

Факторы риска тромбозов при АНЦА-ассоциированных васкулитах

Харламова Е.Н.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Тарасова Г.М.¹

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

Представлен обзор современных данных о факторах риска артериовенозных тромбозов при ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулитах (ААВ). Тромботические осложнения относятся к числу самых частых прогностически неблагоприятных факторов при ААВ. В целом пациенты с ААВ подвергаются большему риску смертности от сердечно-сосудистых событий в сравнении с общей популяцией и с больными, имеющими другие формы системного васкулита. Понимание механизмов тромбообразования, а также патогенных факторов, вызывающих повышенный риск артериальных и венозных тромбозов при ААВ, может способствовать улучшению качества ведения этих пациентов. Поэтому вопрос о необходимости первичной и вторичной профилактики тромбозов при ААВ имеет большое практическое значение. Представленные в обзоре материалы указывают на необходимость оценки вероятности тромбоза у больных ААВ с учетом факторов риска, а также влияния самого заболевания и проводимой терапии. Оценка риска тромбозов (как венозных, так и артериальных) необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения тромботических осложнений при ААВ.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты; тромбоз; тромбоз глубоких вен; тромбоз легочной артерии; артериальный тромбоз.

Контакты: Евгения Николаевна Харламова; evgenya.harlamova@yandex.ru

Для ссылки: Харламова ЕН, Решетняк ТМ, Тарасова ГМ. Факторы риска тромбозов при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Современная ревматология. 2023;17(2):93–99. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-93-99

Thrombosis risk factors in ANCA-associated vasculitis *Kharlamova E.N.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Tarasova G.M.¹*

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

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

The article presents a review of current data on arteriovenous thrombosis risk factors in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV). Thrombotic complications are among the most frequent prognostically unfavorable factors in AAV. In general, patients with AAV are at greater risk of mortality from cardiovascular events compared with the general population and patients with other forms of systemic vasculitis. Understanding the mechanisms of thrombosis, as well as pathogenic factors that cause an increased risk of arterial and venous thrombosis in AAV, can improve the quality of management of these patients. Therefore, the question of the need for primary and secondary prevention of thrombosis in AAV is of great practical importance. The presented data show the need to estimate the probability of thrombosis in patients with AAV, taking into account risk factors, as well as the influence of the disease itself and ongoing therapy. Assessment of the risk of thrombosis (both venous and arterial) is necessary for the timely administration of adequate preventive treatment of thrombotic complications in AAV.

Keywords: ANCA-associated vasculitis; thrombosis; deep vein thrombosis; pulmonary embolism; arterial thrombosis.

Contact: Evgenia Nikolaevna Kharlamova; evgenya.harlamova@yandex.ru

For reference: Kharlamova EN, Reshetnyak TM, Tarasova GM. Thrombosis risk factors in ANCA-associated vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):93–99. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-93-99

В число ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) васкулитов (ААВ) входят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Это группа системных заболеваний, патогенетически связанных с некротизирующим васкулитом мелких сосудов, проявляющихся множеством клинических признаков поражения периферических нервов, легких, почек и других внутренних органов [1–3]. У пациентов с ГПА и ЭГПА определяются также гистологические признаки внесо-

судистого гранулематозного воспаления. До внедрения циклофосфана (ЦФ) в терапию ААВ (начало 70-х гг. XX в.) эти заболевания сопровождалась высокой летальностью (почти 90%) [4]. Проведение агрессивной терапии большими дозами глюкокортикоидов (ГК) в сочетании с ЦФ, а в последние годы внедрение инновационной стратегии лечения с применением анти-В-клеточных препаратов (ритуксимаб) значительно улучшили прогноз с долгосрочной выживаемостью почти до 90% случаев [5, 6]. В связи с увеличением выживаемости акцент в изучении васкулитов сместился со смертности

на сопутствующие заболевания и необратимое повреждение органов. Все большее внимание уделяется повышенному риску венозных и артериальных тромбозов при ААВ [7].

