

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Гомелля М.В.,
Миронова А.В.,
Крупская Т.С.,
Татарина А.В.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет»
Минздрава России (664003, г. Иркутск,
ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Миронова Анастасия Витальевна,
e-mail: tav23_97_1997@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ювенильный идиопатический артрит – хроническое воспалительное заболевание суставов у детей до 16 лет жизни, связанное с патологическим иммунным ответом на различные антигены. Вероятными факторами являются инфекционные и иммуногенетические. Процесс начинается с активации гуморального иммунитета. Одно из ключевых мест в патогенезе ювенильного идиопатического артрита занимает повреждение сосудистого эндотелия. Развивается иммунокомплексный васкулит с нарушениями системы гемостаза, микроциркуляторного русла в синовиальной оболочке. Вырабатываются провоспалительные цитокины, вызывающие разрушение синовиальной оболочки сустава, хряща, кости, способствующие хронизации воспалительного процесса. У пациентов с ревматическими заболеваниями изменения в системе гемостаза встречаются в 4,5–63 % случаев, особенно при высокой активности воспалительного процесса. При ювенильном идиопатическом артрите нарушения в системе гемостаза включают тромбинемиию, снижение антитромбина III, увеличение количества D-димера, снижение активности фибринолиза. Использование теста тромбодинамики у взрослых с ревматоидным артритом показало наличие хронического гиперкоагуляционного состояния. Ревматоидный артрит является фактором риска тромботических осложнений у взрослых. Данные об исследовании параметров тромбодинамики при ювенильном идиопатическом артрите отсутствуют. В настоящее время известна патогенетическая общность между аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и иммуноопосредованный антифосфолипидный синдром. Механизмы развития антифосфолипидного синдрома связаны с нарушением баланса системы гемостаза под влиянием аутоантител к фосфолипидам клеточных мембран, которые могут взаимодействовать с эндотелиальными клетками, различными компонентами свёртывающей системы, приводя к тромботическим осложнениям. Важность изучения иммуноопосредованного антифосфолипидного синдрома при ювенильном идиопатическом артрите не вызывает сомнения, однако данные по этому вопросу в детской популяции крайне ограничены, включая взаимосвязь антифосфолипидного синдрома с иммуно-гемостазиологическими параметрами. Единичные исследования иммуноопосредованного антифосфолипидного синдрома у детей с ювенильным идиопатическим артритом свидетельствуют о том, что маркеры антифосфолипидного синдрома выявляются при всех вариантах ювенильного идиопатического артрита, хотя тромботические осложнения встречаются редко.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, дети, гемостаз, тромбодинамика, антифосфолипидный синдром

Для цитирования: Гомелля М.В., Миронова А.В., Крупская Т.С., Татарина А.В. Особенности цитокинового статуса и нарушения гемостаза у детей с ювенильным идиопатическим артритом (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(5): 211-220. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.23

Статья поступила: 01.07.2024

Статья принята: 07.10.2024

Статья опубликована: 22.11.2024

CYTOKINE STATUS AND HEMOSTASIS DISORDERS IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

**Gomellya M.V.,
Mironova A.V.,
Krupskaya T.S.,
Tatarinova A.V.**

Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anastasia V. Mironova,
e-mail: tav23_97_1997@mail.ru

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis is a chronic inflammatory joint disease in children under 16 years of age associated with pathological immune response to various antigens. Probable factors are infectious and immunogenetic. The process begins with the activation of humoral immunity. One of the key components of juvenile idiopathic arthritis pathogenesis is damage to the vascular endothelium. Immune complex vasculitis develops with hemostasis and microcirculation disorders in synovial membrane. Proinflammatory cytokines are produced, causing the destruction of the synovial membrane of the joint, cartilage, bone, contributing to the chronicity of the inflammatory process. In patients with rheumatic diseases, hemostatic changes occur in 4.5–63 % of cases, especially with high activity of the inflammatory process. In juvenile idiopathic arthritis, hemostasis disorders include thrombinemia, decreased antithrombin III, increased D-dimer level, and decreased fibrinolysis activity. Thrombodynamics test in adults with rheumatoid arthritis has shown the presence of a chronic hypercoagulable state. Rheumatoid arthritis is a risk factor for thrombotic complications in adults. There are no data on the study of thrombodynamic parameters in juvenile idiopathic arthritis. Currently, the pathogenetic commonality between autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and immune-mediated antiphospholipid syndrome is known. The mechanisms of development of antiphospholipid syndrome are associated with an imbalance in the hemostasis system under the influence of autoantibodies to phospholipids of cell membranes, which can interact with endothelial cells, various components of the coagulation system, causing thrombotic complications. The importance of studying immune-mediated antiphospholipid syndrome in juvenile idiopathic arthritis is beyond doubt, but data on this issue in the pediatric population are extremely limited, including the relationship of antiphospholipid syndrome with immune hemostasis parameters. Single studies of immune-mediated antiphospholipid syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis indicate that antiphospholipid syndrome markers are found in all variants of juvenile idiopathic arthritis, although thrombotic complications are rare.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, children, hemostasis, thrombodynamics, antiphospholipid syndrome

Received: 01.07.2024
Accepted: 07.10.2024
Published: 22.11.2024

For citation: Gomellya M.V., Mironova A.V., Krupskaya T.S., Tatarinova A.V. Cytokine status and hemostasis disorders in children with juvenile idiopathic arthritis. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(5): 211-220. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.23

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой одно из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей [1, 2]. ЮИА характеризуется хроническим воспалением суставов, что приводит к нарушению их функции, снижает качество жизни и увеличивает риск инвалидизации [1, 2].

