

© Л.П.Папаян, К.А.Папаян, 2016

УДК [616 – 005.6 – 06 : 616.13.14 – 005.6+618.3 /.5+616. 155.294] – 053.32

Л.П. Папаян¹, К.А. Папаян²

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ КАК ПРИОБРЕТЁННАЯ АУТОИММУННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Лаборатория свертывания крови Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург; ²кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

L.P. Papayan¹, K.A. Papayan²

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AS ACQUIRED AUTOIMMUNE THROMBOPHILIA IN PEDIATRIC NEPHROLOGY PRACTICE

¹The Blood Coagulation laboratory, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology Saint-Petersburg; ²The Department of faculty Pediatric of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В статье представлен обзор литературы по вопросам этиологии, патогенеза, клинических и лабораторных критериев различных вариантов антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, дети.

ABSTRACT

The article provides an overview of the literature on the etiology, pathogenesis, clinical and laboratory criteria, various options of antiphospholipid syndrome.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, children.

Актуальность проблемы антифосфолипидного синдрома (АФС) у взрослых и детей обусловлена особенностями его развития с повреждением в норме интактного и тромборезистентного сосудистого эндотелия вследствие образования антифосфолипидных антител с формированием тромбов, развитием тромботических осложнений.

Антифосфолипидный синдром характеризуется наличием антифосфолипидных антител, рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами различной локализации [1–6]. Антифосфолипидный синдром (АФС) в настоящее время рассматривают как приобретенную аутоиммунную тромбофилию, невоспалительное аутоиммунное заболевание. Синдром впервые описан в 1983 году G. Hughes [7]. Антифосфолипидный синдром характеризуется присутствием в крови больного антифосфолипидных антител (АФА) и разнообразными клиническими проявлениями, из которых чаще всего отмечают артериальные и венозные тромбозы, невынашивание беременности

(спонтанные аборт, выкидыши, внутриутробная гибель плода), тромбоцитопению, мраморную кожу и неврологические проявления [7–10].

Описаны и другие проявления АФС, такие как кардиомиопатия, гепатиты, гемолитическая анемия, геморрагии, острая надпочечниковая недостаточность, васкулиты [9,10]. N. Improda, M. Alessio, D. Capalbo et al. (2012) описали развитие острой надпочечниковой недостаточности в результате двустороннего кровоизлияния в надпочечники у мальчика 11 лет. Авторы указывают на необходимость исследования АФА у пациентов с надпочечниковой недостаточностью [10].

При АФС может возникнуть и тромбоз сосудов почек любой локализации: почечной артерии, мелких внутривисочечных артерий, гломерулярных капилляров и почечных вен. В случае развития артериального тромбоза без полной окклюзии а.renalіу формируется стойкая артериальная гипертензия. Длительная ишемия коркового слоя может привести к возникновению инфаркта почки. Нарушения функции клубочков, связанные с АФС, проявляются повышением креатинина и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), острым

Папаян Л.П. Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России». Тел.: (812) 717-35-82, E-mail: Papayan@mail.ru

повреждением почек (ОПП). В педиатрической практике АФА и ассоциированные с ними клинические проявления встречаются достаточно часто при различных аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях, что свидетельствует о необходимости проведения серьезного дифференциального диагноза АФС у детей с вышеперечисленными симптомами [11].

В настоящее время не вызывает сомнений, что основную роль в патогенезе АФС выполняют АФА, которые являются специфическими маркерами АФС и представлены гетерогенной группой антител, распознающих различные отрицательно заряженные анионные фосфолипиды, такие как кардиолипид, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидилинозитол, составляющие комплекс с рядом белков плазмы [1, 5, 8, 9].

Диагностика антифосфолипидного синдрома

Диагноз основывается на клинических проявлениях и лабораторных тестах. Общеприняты в практике клинические и лабораторные критерии для идентификации пациентов с АФС [1, 4–11]. В таблице представлены основные клинические и лабораторные критерии, необходимые для подтверждения диагноза АФС.

АФС связывают со следующими тремя классами АФА: волчаночноподобным антикоагулянтом (ВА), антикардиолипиновыми антителами (АКА) и антителами к β 2-гликопротеину 1 (анти- β 2-ГП 1) [1, 8, 12–15]. Антифосфолипидные антитела являются представителями антител Ig классов IgG, IgM, реже IgA.

