13. *Савельев Б.П., Ширяева И.С.* Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001.

14. *Куличенко Т.В., Лукина О.Ф.* Бронхопровокационное тестирование в педиатрической практике. Вопр. совр. пед. 2005; 4: 43–49.

15. Бронхиальная астма. В кн.: Руководство по педиатрии. Под ред. Бермана Р.Е., Вогана В.К. Пер. с англ. М.: «Медгиз», 1989: 129.

16. *Пыцкий В.И.* Новый подход к оценке патогенеза бронхиальной астмы. 1-й Всерос. конгр. по детской аллергологии. М., 2001: 126.

17. *Федосеев Г.Б.* Проблемы этиологии и патогенеза бронхиальной астмы и возможности немедикаментозного лечения. Пульмонология. 1993; 2: 73–80.

18. *Гринбергер Пол А.* Патологические изменения при астме. В кн.: Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни. Пер. с англ. Под ред. Чучалина А.П. М.: ГЭОТАР, 2000: 501.

19. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Гипотеза аллергического прорыва. В кн.: Иммунология. Пер. с англ. М.: Мир, 2000: 437.

20. *Pattemore PK et al.* The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 549.

21. *Bergner A, Sanderson MJ.* Acetylcholine-induced calcium signaling and contraction of airway smooth muscle cells in lung slices. J. Gen. Physiol. 2002; 119: 187–198.

22. *Шварц Г.Я.* Холинергические механизмы функционирования бронхолегочного аппарата и использование антихолинергических препаратов в фармакотерапии бронхообструктивного синдрома. В кн.: Бронхиальная астма. Под ред. А.Г. Чучалин М., 1997; 1: 135.

23. *Lilly CM.* Neuropeptide content of lung from asthmatic and nonasthmatic patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 548.

24. *Шмушкович Б.И.* Бета-адренергическая рецепция у больных бронхиальной астмой. Механизмы десентизации. В кн.: Бронхиальная астма. Под ред. Чучалина А.Г. М.: Агар, 1997: 122.

25. *Szentivanyi A.* The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J. Allergy. 1968; 42 (4): 203–232.

26. *Morrison KJ, Gao U, Vanhoutte PM.* Beta-adrenoceptors and the epithelial lauer in airway. Life Sci. 1993; 52 (2): 2123–2130.

27. *Harden TK.* Agonist – induced desensitization of the beta-adrenergic receptor – linked adenylate cyclase. Pharmacil. Rev. 1983; 55 (1): 5–32.

28. *Чучалин А.Г., Баранова И.А.* Функциональное состояние кальций-регулирующей системы у больных бронхиальной астмой и его коррекция кальцитонином. В кн.: Бронхиальная астма. Под ред. А.Г. Чучалина М.: Агар. 1997; 1: 68.

29. *Sakai U, Kwan CU.* Calcium regulation and contractile dysfunction of smooth muscle. Biol. Signals. 1993; 2 (5): 305–312.

30. *Somlyo AP, Somlyo AV.* Signal transduction and regulation in smooth muscle. Nature. 1994; 372 (6503): 231–236.

31. *Хилмен Л.С., Хаддад Дж. Дж.* Гипокальциемия и другие нарушения минерального гомеостаза в неонатальном периоде. В кн.: Нарушения обмена кальция. Под ред. Хита Д., Маркса С. Пер. с англ. М.: Медицина, 1985: 292–305.

32. *Findlay DM, Houssami S, Sexton PM et al.* Calcium inflow in cells transfected with cloned rat and porcine calcitonin receptors. Biochim. Biophys. Acta. 1995; 1265 (2–3): 213–219.

33. *Чебуркин А.В.* Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста. Лекция. М.: РМАПО, 1998.

34. *Singh J, Moghal N, Pearce SH, Cheetham T.* The investigation of hypocalcaemia and rickets. Arch. Dis. Child. 2003; 88 (5): 403–407.

35. *Kusel MM, De Klerk NH, Holt PG et al.* Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. Pediatr. Infect. Dis. J. 2006; 25: 680–686.

36. *Dakhama A, Park JW, Taube C et al.* The enhancement or prevention of airway hyperresponsiveness during reinfection with respiratory syncytial virus is critically dependent on the age at first infection and IL13 production. J. Immunol. 2005; 175: 1876–1883.

