

ной и потребовала назначения биологических генно-инженерных препаратов. Во второй группе у большего числа детей (53,3%) терапия метотрексатом не оказала эффекта, и была инициирована терапия биологическими генно-инженерными препаратами.

**Заключение.** Таким образом, принцип раннего назначения метотрексата у детей с ювенильным идиопатическим артритом не должен подвергаться сомнению. Чем раньше назначен этот препарат, тем быстрее наступает ремиссия и уменьшается вероятность расширения программы лечения за счет биологических генно-инженерных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лоуэлл, Д. Десятилетний опыт применения метотрексата. Прошедшее, настоящее, будущее / Д.Лоуэлл // Детская ревматология. – 1997. – №3. – С.32–36.
2. Factors associated with response to methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis / A.Ravelli [et al.] // Acta Paediatr. – 1994 Apr; 83(4),428–432.
3. Никишина И.П. Метотрексат в терапии ювенильного артрита / И.П.Никишина, С.Р.Родионовская / Пособие для врачей: Москва, 2008.– 60с.
4. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis / B.S.Gottlieb [et al.] // Pediatrics. – 1997. – 100(6). – P.994–997.

#### ADVANTAGES OF EARLY PRESCRIPTION OF METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

**Babikova I.V., Makarova V.I.**

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

The analysis of methotrexate effectiveness in the treatment of juvenile idiopathic arthritis depending on the length of prescription in two groups of patients is presented. Methotrexate was prescribed in the first 3 months of illness in one group, in another group 3 months after the onset of the disease. In early prescription of the drug, remission is faster and less likely to require activation of biological genetic engineering drugs.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, treatment.

## ВТОРИЧНЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ ПРИ АУТОИММУННОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

**Н.А.Башлакова**

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск, Республика Беларусь

*В работе изучены лабораторные маркеры вторичного антифосфолипидного синдрома у пациентов с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом. Установлена взаимосвязь повышенных уровней антифосфолипидных антител с ранним развитием атеросклероза при участии факторов, характеризующих течение аутоиммунного процесса.*

*Ключевые слова:* антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, ранний атеросклероз

**Введение.** В последние годы растет количество работ, изучающих значение аутоиммунного ответа в развитии раннего атеросклероза как у лиц с ревматической патологией, так и в общей популяции. В основе этого процесса предполагается взаимодействие хронического воспаления и гиперпродукции аутоантител [1].

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) представляют собой гетерогенную группу антител к

фосфолипидам и фосфолипидсвязанным сывороточным белкам, которые обнаруживают у лиц не только с аутоиммунной патологией, но и без нее. Наиболее изучены структура и функции антител к кардиолипину (аКЛ),  $\beta$ 2-гликопротеину-1 (а $\beta$ 2-ГП1), волчаночного антикоагулянта (ВА). Наличие этих типов аФЛ ассоциируется с повышенным риском венозных и артериальных тромбозов.

Развитие артериальных и/или венозных тромбозов при наличии в крови повышенных уровней аФЛ, выявляемых дважды с интервалом в 12 недель, относят к лабораторным диагностическим критериям антифосфолипидного синдрома (АФС) [2–6].

Предполагается участие аФЛ в развитии раннего атеросклероза у лиц с и без аутоиммунной патологии, однако данные литературы противоречивы. Было обнаружено, что уровни аФЛ коррелируют с наличием атеросклеротических бляшек и повышенным уровнем лейкоцитов у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), что может свидетельствовать о взаимосвязи аутоиммунного воспаления и развития атеросклероза [7, 8]. У пациентов с РА при наличии повышенного уровня аФЛ чаще выявляется ранний атеросклероз по сравнению с теми, у кого этих антител нет [9]. В работе O. Vaarala и соавт. [10] было показано, что у части пациентов, имевших повышенные уровни антител к кардиолипину (аКЛ), в последующем развился инфаркт миокарда (ИМ).

Несмотря на то, что описана взаимосвязь аФЛ с ускоренным развитием атеросклероза, точный механизм этого взаимодействия до конца не ясен.

Поскольку аФЛ чаще обнаруживаются у лиц с аутоиммунной патологией, имеющих длительно персистирующий воспалительный процесс, целью нашей работы было определение клинико-лабораторных взаимосвязей между аутоиммунными маркерами вторичного АФС при аутоиммунной ревматической патологии и ранним развитием атеросклероза.