При наличии тромбоза, венозного или артериального, коагуляционные исследования для выявления волчаночного антикоагулянта (ВА) следует проводить в комбинации с определением в сыворотке антикардиолипиновых антител (АКЛА) и анти- β 2-ГрI-антител. АФА должны быть в высоком титре и повторно диагностированы, по крайней мере, дважды с интервалом 12 недель, чтобы подтвердить диагноз АФС [5, 13–18]. АФС можно диагностировать только при наличии хотя бы одного клинического и лабораторного критерия [13–19].

Лабораторные критерии диагностики АФС [1, 4–11]

1. Положительная реакция на волчаночный антикоагулянт дважды или более с интервалом не менее 12 нед.

2. Положительные антикардиолипиновые IgG-и/или IgM-антитела (стандартным иммунным тестом) в умеренном или высоком титре при исследовании в интервале не менее 12 недель.

3. Положительная реакция на анти- β 2-гликопротеин 1 IgG и/или IgM антитела (стандартным иммунным тестом) в умеренном или высоком титре при исследовании в интервале не менее 12 нед.

Применяемые в настоящее время методы выявления АФА подразделяют на функциональные и иммунологические. Первые основаны на способности ВА ингибировать фосфолипидзависимые коагуляционные реакции в плазме. Вторые определяют антитела, реагирующие с β 2-гликопротеин 1 или протромбином в присутствии кардиолипина или фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола на плотном субстрате (АКЛА). Наибольшие сложности возникают при диагностике ВА. Это обусловлено как чрезвычайной гетерогенностью ВА, так и недоступностью специфических тестов для их определения. В настоящее время применяют следующие методики выявления волчаночного антикоагулянта.

Скрининговые коагуляционные тесты. Вследствие ингибиции волчаночными антителами реакций, зависящих от фосфолипидов, эти антитела могут замедлять протромбиновое, каолиновое и активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ). Причиной указанных изменений скрининговых тестов является способность ВА нарушать образование на фосфолипидной поверхности теназного комплекса, включающего факторы IXa, VIIIa, и протромбиназного комплекса (Xa, Va).

Коррекционный тест. При наличии ВА добавление небольшого количества плазмы здорового человека не корригирует выявленный в скрининговых тестах дефект в отличие от их нарушений при дефиците отдельных факторов системы свертыва-

Клинические критерии диагностики АФС

Ведущие симптомы	Клинические проявления
Сосудистый тромбоз	Один или более клинических эпизодов венозного или артериального тромбоза в любых тканях и органах
Осложнения беременности	Одна или более необъяснимых смертей морфологически нормального плода на 10-й неделе или в более поздние сроки беременности. Один или более эпизодов преждевременных родов на или до 34-й недели беременности в связи с тяжелой преэклампсией или тяжелой плацентарной недостаточностью. Три и более необъяснимых спонтанных абортов до 10 нед беременности (после исключения анатомической и хромосомной патологии)

ния крови. Поэтому при отсутствии коррекции выполняются методы для подтверждения наличия ВА.

Тесты для подтверждения наличия ВА. При предварительной инкубации исследуемой плазмы с достаточным количеством фосфолипидов волчаночные антитела способны связываться с последними, после чего их ингибиторное действие на реакции коагуляции ослабевает.

Как известно, ВА впервые выявлен в 50-х годах прошлого столетия у больных с системной красной волчанкой (СКВ). Но в дальнейшем оказалось, что ВА встречается и при других заболеваниях. Основной мишенью для ВА являются различные коагуляционные белки плазмы, связанные с отрицательно заряженными фосфолипидами мембран эндотелия, клеток крови и фосфолипидами микрочастиц плазмы. ВА оказывают ингибиторное действие на функциональную активность протромбина, факторов свертывания X, V и тромбоцитов, что проявляется удлинением реакций, зависящих от фосфолипидов, таких как АПТВ, каолиновое время, тест с разведенным ядом гадюки Рассел. В связи с этим данные тесты рекомендуются для выявления ВА.

Антикардиолипидные антитела, обнаруженные в 80-х годах прошлого столетия, реагируют с мембранными фосфолипидами, такими как кардиолипид и фосфатидилсерин, они определяются радиоиммунологическим методом. С тромбозами в основном ассоциируют IgG-изотип.