37. *Wess J.* Molecular basis of muscarinic acetylchline function. TIPS. 1993; 14: 308–313.

38. *Cume Y, Mikava K, Takagi K et al.* Role of G-proteins and CaK channels in the muscarinic and beta-adrenergic regulation of airway smooth muscle. Am. J. Physiol. 1995; 268: 221–229.

© Коллектив авторов, 2007

М.Ю. Щербакова, Т.М. Решетняк, Л.В. Жданова

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это клинико-лабораторный симптомокомплекс, проявляющийся рецидивирующим тромбозом (артериальным и/или венозным), рецидивирующим синдромом потери плода (более двух случаев) при наличии в циркулирующей крови антифосфолипидных антител (аФЛ) [1].

Критерии АФС постоянно продолжают разрабатываться. Первые диагностические признаки были опубликованы в 1999 г. и к ним относили основные критерии АФС – рецидивирующие тромбозы любого калибра сосудов и локализаций, рецидивирующие потери плода и тромбоцитопению, а также дополнительные: неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения.

На конгрессе, посвященному изучению АФС, проведенном в Сиднее (Австралия) в 2005 г., данные критерии были пересмотрены, и такие клинические проявления, как поражения клапанов сердца, сетчатое ливедо, нефропатия, неврологические проявления, а также тромбоцитопения включены в отдельную категорию, так называемый вероятный АФС [1].

Обновленная версия диагностических критериев АФС

Клинические критерии:

1. Сосудистый тромбоз

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или допплеровским исследованием, или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

2. Патология беременности

а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода), или б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности, или в) три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недель гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).

Лабораторные критерии:

1) антикардиолипиновые антитела (аКЛ) в крови IgG- и/или IgM-изотип, представленные в средних или высоких уровнях (например >40 GPL или MPL, или 99 персинтилями), в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемые стандартным иммуноферментным методом;

2) антитела к β_2-гликопротеину I (анти-β_2-ГП I) в крови IgG- и/или IgM-изотип (>99 персинтилей), представленные в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемые стандартным иммуноферментным методом;

3) волчаночный антикоагулянт (ВА) в плазме в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно руководству Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам);

а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипидзависимых коагулогических тестах: АПТВ, КВС, протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстариновое время;

б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой;

в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов;

г) исключение других коагулопатий, как например, ингибитора VIII фактора или гепарина.

Примечание: определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. АФС исключается, если менее 12 недель или более 5 лет выявляются разрозненно аФЛ-позитивность или клинические проявления. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы с наличием и отсутствием факторов риска тромбозов.

Тромботические эпизоды в анамнезе считаются клиническими критериями, когда документально подтверждены достоверными диагностическими методами и не было альтернативного диагноза или причин тромбоза. Тромбоз поверхностных вен не является клиническим критерием диагноза АФС. В зависимости от позитивности по аФЛ рекомендовано разделять больных с АФС по следующим категориям: I. Позитивность по более чем одного лабораторного маркера (в любой комбинации); IIa. Только ВА позитивные; IIв. Только аКЛ позитивные; IIс. Только позитивные по анти-β_2-ГП I.

АФС в детском возрасте выделяется как особый вариант, отличающийся от симптомокомплекса у взрослых. Спектр клинических проявлений, ассоциированных с аФЛ в детском возрасте, различается, и это связано с отсутствием у детей общих факторов риска тромбоза, таких как атеросклероз, курение, артериальная гипертония, прием оральных контрацептивов, а также с незрелостью иммунной системы и других систем органов. У детей отсутствует один из основных клинических признаков АФС – акушерская патология и в то же время увеличивается частота выявления аФЛ, индуцированных различными инфекциями. Причиной развития тромботических осложнений у детей разного возраста, в том числе и у новорожденных, могут явиться аФЛ.