Заболеваемость ЮИА варьирует в различных странах, составляя 2–16 случаев на 100 000 детей в возрасте до 16 лет [1, 2]. В Европе и США наблюдается различный уровень возникновения ЮИА, колеблющийся от 16 до 160 случаев на 100 000 детей [3]. В Российской Федерации заболеваемость ЮИА среди пациентов до 18 лет составляет 62,3 случая на 100 000 детского населения, при этом первичная заболеваемость составляет 16,2 случая на 100 000 детского населения [2]. Заболеваемость значительно увеличивается у подростков, достигая 116,4 случая на 100 000 населения, в то время как у детей в возрасте до 14 лет уровень составляет 45,8 случая на 100 000 населения [2]. Кроме того, более высокая частота ЮИА наблюдается у девочек, что свидетельствует о существовании гендерных различий в распространённости данного патологического состояния [2].

Обсуждается негативная динамика течения ЮИА, характеризующаяся формированием серьёзных функциональных нарушений в поражённых суставах и высокой вероятностью инвалидизации у пациентов с различными вариантами дебюта заболевания [4]. В 30 % случаев у пациентов с ЮИА наблюдаются значительные нарушения функциональной активности поражённых суставов [4]. Более того, практически половина пациентов с различными формами начальной стадии заболевания (51,5 %) подвержены инвалидизации [4].

Качество жизни пациентов, страдающих ЮИА, зависит не только от тяжести суставного синдрома, но и от внесуставных проявлений, включая нарушения гемостаза. Нарушения гемостаза могут привести к повышенному риску тромбообразования. Также дисбаланс в системе гемостаза является фактором, влияющим на прогрессирование хронического заболевания [5].

Возможный повышенный тромбогенный риск при ЮИА является, вероятно, многофакторным и может усугубляться различными факторами, среди которых не исключено влияние иммуноопосредованного антифосфолипидного синдрома (АФС). Немногочисленными исследованиями выявлено, что аутоантитела к кардиолипину и β 2-гликопротеину 1 обнаруживаются у детей при разных вариантах ЮИА, что может свидетельствовать о протромботическом потенциале этого состояния, увеличивающем риск тромботических осложнений и негативно влияющем на прогноз заболевания [6].

Основными целями лечения ЮИА являются достижение стойкой клинической и лабораторной ремиссии, предотвращение усугубления повреждений суставов, обеспечение высокого уровня качества жизни, снижение риска развития осложнений, успешная адаптация

в обществе и поддержание оптимального физического развития детей.

Поиск научных статей проводился в базах PubMed, PubMed Central, Google Scholar, EMBASE, eLibrary. Критерием выбора стали научные статьи, опубликованные в период до мая 2024 г. включительно.

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

По данным многочисленных исследований, существует ряд факторов, которые могут запускать механизм развития ЮИА. Наиболее частыми экзогенными факторами являются вирусные и бактериальные инфекции, переохлаждение, частые микротравмы суставов и др., эндогенными – наличие лейкоцитарного антигена человека (HLA-DR4), неэффективный иммунный контроль синтеза аутоантител, нарушение баланса гормонального фона. Данные факторы могут играть важную роль в иницировании развития ЮИА [7, 8].

Патогенез ЮИА характеризуется сдвигом в балансе между регуляторными клетками, в основном представленными Т-регуляторными клетками, и эффекторными клетками, включая $CD4^+$ Т-хелперные (Th, T helper) клетки, такие как Th1 и Th17. Нарушение равновесия между этими клеточными популяциями может способствовать развитию хронического воспаления и патологических изменений, характерных для ЮИА [9–11]. Провоспалительные цитокины участвуют как в неоангиогенезе, так и в повреждении синовиальной оболочки, где наблюдается повышение уровня фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-23, фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF, macrophage migration inhibitory factor) и других провоспалительных цитокинов [11, 12]. Роль этих цитокинов заключается преимущественно в регуляции дифференцировки клеток типа Th1 и Th17, а также в усилении или модуляции воспалительного ответа [10, 12, 13]. Дисбаланс между синтезом провоспалительных и противовоспалительных (ИЛ-4 и др.) цитокинов усиливает развитие хронического воспаления.