Для более детальной диагностики АФС используют количественное определение антител классов G и M, направленных против кардиолипина и β 2-гликопротеина I *хемилюминесцентным методом*.

Антитела к β 2Gp1, открытые в 1990 году, прямо направлены к известному как аполипопротеин H, естественной антикоагулянтной субстанции, способной к связыванию с отрицательно-заряженными фосфолипидами. Полагают, что именно антитела к β 2Gp1 являются основными эффекторами АФС.

Хотя развитие АФС связывают с АФА, не ясно, являются ли эти антитела триггерами данной патологии или сопутствующим признаком заболевания. Эта мысль возникла в связи с тем, что в среднем у 5% здоровых лиц, взрослых и детей выявляются АФА. Считают, что у здоровых детей частота встречаемости АФА выше (5–20%) по сравнению со здоровыми взрослыми (1–5%) [3]. Наличие АФА у очевидно здоровых людей без каких либо признаков или симптомов, свидетельствующих об АФС или другом системном аутоиммунном заболевании, позволяет высказать предположение, что антитела, присутствующие у здоровых лиц, отличаются по

своему патогенетическому потенциалу от АФА больных с очевидным АФС. Изучение специфичности антител к β 2Gp1 выявило интересные особенности [14]. Известно, что β 2Gp1 является одноцепочным белком, который состоит из 5 повторяющихся последовательностей (доменов). Из них домен 5 (D5) чрезвычайно важен для связи с анионными фосфолипидами мембран, в то время как домен 1 (D1) выступает во внеклеточное пространство и может взаимодействовать с другими белками/антителами. Полагают, что именно анти-D1-антитела связаны с тромботическими эпизодами и являются наиболее специфичными для АФС [15]. Антитела к доменам 4/5 преимущественно выявлялись при нетромботических состояниях, таких как атеросклероз, проказа и у детей с atopическим дерматитом. По данным L. Andreoli et al. (2011) [20], годовалые дети, родившиеся от матерей с системными аутоиммунными заболеваниями, имели антитела к β 2Gp1, которые преимущественно распознавали D4/5, что отличало их от пациентов с АФС, продуцирующих преимущественно анти-D1-антитела.

T. Avcin, N. Toplak (2007) установили, что синтез антифосфолипидных антител к β 2Gp1 – достаточно частое явление у здоровых детей, перенесших вирусные и бактериальные инфекции [21]. Возможность существования «непатогенного» профиля АФА доказана. Подтверждением существования «непатогенных» форм может служить также достаточно низкий риск возникновения тромботического эпизода в присутствии АФА всего лишь в 0,5–30% случаев [9].

Для объяснения связи АФА с развитием тромботических осложнений выдвигаются различные теории, которые, в конечном итоге, признают участие данных антител в изменении гомеостатической регуляции свертывания крови. Однако точный механизм развития тромбоза при АФС все еще не определен. Выдвигают несколько гипотез относительно патологической роли АФА в регуляции системы гемостаза. Полагают, что протромботический механизм действия АФА заключается, прежде всего, в нарушении эндогенных антикоагулянтных механизмов. В частности установлено, что мишенью АФА являются естественные антикоагулянты, такие как β 2Gp-1, естественный антикоагулянт сосудистого эндотелия, протеины C и S. Взаимодействие АФА с комплексами данных белков и фосфолипидами приводит к снижению антитромботического потенциала сосудистой стенки и активности естественных антикоагулянтов, провоцируя развитие гиперкоагуляции.

АФА связываются с плазменными белками (β 2-гликопротеином 1, протромбином, протеином С и S и/или аннексином V) на отрицательно заряженных фосфолипидах клеточных мембран, реализуясь в тромботические события.