Серологическими маркерами достоверного АФС являются ВА, аКЛ и анти-β_2-ГП I. Истинная распространенность аФЛ в популяции до сих пор не известна. Поскольку синтез аФЛ возможен и в норме, низкий уровень антител нередко обнаруживают в крови здоровых людей. Частота обнаружения аКЛ класса IgG в сыворотках здоровых людей варьирует от 0 до 14%, в среднем 2–4% (в высоком уровне менее 0,2%) [2]. По данным различных исследований, процент обнаружения аФЛ в детской популяции не превышает 10% [3, 4]. У здоровых детей аКЛ выявляют в 5%, а антитела к естественному антикоагулянту крови β_2-ГП I встречаются в детской здоровой популяции в 2% [5]. В исследовании M.J. Manco-Johnson и соавт. [6] ВА был выявлен у 25% из 78 детей, госпитализированных по поводу тромбоза. Для получения большей информации о частоте и особенностях АФС у детей создан Международный регистр педиатрических больных АФС (Ped-APS Register) [7]. На 1 января 2007 г. зарегистрировано 97 случаев АФС у детей (45 мальчиков, 52 девочки) до 18 лет из 13 стран. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 10,9 лет. Почти половина больных (48%) имела различные аутоиммунные заболевания и у 40 из 97 детей диагностирована СКВ или волчаночно-подобный синдром (при отсутствии более 4 диагностических критериев СКВ по Американской коллегии ревматологов). Венозные тромбозы перенесли 56% детей, артериальные – 36%, тромбозы мелких сосудов – 7%, артериальные и венозные тромбозы – менее 1%. Среди других клинических проявлений встречались гематологические (40%), нетромботические неврологические нарушения (12%) и по-

ражения кожи (24%). Спектр аФЛ оказался следующим: IgG аКЛ выявились у 58/81 (72%) обследованного пациента, IgM аКЛ – у 44/76 (58%), IgG анти-β_2-ГП I – у 17/39 (44%), IgM анти-β_2-ГП I – у 19/36 (53%), ВА – у 62/84 (74%). Наиболее типичной локализацией тромбозов у детей были глубокие вены нижних конечностей и церебральные артерии. Дети с аутоиммунными заболеваниями чаще имели гематологические нарушения, чем больные с приобретенным АФС (ПАФС).

Наиболее часто аФЛ у детей, также как и у взрослых, выявляются при СКВ. У детей с СКВ исследование аФЛ во время установления диагноза, а в последующем, по крайней мере ежегодно, являются частью рутинного скринингового обследования. Среди разновидностей аФЛ у детей с СКВ наиболее часто выявляются аКЛ, затем – анти-β_2-ГП I и реже ВА. По литературным данным, частота аКЛ и ВА у детей колеблется в довольно широких пределах: от 19 до 87% и от 10 до 62% соответственно [8]. Подобные разбросы связаны с методами и реактивами, применяемыми при исследовании, а также гетерогенной популяцией детей, разной длительностью и активностью заболевания и неоднородностью клинических проявлений. У взрослых при АФС связь между активностью СКВ и аФЛ, а также развитием самого симптомокомплекса на фоне активности СКВ продолжает обсуждаться. В педиатрической практике большинство исследователей склонны к тому, что уровень аКЛ может меняться в зависимости от активности СКВ [9, 10]. Так, в одном проспективном исследовании у 137 детей с СКВ была выявлена корреляция между уровнями аКЛ и активностью СКВ, выраженной в баллах по шкале SLEDAI [8].

Кроме того, частота аФЛ возрастает у больных с некоторыми воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, на фоне приема широко распространенных лекарственных препаратов (препараты фенотиазинового ряда, синтетические пенициллины, хинин, блокаторы кальцевых каналов, интерферон β). Несмотря на частое выявление аФЛ у детей при различных заболеваниях, риск развития тромбозов, к счастью, у них незначительный, причем в 84% случаев аФЛ обнаруживают случайно.

Обнаружение аФЛ описано у детей с различными инфекциями, включая ОРВИ, однако больные не имеют типичных клинических черт АФС. Kratz C. и соавт. [3], обследовав 88 детей с ОРВИ, обнаружили, что у 30% из них имелись аФЛ. В большей степени обнаруживались аКЛ класса IgM. Но ни у одного ребенка не было при этом тромбоэмболического состояния. В большинстве случаев аФЛ, ассоциированные с инфекциями, отличаются по иммунохимическим свойствам от антител, выявляемых при аутоиммунных заболеваниях, отсутствием кофактора – плазменного белка. Постинфекционные аФЛ обычно преходящи и не связаны с развитием клинического симптомокомплекса. В то же время имеются сообщения о развитии молниеносной пурпуры после ветряной оспы у детей позитивных по ВА и с врожденным недостатком естественного антикоагулянта – белка S [11]. Также описаны случаи развития аутоиммунных осложнений в виде тромбоцитопении и тромбоза печеночных вен у детей с вирусным гепатитом А, у которых были выявлены высокие титры аКЛ и ВА. Данные аФЛ носили преходящий характер и снизились по мере разрешения патологических проявлений [12].