У больных ААВ тромботические осложнения относятся к числу самых частых прогностически неблагоприятных факторов. Пациенты с ААВ подвергаются большему риску смертности от сердечно-сосудистых событий в сравнении с общей популяцией и с больными, имеющими другие формы системного васкулита [8]. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) вызваны образованием тромбов в венозной системе, которое происходит в результате нарушения кровотока, повреждения эндотелия сосудов и гиперкоагуляции (триада Вирхова) [9]. У больных ААВ, как и в общей популяции, наиболее частой формой ВТЭО является тромбоз глубоких вен (ТГВ), за которым следует потенциально фатальная тромбоэмболия легочной артерии. Понимание механизмов тромбообразования, а также факторов риска артериальных и венозных тромбозов при ААВ может улучшить курацию пациентов. Кроме того, поражение сосудов может быть следствием как самого заболевания, так и коморбидной патологии и осложнений лечения. Поэтому вопрос о необходимости первичной и вторичной профилактики тромбозов при ААВ является не только научным, но и практическим.

В ноябре 2022 г. нами проведен поиск литературы в базах данных MEDLINE/PubMed и Scopus по ключевым словам: «тромбоз», «тромбоэмболия» и «АНЦА-васкулит» для выявления соответствующих оригинальных и обзорных статей, в которых обсуждаются эпидемиологические и патофизиологические аспекты тромбоза при ААВ. Поиск литературы осуществлялся без языковых ограничений. Анализировались систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), опубликованные в течение последних 5 лет (2017–2022 гг.), в которые были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с диагнозом ААВ. Публикации с размером выборки менее 15 были исключены.

Частота и факторы риска тромбозов при ААВ

Анализ данных литературы показал, что частота ВТЭО при ААВ варьируется от 6,9 до 15% (табл. 1) и значительно превышает общепопуляционную [10–15]. Риск развития артериальных тромбозов (АТ), ведущих к сердечно-сосудистым заболеваниям, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), у пациентов с ААВ также повышен, что предполагает высокую вероятность возникновения таких серьезных осложнений, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт [15, 16]. А. Berti и соавт. [17] продемонстрировали, что ААВ были связаны как минимум с 3-кратным увеличением риска ВТЭО и 8-кратным повышением риска нарушений мозгового кровообращения. Аналогичные результаты получены и в другом исследовании [18]. В общей популяции расчетный среднегодовой уровень заболеваемости ВТЭО у лиц европейского происхождения колеблется от 0,104 до 0,183 на 100 человеко-лет [19], что в 3–4 раза ниже по сравнению с частотой ВТЭО, наблюдаемой у больных ААВ [6].

Р. Hansrivijit и соавт. [10] включили в метаанализ 21 исследование, посвященное ААВ, опубликованное в 2006–2019 гг. (n=4422). При использовании модели случайных эффектов объединенная оценочная частота ВТЭО у пациентов с ААВ составила 12,4% (95% доверительный интервал, ДИ 8,8–17,2%), или 2,38 события на 100 человеко-лет (95% ДИ

1,69–3,31) при среднем периоде наблюдения 5,2 года. По данным 10 исследований (278 случаев ВТЭО), объединенная оценочная частота ТГВ у пациентов с ААВ достигала 63,4% от общего числа случаев ВТЭО (95% ДИ 57,3–69,1%). Рецидивы тромбозов были отмечены в 11 работах и наблюдались в 336 случаях, объединенная оценочная распространенность рецидива ВТЭО у пациентов с ААВ равнялась 10,0% от общего числа случаев ВТЭО (95% ДИ 5,2–18,6%). Высокая исходная активность заболевания по бирмингемскому индексу активности васкулита BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) и поражение почек ассоциировались с повышенным риском ВТЭО.