Секреция цитокина ИЛ-1 β происходит преимущественно моноцитами и макрофагами, что имеет важное значение для формирования местной воспалительной реакции. ИЛ-1 β способствует перемещению нейтрофилов из костного мозга, активирует их прилипание, хемотаксис и фагоцитоз, а также способствует выделению свободных радикалов кислорода. Кроме того, ИЛ-1 β стимулирует размножение и дифференцировку лимфоцитов, активирует макрофаги, фибробласты и эндотелиальные клетки [14].

ИЛ-6 играет существенное значение в индукции острой фазы ЮИА и обнаруживается в значительном количестве как в периферической крови, так и в синовиальной жидкости. Его основная роль включает в себя активацию остеокластов, провоцирование воспалительных процессов в суставах и усиление экспрессии цито-

кинов периферическими моноцитами. Кроме того, ИЛ-6 способствует дифференциации клеток Th17 [15].

ИЛ-10 представляет собой значимую цитокиновую молекулу с противовоспалительными свойствами, которую вырабатывают в основном Т-лимфоциты, особенно Т-хелперы 2-го типа, а также моноциты. Механизм противовоспалительного действия ИЛ-10 заключается в снижении активности макрофагов и Т-лимфоцитов, в частности в уменьшении синтеза таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . ИЛ-10 также способен сдерживать выработку матриксных металлопротеиназ, ингибировать активность макрофагов, препятствовать разрушению хряща и других соединительных тканей в суставе [14, 16, 17].

ФНО- α преимущественно синтезируется активированными Т-лимфоцитами, макрофагами, моноцитами, фибробластами, а также эпителиальными и эндотелиальными клетками. ФНО- α является стимулятором многих других провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [10, 13]. Этот фактор стимулирует экспрессию белков острой фазы воспаления, привлекает макрофаги и клетки Лангерганса, способствует ангиогенезу, активирует моноциты, усиливает фагоцитоз и продукцию свободных радикалов. Кроме того, он участвует в регуляции апоптоза и в межклеточном взаимодействии иммунокомпетентных клеток [18, 19].

ИЛ-4 синтезируется Т-хелперами 2-го типа, мастоцитами и базофилами. Подобно ИЛ-10, ИЛ-4 обладает способностью подавлять синтез цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и интерферона γ (ИФН- γ) [20].

Развитие ЮИА в динамике связано с трансформацией острого иммунного воспаления, характерного для начальной стадии заболевания, в хроническое с развитием необратимых разрушений суставных структур. Кроме того, ИЛ-4 стимулирует активацию В-лимфоцитов, что приводит к выработке аутоантител, стимулирует эозинофилы и тучные клетки, вызывает аллергический ответ [2].

Таким образом, патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ЮИА связаны с комплексным взаимодействием иммунных и клеточных элементов, которое приводит к повреждению суставов и системным проявлениям заболевания [2].

Важны и интересны исследования последних лет. В 2018 г. группой исследователей ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России проведён сравнительный анализ иммунологических показателей у 78 детей с ЮИА в возрасте от 13 месяцев до 16 лет. Группа с суставной формой ЮИА включала 56 детей, группа с реактивными артритами – 22 ребёнка. Проведено определение концентрации интерлейкинов, ассоциированных с Th1 (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ), Th2 (ИЛ-4) и Th17 (ИЛ-17), в сыворотке крови. Выявлено, что ЮИА и реактивный артрит характеризуются нарушениями в системе цитокинов, ассоциированных с Th1 и Th2. Наблюдается однонаправленность в изменениях концентрации указанных интерлейкинов у пациентов с вышеперечисленными патологиями. При олигоартрикулярном варианте ЮИА наибольшее значение имеют ИФН- γ и ИЛ-4. Эти молекулы

участвуют в регуляции иммунного ответа и могут влиять на хроническое течение воспаления в суставах. При полиартрикулярном варианте более активными являются ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-17 и ИЛ-6, что указывает на более широкий спектр воспалительного процесса [21].

Исследователями ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (г. Екатеринбург) и ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург) в 2020 г. проведён анализ концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α в супернатантах клеточных культур периферической крови 78 детей с ЮИА и 33 здоровых детей [14]. Отмечалось увеличение уровня спонтанной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α у пациентов с ЮИА в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует о предшествующей активации иммунокомпетентных клеток.

Группой учёных из Китая в 2017 г. проведён сравнительный анализ показателей периферической крови и прокальцитонина (ПКТ), а также цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α) у 41 ребёнка с системным ЮИА (сЮИА) и сепсисом. Исследование количества лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка, ПКТ и сывороточных уровней ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α в крови детей с сЮИА и сепсисом выявило интересные различия по сравнению с контрольной группой. Уровни перечисленных параметров были повышены у детей с сЮИА и сепсисом. Более того, уровень ПКТ у детей с сЮИА оказался значительно ниже, чем у пациентов с сепсисом, в то время как уровень ИЛ-6 оказался существенно выше у детей с сЮИА по сравнению с группой с сепсисом [22].