Влияние вакцинации на продукцию аФЛ продолжает обсуждаться. Это связано с выявлением анти-β_2 ГП I у здоровых молодых людей после вакцинации рекомбинатным гепатитом В [13]. В экспериментальных работах была показана индукция патогенных антител к β_2-ГП I у мышей, иммунизированных токсином столбняка и гемофильным гриппом [14].

Спорным остается возможность ассоциации аФЛ и клинических данных при острой ревматической лихорадке (ОРЛ). У 16% детей с судорогами при ОРЛ обнаруживаются аКЛ, а в активной фазе – у 80% [15]. Наличие аФЛ описаны также среди детей с ювенильным хроническим артритом (ЮХА). Они варьируют в широких колебаниях: от 8 до 53% [16, 17]. В большинстве из этих исследований не описаны случаи возникновения тромбозов или других аФЛ-ассоциированных симптомов. И все же имеются несколько описаний случаев тромбозов у детей с ЮХА позитивных по аФЛ [18, 19]. По-видимому, несмотря на выявление в довольно широких пределах аФЛ при ЮХА тромботические осложнения редки, что скорее связано с различным патогенным потенциалом и антигенной специфичностью по сравнению с СКВ.

Интересным в отношении связи наличия аФЛ с активностью заболевания представляется проспективное наблюдение 28 детей с ЮХА, в котором отмечено в первом визите наличие аКЛ в крови у 46% детей и снижение частоты аКЛ-позитивности до 29% в процессе наблюдения. Этими же авторами отмечено, что позитивность по ВА и анти-β_2 ГП I у детей с ЮХА не превышала 11% [20].

Основные клинические проявления АФС у детей – артериальные и венозные тромбозы и реже неврологические и гематологические проявления [21, 22]. Полагают, что у детей доля аФЛ-индуцированных тромбозов среди всех случаев окклюзий может быть выше по сравнению со взрослыми. Венозный тромбоз, особенно тромбоз глубоких вен нижних конечностей, – наиболее частое проявление АФС и встречается в 2 раза чаще, чем артериальный [23, 24]. По сравнению со взрослой популяцией они менее характерны для детского возраста. Поэтому выявление повышенных уровней аФЛ у детей с тромботическими состояниями является наиболее важным фактором в механизме окклюзий в детском возрасте. Чаще тромбоз в рамках АФС диагностируют у детей на фоне аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, в первую очередь при СКВ, онкологических и инфекционных заболеваниях. В большинстве случаев это венозные тромбозы и тромбозы мелких сосудов кожи. Венозные тромбозы, обусловленные циркуляцией аФЛ, могут охватывать несколько кровеносных сосудов. Глубокие венозные тромбозы описываются у детей в некоторых случаях совместно с эмболиями легочных вен. Легочная гипертензия, обусловленная микротромбоэмболиями, встречается у детей редко, но все же имеет место. Чаще всего она протекает асимптоматически и диагностируется на

ЭХОКГ. По данным О.В. Шпитонковой, легочная гипертензия у детей с СКВ и АФС встречается в 27% случаев. У 70% детей с тромбоэмболиями в сосуды легких выявляются аФЛ [25]. Поэтому при идиопатической легочной гипертензии необходимо исключать АФС.

Второй по частоте причиной синдрома Бадда–Киари являются аФЛ. Это заболевание обусловлено тромботической окклюзией нижней полой вены и печеночных вен. Имеется ряд описаний детей с синдромом Бадда–Киари, у которых был обнаружен ВА, причем он носил персистирующий характер [26–28]. Артериальные тромбозы, обусловленные аФЛ, менее характерны для детского возраста. Они чаще всего вторичные при СКВ. В литературе встречаются частные описания тромбозов в почечную артерию, артерию сетчатки, инфаркты миокарда [29–31].

