 2-е сутки удален эпидуральный катетер и выполнено УЗИ вен нижних конечностей, подтвердившее отсутствие отрицательной динамики в отношении тромбозов. Больная была активизирована, при этом на протяжении всего дня она ходила на костылях. Также был проведен контроль антикоагулянтной терапии — достигнута необходимая гипокоагуляция (АЧТВ 34,2 с). На 3-и



Рис. 4. Послеоперационный рентгенологический контроль
Fig. 4. Post-surgery X-ray control

и 4-е сутки двигательный режим был расширен: добавлены динамические упражнения, увеличена дистанция ходьбы.

Перед выпиской выполнено контрольное УЗИ вен нижних конечностей. По результатам исследования новых тромбозов не обнаружено, состояние оставалось удовлетворительным, осложнений не наблюдалось.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки после операции с незначительным болевым синдромом в области послеоперационной раны, с состоятельными швами без признаков воспаления, с возможностью полностью себя обслуживать.

Обсуждение. СКВ — аутоиммунное заболевание, при котором развитие осложнений ассоциируется с длительностью и высокой активностью болезни, а также с лекарственной терапией. Предыдущие исследования показали, что АВН часто приводит к инвалидизации и значительно влияет на качество жизни больных СКВ [7, 8]. В индексе повреждения органов

SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index) наличие признака «аваскулярный некроз» оценивается максимально в 2 балла и отражает долгосрочное необратимое повреждение [9].

Патофизиология АВН до конца не изучена. Предполагается, что в основе его развития лежит синергичное действие генетических, метаболических и других факторов, влияющих на кровоснабжение кости [10, 11]. В конечном счете АВН приводит к гибели костей, которая может быть вызвана травматическими или атравматическими причинами, снижающими кровоснабжение или вызывающими остеотоксичность. Было предложено много теорий, объясняющих механизмы, участвующие в прерывании кровообращения, которые включают повышенное давление в костном мозге и внутрисосудистой окклюзии субхондральных сосудов путем коагуляции, жировых эмболов, тромбов или аномальных эритроцитов. Прямая остеотоксичность, вызванная злоупотреблением алкоголем и наркотиками, также может привести к гибели костных клеток [11–16]. Одними из важных звеньев патогенеза АВН являются факторы, вызывающие снижение кровотока и сосудистую недостаточность, и, как следствие, прекращение питания кости.

В последнее время основное внимание уделяется роли ГК в развитии АВН, а оценка нарушений в свертывающей системе крови уходит на второй план. Впервые о роли наследственных тромбофилий в развитии АВН сообщили С.Г. Gluck и соавт. [17], описав АВН головки бедренной кости у братьев-близнецов с гомозиготным полиморфизмом (4G/4G) в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). В дальнейшем эти авторы сравнили влияние наследственных тромбофилических состояний и гипофибринолиза при АВН и предположили, что полиморфизм в генах системы гемостаза приводит к увеличению межкостного давления, кото-

рое, в свою очередь, вызывает нарушение артериального кровообращения, завершающееся ишемией, а затем АВН. Они выявили ассоциацию между АВН и высоким уровнем фактора VIII, мутацией в гене фактора V свертывания крови (мутация *Leiden*) и резистентностью активированного протеина С [18, 19]. В дальнейшем в различных исследованиях была проанализирована роль нарушений в свертывающей системе крови при АВН и подтверждена связь между развитием АВН и полиморфизмом в генах системы гемостаза, особенно при идиопатических АВН. Также результаты этих работ показали, что самыми частыми наследственными тромбофилиями при АВН были мутация *Leiden*, дефицит протеина С и S, дефицит антитромбина III, мутация во II факторе свертывания крови (в гене протромбина), антифосфолипидные антитела, повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови, полиморфизм в гене PAI-1 [20, 21].

Особенностью, представленного клинического наблюдения является наличие гомозиготной мутации *Leiden*, которая ассоциируется с ВТЭО, наблюдавшимися как в дебюте заболевания (венозный тромбоз на 2-й день после самопроизвольных родов), так и в дальнейшем, в том числе дважды на фоне терапии ривароксабаном 20 мг/сут. Внутриутробная гибель плода при очередной беременности, как и развитие множественных АВН, может быть связана с наличием генетической тромбофилии. Выбор апиксабана для профилактики ВТЭО после эндопротезирования сустава обусловлен наличием полиморфизма в гене цитохрома *P450 (CYP2C9*2 и CYP2C9*3)*, который ассоциируется с высокой чувствительностью к варфарину и необходимостью частого контроля МНО.