Заслуживает внимания исследование Ташкентской медицинской академии, проведённое в 2023 г., в рамках которого было обследовано 38 детей с ЮИА и 30 здоровых детей. Было установлено статистически значимое увеличение уровня ИЛ-17А у детей с ЮИА. Наивысшие значения ИЛ-17А наблюдались у пациентов с полиартритическим вариантом ЮИА [23].

Другая группа исследователей Ташкентской медицинской академии в 2023 г. изучила факторы, провоцирующие развитие ЮИА, у 164 детей в возрасте от 3 до 16 лет. Большинство детей (94 %) имели суставную форму ЮИА, в то время как остальные (6 %) – системный вариант. По результатам анкетирования выявлено, что переохлаждение является одним из основных провоцирующих факторов ЮИА, а также тяжёлых форм острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии, острых кишечных инфекций и фолликулярной ангины. У некоторых детей были выявлены аллергические заболевания, включая атопический дерматит, пищевую и лекарственную аллергию. Травма как фактор развития ЮИА была выявлена только у одного ребёнка. Провоцирующей причиной при полиартритической форме чаще всего была инфекция, в то время как при олигоартритических вариантах ЮИА – переохлаждение [24].

Таким образом, в научной литературе имеется обширная информация о цитокиновой регуляции воспалительных заболеваний суставов у детей [14, 21–23]. Патогенез системного ЮИА связан с комплексным взаимодействием иммунных и клеточных элементов, в резуль-

тате чего происходят повреждение суставов и системные поражения. Исследования свидетельствуют о том, что у детей с ЮИА наблюдаются нарушения в системе цитокинов, ассоциированных с Th1 и Th2. У пациентов с ЮИА повышены уровни «провоспалительных» цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , что свидетельствует об активации иммунокомпетентных клеток, а также уровни «антивоспалительных» цитокинов. Кроме того, выявлено, что уровни цитокинов могут различаться в зависимости от формы ЮИА, что указывает на широкий спектр воспалительного процесса в суставах. Дальнейшие исследования иммунного статуса ЮИА помогут лучше понять патофизиологию и разработать более эффективные методы диагностики и лечения.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Изучению гемостаза при ревматических заболеваниях у взрослых посвящено значительное количество исследований, что во многом способствовало снижению частоты осложнений данной патологии в общей популяции [25–29]. В педиатрии исследовательские работы по нарушению гемостаза при ЮИА также проводятся [5, 30, 31], однако остаются не до конца изученными некоторые вопросы гемостазиологических нарушений у этих пациентов, важность которых не вызывает сомнения. На сегодняшний день практически нет исследований по иммуноопосредованному АФС при ЮИА у детей, в том числе данных об их взаимосвязи с иммуно-гемостазиологическими параметрами.

У пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) изменения в системе гемостаза встречаются с частотой 4,5–63 % случаев [30, 32]. Хорошо известно, что нарушения гемостаза являются одними из ведущих факторов этиопатогенеза РЗ. По многочисленным данным, изменения гемостаза при ЮИА встречаются чаще, чем диагностируются, так как они наиболее выражены при высокой активности воспалительного процесса, менее – при средней активности и нередко имеют малосимптомное течение [30, 32].

При системных поражениях у пациентов с РЗ, в том числе с ЮИА, патология гемостаза занимает одно из основных мест в иммунокомплексном механизме воспаления. Важная роль в патогенезе ЮИА отводится повреждению клеток эндотелия. Эндотелий кровеносных сосудов обладает тромборезистентностью, что обусловлено его способностью синтезировать простациклин, тканевой активатор фибринолиза, фиксировать на эндотелии комплекс гепарин – антитромбин III, удалять из кровотока активированные факторы свёртывания крови и в то же время тромбогенностью (синтезирует фактор Виллебранда (ФВ) и др.). Сосудистая стенка очень тесно взаимодействует со всеми звеньями системы гемостаза [30, 33, 34].

Иммунокомплексное повреждение стенок сосудов при РЗ, оголение субэндотелия способствуют активации гемостаза и уменьшению уровня физиологических анти-

коагулянтов в организме [30]. Кроме того, провоспалительные цитокины имеют способность вызывать апоптоз Т-лимфоцитов и способствовать их адгезии к эндотелию сосудов. Лейкоциты в ответ на воспаление мигрируют в субэндотелий и повреждают эндотелиоциты, что приводит к развитию асептического воспаления внутри стенки сосуда [35].

В свою очередь активация эндотелия сосудов может играть существенную роль в возникновении и прогрессировании системных иммуновоспалительных заболеваний. У значительной части больных ЮИА выявляется повышение ФВ, что отражает степень повреждения микроциркуляторного русла [29, 33]. Повреждение сосудистой стенки сопровождается усилением адгезии и агрегации тромбоцитов, активацией факторов свёртывания крови. По современным представлениям, *in vivo* процесс гемостаза является единым и связан с гемостатическими реакциями тромбоцитов. Тромбоциты не только участвуют в активации коагуляционных факторов, но и выполняют функцию регуляции всего процесса свёртывания крови [33]. Тромбоциты также могут связывать иммунные комплексы [36].

