

Бессимптомный тромбоз глубоких вен у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами

Е.А. Макаров^{1,2}, С.В. Моисеев^{1,2}, П.И. Новиков¹, Н.М. Буланов¹,
А.Е. Шеримова^{1,2}, У.А. Колонина¹, Е.Г. Минакова¹

¹Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ²Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

Цель. Оценить распространенность бессимптомного тромбоза глубоких вен (ТГВ) с помощью ультразвукового метода у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами.

Материал и методы. У 99 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами определяли частоту бессимптомного ТГВ с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) вен нижних конечностей. Для оценки риска венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) использовали шкалу Padua Prediction Score. Контрольную группу составили 514 пациентов без клинических признаков ВТЭО, которым проводилась УЗДГ по аналогичной методике.

Результаты. Бессимптомный ТГВ был выявлен у 8 (8,1%) из 99 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и у 2 (0,4%) из 514 пациентов контрольной группы (отношение рисков, стандартизованное по полу и возрасту, 22,5 [95% доверительный интервал 4,7-107,7]). Увеличение частоты ТГВ по сравнению с контролем было сходным у пациентов с различными васкулитами и более значительным при наличии активности заболевания и в течение 6 месяцев после установления диагноза. Частота классических факторов риска ВТЭО (например, ожирения, пожилого возраста, сахарного диабета, ВТЭО в анамнезе) достоверно не отличалась у пациентов с бессимптомным ТГВ и без него. Все 8 пациентов с ТГВ имели низкий риск ВТЭО по шкале Padua Prediction Score.

Заключение. Высокая частота бессимптомного ТГВ обосновывает применение УЗДГ вен нижних конечностей в качестве скринингового метода в течение 6 месяцев после установления диагноза АНЦА-ассоциированного васкулита, хотя клиническое значение изолированного дистального ТГВ, особенно бессимптомного, окончательно не установлено.

Ключевые слова. АНЦА-ассоциированный васкулит, тромбоз глубоких вен, скрининг.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 47-51.

ВТЭО остаются одной из важных причин смертности, особенно пациентов, госпитализированных в связи с острыми заболеваниями. Тем не менее, профилактика тромбозов не является общепринятой у таких больных, так как соотношение пользы и риска ее

изучены недостаточно. Целесообразность профилактики ВТЭО у пациентов, не требующих госпитализации, определена еще хуже. В современных клинических рекомендациях к показаниям для тромбопрофилактики отнесены крайне тяжелое состояние, длительная иммобилизация, острое нарушение мозгового кровообращения, злокачественные опухоли, тромбофилии [1]. Однако можно выделить и другие группы пациентов, например, с аутоиммунными воспалительными заболеваниями, у которых имеется по крайней мере средний риск ВТЭО и, возможно, обоснована их профилактика.

На связь между воспалением и тромбообразованием указывал еще более 100 лет назад французский патолог Cruveilhier [2]. В недавних мета-анализах было показано, что ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие воспалительные ревматические заболевания ассоциируются с увеличением риска ВТЭО по крайней мере в два раза по сравнению с таковым в общей популяции [3]. В отдельных исследованиях был отмечен повышенный риск развития клинически явных ВТЭО у пациентов с гигантоклеточным артериитом и АНЦА-ассоциированными васкулитами [4-9]. Частота развития ВТЭО выше в течение нескольких месяцев после начала заболевания или во время рецидивов [7-8]. Сходные данные были получены в нашем исследовании у 357 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами [10]. В британских клинических рекомендациях по АНЦА-ассоциированным васкулитам указано на необходимость оценки риска ВТЭО у таких больных и проведения адекватной профилактики в соответствии с национальными рекомендациями с учетом высокой частоты ВТЭО в течение 3-6 месяцев после установления диагноза (5-15%) [11]. Многие вопросы, касающиеся

профилактики ВТЭО у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, остаются неясными, например, показана ли тромбопрофилактика всем пациентам с признаками активности васкулита или только при наличии дополнительных факторов риска, как долго следует продолжать прием антикоагулянтов, если они были назначены, и т.д.

Во всех ранее опубликованных исследованиях у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами оценивали риск только клинически явных ВТЭО, хотя

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

частота бессимптомного ТГВ у таких больных может быть еще выше. Целью проспективного исследования было изучение частоты бессимптомного ТГВ у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами с помощью УЗДГ.