**Материал и методы.** В исследование было включено 40 пациенток с достоверным диагнозом СКВ (АРА, 1997г.) и 37 пациенток с диагнозом РА (АРА, 1987г.). Средний возраст пациенток с СКВ на момент обследования – 34 (28,0; 42,5) года, средняя длительность заболевания – 8,0 (5,0; 14,5) лет. Средний возраст пациенток с РА – 45,0 (33,0; 51,0) лет, средняя длительность заболевания – 9,0 (3,0; 14,0) лет. Все пациентки получали терапию в соответствии с протоколами и стандартами лечения СКВ, РА, утвержденными МЗ РБ.

Активность СКВ оценивали по шкале SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [11]. Индекс SLEDAI-2K в группе наблюдения составлял 6,5 (4;10), что соответствовало умеренной степени активности заболевания. Активность РА по индексу DAS28 [12] составляла 5,37 (4,69; 5,86) баллов, что свидетельствовало о высокой степени активности заболевания.

Определение аКЛ, а $\beta$ 2-ГП1 классов IgG и IgM проводили при помощи твердофазного иммуноферментного метода (ELISA) с использованием

набора для количественного определения антител фирмы «Human», Германия, согласно инструкции производителя. Повышенному уровню соответствовали значения аКЛ класса IgG более 48Ед/мл, аКЛ класса IgM более 44Ед/мл, а $\beta$ 2-ГП1 классов IgG и IgM более 7Ед/мл.

Атеросклеротические изменения сосудистой стенки (в виде утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) и наличия атеросклеротических бляшек – АСБ) диагностировали с помощью ультразвукового исследования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (БЦА) по стандартному протоколу, который включал билатеральное измерение общей сонной артерии (ОСА) в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации [13, 14]. Нормальной толщиной КИМ считалась величина до 0,9мм, утолщением КИМ – более 0,9 и менее 1,5мм, признаком АСБ считали локальное утолщение КИМ 1,5мм и более [13].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ «Microsoft Excel», «Statistica 6.0». Проверка распределения на нормальность осуществлялась с помощью критерия Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. Для описания признаков указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me; 25-й и 75-й процентиль). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни (M-U). Сравнение качественных признаков проводили при помощи двухпольных таблиц по критерию  $\chi^2$ . Статистически значимыми различия считали при  $P < 0,05$  [15].

**Результаты и обсуждение.** Известно, что активация аутоиммунного воспаления сопровождается выработкой аутоантител. Несмотря на то, что наличие аФЛ описано в большей степени для пациенток с СКВ, они могут выявляться и у пациенток с РА. Данные о средних уровнях аФЛ в нашей группе обследованных представлено в табл.1.

Как видно из таблицы, средние уровни аФЛ у пациенток с СКВ и РА не превышали верхних границ нормы. Однако уровни IgG а $\beta$ 2-ГП1 были достоверно выше у пациенток с СКВ, чем с РА. В то же время уровни IgM аКЛ были достоверно выше у пациенток с РА.

Повышенные уровни IgG/IgM аКЛ были выявлены у 60,00% (24 чел.) пациенток с СКВ и 54,05% (20 чел.) пациенток с РА; повышенные уровни IgG/IgM а $\beta$ 2-ГП1 – у 57,50% (23 чел.) и 37,84% (14 чел.) пациенток с СКВ и РА соответственно, частота их достоверно не отличались между группами.

Анализ факторов, характеризующих течение СКВ и РА, представлен в табл.2.

Таблица 1

Средние уровни аФЛ у пациенток с СКВ, РА

Фактор риска	СКВ (n=40)		РА (n=37)		P*
	Ме	%	Ме	%	
аКЛ класса IgG, Ед/мл	44,82	21,25; 65,94	36,60	26,20; 49,75	0,343
аКЛ класса IgM, Ед/мл	14,74	12,29; 31,30	22,90	16,54; 50,74	0,027*
аβ2-ГП1 класса IgG, Ед/мл	7,08	12,29; 31,30	4,29	2,39; 9,40	0,010*
аβ2-ГП1 класса IgM, Ед/мл	3,90	2,19; 7,95	2,70	1,82; 4,43	0,124

\* – статистическая значимость различий по сравнению с группой пациенток с РА

Таблица 2

Факторы, обусловленные болезнью

Показатель	Пациентки с СКВ (n=40)	Пациентки с РА (n=37)	P
	Ме (25; 75%)	Ме (25; 75%)	
Возраст верификации заболевания, лет	28,0 (20,0; 38,0)	33,0 (23,0; 42,0)	0,137
Длительность заболевания, лет	8,0 (5,0; 14,5)	9,0 (3,0; 14,0)	0,426
Активность заболевания, баллы	SLEDAI-2K 7,0 (4,0; 11,5)	DAS28 5,37 (4,69; 5,86)	–
Доза глюкокортикоидов (в пересчете на преднизолон), мг	10,00 (5,63; 15,00)	10,00 (5,00; 10,00)	0,084
Длительность приема ГК, лет	6,5 (3,0; 10,0)	2,0 (1,5; 5,0)	0,0008*
Длительность приема иммуносупрессивной терапии, лет	4,0 (2,0; 8,0)	3,0 (2,0; 5,0)	0,277