У больных ЮИА установлена прямая зависимость между активностью заболевания и уровнем фибриногена [30, 37]. Выявлено, что тромбинемия и снижение уровня антитромбина III играют важную роль в развитии тромбгеморрагических осложнений у пациентов с ЮИА. При высокой активности процесса наблюдается выраженное увеличение уровня D-димера, а также снижение активности фибринолиза, что может быть связано с иммунокомплексным повреждением эндотелия и уменьшением выработки тканевого активатора плазминогена, а также его потреблением [30].

В исследованиях отечественных и зарубежных авторов как у взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА), так и у детей с ЮИА при высокой активности патологии выявлены аналогичные изменения гемостаза – усиление индуцированной агрегации тромбоцитов, увеличение уровня фибриногена, укорочение активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ), увеличение ФВ, снижение антитромбина III, тромбинемия, увеличение D-димера, что указывает на повышенный риск тромбообразования [26, 27, 30, 38].

Традиционные лабораторные методы исследования гемостаза не всегда позволяют адекватно оценить тромботическую готовность. Представляет интерес относительно новый метод оценки гемостаза – тест тромбодинамики, который способен обнаружить предтромботические состояния. Основной принцип теста заключается в проведении локальной стимуляции эндотелия сосудистой стенки с последующим образованием тромба в реальном времени при непрерывном наблюдении за процессом. Использование этого метода позволяет визуализировать рост фибринового сгустка *in vitro* [39, 40]. В последние годы проведены два исследования с применением теста тромбодинамики у взрослых с РА. Так, исследование А.Д. Пешковой и соавт. в 2020 г. выявило увеличение скорости роста, размера и плотности фибринового сгустка в плазме крови, указывающее

на наличие хронической гиперкоагуляции [41]. Во втором исследовании Н.В. Середавкиной и соавт., проведённом в 2022 г., получены результаты, схожие по уровням плотности, частоте возникновения спонтанных тромбов в группах больных и здоровых, но противоречивые в отношении скорости, которая была сопоставима у больных и в контроле [42]. В доступной научной литературе отсутствуют сведения о проведении у детей с ЮИА исследований гемостаза с применением теста тромбодинамики. Мы предполагаем, что сходные изменения могут выявляться при ЮИА у детей. Тромбодинамический тест может помочь получить информацию о патогенезе изменений, в том числе в системе гемостаза, у детей с ЮИА, определить прогностические факторы и диагностическую значимость данного исследования.

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Наряду с хронической гиперкоагуляцией состояние тромботической готовности при ЮИА может усугубляться другими факторами [43–46]. Особое место среди них занимает иммуноопосредованный АФС [43, 44].

АФС – это аутоиммунный синдром, возникающий в связи с образованием аутоантител к фосфолипидам мембран клеток или фосфолипидсвязывающим белкам крови, проявляющийся артериальными и/или венозными тромбозами [43, 47]. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра для АФС есть соответствующий нозологический код – 4A45 [43, 48].

АФС у детей может манифестировать в широком возрастном диапазоне, даже у новорождённых, однако наиболее часто диагностируется в возрасте от 9 до 14 лет [43, 44]. При АФС в детской популяции не наблюдается гендерного преобладания, что контрастирует с распределением по полу у взрослых, где соотношение женщин и мужчин составляет примерно 5:1 [45].

Развитие иммуноопосредованного АФС происходит при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка (СКВ), РА и др.), другой аутоиммунной патологии [43, 49].

Иммуноопосредованный АФС занимает важное место среди факторов риска развития тромбозов. Антитела к фосфолипидам (аФЛ) влияют на различные звенья системы гемостаза [46]. Иммуноглобулины IgG, IgM и IgA представляют собой разнообразное семейство ауто- и аллоантител к фосфолипидам, находящимся в клеточных плазматических мембранах. Прежде считалось, что антитела ассоциированы с отрицательно заряженными фосфолипидами, присутствующими на внутренней поверхности мембраны. Однако обнаружены антитела к фосфатидилэтаноламину, который расположен на внешней поверхности мембраны. Основную роль в патологическом аутоиммунном процессе играет фосфатидилсерин – анионный фосфолипид, находящийся на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны, защищённый от воздействия плазмы с антителами [49–51]. Антитела, направленные против фосфолипидов, могут привести к поврежде-

нию мембраны эндотелия путём нарушения баланса естественных антикоагулянтов и ингибиторов свёртывания. Это может провоцировать гиперкоагуляцию [43, 48].

Известно несколько механизмов действия аФЛ на гемостаз (аФЛ могут связываться с тромбином, блокируя его взаимодействие с антитромбином, протеинами С и S; стимулировать тромбоциты; взаимодействовать с эндотелиоцитами, усиливая экспрессию тканевого фактора; активировать систему комплемента, приводя к тромбозам; ингибировать плазмин и тканевой активатор плазминогена) [43, 47].