Материал и методы

С июня 2013 года по ноябрь 2015 года в исследование включали пациентов с гранулематозом с полиангиитом (ГПА), микроскопическим полиангиитом (МПА) и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА), у которых отсутствовали клинические признаки ВТЭО. У всех пациентов определяли АНЦА с помощью метода иммуноферментного анализа (верхняя граница нормы – 5 МЕ/мл). Диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита устанавливали в соответствии с международной номенклатурой [12,13]. Активность васкулита оценивали с помощью индекса BVAS. Для оценки риска ВТЭО использовали шкалу Padua Prediction Score, которая включает следующие факторы: активное онкологическое заболевание (3 балла), ВТЭО в анамнезе, за исключением тромбозов поверхностных вен (3), иммобилизация (3), тромбофилия (3), недавно (не более 1 месяца) перенесенные травма или хирургическое вмешательство (2), возраст 70 лет и старше (1), сердечная или дыхательная недостаточность (1), острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения (1), острое инфекционное и/или ревматическое заболевание (1), ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), сопутствующая гормональная терапия (1) [14]. При сумме баллов, равной 4 и более, риск ВТЭО считали высоким. Наличие сахарного диабета также считалось значимым фактором риска [15].

Всем пациентам была проведена УЗДГ вен нижних конечностей с использованием аппарата GE LOGIQ S8 с линейным датчиком 10-14 мГц по стандартному протоколу [16]. В контрольной группе, в которую включали пациентов без АНЦА-ассоциированных васкулитов и клинических признаков ВТЭО, исследование вен нижних конечностей было выполнено в аналогичных условиях.

Для статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp. Две группы сравнивали с помощью методов χ^2 Пирсона и критерия Манна-Уитни. Рассчитывали отношение рисков (ОР), стандартизованное по полу и возрасту, и 95% доверительный интервал (ДИ). Критерием статистической значимости было $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов. УЗДГ вен нижних конечностей была проведена у 99 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и 514 пациентов контрольной группы. Две группы были сопоставимы по среднему возрасту (54,0 [16-80] и 54,7 [17-89] лет), полу (32,3% и 34,1% мужчин) и расе (все пациенты относились к европеоидной расе). Ни у одного пациента не было клинических признаков ВТЭО. У большинства пациентов основной группы был диагностирован ГПА (табл. 1). 9 (9,1%) больным УЗДГ была выполнена в течение 6 месяцев после установления диагноза во время индукционной иммуносупрессивной терапии. Признаки активности АНЦА-васкулита (BVAS ≥ 1) отмечались в 64 (64,6%) случаев. У большинства пациентов риск развития ВТЭО по шкале Padua Prediction Score (<4) был

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов

Показатели	Значение
Средний возраст, годы	54,0 (16-80)
Мужской пол, n	32
Диагноз, n	
ГПА	72
МПА	13
ЭГПА	14
Висцеральные проявления, n	
Легкие	68
Почки	55
АНЦА-позитивность, n	75
Морфологическое подтверждение, n	48
Время от установления диагноза, n	
≤ 6 месяцев	9
> 6 месяцев	90
BVAS ≥ 1 , n	64
Лечение, n	
Глюкокортикостероиды	99
Циклофосфамид	76
Ритуксимаб	18
Padua Prediction Score, n	
1-3	91
≥ 4	8

низким. Только у 8 (8,1%) больных основной группы его расценили как высокий (ТГВ в анамнезе у 8, ожирение у 2, возраст старше 70 лет у 1). В основной группе не было пациентов с сердечной и легочной недостаточностью.

Частота бессимптомного ТГВ. Бессимптомный дистальный ТГВ диагностировали у 8/99 пациентов (8,1%) с АНЦА-ассоциированными васкулитами, в том числе у 3/76 (4,1%) с ГПА, 3/13 (23,1%) с МПА и 2/14 (14,3%) с ЭГПА. Частота бессимптомного ТГВ была выше у пациентов с признаками активности васкулита – 12,5% (8/64). Увеличение частоты ТГВ при наличии активности васкулита было сходным у пациентов с ГПА (3/45, 6,7%), МПА (3/9 33,3%) и ЭГПА (2/10, 20,0%). У 6 из 8 пациентов ТГВ был выявлен в течение 6 месяцев после установления диагноза васкулита, а у 2 – через 14 и 92 месяцев после начала болезни, однако в период активности васкулита. У всех пациентов с ТГВ риск развития ВТЭО по шкале Padua Prediction Score был низким (1-2 балла).