Существует другой протромботический эффект АФА, который проявляется в их способности напрямую активировать эндотелиальные клетки, индуцируя экспрессию адгезивных молекул и тканевого фактора, вызывать активацию и агрегацию тромбоцитов, активировать систему комплемента. Тромбозы у лиц с АФА, как правило, развиваются при наличии провоцирующего фактора, в роли которого могут выступать травма, инфекция, иммобилизация, установка катетера и др. Отягощающим моментом в предрасположенности пациента с АФА к тромбозу следует считать наличие врожденной тромбофилии. Об этом свидетельствует, в частности, и наше клиническое наблюдение пациента с СКВ, у которого сочетание волчаночного антикоагулянта с мутацией G20210A в гене протромбина в гетерозиготном состоянии, а также гомозиготное носительство полиморфизма в гене тромбоцитарного рецептора НРА-1 A2/A2 и гетерозиготное в гене PAI-1 4G/5G и фибриногена 455 G/A, осложнилось развитием тромбоза кубитальной вены и тромботической ангиопатии [22].

Как известно, существуют первичный АФС и вторичный АФС.

Первичный АФС описан у людей без каких-либо предшествующих заболеваний, встречается у 6–7 человек из 10 пациентов с АФС. Вторичный АФС, как правило, ассоциирован с каким-либо заболеванием, но чаще всего с системной красной волчанкой с преобладанием антикардиолипидных антител и волчаночного антикоагулянта. По данным литературы, у пациентов с системной красной волчанкой часто диагностируют вторичный АФС.

АФС описан у лиц с различными аутоиммунными заболеваниями, вирусными и бактериальными инфекциями, злокачественными заболеваниями, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, пернициозной анемией, сахарным диабетом, воспалительными заболеваниями кишечника, на фоне приема некоторых лекарственных препаратов [9].

Важно помнить также о возможности существования «катастрофического» варианта АФС («syndrome Asherson's»), для которого характерно образование множественных микротромбов в различных сосудах, приводящее к быстрому возникновению мультиорганной недостаточности с массивным тромбоэмболизмом и инфарктами в ЦНС, почках, легких и печени. Среди факторов,

вызывающих катастрофический АФС, отмечают инфекции, хирургические вмешательства, резко прерванное лечение антикоагулянтами, прием оральных контрацептивов и неоплазму [23].

Более чем в половине случаев АФС сочетается с СКВ или другими аутоиммунными заболеваниями у детей и подростков.

Большинство публикаций свидетельствуют о развитии при СКВ тромботической микроангиопатии, связанной с АФС. Описаны случаи тромботической микроангиопатии, связанной с АФС у детей (мальчиков) с СКВ [2, 22, 24]. S. Noda, M. Ogura, A. Tsutsumi et al. (2012) [24] описали пациента с люпус-нефритом, протекающим с ОПП, осложненным тромботической микроангиопатией с АФС. Положительные АФ-антитела антикардиолипидные антитела анти-бета 2-гликопротеин I антителом, и волчаночного антикоагулянта, а также анти-фосфатидилсерин-протромбинового комплекса IgG-антитела. Применение плазмафереза, ЗПТ гемодиализом, внутривенных инфузий циклофосфамида привело к положительному результату. Исследование почечных биоптатов показало сосудистые тромбы, кортикальный некроз, совместимый с ТМА [24]. Козловская и соавт. (2007) [2], К.А. Папаян и соавт. (2012) [22] сообщили о случаях развития АФС и микроангиопатической нефропатии у подростков с волчаночным нефритом.

В периоде новорожденности возникновение АФС связывают с переносом АФА матери через плаценту [11, 25]. Однако подкласс АФА с высокой патогенностью характеризуется низкой трансплacentарной проходимостью. В целом общепринято, что тромбозы у новорожденных, имеющих только АФА, развиваются крайне редко [26]. Это связывают с особенностями состояния системы гемостаза у новорожденных детей, которые проявляются снижением генерации тромбина за счет более низкого, чем у взрослых, уровня факторов II, VII, IX, XI и XII при одновременном увеличении содержания ингибиторного белка α 2-макрोगлобулина. В небольшой степени этому способствует и относительно здоровый сосудистый эндотелий, который обеспечивает высокий антитромботический потенциал сосудистой стенке. Тромбозы у новорожденных с АФА, как правило, возникают при наличии других тромботических факторов риска. Существенными факторами риска в развитии тромботических осложнений, в том числе в периоде новорожденности, являются наследственные и приобретенные нарушения, такие как наследственные дефициты естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеина С и S), мутация фактор V Лейден и му-

тация 20210A в гене протромбина, полиморфизм гена метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР), гипергомоцистеинемия, повышенный уровень липопротеинов, преэклампсия у матери, травматичные роды, инфекции, дегидратация, сложные врожденные заболевания сердца, постановка катетера [11, 22]. При наличии всех прочих наследственных и приобретенных факторов риска повышению тромботического статуса новорожденных может способствовать характерный для данного возрастного периода низкий уровень естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеинов С и S), менее активный фибринолиз и повышенная активность факторов VIII и Виллебранда.