Интересно, что с повышением риска ВТЭО было связано наличие антител к миелопероксидазе (МПО) – аМПО – и к протеиназе 3 (ПР3) – аПР3, – а не клинический подтип ААВ (МПА, ГПА или ЭГПА). Авторы не выявили связи между ВТЭО и продолжительностью наблюдения больных ААВ. Отсутствие зависимости частоты ВТЭО от подтипа ААВ отметили также S. Moiseev и соавт. [12]. В этой работе частота ВТЭО при ГПА, МПА и ЭГПА составляла соответственно 9,8; 9,6 и 9,8%. Эти данные подтверждают современное понимание того, что ААВ следует классифицировать по серологическим данным, а не по проявлениям заболевания. Другие авторы отметили влияние на развитие ВТЭО типов АНЦА (табл. 2) [10, 11, 13, 14]. В одних работах позитивность по аМПО была связана с высоким риском ВТЭО [10, 11], а в других – наличие аПР3 хорошо коррелировало с частотой ВТЭО [13, 14]. Эти разногласия были отражены в работе J.J. Yang и соавт. [20], в которой показано, что ключевую роль могут играть разные механизмы индукции воспаления, связанные с аПР3 и аМПО. ПР3 – фермент, содержащийся в гранулах нейтрофилов, усиливающий их антимикробное действие и индуцирующий апоптоз эндотелиальных клеток. МПО – фермент лизосом нейтрофилов, относится к гем-содержащим белкам, образует гипохлориданион, который, являясь сильным окислителем, оказывает бактерицидное действие и стимулирует продукцию внутриклеточных оксидантов. Одна из гипотез состоит в том, что апоптоз эндотелиальных клеток является локальным и в основном происходит в мелких сосудах, в то время как внутриклеточные оксиданты высвобождаются в кровоток и действуют более системно [21]. Увеличение образования активных форм кислорода в просвете сосудов усиливает локальные протромботические эффекты, включая активацию системы свертывания крови, агрегацию тромбоцитов, дегрануляцию тучных клеток и продукцию тканевого фактора в стенке сосуда [21]. Более того, было высказано предположение, что активация комплемента, обусловленная аПР3 и аМПО, может различаться, что приводит к их разной патогенности [22]. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие АНЦА, вероятно, патогенетически связано с развитием тромбоза у больных с ААВ. Вопрос о связи АНЦА и тромбозов остается открытым, и результаты более ранних работ позволяют сомневаться в ее наличии, поскольку в них не обнаружено статистически значимой разницы между АНЦА-позитивными и АНЦА-негативными пациентами по частоте ВТЭО [23].

Активность ААВ связана с повреждением эндотелия сосудов и протромботическим фенотипом [25, 26]. У больных ААВ с высокими значениями BVAS тромбоэмболические осложнения развивались чаще [10, 11, 24]. Воспаление и свертывание крови связаны между собой филогенетически. Снижение воспалительной активности при лечении ААВ

Таблица 1. Частота ВТЭО при ААВ, по данным литературы
Table 1. The frequency of venous thromboembolic complications in AAV, according to the literature data

Источник	Тип исследования	Размер выборки, n	Продолжительность исследования, годы	Средний возраст, годы	Мужской пол, %	Средняя суточная протенинурия, г/л	ААВ, %	АНЦА (+), %	BVAS	Вовлечение почек, %	ВТЭО, %	Летальность, %
R. Hansriviit и соавт., 2021, США [10]	МА	4422	5,2±2,8	54	52		44 – ГПА, 20 – МПА, 22 – ЭГПА	42 – аПР3 (+), 53 – аМРО (+), 0 – АНЦА (-)	19,2±2,2	71	12	Нд
M. Liari и соавт., 2021, Швеция [11]	РСИ	325	5,80 [2,07; 10,27]	68 (с ВТЭО), 65 (без ВТЭО)	54 (в общей группе), 58 (с ВТЭО)		52 – ГПА, 41 – МПА, 7 – ЭГПА	52 – аПР3 (+), 45 – аМРО (+), 3 – АНЦА (-)	15 (в общей группе), 17 (с ВТЭО)	Нд	15	Нд
S. Moiseev и соавт., 2021, Россия [12]	РСИ	2869	5	64	49,2		46 – ГПА, 41 – МПА, 13 – ЭГПА	41 – аПР3 (+), 36 – аМРО (+), 14 – АНЦА (-)		69	10	10
V. Isaacs и соавт., 2020, США [13]	РСИ	162	4,7–6,0	54	40	2,95 (с ВТЭО), 3,69 (без ВТЭО)	65 – ГПА, 35 – МПА, 0 – ЭГПА	53 – аПР3 (+), 44 – аМРО (+), 3 – АНЦА (-)	19	Нд	14	Нд
A. Kronbichler и соавт., 2019, Австрия [14]	РСИ	197			50		75 – ГПА, 24 – МПА, 0 – ЭГПА	Нд		Нд	8	Нд
Kang A и соавт., 2019, Великобритания [15]	РСИ	204	5,8	55	46		54 – ГПА, 19 – МПА, 7 – ЭГПА	Нд	Нд	71	7	Нд

Примечание. МА – метаанализ; РСИ – ретроспективное исследование; (+) – позитивность; (-) – негативность; Нд – нет данных.

предотвращает тромботические осложнения. С наличием высокой активности ААВ соотносится преобладание тромбозов в первые годы заболевания. Результаты большинства исследований показали, что в ранние сроки заболевания у пациентов с ААВ регистрировалась высокая частота тромбозов, преимущественно в течение первого года и особенно в течение первых 3 мес после установления диагноза, т. е. на фоне высокой активности заболевания [11, 12, 14, 15]. P. Novikov и соавт. [27] на основании результатов обследования 357 пациентов с ААВ установили, что в большинстве случаев ВТЭО развивалась в течение первого года после диагностики заболевания.