Неврологические нарушения являются частым и неблагоприятным проявлением АФС. Их спектр многообразен: нарушения мозгового кровообращения (НМК), иногда сочетающиеся с нарушением кровообращения в артериях глаза, сосудистые головные боли по типу мигрени с или без ауры, эпилептический синдром, хореиформные гиперкинезы, энцефалопатия. Ведущей причиной поражения ЦНС является тромбоз мозговых артерий, который приводит к ишемии мозга. Многие, хотя и далеко не все, типы поражения ЦНС можно объяснить «нетромбогенным» действием аФЛ. Полагают, что аФЛ могут оказывать прямое повреждающее действие на нейрональные или глиальные клетки, приводя к нарушению их функции. В механизме возникновения эпилептического синдрома хореиформных гиперкинезов обсуждается иммуноопосредованное повреждение нейронов с последующей активацией системы комплемента. Изолированные аФЛ из сыворотки больных с АФС с судорожным синдромом угнетают ток хлора в нейронах, действуя на рецепторы γ-аминобутириловой кислоты [32]. Это позволяет предположить, что аФЛ обладают способностью напрямую снижать судорожный порог.

Характерными особенностями НМК при АФС являются связь с поражением интрацеребральных и интракраниальных, а не магистральных сосудов, хорошее восполнение неврологического дефицита, средние и небольшие размеры инсультов, наклонность к рецидивированию. НМК обычно имеют ишемический характер, поскольку выработка аФЛ индуцирует протромботическое состояние, и развиваются чаще в каротидной, чем в вертебробазилярной зоне. НМК, ассоциирующееся с аФЛ, протекают как со стойкой неврологической симптоматикой (инфаркт мозга), так и в виде преходящих НМК (ПНМК). Сочетание ишемических НМК и распространенного ливедо на коже у больных без признаков диффузных болезней соединительной ткани известно как синдром Снеддона [33]. Он может сочетаться с тромбозами периферических вен, тромбоцитопенией и поражением чаще всего митрального клапана в виде утолщения его створок.

В структуре цереброваскулярных заболеваний, ассоциирующихся с аФЛ, у детей преобладают ПНМК. У $^{2}/_{3}$ детей с НМК обнаруживают аФЛ [34]. Angellini и соавт. [35], обследовав группу детей с ишемическими инсультами, обнаружили, что у 76% имелся средний и высокий уровень аФЛ, причем 50% этих детей имели множественные очаги церебральной ишемии.

Поскольку пути патогенеза НМК у детей отличны, чем у взрослых, наибольшее значение в этиологии данного заболевания приобретают наследственные и приобретенные протромботические состояния и в большинстве случаев их комбинация. В одном исследовании было выявлено, что у 20–50% детей с артериальными ишемическими инсультами и у 33–99% детей с тромбозами венозных синусов имелось сочетание наследственных тромбофилий (более чаще Лейден-мутация) с наличием титров аФЛ [36].

Вторым после НМК наиболее частым неврологическим проявлением АФС является сосудистая головная боль по типу мигрени. Она отмечается у 23–57% больных с аФЛ и неврологическими осложнениями [33]. И хотя этот признак не является диагностическим критерием АФС, в ряде исследований высказана связь между головными болями и наличием аФЛ у детей [34, 35]. В то же время Verrotti A. и соавт. [36], обследуя 40 детей с мигренью с и без ауры на аКЛ, не выявили статистически достоверного различия с контрольной группой здоровых детей.

Описаны также аФЛ-ассоциированные эпилептические припадки. Согласно данным Л.А. Калашниковой, они встречаются у 24% больных с аФЛ. 83% из них возникают на фоне цереброваскулярных заболеваний. Эписиндром, ассоциированный с аФЛ, встречается в детской популяции в 13% случаев, причем наиболее часто аФЛ обнаруживаются у детей с ранним началом эпилепсии, протекающей с частыми судорогами [37, 38]. Наиболее часто выявляются аКЛ как класса IgG, так и IgM [39]. Часто при повторном исследовании данные аФЛ не определяются.