Проведенный М.С. Boffa, E. Lachassine (2007) анализ клинических и лабораторных признаков у 16 новорожденных с перинатальным тромбозом и положительными АФА выявил следующее [25]. У 80% детей имел место артериальный тромбоз, ишемический инсульт составлял половину всех случаев тромбоза. АФА определялись в сыворотке у 12 из 16 детей. Четверо других детей имели тромбоз, ассоциированный только с наличием АФА в сыворотке матери. 9 из 14 детей имели, по крайней мере, один дополнительный фактор риска тромбоза, а пятеро других – от двух до четырех протромботических факторов риска. Из них наиболее частыми были артериальные или венозные катетеры, сепсис, асфиксия и/или врожденная тромбофилия. В одном случае неонатальный АФС ассоциирован с двумя врожденными протромботическими факторами риска, включая полиморфизм МТГФР C677T и мутацию 20210A в гене протромбина.

Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о необходимости интерпретации АФА у детей. Например, если у ребенка имеются АФА и на их фоне развиваются тромботические проявления, то АФА, прежде всего, следует рассматривать как проявление аутоиммунного заболевания. В этих случаях для лучшей классификации и стратификации прогноза у больного рекомендуется определить ряд аутоантител, включая ВА, антикардиолипиновые антитела и антитела к $\beta 2Gp1a$. Исследование других антител (антинуклеарных, анти-ДНК и других) и специфических клинических проявлений позволит исключить диагноз СКВ. Другой проблемой является интерпретация АФА у очевидно здоровых детей без каких-либо клинических проявлений тромбоза, других типичных признаков для АФС и без предшествующего диагноза системного аутоиммунного заболевания. Имеются достаточно убедительные доказательства, что у здоровых детей АФА появляются после перенесенных

вирусных и бактериальных инфекций и обычно исчезают в течение 2–3 мес [21]. Эти антитела рассматривают как «непатогенные» и транзиторные. В противном случае антитела могут стать персистирующими истинно патогенными и сопровождаться развитием тромбоза. В связи с этим возникает вопрос, являются ли инфекции основным триггером развития АФА при аутоиммунных заболеваниях?

В детские и юношеские годы, когда у детей имеется достаточно зрелая иммунная система, происходит синтез АФА *denovo*, что сопровождается развитием клинических проявлений, характерных для АФС, напоминающих таковые у взрослых [11]. Однако между детским и взрослым АФС, тем не менее, имеются определенные различия. У детей отсутствуют традиционные для взрослых приобретенные факторы риска тромбоза, как-то курение, ожирение, прием контрацептивов, нет и заболеваний, связанных с беременностью. Присутствие АФА у детей с аутоиммунным заболеванием, в частности с системной красной волчанкой (СКВ), может быть ассоциировано со значительным органным поражением и соответственно плохим исходом [2, 22, 24].

Первичный АФС в педиатрической популяции встречается с такой же частотой, как и АФС, ассоциированный с СКВ [19]. Нередко симптомы СКВ появляются вслед за ранее обнаруженным АФС [19].

Известно, что клинические проявления АФС в детском возрасте включают венозные и артериальные тромбозы. Поверхностные и глубокие вены нижних конечностей – места, в которых преимущественно развиваются тромбозы (в 29–55% случаев). Иногда наблюдают тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА), но при этом легочная гипертензия возникает редко. Другие локализации, где может развиваться венозный тромбоз, – это нижняя и верхняя полые вены, почечные, мезентериальные, печеночные и ретинальные вены. Церебральные артерии – места, где наиболее часто диагностируется тромбоз, приводящий к развитию транзиторной ишемической атаки или истинному инсульту. Встречаемость положительной реакции на АФА у детей с эпизодами ишемической природы в центральной нервной системе, преимущественно в области средней мозговой артерии, достаточно высока [9, 19]. Среди кожных проявлений АФС отмечают язвы на ногах, подногтевые тромбозы, болезненную некротизирующую пурпуру, мелкие геморрагии и мраморную кожу. Язвы на коже могут быть множественными или локальными, очень болезненными и оставлять атрофические рубцы.