Оценка риска тромбозов у терапевтических больных обычно проводится по шкале Padua [28]. В ретроспективном исследовании было показано, что пациенты с ААВ и высоким результатом оценки по шкале Padua чаще имели тромбоэмболические осложнения [24]. Это позволяет говорить о необходимости динамического контроля риска тромбозов по шкале Padua у пациентов с ААВ и проведении профилактических мероприятий у лиц с высоким риском.

Еще одним значимым стандартным фактором риска артериовенозных тромботических осложнений является возраст [11]. Влияние преклонного возраста на развитие тромбоза как в общей популяции, так и при ААВ было доказано и ранее [23].

Тромботические эпизоды являются либо причиной нефропатии, либо осложнением заболевания почек. Венозные и артериальные тромбозы часто бывают осложнением нефротического синдрома (НС) [29]. В большинстве случаев при НС наблюдается бессимптомное течение тромбозов, и зачастую они становятся случайной находкой, однако в последние годы более широкое использование визуализирующих методов исследования и совершенствование технологий позволили улучшить диагностику тромбозов. Это имеет большое клиническое значение, поскольку рецидивирующие тромбоэмболические осложнения при НС, главным образом ТЭЛА, могут стать непосредственной причиной смерти больных, частота которой через 30 дней после эпизода ВТЭО достигает 12% [30].

К наиболее прогностически значимым клиническим проявлениям ААВ

Таблица 2. Значимые клинические и лабораторные факторы риска тромбоза у больных ААВ
Table 2. Significant clinical and laboratory thrombosis risk factors in AAV patients

Источник	Возраст	Активность заболевания	Патология почек	Гипоальбуминемия	Поражение легких	Поражение кожи	Кардиальная патология	Высокий уровень С3	Ожирение	аМПО (+)	аПР3 (+)
P. Hansrivijit и соавт., 2021 [10]	-	+	+	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	+	-
M. Liapi и соавт., 2021 [11]	+	+	-	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	+	-
A. Kronbichler и соавт., 2019 [14]	-	-	-	-	+	-	+	Нд	-	-	+
B. Isaacs и соавт., 2020 [13]	-	-	-	+	-	Нд	Нд	Нд	+	-	+
S. Moiseev и соавт., 2021 [12]	-	-	+	Нд	+	+	Нд	Нд	Нд	-	-
Z. Zhang и соавт., 2022 [24]	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-

Примечание. (+) — связь статистически значима ($p < 0,05$), (-) — связь статистически не значима ($p > 0,05$); Нд — нет данных..

относится поражение почек — АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН). По данным разных авторов, его частота при различных формах ААВ варьируется от 20 до 90% [31–35], причем частым вариантом АНЦА-ГН является быстропрогрессирующий гломерулонефрит. При этом терминальная почечная недостаточность развивается у каждого 5-го пациента [33, 36]. В некоторых исследованиях сообщалось о большем риске тромботических событий у больных ААВ с поражением почек [10, 12]. Этот риск может быть частично обусловлен потерей антитромботических факторов с мочой у пациентов с поражением почек, хотя это чаще встречается при НС, чем при гломерулонефрите, обычно выявляемом при ААВ [37]. Хорошо известно, что протеинурия высокой степени может способствовать гиперкоагуляции из-за потери циркулирующих низкомолекулярных антикоагулянтов (например, антитромбина III, протеина С, протеина S) [38]. В ретроспективном исследовании когорты пациентов с НС риск ВТЭО был самым высоким у пациентов с болезнью минимальных изменений, за которой следовала мембранозная нефропатия [39]. Эти результаты согласуются с данными предыдущих исследований [40, 41]. Наличие такой зависимости стало основанием для разработки калькулятора риска тромбоза, позволяющего принимать решение о назначении профилактической антикоагулянтной терапии пациентам с мембранозной нефропатией. Он был предложен Нефрологическим центром Университета Северной Каролины (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes, KDIGO — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек). Калькулятор включает отношение протеинурии к сывороточному альбумину, расчетную скорость клубочковой фильтрации и другие классические факторы риска АТ. Недавний систематический обзор [42], в который вошло 28 исследований ($n=2381$), показал, что профилактическую антикоагулянтную терапию у пациентов с НС следует рассматривать при всех видах поражения почек, а не только при мембранозной нефропатии. Ассоциация поражения почек с ВТЭО, по-видимому, может отражать относительную гиперкоагуляцию.