Еще одним неврологическим аФЛ-ассоциируемым проявлением являются хореиформные гиперкинезы. У 80% обследованных больных с хореей отмечено повышение титра аКЛ. Хорея наблюдается у 5–14% больных с цереброваскулярными заболеваниями и аФЛ. Патогенез хореиформных гиперкинезов окончательно неясен. Предполагается, что они могут быть связаны с ухудшением кровоснабжения в определенных структурах головного мозга, нарушением обмена дофамина в полосатом теле, либо с аутоиммуноопосредованной дисфункцией мозга [40]. Частота аФЛ-ассоциированных хореиформных гиперкинезов у детей сопоставима с данными у взрослых и составляет от 5 до 14%, чаще всего они встречается у детей с СКВ или с другими ревматическими заболеваниями. По данным О.В. Шпитонковой, хорея, ассоциируемая с аФЛ, наблюдается у детей с СКВ в 11% случаев [25].

В первоначальных диагностических критериях тромбоцитопения (ТЦП) ниже 100 тыс считалась одним из основных признаков АФС. Ряд исследователей показал, что более чем в 70% случаев ТЦП сочетается с тромбозами или акушерской патологией. В связи с чем имеется незначительное число пациентов с изолированной ТЦП и положительными аФЛ, которые требуют динамического наблюдения. ТЦП, ассоциируемая с аФЛ, обычно носит хронический характер и редко осложня-

ется геморрагиями. ТЦП менее 50 тыс не характерна для АФС, хотя количество тромбоцитов может со временем изменяться. У 30% детей с хронической ТЦП обнаруживаются аФЛ, в большей степени ВА [41]. При СКВ с ТЦП ВА выявляется у 40% больных, а аКЛ – в 32% случаев [42]. Отмечается положительная корреляционная связь между повышением аКЛ и ТЦП, а анти-β_2-ГП I при ТЦП имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность. Согласно утверждениям Diz-Kucukkaya и соавт., у 60% больных с ТЦП в дальнейшем развиваются тромбозы [43]. ТЦП, ассоциируемая с аФЛ, встречается у $^2/_3$ детей с СКВ [20]. О.В. Шпитонкова при исследовании детей с СКВ выявила аФЛ-ассоциируемую ТЦП у 27% больных, причем в 12% случаях она являлась первым и единственным симптомом СКВ [25].

Из других гематологических нарушений у детей с аФЛ выявляется Кумбс-положительная гемолитическая анемия (ГА). Кумбс-положительная ГА чаще всего обнаруживается при СКВ и в 27% является единственным симптомом в дебюте заболевания. По данным О.В. Шпитонковой, у детей с СКВ при ГА аФЛ выявляются в 38,8% случаев. В отечественной и зарубежной литературе нет публикаций по частоте выявления аФЛ у детей с изолированной аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА). При АИГА у детей с СКВ в большей степени выявляют аКЛ, причем в высоком титре, нередко у таких больных в дальнейшем возникают тромбоэмболические состояния [16, 25]. При СКВ АИГА в 10–16% случаев сочетается с ТЦП. Такой синдром носит название синдрома Эванса–Фишера, и в 80% случаев у детей с данным синдромом определяются аФЛ, главным образом аКЛ, причем в высоких титрах [44].