В контрольной группе наблюдали 2 (0,4%) случая бессимптомного дистального ТГВ у 514 пациентов (ОР, стандартизованное по полу и возрасту, – 22,5; 95% ДИ 4,7-107,7). Количество пациентов с МПА и ЭГПА было небольшим, поэтому доверительные интервалы ОР были широкими. Тем не менее, увеличение частоты ТГВ по сравнению с контролем было статистически значимым у больных со всеми АНЦА-ассоциированными васкулитами (рис. 1).

Сравнение пациентов с ТГВ и без ТГВ. Группы пациентов с ТГВ (n=8) и без ТГВ (n=91) были сопоставимы по среднему возрасту и ИМТ. Доля мужчин была выше среди пациентов с ТГВ, однако разница не достигла статистической значимости. Срок от момента установления диагноза до УЗДГ был достоверно меньше у пациентов с ТГВ (17,9 против 87,2 месяцев, $p < 0,001$). В этой группе была достоверно ниже кумулятивная доза

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

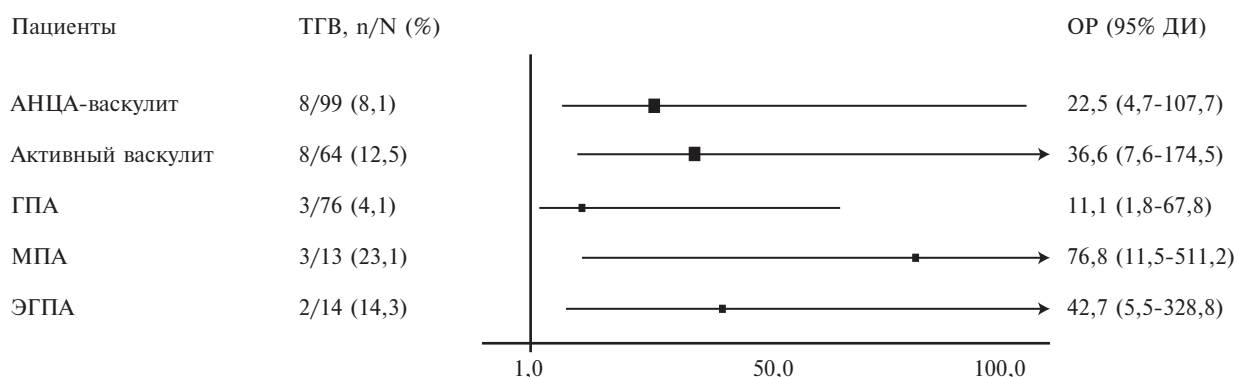


Рис. 1. Отношение рисков бессимптомного ТГВ у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами

циклофосамида. Активность васкулита статистически значимо чаще отмечалась в группе пациентов с ТГВ (100% против 61,%, $p=0,029$), в то время как частота традиционных факторов риска (например, ожирения, пожилого возраста, сахарного диабета, ТГВ в анамнезе) не отличалась между группами. Следует отметить, что ВТЭО в анамнезе отсутствовали у всех пациентов с бессимптомным ТГВ и имелись у 8,8% больных без ТГВ. Средний уровень АНЦА у пациентов с бессимптомным ТГВ был достоверно выше, чем у пациентов без ТГВ (48,8 и 6,4 МЕ/мл, соответственно).

Исходы. Всем 8 пациентам с ТГВ были назначены антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин/варфарин или ривароксабан). Два из 8 пациентов выбыли из под наблюдения. Длительность наблюдения остальных пациентов составила в среднем 12,2 (3-21) мес. За время наблюдения случаев тромбоэмболии легочной артерии не было. Один больной умер от острого инфаркта миокарда через 3 месяца после проведения УЗДГ, у 1 больного развился посттромбофлебитический синдром, в 1

случае отмечена полная регрессия тромба, в 3 – реканализация пораженной вены.