Альбумин оказывает антитромботическое действие, и снижение его концентрации способствует увеличению риска

ВТЭО [13, 40, 43]. Гипоальбуминемия была связана с 4-кратным повышением риска ВТЭО [44]. Кроме того, на фоне гипоальбуминемии в качестве компенсаторного механизма наблюдается повышенная продукция печенью факторов свертывания крови V, VIII и фибриногена [45].

Диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) служит проявлением активного ААВ, и больные ААВ с ДАК склонны к ВТЭО, вероятно, на фоне активности заболевания [14].

Среди факторов тромбоза особое внимание привлекают терапевтические процедуры. Применение плазмафереза в лечении ДАК может повышать риск тромбоза [46, 47]. Кроме того, длительная иммобилизация, использование венозного катетера для проведения плазмафереза тоже увеличивают риск тромбоза у больных с ААВ и сопутствующим ДАК. Сложной задачей является ведение пациентов, имеющих как тромботические, так и геморрагические осложнения. Тромботические состояния требуют антикоагулянтной терапии, которая теоретически может увеличить риск кровотечения и тем самым усилить ДАК. Поэтому при назначении такого лечения следует учитывать потенциальный риск геморрагических осложнений. Вопрос о сроках начала профилактической антикоагулянтной терапии у больных ААВ с ДАК остается открытым.

Поражение кожи часто встречается при ААВ. В когорте EUVAS (European Vasculitis Society — Европейское общество изучения васкулитов) [48] оно также было связано с более высоким риском ВТЭО, что согласуется и с данными S. Moiseev и соавт. [12]. Можно предположить, что кожные изменения способны провоцировать локальные нарушения, приводящие к гиперкоагуляции.

Ожирение — еще один фактор риска ВТЭО [13]. Высокий индекс массы тела (ИМТ) связан с развитием метаболического синдрома и при ААВ вызывает провоспаление с формированием прокоагулянтного состояния, повышающего вероятность ВТЭО [49]. Назначение ГК и некоторых других препаратов, а также гормональные нарушения, обусловленные возрастом, сами по себе являются факторами риска тромбоза и повышения ИМТ.

Активация комплемента и свертывание крови связаны между собой филогенетически. С3 является основным компонентом системы комплемента и активируется классическим и альтернативным путями. В настоящее время имеется значительное количество доказательств того, что С3 тесно взаимодействует с системой свертывания крови [50, 51]. Такое взаимодействие способствует коагуляции и снижению фибринолиза и может в конечном счете привести к предтромботическому состоянию [52]. Высокий уровень С3-компонента комплемента, высокие значения BVAS и Padua — независимые факторы риска тромбоза у пациентов с ААВ [26].

При ААВ не исключается и ятрогенный механизм тромбозов, в первую очередь тромbogenный эффект ГК у пациентов с ААВ. ГК вызывают повышение синтеза/секреции ингибитора активатора плазминогена 1, уровня комплекса тромбин-анти-тромбин, плазменных факторов VII, VIII и фибриногена [53], значимо увеличивают риск ВТЭО [54]. В то же время ГК подавляют воспалительный процесс и, напротив, препятствуют развитию ВТЭО. В популяционном исследовании случай-контроль с использованием общенациональных баз данных S.A. Johannesdottir и соавт. [55] обнаружили 2–3-кратное увеличение риска ВТЭО независимо от длительности приема ГК. Авторы выделили группы больных с продолжительностью гормональной терапии не более 90 дней, 91–365 дней и более 365 дней. Системная терапия ГК повышала риск ВТЭО во всех трех группах. В голландском исследовании случай-контроль риск ТЭЛА был самым высоким в первые 30 дней применения ГК и постепенно снижался с увеличением продолжительности лечения [56]. 10-кратное увеличение риска тромбоза наблюдалось при назначении самой высокой дозы ГК (30 мг). В международном РКИ PEXIVAS, в котором оценивались плазмаферез и дозирование ГК при лечении тяжелого ААВ, режим сниженных доз ГК и стандартный режим давали сопоставимые результаты в отношении смертности или наступления терминальной стадии почечной недостаточности у 704 пациентов с ААВ при сроке наблюдения до 7 лет [57]. По-видимому, снижение дозы ГК может привести к уменьшению частоты ВТЭО у пациентов с ААВ. В качестве альтернативы высоким дозам ГК и в рамках стероидсберегающей стратегии в октябре 2021 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрен пероральный низкомолекулярный се-