При АФС основной мишенью аутоиммунного процесса является белок плазмы $\beta 2$ -гликопротеин 1 ($\beta 2$ -Gp1), который регулирует свёртывание крови, проявляя как прокоагулянтное (ингибирование прокоагулянтного протеина С, нарушение связывания аннексина V, предотвращение формирования комплекса тромбомодулин/тромбин), так и антикоагулянтное действие (предотвращение агрегации тромбоцитов, стимулированной аденозиндифосфатом), а также ингибирование механизмов торможения тромбина, фактора-Ха и тканевого активатора плазминогена, с общим доминированием прокоагулянтного эффекта [43, 51].

Антитела антифосфолипидного типа как самостоятельно, так и в комплексе с плазменными белками ($\beta 2$ -Gp1, протромбином, аннексином V) способны индуцировать повреждение клеток. Прямое воздействие на клетки происходит при формировании комплекса «антиген – антитело» на клеточной мембране. Иммунное повреждение клеток может происходить с участием комплемента, когда клеточная активация инициируется системой комплемента либо осуществляется за счёт действия макрофагов и естественных киллеров. В связи с этим воздействие аутоиммунных факторов носит иммунозависимый характер [48].

Важно отметить, что при АФС в крови происходит увеличение уровня цитокинов, способствующих воспалению (например, ИЛ-1, ФНО- α), а также усиливается экспрессия тканевого фактора и других прокоагулянтов моноцитами и эндотелиальными клетками [43–45]. Антитела к фосфолипиду кардиолипину (аКЛ), которые также выявляют при АФС, могут привести к активации и повреждению эндотелиоцитов путём связывания компонентов комплемента C3- и C4- на их поверхности [49, 51].

Большинство поражений при ЮИА имеет связь с развитием иммунокомплексного васкулита, осложнением которого являются тромбозы (венозные – у 70 % пациентов, артериальные – у 30 %, венозные и артериальные – у 30 %, а также тромбозы микроциркуляторного русла) [43, 52]. Клиническими критериями АФС являются: сосудистый тромбоз (один или более клинический эпизод артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе, подтверждённый доплеровским или другими исследованиями), патология беременности (мертворождения, преждевременные роды, спонтанные аборт) [43, 50, 53].

При АФС обязательным является выявление аФЛ в крови. Лабораторные критерии АФС: волчаночный антикоагулянт (ВАК), аКЛ и антитела к $\beta 2$ -Gp1 [50, 53]. Поло-

жительные результаты аФЛ в высоком титре имеют важное значение для соответствия критериям лабораторной диагностики и должны повторно проверяться два или более раз с интервалом не менее 12 недель, особенно у детей, учитывая возможность транзиторных форм АФС, ассоциированных с инфекциями и вакцинацией [54].

Профессор В.Г. Стуров и соавт. в учебно-методическом пособии «Антифосфолипидный синдром: клинико-биохимические аспекты патогенеза, диагностики и лечения» (2024) обращают внимание на то, что, согласно современным клиническим критериям (ACR/EULAR, Amecian College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology, 2023), АФС устанавливается на основании 1 и/или 2 клинических и хотя бы 1 лабораторного критерия (аКЛ, и/или антитела к $\beta 2$ -Gp1, и/или положительный ВАК). Причём в настоящее время для подтверждения диагноза даже не обязательно выжидать 8–12 недель для повторного исследования АФА, если титр последних более диагностического референса (>40 GPU/ml) [43, 55, 56].

Имеются ограниченные данные о том, что маркеры АФС выявляются при всех вариантах ЮИА [5]. В основном исследования проводились у взрослых пациентов с РА [54, 57, 58].

T. Avcin и соавт. в 2001 г. одними из первых определяли аКЛ и антитела к $\beta 2$ -Gp1 у детей с ЮИА. Положительный результат аКЛ был обнаружен у 30–53 % пациентов с ЮИА, но тромботические явления, связанные с аФЛ, наблюдались редко. В когорте из 28 детей с ЮИА аКЛ оказались наиболее частым положительным тестом на аФЛ, что позволяет предположить, что выработка аутоантител может быть следствием инфекционного триггера у обследованных детей, так как, по данным литературы, аКЛ чаще всего выявляются после перенесённых вирусных и бактериальных заболеваний, и объясняет протромботический потенциал аФЛ, наблюдаемый при ЮИА [6].