Обсуждение

В нашем исследовании выявлено более чем 20-кратное увеличение частоты бессимптомного ТГВ у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами по сравнению с таковой в контрольной группе пациентов без аутоиммунных заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту. Риск развития ВТЭО был повышен у пациентов со всеми тремя васкулитами, особенно при наличии активности заболевания и в первые несколько месяцев после установления диагноза. Полученные данные не могут быть объяснены наличием традиционных факторов риска ВТЭО, поскольку их частота была очень низкой в обеих группах. Практически у всех пациентов риск развития ВТЭО, который оценивали с помощью шкалы Padua Prediction Score, был низким. Данная шкала используется для выделения групп низкого и высокого риска ВТЭО среди госпитализированных

ТАБЛИЦА 2. Демографические, клинические характеристики и факторы риска у пациентов с ТГВ и без ТГВ

	Пациенты с ТГВ (n=8)	Пациенты без ТГВ (n=91)	n
Мужской пол, n (%)	4 (50,0)	28 (28,3)	0,265
Средний возраст	56,9 (48-72)	53,8 (16-80)	0,760
Средний ИМТ, кг/м ²	26,1	27,6	0,599
Активность васкулита, n (%)	8 (100,0)	56 (61,5)	0,029
Время от диагноза до УЗДГ			
Среднее, мес	17,9 (1-93)	87,2 (3-366)	<0,001
≤6 месяцев, n (%)	5 (62,5)	4 (4,4)	<0,001
АНЦА (+) на момент УЗДГ, n (%)	2 (25,0)	22 (24,2)	1,000
Средний титр АНЦА, МЕ/мл	48,6	6,4	0,089
Средний балл Padua Prediction Score	1,25 (1-2)	1,62 (1-5)	0,399
Факторы риска, n (%)*			
ИМТ>30 кг/м ²	2 (25,0)	23 (25,3)	0,986
Сахарный диабет	2 (25,0)	12 (13,2)	0,358
ТГВ в анамнезе	0 (0,0)	8 (8,8)	0,382
Возраст >70 лет	1 (12,5)	7 (8,1)	0,659
Кумулятивная доза ЦФА, г	12,6	51,8	0,062
Средняя доза кортикостероидов на момент УЗДГ, мг/сут	38,8	10,8	<0,001

Примечание: УЗДГ – ультразвуковая доплерография, ИМТ – индекс массы тела, ЦФА – циклофосфамид, ГКС – глюкокортикостероиды. *Другие факторы риска (острый инфаркт миокарда/ишемический инсульт, известное тромбофилическое состояние, сердечная/дыхательная недостаточность, злокачественная опухоль, длительная иммобилизация, травма/хирургическое вмешательство, заместительная гормональная терапия) выявлены не были.

пациентов и определения целесообразности тромбопрофилактики [14]. У пациентов с ТГВ средняя доза глюкокортикостероидов и уровень АНЦА были выше, чем у пациентов без ТГВ. Эти различия были ожидаемыми, так как у всех пациентов с ТГВ имелись признаки активности васкулита. Нельзя исключить, что лечение глюкокортикостероидами могло способствовать увеличению частоты ТГВ, учитывая их протромбогенную активность [17]. Частота бессимптомного ТГВ у пациентов контрольной группы оказалась низкой (0,4%) и сопоставимой с таковой (1,8%) в недавно опубликованном исследовании М. Zubrow и соавт. (2014), которые проводили УЗДГ вен нижних конечностей с целью скрининга ТГВ 1071 госпитализированному пациенту в течение 48 ч после поступления в стационар [18].

Каково клиническое значение полученных нами данных? Следует ли проводить УЗДГ нижних конечностей всем пациентам с признаками активности АНЦА-ассоциированного васкулита? Является ли бессимптомный ТГВ, выявленный при помощи УЗДГ, показанием к назначению антикоагулянтов, или таких пациентов необходимо наблюдать для оценки прогрессирования тромбоза?

Прогностическое значение бессимптомного ТГВ остается спорным [19]. К тому же в нашем исследовании у всех пациентов был диагностирован изолированный дистальный ТГВ, который приводит к развитию ТЭЛА значительно реже, чем проксимальный ТГВ [20]. Тем не менее, опубликованы исследования, демонстрирующие клиническое значение дистального ТГВ, который по крайней мере следует своевременно диагностировать [21]. В руководстве Американской коллегии торакальных врачей (АССР) указано, что применение дополнительных диагностических методов не рекомендуется только в тех случаях, когда вероятность наличия или прогрессирования дистального ТГВ у пациента низкая [22]. Соответственно, высокая частота дистального ТГВ в нашем исследовании может служить основанием для проведения УЗДГ всем пациентам с активным АНЦА-васкулитом или как минимум в первые несколько месяцев после установления диагноза.