лективный ингибитор рецептора С5а-компонента комплемента авакопан для лечения ААВ [58, 59]. Нейтрофилы, активированные АНЦА после праймирования С5а или фактором некроза опухоли α , экспрессируют тканевой фактор микро-частицами нейтрофилов и внеклеточными нейтрофильными ловушками, что увеличивает выработку тромбина и ведет к тромбозу [60]. Соответственно, ингибирование рецептора С5а не только способствует снижению воспалительной активности заболевания, но и уменьшает тромbogenный потенциал.

Исследований, посвященных частоте АТ у больных ААВ, существенно меньше, чем публикаций, касающихся ВТЭО [15, 61, 62]. Частота АТ составила 11,8%, или 2,67 на 100 человеко-лет (1,56 для острых коронарных событий и 1,10 для ишемического инсульта) [15]. Предикторами АТ были перенесенная ИБС и возраст. Среди пациентов без предшествующей ИБС или инсульта частота АТ оставалась высокой — 2,32 на 100 человеко-лет (1,26 для коронарных событий и 1,06 для ишемического инсульта) [15]. Частота АТ, как и ВТЭО, была самой высокой в первый год после диагностики ААВ и оставалась выше популяционной в течение 10 лет наблюдения [15]. По сравнению с зарегистрированными показателями для населения Великобритании в целом (вероятность острых коронарных событий в 2010 г. составила 0,15 на 100 пациенто-лет для мужчин и 0,07 на 100 пациенто-лет для женщин [16], а частота инсульта в 2008 г. — 0,10 на 100 пациенто-лет [63]) частота коронарных событий у пациентов с ААВ была выше в 15 раз, а ишемического инсульта — в 11 раз [15]. Среди населения в целом частота острых коронарных событий была самой высокой у лиц с предшествующим инфарктом миокарда — 1,85 на 100 пациенто-лет [64]. Таким образом, частота коронарных событий при ААВ в этом исследовании была такой же, как у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда в общей популяции.

Заключение

Представленные результаты указывают на необходимость оценки вероятности тромбоза у больных ААВ с учетом факторов риска, а также влияния самого заболевания и проводимой терапии. Оценка риска тромбозов (как венозных, так и артериальных) необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения тромботических осложнений при ААВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715.
- Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Современные представления о классификации и лечении системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: итоги 2011 г. *Терапевтический архив.* 2012;84(5):68–74. [Beketova TV, Nasonov EL. Current trends in classification and treatment of systemic vasculitis associated with anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies: results of 2011. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;84(5):68–74. (In Russ.)].
- Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):124–37. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
- Wolff SM, Fauci AS, Horn RG, Dale DC. Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1974 Oct;81(4):513–25. doi: 10.7326/0003-4819-81-4-513.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1583–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133. Epub 2016 Jun 23.
- Misra DP, Naidu GSRSNK, Sharma A. Recent advances in the management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Indian J Rheumatol.* 2019;14:218–28. doi: 10.4103/injr.injr_141_19.
- Арсеньев ЕВ, Тополянская СВ. Тромботические и тромбоэмболические осложнения при системных васкулитах. *Клинический.* 2017;11(2):24–32. [Arsen'ev EV, Topolyanskaya SV. Thrombotic and thromboembolic complications in systemic vasculitis. *Klinitsist.* 2017;11(2):24–32. (In Russ.)].
- Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;