Исследователями из Италии J. Ma и соавт. в 2018 г. проведён ретроспективный анализ клинических и иммунологических изменений при АФС у 58 детей. Выявлено 18 случаев первичных АФС, 40 случаев – вторичных, при системной красной волчанке. Наиболее частыми проявлениями тромбозов были тромбозы глубоких вен нижних конечностей. Антитела к $\beta 2$ -Gp1 были положительными в 77 % случаев. Более половины (52 %) пациентов были трижды положительными на аФЛ [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый литературный обзор показывает, что иммуно-гемостазиологический статус при системных заболеваниях соединительной ткани наиболее хорошо изучен при СКВ и РА у взрослых пациентов. Проведены многочисленные исследования при РА у взрослых, при помощи которых получена дополнительная информация о патогенезе иммунокомплексных и тромботических осложнений, их прогностическом и диагностическом значении. Исследования показали, что воспаление суставных тканей сопровождается увеличением продук-

ции цитокинов, которые активируют эндотелий, вызывают экспрессию тканевого фактора, ингибирование фибринолиза, протеина С и др., что индуцирует протромботическое состояние и тромбозы. Исследования гемостаза, в том числе с использованием теста тромбодинамики, у взрослых с РА показали наличие хронического гиперкоагуляционного состояния. Таким образом, РА является фактором риска тромботических осложнений у взрослых.

Наряду с хронической гиперкоагуляцией протромботическое состояние при РА может усугубляться другими факторами. Особое место среди них занимает АФС. Известно, что развитие иммуноопосредованного АФС происходит при различной аутоиммунной патологии, в том числе при системных заболеваниях соединительной ткани (СКВ, РА и др.). Имеются данные о том, что иммуноопосредованный АФС выявляется при РА у взрослых.

Отечественными и зарубежными коллегами также проводятся исследования иммунного статуса и системы гемостаза у детей с ЮИА. Изменения цитокинового профиля при ЮИА у детей с высокой и умеренной степенью активности воспалительного процесса практически аналогичны таковому у взрослых. По многочисленным данным, изменения гемостаза при ЮИА встречаются чаще, чем диагностируются, так как зависят от активности иммуновоспалительного процесса, наиболее выражены при высокой активности, менее – при средней и нередко имеют малосимптомное течение. Изменения гемостаза при ЮИА характеризуются усилением индуцированной агрегации тромбоцитов, увеличением уровня фибриногена, укорочением АПТВ, увеличением ФВ, снижением антитромбина III, тромбинемией, увеличением D-димера, что указывает на повышенный риск тромбообразования. К сожалению, в доступной научной литературе отсутствуют сведения о проведении у детей с ЮИА исследований гемостаза с применением теста тромбодинамики, который способен обнаружить предтромботическое состояние. Важно отметить, что некоторые вопросы гемостазиологических нарушений у этих пациентов остаются не до конца изученными. Исследования иммуноопосредованного АФС при ЮИА у детей единичны, в том числе исследования, касающиеся его взаимосвязи с иммуно-гемостазиологическими параметрами, хотя важность изучения данного вопроса не вызывает сомнения. Имеются ограниченные данные о том, что маркеры АФС выявляются при всех вариантах ЮИА.

Необходимы дальнейшие исследования по изучению иммуно-гемостазиологического статуса при ЮИА, включая пациентов с иммуноопосредованным АФС, которые могут быть необходимы для профилактики тромботического риска.