Второй особенностью является поздняя диагностика СКВ, практически через 2 года после начала клинических проявлений. С некомплаентностью пациентки (самостоятельное повышение и снижение дозы ГК) связана резистентность к проводимой терапии. Развитие волчаночного нефрита потребовало применения высоких доз ГК, цитостатических препаратов (ММФ, ЦФ, азатиоприна), а затем из-за отсутствия их эффекта — ритуксимаба. Суммарная доза МП составила 16,825 г (в/в — 12,25 г, перорально — 4,575 г), кроме того, применялись другие ГК (дипроспан и дексаметазон). Этот факт несомненно имел значение для развития АВН. В работе D.D. Gladman и соавт. [6] из 1729 пациентов с СКВ у 234 (13,5%) развился симптоматический остеонекроз в 581 локализации. Чаще всего поражались бедренные, большеберцовые и малоберцовые кости, в 47% случаев выявлялось несколько зон АВН. Более половины суставов, в которых исходно развился АВН, были прооперированы. С помощью однофакторного анализа были определены прогностические факторы развития АВН: негроидная раса, поражение органов по индексу повреждения, повышенный уровень холестерина и прием ГК, но, как показал многофакторный анализ, лишь ГК являлись основным предиктором развития АВН при СКВ. Авторы пришли к заключению, что, несмотря на успехи в лечении СКВ, симптоматический АВН остается значимой сопутствующей патологией и для его предот-

вращения необходима минимизация использования ГК.

Н.Н. Kwon и соавт. [10], обследовав 1219 больных СКВ, в 10,8% случаев выявили симптоматический АВН, который был наиболее распространенным типом поражения опорно-двигательного аппарата. Пациенты с СКВ и АВН имели более ранний возраст начала заболевания, частое сочетание АВН с некоторыми другими клиническими проявлениями, такими как почечные и нервно-психические расстройства, и получили значительно более высокую кумулятивную дозу ГК и иммуносупрессивных препаратов, чем пациенты без АВН. Однако в многофакторном анализе только две переменные — кумулятивная доза ГК >20 г (ОШ 3,62; $p=0,015$) и использование иммунодепрессантов, включая ЦФ или ММФ (ОШ 4,51; $p<0,001$), — оставались значимыми факторами риска развития АВН. У пациентов, получавших ГК в суммарной дозе >20 г и иммунодепрессанты, риск развития АВН был более чем 15 раз выше по сравнению с пациентами без этих факторов риска ($p<0,001$).

Третьей особенностью представленного клинического случая является развитие серьезных инфекций: пневмонии, мастита, абсцесса нижней челюсти. Риск инфицирования наряду с ВТЭО — одна из основных проблем пациентов с СКВ, подвергающихся эндопротезированию суставов. Перипротезная инфекция сустава — катастрофическое осложнение, которое может привести к сепсису, ревизии эндопротеза и его удалению с последующей значительной инвалидизацией пациентов и высокой смертностью. В зависимости от времени развития различают раннюю и позднюю перипротезную инфекцию. Инфекция, развившаяся в области эндопротеза в первые 3 мес после эндопротезирования, считается ранней, а после 3 мес — поздней. Данные о частоте осложнений эндопротезирования суставов при СКВ противоречивы. В нескольких исследованиях сообщалось о высокой частоте осложнений [22, 23], в других они отсутствовали [24, 25]. При оценке перипротезных инфекций, возникших после эндопротезирования ТБС у пациентов с СКВ и остеоартритом (ОА), не отмечено значимых ранних поверхностных раневых инфекций, а распространенность перипротезной инфекции в группах СКВ и ОА была сопоставима. Однако частота поздней поверхностной раневой инфекции при СКВ была выше, чем при ОА. Наблюдение за пациентами с СКВ, перенесшими эндопротезирование крупных суставов, показывает, что у них по-прежнему остается высокий риск развития поздней поверхностной раневой или перипротезной инфекции. В связи с этим у пациентов с СКВ необходим тщательный мониторинг состояния протезированного сустава для своевременного выявления перипротезной инфекции [26].

Благодарности

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику лаборатории системных ревматических заболеваний к.м.н. Т.А. Панафидиной за курирование больной на амбулаторном этапе и заведующему отделением лучевой диагностики Л.М. Бланку за предоставление данных визуализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Решетняк ТМ, Лисицына ТА, Насонов ЕЛ. Остеонекрозы при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Клиническая медицина. 2004;82(6):46-51.

[Reshetnyak TM, Lisitsyna TA, Nasonov EL. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;82(6):46-51. (In Russ.)].