Мраморная кожа является проявлением типичного АФС и обусловлена застоем крови в поверхностных расширенных венозных капиллярах кожи бедра, ног, предплечья. У одной трети педиатрических больных с АФС описаны тромбоцитопения и гемолитическая анемия [18]. При этом снижение числа тромбоцитов обычно не сопровождается геморрагическими проявлениями. Геморрагические проявления у пациентов с АФС встречаются реже, чем тромботические осложнения. Причиной повышенной кровоточивости может быть выраженная тромбоцитопения [18]. Желудочно-кишечные проявления у детей с АФС носят вторичный характер и являются следствием тромботического процесса. Из них Budd-Chiari синдром, вызванный обструкцией печеночных вен или нижней полой вены с последующей портальной гипертензией и асцитом, ишемия кишечника, мезентериальный и портальный венозный тромбоз. Встречается асептический некроз головки бедра у детей с АФС.

Терапия первичного и вторичного АФС. Опубликованы работы, посвященные терапии и профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с первичным и вторичным АФС [2, 8, 9, 22, 27, 28].

При возникновении тромботического осложнения у пациента с АФС первоначально рекомендуют использовать тромболитические препараты (урокиназа в дозе 4400 МЕ/кг в виде болюса с последующим введением дозы 4400 МЕ/кг/ч в течение, по крайней мере, 72 ч). По окончании тромболитической терапии сразу начинают внутривенное введение стандартного гепарина (в дозе 50 МЕ/кг в виде болюса с последующим введением 15–20 МЕ/кг/ч, чтобы удвоить АПТВ). Гепарин – эффективное антикоагулянтное лекарство, которое прерывает активацию тромбина и усиливает роль антитромбина. Альтернативой стандартному гепарину могут быть препараты низкомолекулярного гепарина [16]. Имеется единое мнение о необходимости проведения профилактики у всех детей с АФС, чтобы предотвратить повторные тромбозы [9, 16, 28]. С этой целью назначают оральные антикоагулянты – антагонисты витамина К (варфарин), которые снижают продукцию в печени активных коагуляционных факторов II, VII, IX, X, что приводит к удлинению тромбопластинового времени, выраженного в виде МНО (международное нормализованное отношение). Оральные антикоагулянты, в частности варфарин, назначают в индивидуальной дозе, чтобы достигнуть МНО в пределах от 2 до 3. Эти препараты обычно дают требуемый антикоагулянтный эффект через 48–72 ч от начала приема. До

этих пор при остром тромбозе антикоагуляция достигается с помощью гепарина. Гепарин не требуется, когда оральные антикоагулянты дают с целью профилактики тромбоэмболизма. Гепарин также противопоказан в случаях тяжелой тромбоцитопении, гепарин-вызванной тромбоцитопении. Если антикоагулянтная терапия осложняется развитием кровоточивости, то рекомендуется отменить введение антикоагулянта. Интенсивные геморрагические проявления нередко требуют заместительной терапии в соответствии с имеющимся дефектом в системе гемостаза. Когда кровотечение у ребенка с АФС ассоциируется с тромбоцитопенией и, если больной принимает аспирин, может быть показано введение тромбоцитарной взвеси наряду с препаратами, повышающими число тромбоцитов [26].

С целью снижения уровня циркулирующих антифосфолипидных антител детям с АФС рекомендован плазмаферез №5–10.

Лечение волчаночного нефрита как у детей, так и у взрослых определяется с учетом морфологических изменений по результатам биопсии почки в соответствии с морфологической классификацией ISN/RPS(2003). При волчаночном нефрите применяют протоколы пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном; комбинированной стандартной преднизолоно- и цитостатической терапии (микофенолата мофетил, циклофосфан, азатиоприн), терапии антителами к CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаб), терапии иммуноглобулинами, антикоагулянтами и антиагрегантами [2, 22, 24, 27–30].