- 60(11):3493-500. doi: 10.1002/art.24957.
9. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care*. 2017 Dec; 23(20 Suppl):S376-S382.
10. Hansrivijit P, Trongtorsak A, Gadhiya KP, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis and metaregression. *Clin Rheumatol*. 2021 Jul;40(7):2843-53. doi: 10.1007/s10067-021-05589-8.
11. Liapi M, Jayne D, Merkel PA, et al. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2; 60(10):4616-23. doi: 10.1093/rheumatology/keab057.
12. Moiseev S, Kronbichler A, Makarov E, et al. Association of venous thromboembolic events with skin, pulmonary and kidney involvement in ANCA-associated vasculitis: a multinational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4654-61. doi: 10.1093/rheumatology/keab071.
13. Isaacs B, Gapud EJ, Antiochos B, et al. Venous Thrombotic Events in ANCA-Associated Vasculitis: Incidence and Risk Factors. *Kidney360*. 2020 Mar 3;1(4):258-62. doi: 10.34067/KID.0000572019.
14. Kronbichler A, Leierer J, Shin JJ, et al. Association of pulmonary hemorrhage, positive proteinase 3, and urinary red blood cell casts with venous thromboembolism in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1888-93. doi: 10.1002/art.41017.
15. Kang A, Antonelou M, Wong NL, et al. High incidence of arterial and venous thrombosis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol*. 2019 Mar; 46(3):285-93. doi: 10.3899/jrheum.170896. Epub 2018 Nov 1.
16. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Golder MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*. 2012 Jan 25;344:d8059. doi: 10.1136/bmj.d8059.
17. Berti A, Matteson EL, Crowson CS, et al. Risk of cardiovascular disease and venous thromboembolism among patients with incident ANCA-associated vasculitis: a 20-year population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2018 May;93(5):597-606. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.010.
18. Suppiah R, Judge A, Batra R, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):588-96. doi: 10.1002/acr.20433.
19. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.
20. Yang JJ, Preston GA, Pendergraft WF, et al. Internalization of proteinase 3 is concomitant with endothelial cell apoptosis and internalization of myeloperoxidase with generation of intracellular oxidants. *Am J Pathol*. 2001 Feb;158(2):581-92. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64000-X.
21. Gutmann C, Siow R, Gwozdz AM, et al. Reactive Oxygen Species in Venous Thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 11;21(6):1918. doi: 10.3390/ijms21061918.
22. Ketritz R. With complements from ANCA mice. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb; 25(2):207-9. doi: 10.1681/ASN.2013101043.
23. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):564-7. doi: 10.1136/ard.2008.099051.
24. Zhang Z, Huang W, Ren F, et al. Analysis of Risk Factors and the Establishment of a Predictive Model for Thrombosis in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Int J Gen Med*. 2022 Nov 7;15:8071-9. doi: 10.2147/IJGM.S384624.
25. Rao AN, Kazzaz NM, Knight JS. Do neutrophil extracellular traps contribute to the heightened risk of thrombosis in inflammatory diseases? *World J Cardiol*. 2015 Dec 26;7(12):829-42. doi: 10.4330/wjc.v7.i12.829.
26. Antovic A, Svensson E, Löfström B, et al. Venous thromboembolism in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: an underlying prothrombotic condition? *Rheumatol Adv Pract*. 2020 Oct 16;4(2):rkaa056. doi: 10.1093/rap/rkaa056.
27. Novikov P, Makarov E, Moiseev S, et al. Venous thromboembolic events in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):e27. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206849.
28. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010 Nov;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
29. Боброва ЛА, Козловская НЛ. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив*. 2020;92(6):105-16. [Bobrova LA, Kozlovskaya NL. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(6):105-16. (In Russ.)].
30. Козловская НЛ. Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога. *Клиническая нефрология*. 2011;1:15-22. [Kozlovskaya NL. Low molecular weight heparins in nephrologists practice. *Clinical Nephrology*. 2011;1:15-22 (In Russ.)].
31. Семенкова ЕН. Системные васкулиты. Москва: Медицина;1988. 238 с. [Semenkova EN. *Sistemnye vaskulity* [Systemic vasculitides]. Moscow: Meditsina; 1988. 238 p.].
32. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis*. 2003 Apr;41(4):776-84. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00025-8.
33. Sinico RA, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2013 Feb;12(4):477-82. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.006.
34. Berti A, Cornec-Le Gall E, Cornec D, et al. Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Sep 1;34(9):1508-17. doi: 10.1093/ndt/gfy250.
35. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, et al. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 1998 May; 9(5):842-52. doi: 10.1681/ASN.V95842.
36. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct 6;12(10):1680-91. doi: 10.2215/CJN.02500317.
37. Al-Azzawi HF, Obi OC, Safi J, Song M. Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016 Apr-Jun;6(2):85-8. doi: 10.4103/2229-5151.183019.
38. Rydzewski A, Myliwiec M, Soszka J. Concentration of three thrombin inhibitors in the nephrotic syndrome in adults. *Nephron*. 1986;42(3):200-3. doi: 10.1159/000183667.
39. Rankin AJ, McQuarrie EP, Fox JG, et al. Venous Thromboembolism in Primary Nephrotic Syndrome — Is the Risk High Enough to Justify Prophylactic Anticoagulation? *Nephron*. 2017;135(1):39-45. doi: 10.1159/000448628.
40. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012 Jan; 81(2):190-5. doi: 10.1038/ki.2011.312.
41. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3452-62. doi: 10.1002/art.34562.
42. Lin R, McDonald G, Jolly T, et al. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2019 Dec 12;5(4):435-47. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.001.
43. Jørgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res*. 1980 Jan 1-15;17(1-2):13-8. doi: 10.1016/0049-3848(80)90289-3. PMID: 6990546.
44. Mendoza CE, Brant EJ, McDermott ML, et al. Elevated Microparticle Tissue Factor Activity Differentiates Patients With Venous Thromboembolism in Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibody Vasculitis. *Kidney Int Rep*.