Без лечения дистальный ТГВ в 15% случаев распространяются на проксимальные вены нижних конечностей [23] и даже при бессимптомном течении может привести к развитию посттромбофлебитического синдрома [24]. Факторами риска проксимального распространения тромбоза являются повышение уровня Д-димера, локализация тромбоза вблизи проксимальных вен, одновременное поражение нескольких вен, размер тромба >7 мм, отсутствие обратимого провоцирующего фактора ТГВ, активное онкологическое заболевание, ВТЭО в анамнезе [22]. Для АНЦА-ассоциированных васкулитов характерно персистирующее воспаление, которое хотя и не относится к указанным факторам риска, тем не менее может ухудшить течение дистального ТГВ, по крайней мере у части пациентов.

Выбор тактики ведения дистального ТГВ у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами сложен,

учитывая неопределенное клиническое значение ТГВ вен голени, особенно бессимптомного. При мета-анализе рандомизированных и когортных исследований R. De Martino и соавт. показали, что частота ТЭЛА (ОР 0,12, 95% ДИ 0,02-0,77, $p=0,03$) и распространения тромбоза (ОР 0,29, 95% ДИ 0,14-0,62, $p=0,04$) у пациентов с дистальным ТГВ значительно снижалась при лечении антикоагулянтами, однако методологическое качество проведенных исследований было низким [25].

В рекомендациях АССР выделены два возможных варианта ведения пациентов с дистальным ТГВ: (1) назначение антикоагулянтов только при наличии признаков распространения ТГВ при УЗДГ в динамике (например, через 1 и 2 недели) [22]. Следует отметить, что данные рекомендации касаются только ТГВ, сопровождающегося клиническими проявлениями. У пациентов с бессимптомным ТГВ эффективность антикоагулянтной терапии в рандомизированных клинических исследованиях не изучалась, а польза ее может быть меньшей [22]. Однако наличие персистирующего воспаления, которое увеличивает риск развития клинически явных ВТЭО, может служить основанием для назначения антикоагулянтов пациентам с АНЦА-ассоциированными васкулитами и бессимптомным ТГВ, особенно если риск геморрагических осложнений расценивается как низкий. Если антикоагулянты были назначены, то их прием следует продолжить в течение не менее 3 месяцев. В нашем исследовании полный регресс или реканализация ТГВ в результате применения антикоагулянтов были достигнуты у 4 из 6 пациентов, тогда как у 1 пациента развился умеренно выраженный посттромбофлебитический синдром, а 1 пациент умер от острого инфаркта миокарда.

Наше исследование имеет определенные ограничения. Мы не измеряли содержание Д-димера, так как оно может быть повышено при активном АНЦА-ассоциированном васкулите и при отсутствии ВТЭО [26]. Кроме того, мы не оценивали наличие мутаций в генах тромбофилии, поскольку клинические факторы риска являются более надежными предикторами рецидивирующих ВТЭО. Соответственно, именно они, а не генетические дефекты, определяют длительность антикоагулянтной терапии [27]. Кроме того, генетические тесты дорогостоящие и не могут быть использованы для широкого скрининга.

Полученные нами данные подтверждают увеличение риска развития ВТЭО у пациентов с активными АНЦА-ассоциированными васкулитами. Высокая частота бессимптомного ТГВ, выявленного с помощью УЗДГ вен нижних конечностей, обосновывает расширение показаний к проведению этого исследования в качестве скринингового в течение 6 месяцев после установления диагноза васкулита. Клиническое значение изолированного дистального ТГВ, особенно бессимптомного, окончательно не установлено, однако его ближайшие и отдаленные исходы могут оказаться неблагоприятными, а персистирующее воспаление и длительная терапия

глюкокортикостероидами могут способствовать распространению тромбоза и развитию тромбоэмболических осложнений. Следовательно, применение пероральных антикоагулянтов может быть оправданным у пациентов с активным АНЦА-ассоциированным васкулитом в случае выявления бессимптомных ТГВ при скрининговом УЗДГ.

- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
- Cruveilhier J. Inflammation of the pulmonary artery and lobular pneumonia followed by phlebitis. In: Long BR, editor. Selected Readings in Pathology. London: Baillière Tindal and Cox; 1929.
- Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2014;16(5):435.
- Aviña-Zubieta JA, Bhole VM, Amiri N, Sayre EC, Choi HK. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. Ann Rheum Dis 2016;75(1):148-54.
- Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. Ann Intern Med 2005;42:620-6.
- Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2006;55:146-9.
- Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis - incidence and risk factors. Rheumatology (Oxford) 2008;47:530-4.
- Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillevin L. French Vasculitis Study Group. 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;68(4):564-7.
- Faurouchou M, Obel N, Baslund B. High risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis but not of stroke in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(12):1910-4.
- Novikov P, Makarov E, Moiseev S, Meshkov A, Strizhakov L. Venous thromboembolic events in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2015;74(3):e27.
- Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2014;53(12):2306-9.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65(1):1-11.
- Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клин фармакол тер 2013;22(1):70-4.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, 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;8(11):2450-7.
- Blann AD, Lip GY. Venous thromboembolism. Br Med J 2006;332:215-9.
- Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e351S-418S.
- Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JO, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. JAMA Intern Med 2013;173:743-52.
- Zubrow MT, Urie J, Jurkovic J, Jiang X, Bowen JR, DiSabatino A, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis in patients undergoing screening duplex ultrasonography. J Hosp Med 2014;9(1):19-22.
- Bounameaux H, Agnelli G. Symptoms and clinical relevance: A dilemma for clinical trials on prevention of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2013;109:585-8.
- Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Kahn SR, Pernod G, Rolland C, et al; OPTIMEV-SFMV investigators. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. J Thromb Haemost 2014;12(4):436-43.
- Galanaud JP, Bosson JL, Quéré I. Risk factors and early outcomes of patients with symptomatic distal vs. proximal deep-vein thrombosis. Curr Opin Pulm Med 2011;17(5):387-91.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
- Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Geling O, He Q. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg 2012;55(2):550-61.
- Wille-Jørgensen P, Jørgensen LN, Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and metaanalysis. Thromb Haemost 2005;93(2):236-41.
- De Martino RR, Wallaert JB, Rossi AP, Zbehlik AJ, Suckow B, Walsh DB. A meta-analysis of anticoagulation for calf deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2012;56(1):228-37.
- Ma TT, Huang YM, Wang C, Zhao MH, Chen M. Coagulation and fibrinolysis index profile in patients with ANCA-associated vasculitis. PLoS One 2014;9(5):e97843.
- Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. Should adult patients be routinely tested for heritable thrombophilia after an episode of venous thromboembolism? Med J Aust 2011;195(3):139-42.

Asymptomatic deep vein thrombosis in patients with ANCA-associated vasculitis

E.A. Makarov, S.V. Moiseev, P.I. Novikov, N.M. Bulanov, A.E. Sherimova, U. Kolonina, E. Minakova

Aim. To evaluate the prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis (DVT) detected with duplex ultrasonography in the consecutive patients with ANCA-associated vasculitis.

Material and methods. Ninety nine consecutive patients with ANCA-associated vasculitides were screened for asymptomatic DVT by venous color duplex ultrasonography. For estimation of the risk of VTE we used the Padua Prediction Score. The control group was composed of 514 consecutive patients of comparable average age and gender and without signs and symptoms of VTE who were referred for venous duplex ultrasonography to the same laboratory.

Results. Asymptomatic distal DVT was found in 8 of 99 patients (8.1%) with ANCA-associated vasculitis and in 2 of 514 control patients (0.4%). The age- and gender-adjusted hazard ratio for DVT in patients with ANCA-associated vasculitis was 22.5 (95% confidence interval 4.7 to 107.7) as compared with the control group. This association was similar in patients with different vasculitides and even stronger in the presence of active inflammation and within the first 6 months after diagnosis. The prevalence of classic risk factors associated with VTE (e.g. obesity, elderly age, diabetes mellitus, a history of VTE) did not differ significantly between patients with and without asymptomatic DVT. All 8 patients with DVT were at a low risk of VTE according to the Padua Prediction Score.

Conclusion. A high prevalence of asymptomatic DVT detected by venous ultrasonography justifies a wider screening within the first 6 months after diagnosis of ANCA-associated vasculitis, though the clinical relevance of isolated distal DVT, especially asymptomatic, is not clearly established.

Keywords. ANCA associated vasculitis, deep vein thrombosis, risk factors, ultrasonography.

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 47-51.