Многие вопросы, касающиеся АФС в детском возрасте вне рамок ревматических заболеваний остаются неизученными и противоречивыми. В отечественной и зарубежной литературе имеется ограниченное количество информации, касающейся исследованию данного синдрома у детей без сопутствующей патологии. Безусловно, АФС встречается в педиатрии, но отсутствие критериев, которые были бы адаптированы к детскому возрасту, ограничивают его диагностику.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Miyakis M,Lockshin D,Atsumi T et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J. Thromb. Haemost. 2006; 4: 295–306.
2. *Manousakis MN,Tzioufas AG,Silis MP et al.* High prevalence of anticardiolipin and other autoantibodies in a healthy eldery population. Clin. Exp. Immunol. 1987; 69: 557–565.
3. *Kratz C, Mauz-Korholz C, Kruck H et al.* Detection of antiphospholipid antibodies in children and adolescents. Pediatr. Hematol. Oncol. 1998; 15: 325–332.
4. *Kontiainen S,Miettinen A,Seppala I et al.* Antiphospholipid antibodies in children. Acta Paediatr. 1996; 85: 614–661.
5. *Khamashta MA.* Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. Malasia. EXPO Holdings, 2002: 462.
6. *Manco-Johnson MJ Nuss R.* Lupus anticoagulant in children with thrombosis. Am. J. Hematol. 1995; 48: 240–243.
7. *Avcin T, Cimaz R, Silverman ED et al.* Register for pediatric patients with antiphospholipid syndrome: clinical and immunological features of 97 children. Clin. Experimen. Rheum. 2007; 25: 41–81.
8. *Avcin T, Silverman ED.* Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Lupus. 2007; 16: 627–633.
9. *Shergy WJ, Kredich DW, Pisetsky DS.* The relationship of anticardiolipin antibodies to disease manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 1988; 15: 1389–1394.
10. *Berube C, Mitchell L, Silverman E et al.* The relationship of anticardiolipin antibodies to thromboembolic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. Pediatr. Res. 1998; 44: 351–356.
11. *Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N et al.* Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminants or thrombosis. J. Pediatr. 1996; 128: 319–323.
12. *Ertem D, Acar Y, Pehlivanoglu E.* Autoimmune complications associated with hepatitis A virus infection in children. Pediatr. Infect. Dis. J. 2001; 20: 809–811.
13. *Martinuc-Porobic J, Avcin T, Bozic B et al.* Anti-phospholipid antibodies following vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. Clin. Exp. Immunol. 2005; 142: 377–380.
14. *Blank M, Krause I, Fridkin M et al.* Bacterial induction of autoantibodies to β_2-glycoprotein accounts for the infection etiology of antiphospholipid syndrome. J. Clin. Invest. 2002; 109: 797–804.
15. *Diniz RE,Goldenberg J,Andrade LE et al.* Antiphospholipid antibodies in rheumatic fever chorea. J. Rheumatol. 1994; 21: 1367–1368.
16. *Gattorno M, Buoncompagni A, Molinari AC et al.* Antiphospholipid antibodies in paediatric systemic lupus erythematosus, juvenile chronic arthritis, and overlap syndromes: SLE patients with both lupus anticoagulant and high-titre anticardiolipin antibodies are at risk for clinical manifestations related to the antiphospholipid syndrome. Br. J. Rheumatol. 1995; 34: 873–881.
17. *Leak AM, Colaco CB, Isenberg DA.* Anticardiolipin and anti-ss DNA antibodies in antinuclear positive juvenile chronic arthritis and other childhood onset rheumatic diseases. Clin. Exp. Rheumatol. 1987; 5: 18.
18. *Caporali R,Ravelli A,Ramenghi B et al.* Antiphospholipid antibody associated thrombosis in juvenile chronic arthritis. Arch. Dis. Child. 1992; 67: 1384–1385.
19. *Andrews A, Hickling P.* Thrombosis associated with antiphospholipid antibody in juvenile chronic arthritis. Lupus. 1997; 6: 556–557.
20. *Avcin T,Cimaz R,Meroni PL.* Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric population. Lupus. 2002; 11: 4–10.
21. *Ravelli A,Martini A.* Antiphospholipid syndrome. Pediatr. Clin. N. Am. 2005; 52: 469–491.
22. *Manco-Johnson MJ,Nuss R.* Lupus anticoagulant in children with thrombosis. Am. J. Hematol. 1995; 48: 240–243.
23. *Алекберова З.А.,Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др.* Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев. Клин. медицина. 1996; 6: 39–42.
24. Thrombosis and Haemostasis Issues in Cancer. International Conference, Bergamo, November 2–4, 2001. Haemostasis. 2001; 31 (Suppl. 1): 1–110.
25. *Шпитонкова О.В.* Клинико-иммунологические особеннос-