2. Насонова ВА. Остеонекроз тазобедренного сустава. *Consilium medicum*. 2003;(2):90-5. [Nasonova VA. Osteonecrosis of the hip joint. *Consilium medicum*. 2003;(2):90-5. (In Russ.)].
3. Hussein S, Suitner M, Beland-Bonenfant S,

- et al. Monitoring of Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1462-76. doi: 10.3899/jrheum.170837. Epub 2018 Jul 1.
4. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2017;35(4):700-10. Epub 2017 Feb 24.
5. Gurion R, Tangpricha V, Yow E, et al. Avascular necrosis in pediatric systemic lupus erythematosus: a brief report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Apr 23;13:13. doi: 10.1186/s12969-015-0008-x.
6. Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus*. 2018 Jan;27(1):76-81. doi: 10.1177/0961203317711012. Epub 2017 May 22.
7. Prasad R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M. The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in systemic lupus erythematosus: a nested case-control study of inception patients. *Lupus*. 2007;16(3):157-62. doi: 10.1177/0961203306075771.
8. Gladman DD, Chaudhry-Ahluwalia V, Ibanez D, et al. Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001 Oct;28(10):2226-9.
9. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
10. Kwon HH, Bang SY, Won S, et al. Synergistic effect of cumulative corticosteroid dose and immunosuppressants on avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Sep;27(10):1644-51. doi: 10.1177/0961203318784648. Epub 2018 Jun 27.
11. Shah KN, Racine J, Jones LC, Aaron RK. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015 Sep;8(3):201-9. doi: 10.1007/s12178-015-9277-8.
12. Tsai SW, Wu PK. Etiologies and outcome of osteonecrosis of the femoral head: Etiology and outcome study in a Taiwan population. *J Chin Med Assoc*. 2016 Jan;79(1):39-45. doi: 10.1016/j.jcma.2015.07.010. Epub 2015 Sep 19.
13. Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Heritable thrombophilial hypo fibrinolysis and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 May;466(5):1034-40. doi: 10.1007/s11999-008-0148-0. Epub 2008 Mar 19.
14. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Oct;32(2):94-124.
15. Malizos KN, Karantanas AH, Varitimidis SE, et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol*. 2007 Jul;63(1):16-28. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.03.019. Epub 2007 Jun 6.
16. Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine*. 2006 Oct;73(5):500-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.01.025. Epub 2006 Aug 8.
17. Glueck CJ, Glueck HI, Mieczkowski L, et al. Familial high plasminogen activator inhibitor with hypofibrinolysis, a new pathophysiologic cause of osteonecrosis? *Thromb Haemostasis*. 1993 May 3;69(5):460-5.
18. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, et al. Thrombophilia and hypofibrinolysis: Pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Jan;(334):43-56.
19. Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, et al. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 May;(386):19-33. doi: 10.1097/00003086-200105000-00004.
20. Bjorkman A, Svensson PJ, Hillarp A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation: Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in adults. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Aug;(425):168-72.
21. Salvati EA, Della Valle AG, Westrich GH, et al. The John Charnley Award: Heritable thrombophilia and development of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Dec;441:40-55. doi: 10.1097/01.blo.0000192366.61616.81.
22. Merayo-Chalico J, Gonzalez-Contreras M, Ortiz-Hernandez R, et al. Total hip arthroplasty outcomes: an 18-year experience in a single center: is systemic lupus erythematosus a potential risk factor for adverse outcomes? *J Arthroplasty*. 2017 Nov;32(11):3462-67. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.021. Epub 2017 Jun 19.
23. Kasturi S, Goodman S. Current perspectives on arthroplasty in systemic lupus erythematosus: rates, outcomes, and adverse events. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Sep;18(9):59. doi: 10.1007/s11926-016-0608-6.
24. Schnaser EA, Browne JA, Padgett DE, et al. Perioperative complications in patients with inflammatory arthropathy undergoing Total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2286-90. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.023. Epub 2016 Mar 21.
25. Fein AW, Figgie CA, Dodds TR, et al. Systemic lupus erythematosus does not increase risk of adverse events in the first 6 months after Total knee arthroplasty. *J Clin Rheumatol*. 2016 Oct;22(7):355-9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000435.
26. Chen CH, Chen TH, Lin YS, et al. The impact of systemic lupus erythematosus on the risk of infection after total hip arthroplasty: a nationwide population-based matched cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2020 Sep 14;22(1):214. doi: 10.1186/s13075-020-02300-1.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.10.2020/21.12.2020/25.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Инновационные технологии мониторинга показателей свертывания крови при протезировании крупных суставов при ревматоидном артрите и системной красной волчанке» (2020-397-010).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № 2020-397-010 «Innovative technologies for coagulation monitoring in large joints replacement surgery in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>.

Кушнарева И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3470-9726>.

Бабак В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>.

Храмов А.Э. <https://orcid.org/0000-0002-2198-1229>.

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>.