- 2019 Jul 13;4(11):1617-29. doi: 10.1016/j.ekir.2019.07.006.
45. Kanfer A. Coagulation factors in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1990;10 Suppl 1:63-8. doi: 10.1159/000168196.
46. Ovali E, Ratip S, Ozmenoglu M, et al. Large volume donor plasmapheresis in inherited thrombophilia implicated in arterial thrombosis. *Transfus Apher Sci.* 2003 Jun; 28(3):201-6. doi: 10.1016/S1473-0502(03)00054-5.
47. Jaldo Rodriguez MT, Borrego Utiel FJ, Borrego Hinojosa J, Perez Del Barrio MP. Development of deep vein thrombosis during treatment with plasmapheresis. *Nefrologia.* 2017 Mar-Apr;37(2):219-20. doi: 10.1016/j.nefro.2016.09.014.
48. Kronbichler A, Leierer J, Leierer G, et al. Clinical associations with venous thromboembolism in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *Rheumatology (Oxford).* 2017 May 1;56(5):704-8. doi: 10.1093/rheumatology/kew465.
49. Petermann Smits DR, Wilde B, Kianersi Adegani M, et al. Metabolic syndrome in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jan;52(1):197-203. doi: 10.1093/rheumatology/kes345.
50. Nørgaard I, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Complement C3 and High Risk of Venous Thromboembolism: 80517 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2016 Mar;62(3):525-34. doi: 10.1373/clinchem.2015.251314.
51. Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA, Lambris JD. Interactions between coagulation and complement – their role in inflammation. *Semin Immunopathol.* 2012 Jan;34(1):151-65. doi: 10.1007/s00281-011-0280-x.
52. Kambas K, Chrysanthopoulou A, Vassilopoulos D, et al. Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease. *Ann Rheum Dis.* 2014 Oct;73(10):1854-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203430.
53. Сатыбалдыев АМ. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога (обзор литературы). Современная ревматология. 2013;7(4):78-84. [Satybalдыеv AM. Cushing's glucocorticoid syndrome in the practice of a rheumatologist (A review of literature). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):78-84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2443.
54. Higgins PD, Skup M, Mulani PM, et al. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;13(2):316-21. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.017.
55. Johannesdottir SA, Horvath-Puhly E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013 May 13;173(9):743-52. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.122.
56. Stuijver DJF, Majoor CJ, van Zaane B, et al. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Chest.* 2013 May;143(5):1337-42. doi: 10.1378/chest.12-1446.
57. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):622-31. doi: 10.1056/NEJMoa1803537.
58. Бекетова ТВ. Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакпан, пероральный селективный ингибитор C5a рецептора. Клиническая фармакология и терапия. 2019; 28(1):75-9. [Beketova TV. New treatments for systemic vasculitis therapy: focus on avacopan, an oral selective 5a receptor inhibitor. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019;28(1):75-9. (In Russ.)].
59. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.
60. Huang YM, Wang H, Wang C, et al. Promotion of hypercoagulability in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis by C5a-induced tissue factor-expressing microparticles and neutrophil extracellular traps. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2780-90. doi: 10.1002/art.39239.
61. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov; 60(11):3493-500. doi: 10.1002/art.24957.
62. Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ, et al. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):1187-92. doi: 10.1002/art.24386.
63. Lee S, Shafe AC, Cowie MR. UK stroke incidence, mortality and cardiovascular risk management 1999-2008: time-trend analysis from the General Practice Research Database. *BMJ Open.* 2011 Jan 1;1(2):e000269. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000269.
64. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet.* 2012 Sep 1;380(9844):807-14. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60572-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.01.2023/27.02.2023/01.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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 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.

Харламова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>

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

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>