\* – статистическая значимость различий по сравнению с группой пациенток с РА

Как видно из представленных данных, у пациенток с РА длительность приема ГК достоверно меньше, чем при СКВ, что можно объяснить назначением гормональной терапии только для подавления высокой активности заболевания до наступления эффекта базисных препаратов – в качестве bridge-терапии, в отличие от СКВ, при которой ГК входили в основную схему лечения пациентов.

Для оценки взаимосвязи атеросклеротических изменений сосудистой стенки с факторами, характеризующими течение болезни при повышении уровней аФЛ, каждая группа пациентов была разделена на 2 подгруппы: с повышенным уровнем IgG/IgM аКЛ (аКЛ+) и с нормальным уровнем IgG/IgM аКЛ (аКЛ-), с повышенным уровнем IgG/IgM аβ2-ГП1 (аβ2-ГП1+) и нормальным уровнем IgG/IgM аβ2-ГП1 (аβ2-ГП1-). Дальнейший анализ данных проводился с учетом выделения представленных подгрупп.

Атеросклеротические изменения сосудистой стенки в виде утолщения КИМ ОСА и наличия АСБ были обнаружены у 16 (66,67%) пациенток с СКВ/аКЛ+, у 8 (50,00%) СКВ/аКЛ-, у 10 (50,00%) пациенток РА/аКЛ+, у 8 (47,06%) РА/аКЛ-. При повышенном и при нормальном уровне IgG/IgM аβ2-ГП1 ультразвуковые признаки атеросклероза вы-

являлись у 15 (65,22%) и у 9 (52,94%) пациенток с СКВ, у 7 (50,00%) и 11 (47,83%) пациенток с РА, соответственно. Достоверных различий по толщине КИМ ОСА между подгруппами не было обнаружено.

Для оценки взаимосвязи атеросклеротических изменений сосудистой стенки с факторами, обусловленными болезнью, при наличии повышенного уровня аФЛ проведен множественный регрессионный анализ (данные представлены в табл.3 и 4).

В ходе анализа было установлено, что у пациенток с СКВ наличие повышенных уровней аКЛ способствует достоверному утолщению КИМ на фоне длительной гормональной терапии, а также при более старшем возрасте пациентов в момент верификации диагноза. При нормальном уровне аКЛ утолщение КИМ наблюдается при увеличении активности заболевания. Присутствие IgG/IgM аβ2-ГП1 способствует утолщению КИМ по мере увеличения возраста верификации диагноза, в то время как при нормальном уровне IgG/IgM аβ2-ГП1 взаимосвязи изменения сосудистой стенки с факторами болезни не прослеживается.

У пациенток с РА присутствие IgG/IgM аКЛ может способствовать утолщению КИМ ОСА при длительном течении заболевания, продолжительной терапии ГК и цитостатиками. В то же время

Таблица 3

Множественный регрессионный анализ факторов, влияющих на сосудистую стенку у пациенток с СКВ

Фактор	КИМ ОСА	СКВ/аКЛ+ (n=24)	СКВ/аКЛ- (n=16)	СКВ/аβ2-ГП1+ (n=23)	СКВ/аβ2-ГП1- (n=17)
Возраст на момент верификации диагноза, лет		β= 0,433; p=0,035	–	β= 0,456; p=0,029	–
Длительность заболевания, лет		–	–	–	–
Активность заболевания, баллы		–	β= 0,595; p=0,015	–	–
Доза глюкокортикоидов (в пересчете на преднизолон), мг		–	–	–	–
Длительность приема глюкокортикоидов, лет		β= 0,409; p=0,047	–	–	–
Длительность приема иммуносупрессивной терапии, лет		–	–	–	–

Таблица 4

Множественный регрессионный анализ факторов, влияющих на сосудистую стенку у пациенток с РА

Фактор	КИМ ОСА	РА/аКЛ+ (n=20)	РА/аКЛ- (n=17)	РА/аβ2-ГП1+ (n=14)	РА/аβ2-ГП1- (n=23)
Возраст на момент верификации диагноза, лет		–	–	β= 0,752; p=0,002	–
Длительность заболевания, лет		β= 0,448; p=0,048	–	–	β= 0,458; p=0,028
Активность заболевания, баллы		–	–	–	β= 0,444; p=0,034
Доза глюкокортикоидов (в пересчете на преднизолон), мг		–	–	–	–
Длительность приема ГК, лет		β= 0,542; p=0,025	–	–	β= 0,778; p=0,0004
Длительность приема иммуносупрессивной терапии, лет		β= 0,526; p=0,017	–	–	β= 0,559; p=0,006

наличие IgG/IgM аβ2-ГП1 способствует утолщению КИМ при увеличении возраста верификации диагноза. При нормальной концентрации IgG/IgM аβ2-ГП1 утолщение КИМ наблюдается при длительном течении заболевания, длительной терапии ГК, цитостатиками, при увеличении активности заболевания.