ти СКВ с АФС у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1997.
26. *Yasutomi M, Egawa H, Kobayashi Y et al.* Living donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with inferior vena cava obstruction and associated antiphospholipid antibody syndrome. J. Pediatr. Surg. 2001; 36: 659–626.
27. *Pati HP, Srivastava A, Sahni P.* Extra hepatic portal vein thrombosis in child associated with lupus anticoagulant. J. Trop. Pediatr. 2003; 49: 191–192.
28. *Berhstein ML,Salusinsky-Sternbach M,Bellefleni M,Essltine DW.* Thrombotic and hemorrhagic complications in children with the lupus anticoagulant. Am. J. Dis. Child. 1989; 138: 1132–1135.
29. *Uysal Z, Dogu F, Kurekci AE et al.* Reccurent arterial thrombosis in a child: primary antiphospholipid antibody syndrome. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2002; 19: 59–66.
30. *Kuzmanovska DV,Sahpazova EM,Grujovska SJ,Trajkovski Z.* Renal infarction in a child with systemic lupus erythematosus. Pediatr. Nephrol. 2004; 19: 685–687.
31. *Besbas N, Anlar B, Apak A, Kasu T.* Optic neuropathy in primary antiphospholipid syndrome in childhood. J. Child. Neurol. 2001; 16: 690–693.
32. *Kent M, Alvarez F, Vogt E et al.* Monoclonal antiphosphatidylserine antibodies react directly with feline and murine central nervous system. J. Rheumat. 1997; 24: 1725–1733.
33. *Калашникова Л.А.* Нарушения мозгового кровообращения и другие неврологические проявления антифосфолипидного синдрома. Журнал неврологии и психиатрии. 1997; 10: 65–73.
34. *Barnes C., Deveber G.* Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. Thromb. Res. 2006; 118(1): 67–74.
35. *Angelini L, Ravelli A, Caporali R et al.* High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopatic cerebral ischemia. Pediatrics. 1994; 94: 500–503.
36. *Bonduel M, Sciuccati G, Herner M et al.* Prethrombotic disorders in children with ischemic stroke and sinovenous thrombosis. Arch. Neurol. 1999; 56: 967–971.
34. *Pilarska E, Lemka M, Barowska A.* Antiphospholipid antibodies in children with migraine. Neurol. Neurochir. Pol. 2006; 40: 291–296.
35. *Angelini L, Zibordi F, Zorzi G et al.* Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid antibodies in childhood. Neuropediatrics. 1996; 27: 149–153.
36. *Verrotti A, Cieri F, Pelliccia P et al.* Lack of association between antiphospholipid antibodies and migraine in children. Int. J. Clin. Lab. Res. 2000; 30: 109–111.
37. *Peltola JT, Haapala A, Isojarvi JI et al.* Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders. Am. J. Med. 2003; 109: 712–717.
38. *Eriksson K, Peltola J, Keranen T et al.* High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: a controlled study of 50 cases. Epilepsia. 2001; 46: 129–137.
39. *Cimas R, Romeo A, Searano A et al.* Prevalence of anticardiolipin, anti beta2 glycoprotein I, and antiprothrombin antibodies in yong patients with epilepsy. Epilepsia. 2002; 43: 52–59.
40. *Furie R, Ishikawa T, Dhawan V, Eidelberg D.* Alternating hemichorea in primary antiphospholipid syndrome: evidence for contralateral striatal metabolism. Neurology. 1994; 44: 2197–2199.
41. *Dash S, Marwala RK, Mohanty S.* Lupus anticoagylant in immune thrombocytopenic purpura. Indian J. Pediatr. 2004; 71(6): 506–507.
42. *Harris EN, Gharavi AE, Heghe U et al.* Anticardiolipini antibodies in aytoimmune thrombocytopenic purpura. Br. J. Haematol. 1985; 59: 231–234.
43. *Diz-Kucukkaya R, Hacihanafioglu A, Yenerel M et al.* Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. Blood. 2001; 98: 1760–1764.
44. *Delese M, Oria CV, Alarcon-Segovia D.* Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenia purpura (Evan's syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. J. Rheum. 1998; 15: 613–615.

© *Коллектив авторов, 2008*

Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ВИТАМИНА D У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ

Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

Происхождение витамина D насчитывает как минимум полмиллиарда лет с момента его синтеза одноклеточными организмами океанического планктона под воздействием солнечного света [1]. Учитывая, что воды Мирового океана очень богаты кальцием (Ca), значение витамина D в физиологии низших форм жизни остается на настоящий момент неясным. Вероятнее всего, витамин D начал играть важную роль в метаболизме Ca в период выхода первых позвоночных организмов на сушу, когда появилась необходимость эффективно утилизировать менее доступный на Земле Ca для минерализации скелета.

В медицине роль солнечного света и витамина D стала очевидной с середины XVII века, когда люди активно начали переселяться из сельской местности в крупные города, где детям приходилось расти в переполненных, лишенных солнечного света кварталах. Появились описания случаев заболевания рахитом (Р) в трудах Whistler, Glisson, De Boot, которые свидетельствовали об учащении Р в последующие два столетия. К середине XIX века, по данным аутопсий, проведенных в Лейдене (Нидерланды), около 90% детей, выросших в промышленных районах, имели рахитические измене-