Прогноз для детей с АФС определяется тяжестью клинических проявлений в начале заболевания, предшествующей историей заболевания (тромбозы в анамнезе), высоким уровнем АФА, надлежащей терапией (использование антикоагулянтов) и наличием злокачественного заболевания в процессе развития АФС. У пациентов с катастрофическим АФС решение о лечении зависит от тяжести клинической картины [23]. Им может быть назначена интенсивная антикоагулянтная терапия в комбинации с плазмаферезом, высокими дозами кортикостероидов, циклофосфамида и внутривенного иммуноглобулина, хотя контролируемых исследований, доказывающих эффективность такой терапии, не проводилось.

Профилактическая противотромботическая терапия обоснована при АФС у детей и подростков. Профилактика должна продолжаться длительное время в связи с высоким процентом встречаемости новых тромботических осложнений у детей, непрерывно получающих оральные антикоагулянты в течение 6 мес. При соответствующем лечении и

соблюдении охранного режима жизни большинство детей с первичным АФС ведут нормальный образ жизни и достигают взрослого возраста без проблем.

У детей, имеющих вторичный АФС, отмечается более тяжелое течение при аутоиммунном ренальном васкулите (волчаночном нефрите), онкологическом заболевании. Здоровые лица, у которых неожиданно были выявлены АФА в сыворотке, не требуют лечения и профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антифосфолипидный синдром встречается в педиатрической нефрологической практике как приобретенная аутоиммунная тромбофилия чаще при системных васкулитах (люпус-нефрит). Антифосфолипидные антитела следует считать факторами риска, которые могут сместить баланс между коагуляцией и антикоагуляцией в сторону тромбоза. Оптимизация ранней диагностики клинических проявлений и специфических лабораторных критериев, выявляющих антифосфолипидные антитела, позволит обосновать и назначить своевременную и адекватную терапию антифосфолипидного синдрома у детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Peterson LK, Willis R, Harris EN et al. Antibodies to Phosphatidylserine/Prothrombin Complex in Antiphospholipid Syndrome: Analytical and Clinical Perspectives. *Adv Clin Chem* 2016; 73: 1-28
- Козловская НЛ, Захарова ЕВ, Зверев ДВ и др. Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС-ассоциированной нефропатии при системной красной волчанке. *Нефрология и диализ* 2007; 9(4): 439-446 [Kozlovskaja NL, Zaharova EV, Zverev DV i dr. Osobennosti porazhenija почек, obuslovlennogo sochetaniem glomerulonefrita i AFS-associirovannoi nefropatii pri sistemnoi krasnoi volchanke. *Nefrologija i dializ* 2007; 9(4): 439-446]
- Chaturvedi S, Brandao L, Geary D, Licht C. Primary antiphospholipid syndrome presenting as renal vein thrombosis and membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(6): 979-985
- Папаян КА, Савенкова НД. Антифосфолипидный синдром в практике педиатра-нефролога. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2014; 58(2):9-15 [Papajan KA, Savenkova ND. Antifosfolipidnyi sindrom v praktike pediatria-nefrologa. *Tromboz, gemostaz i reologija* 2014; 58(2):9-15]
- Devreese K, Hoylaerts MF. Challenges in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Clin Chem* 2010 Jun; 56(6):930-940
- Кикнадзе КГ, Аббакумова ЛН, Калинина НМ, Новик ГА. Клинические особенности антифосфолипидного синдрома у детей. *Лечащий врач* 2010; 6:11-15 [Kiknadze KG, Abbakumova LN, Kalinina NM, Novik GA. Klinicheskie osobennosti antifosfolipidnogo sindroma u detei. *Lechashii vrach* 2010; 6:11-15]
- Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088-1089
- Bauman M, Massicotte MP, Yiu V. Disordered Hemostasis and Renal Disorders. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology*. 1st ed. Mosby. 2008; 385-394
- Rigante D, Gaspari S, Bersani G, Stabile A. Antiphospholipid syndrome; clinical spectrum and therapeutical/prophylactic strategies in the pediatric population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 (1): 47-53
- Improda N, Alessio M, Capalbo D et al. Acute adrenal failure as the presenting feature of primary antiphospholipid syndrome in a child. *Ital J Pediatr* 2012; 38:49-53
- AvCin T. Antiphospholipid syndrome in children. *Cur Opin Rheumatol* 2008; 20:595-600