**Выводы:**

1. У пациенток с СКВ наличие повышенного уровня аФЛ может ускорять развитие атеросклеротических изменений сосудистой стенки на фоне длительной гормональной терапии, а также при увеличении возраста верификации заболевания.

2. У пациенток с РА повышение уровня аФЛ может обуславливать появление атеросклеротических изменений сосудистой стенки при увеличении возраста верификации диагноза.

3. Несмотря на единство аутоиммунной патологии, существуют различия, свидетельствующие

о различных патогенетических механизмах как развития самих заболеваний, так и раннего атеросклероза у пациенток с РА и СКВ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases / T.E.Toms, V.F.Panoulas, G.D.Kitas // The Open Cardiovascular Medicine Journal, 2011. – Vol.5. – P.64–75.
2. Антифосфолипидный синдром / Е.Л. Насонов. – М.: Литтерра, 2004. – 440с.
3. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis [et al.]// J Thromb Haemost, 2006. – Vol.4. – P.295-306.
4. Lupus and thrombosis / D.Erkan //J Rheumatol, 2006. – Vol.33. – P.1715-1717.
5. The Antiphospholipid Syndrome / J.S. Levine, D.W. Branch, J. Rauch // N Engl J Med, 2002. – Vol.346. – No.10. – P.752–763.
6. Primary antiphospholipid syndrome: a low-grade auto-inflammatory disease? / P.R.J.Ames [et al.] // J Rheumatology, 2008. – Vol.47. – P.1832–1837.

7. "Not only, but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus / I.N.Bruce // *Rheumatology*, 2005. – Vol.44. – P.1492–1502.
8. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices / M.Petri [et al.] // *Medicine*, 1992. – Vol.71. – P.291–302.
9. Is atherosclerosis an autoimmune disease? / E.Matsuura [et al.] // *BMC Medicine*, 2014. – Vol.12. – P.47–51.
10. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men / O.Vaarala [et al.] // *Circulation*, 1995. – Vol.91. – P.23–27.
11. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis E.M.Roumen-Klappe, M.Heijer, S.H.M. van Uum // *J Vasc Surg*, 2002. – Vol.35. – P.701–706.
12. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720с.
13. Кардиоваскулярная профилактика: Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011. – №10 (6) Приложение 2. – С.1–64.
14. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / под редакцией В.П.Куликова. – М.: ООО фирма «Стром», 2007. – 512с.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2002. – 312с.

## SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASE: CLINICAL AND LABORATORY RELATIONSHIPS

**Bashlakova N.A.**

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Laboratory markers of secondary antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis were investigated. The relationship between elevated levels of antiphospholipid antibodies and early progress of atherosclerosis by the presence of factors characterizing autoimmune process was revealed.

Keywords: antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, early atherosclerosis.

## ПАТОЛОГИЯ ПЕРИОДОНТА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Т.В.Бекетова, Е.И.Селифанова**

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

*Представлены свидетельства взаимосвязи патологии периодонта (ПП) и хронического аутоиммунного воспалительного ответа. ПП ассоциируется с системным воспалением и сосудистой патологией, что характеризуется эндотелиальной дисфункцией и существенным риском кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, аутоиммунных болезней, включая ревматоидный артрит. Обсуждается перспективность дальнейших междисциплинарных исследований биологических эффектов ПП при различных ревматических заболеваниях.*

*Ключевые слова: периодонт, ревматические заболевания, системные васкулиты, ревматоидный артрит*

В настоящее время получены свидетельства взаимосвязи патологии периодонта (ПП) и хронического аутоиммунного воспалительного ответа [1, 2]. Установлено, что ПП ассоциируется с системным воспалением и сосудистой патологией, что характеризуется эндотелиальной дисфункцией [3] и существенным риском кардиоваску-

лярных и цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета (СД), аутоиммунных болезней [4–6]. Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования отмечают повышение частоты ПП у больных с таким аутоиммунным заболеванием, как ревматоидный артрит (РА) [7]. Широко обсуждается концепция аутоиммунной