- Шитикова АС. Механизмы нарушения гемостаза при антифосфолипидном синдроме. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова* 2004; 11(3): 47-59 [SHitikova AS. Mehanizmy narushenija gemostaza pri antifosfolipidnom sindrome. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad.I.P. Pavlova* 2004; 11(3): 47-59]
- Constantin T, Ponyi A, Fekete G. Clinical relevance of antiphospholipid antibody tests in childhood. *Eur J Pediatr* 2004; 163:507-508
- Nalli C, Piantoni S, Andreoli L et al. Antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies in children: the two sides of the coin. *IMAJ* 2012; 14: 310-312
- De Laat B, Pengo V, Pabinger J et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1767-1773
- Баркаган ЗС, Момот АП, Сердюк ГВ, Цывкина ЛП. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. М. Ньюдиамед 2003; 48 [Barkagan ZS, Momot AP, Serdyuk GV, Cyvkina LP. Osnovy diagnostiki i terapii antifosfolipidnogo sindroma. M. N'yudiamed 2003; 48]
- Папаян ЛП, Кобилянская ВА, Шитикова АС. Общие принципы диагностики антифосфолипидного синдрома. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова* 2004; (3): 59-62 [Papajan LP, Kobiljanskaja VA, SHitikova AS. Obshie principy diagnostiki antifosfolipidnogo sindroma. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad.I.P. Pavlova* 2004; (3): 59-62]
- Turini RBF, Chechia TE, Fernandes TA et al. Antiphospholipid syndrome and thrombocytopenia in childhood. *Rev Paul Pediatr* 2012; 30 (3): 412-417
- Avcin T, Cimaz R, Silverman ED et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* 2008; 122:1100-1107
- Andreoli L, Nalli C, Motta M et al. Anti-β2glycoprotein 1 IgG antibodies from 1-year old healthy children born to mothers with systemic autoimmune diseases preferentially target domain 4/5: might it be the reason for their «innocent» profile? *Ann Rheum Dis* 2011; 70:380-38
- Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9:212-218
- Папаян КА, Капустин СИ, Федотова ЕП. Клиническое наблюдение синдрома антифосфолипидных антител и тромбофилии у пациента с волчаночным нефритом. *Нефрология* 2012; 16(3): 90-94 [Papajan KA, Kapustin SI, Fedotova EP. Klinicheskoe nablyudenie sindroma antifosfolipidnyh antitel i trombofilii u pacienta s volchanochnym nefritom. *Nefrologija* 2012; 16(3): 90-94]
- Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Where do we stand? *Arthritis Rheum* 2003; 48:3320-3327
- Noda S, Ogura M, Tsutsumi A, et al. Thrombotic microangiopathy due to multiple auto antibodies related to antiphospholipid syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(4):681-685
- Boffa M-C, Lachassine E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. *Lupus* 2007; 16:634-641
- Myones BL. Update on antiphospholipid syndrome in children. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 86-89
- Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Hematology* 2009; 1:233-239
- Marks SD, Tulus K. Lupus Nephritis. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology*. 1st ed. Mosby 2008; 329-342
- Козыро ИА, Сукало АВ. Новые маркеры в диагностике люпус-нефрита у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2015; 19(3): 74-81 [Kozyro IA, Sukalo AV. Novye markery v diagnostike

lyupus-nefrita u detei (obzor literatury). *Nefrologija* 2015; 19(3): 74-81]

30. Joint European League Against Rheumatism & European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) Recommendations for the Management of Adult and Paediatric Lupus Nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-1782

Сведения об авторах:

Папаян Людмила Петровна, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории свертывания крови

Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России». Тел.: (812) 717-35-82, E-mail: Papayan@mail.ru

Ludmila P. Papayan doctor of Medical Science, Professor

Head of the Blood Coagulation laboratory,

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

Saint-Petersburg, 16 Sovetskaya 2 St. Tel. (812) 717-35-82, E-mail: Papayan@mail.ru

Папаян Карина Альбертовна, доцент каф. факультетской педиатрии, к.м.н.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

Тел.: 416-52-86, E-mail: Papayan@inbox.ru

Papayan Karina Albertovna

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Docent of department Faculty pediatrics, 194100, Saint-Petersburg, 2

Litovskaya St. Tel. 416-52-86, E-mail: Papayan@inbox.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 11.01.2016 г.

Принята в печать: 18.03.2016 г.