Финансирование

Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявили об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы в равной степени внесли вклад в разработку концепции статьи и в написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Никишина И.П. *Юношеский артрит: клинические рекомендации*. М.: Союз педиатров России; 2017. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Nikishina IP. *Juvenile arthritis: Clinical guidelines*. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2017. (In Russ.).]
2. Зорин И.В., Фроленко А.Л., Карымова Г.К., Месяц Д.С., Альшеева З.Т. Ювенильный идиопатический артрит: клинический случай. *Лечащий врач*. 2023; 7-8(26): 7-13. [Zorin IV, Frolenko AL, Karymova GK, Mesyats DS, Alsheeva ZT. Juvenile idiopathic arthritis: Clinical case. *Lechaschi vrach*. 2023; 7-8(26): 7-13. (In Russ.).] doi: 10.51793/OS.2023.26.8.001
3. Савостьянов К.В., Алексеева Е.И., Чистяков Д.А. Ассоциация генов, не кодирующих компоненты главного комплекса гистосовместимости, с ювенильным идиопатическим артритом. *Вестник РАМН*. 2014; (9-10): 83-94. [Savost'yanov KV, Alexeeva EI, Chistiakov DA. Contribution of non-HLA genes to juvenile idiopathic arthritis susceptibility. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; (9-10): 83-94. (In Russ.).] doi: 10.29296/25877305-2021-03-10
4. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55(3): 277-294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55(3): 277-294. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
5. Суховъёва О.Г., Жолобова Е.С., Николаева М.Н. Состояние плазменного звена гемостаза до и после пульс-терапии метилпреднизолоном при системной форме ювенильного ревматоидного артрита. *Доктор.Ру*. 2013; 3(81): 24-30. [Sukhoviyova OG, Zholobova ES, Nikolaeva MN. Plasma hemostatic parameters before and after methylprednisolone pulse treatment in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Doctor.Ru*. 2013; 3(81): 24-30. (In Russ.).]
6. Avcin T, Ambrozic A, Kuhar M, Kveder T, Rozman B. Anticardiolipin and anti-beta(2) glycoprotein I antibodies in sera of 61 apparently healthy children at regular preventive visits. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40(5): 565-573. doi: 10.1093/rheumatology/40.5.565
7. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В., Бобомуратов Т.А., Динмухаммадиева Д.Р. Клиническое течение ювенильного ревматоидного артрита и его оптимизация лечения. *Педиатрия*. 2020; 2: 200-203. [Mallaev ShSh, Alimov AV, Bobomuratov TA, Dinmuhamediyeve DR. Juvenile idiopathic arthritis in children: A modern view of the problem. *Pediatrics*. 2020; 2: 200-203. (In Russ.).]
8. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Med J*. 2017; 34(2): 90-101. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0111
9. Liu S, Gong W, Liu L, Yan R, Wang S, Yuan Z. Integrative analysis of transcriptome-wide association study and gene-based association analysis identifies in silico candidate genes associated with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(21): 13555. doi: 10.3390/ijms232113555
10. La Bella S, Rinaldi M, Di Ludovico A, Di Donato G, Di Donato G, Salpietro V, et al. Genetic background and molecular mechanisms of juvenile idiopathic arthritis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): 1846. doi: 10.3390/ijms24031846
11. Fischer J, Dirks J, Haase G, Holl-Wieden A, Hofmann C, Girschick H, et al. IL-21⁺ CD4⁺ T helper cells co-expressing IFN-γ and TNF-α accumulate in the joints of antinuclear antibody positive patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2020; 217: 108484. doi: 10.1016/j.clim.2020.108484
12. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford WA, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: From etitogenesis to treatment. *Pediatrician Rheumatol Online J*. 2021; 19: 135. doi: 10.1186/s12969-021-00629-8
13. Feng M, Kang M, He F, Xiao Z, Liu Z, Yao H et al. Plasma interleukin-37 increases and inhibits inflammatory cytokine production in peripheral blood mononuclear cells in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Transl Immunol*. 2018; 16: 2771. doi: 10.1186/s12967-018-1655-8
14. Пашнина И.А., Криволапова И.М., Черешнева М.В. Концентрация IL-1β и TNFα в супернатантах культур клеток периферической крови у детей с аутоиммунной и инфекционной патологией. *Российский иммунологический журнал*. 2020; 23(3): 271-278. [Pashnina IA, Krivolapova IM, Cheresheva MV. IL-1β and TNFα measured in supernatants of peripheral blood cell cultures from children with autoimmune and infectious pathology. *Russian Journal of Immunology*. 2020; 23(3): 271-278. (In Russ.).] doi: 10.46235/1028-7221-336-IAT
15. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019; 29: 275-286. doi: 10.1080/14397595.2019.1574697
16. Peng Y, Liu X, Duan Z, Duan J, Zhou Y. The association of serum IL-10 levels with the disease activity in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis patients. *Mediat Inflamm*. 2021; 2021: 1. doi: 10.1155/2021/6650928
17. Sun Y, Wang Z, Chi H, Hu Q, Ye J, Liu H et al. Elevated serum levels of interleukin-10 in adult-onset Still's disease are associated with disease activity. *Clin Rheumatol*. 2019; 38: 3205-3210. doi: 10.1007/s10067-019-04642
18. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб.: Фолиант; 2008. [Ketlinsky SA, Simbirtsev AS. *Cytokines*. Saint Petersburg: Foliant; 2008. (In Russ.).]
19. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in autoimmune disease and current TNF-α inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 2719. doi: 10.3390/ijms22052719
20. Dong C, Fu T, Ji J, Li Z, Gu Z. The role of interleukin-4 in rheumatic diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018; 45(8): 747-754. doi: 10.1111/1440-1681.12946
21. Спиваковская А.Ю., Спиваковский Ю.М., Черненко Ю.В. Анализ клинико-иммунологических показателей у детей с суставной патологией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(6): 55-59. [Spivakovskaya AYU, Spivakovskiy YuM, Chernenkov YuV. Analysis of clinical and immunological parameters in children with joint pathology. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(6): 55-59. (In Russ.).] doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-55-59
22. Wu J, Lu AD, Zhang LP, Zuo YX, Jia YP. [Study of clinical outcome and prognosis in pediatric core binding factor-acute myeloid leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019; 40(1): 52-57. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.010

23. Karimdzhanov IA, Madaminova MSh, Umarov DA. The role of interleukin 17 in juvenile idiopathic arthritis. *Child's Health*. 2024; 19(3): 134-139. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1691
24. Marzetti V, Breda L, Miulli E, Filippetti F, Mancini C, Chiarelli F, et al. Clinical characteristics of juvenile idiopathic arthritis in an area of central Italy: A population-based study. *Ann Ig*. 2017; 29(4): 281-292. doi: 10.7416/ai.2017.2152
25. Журавлева Ю.А., Гусев Е.Ю. Взаимосвязь системной воспалительной реакции и гиперкоагуляции у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Медицинская иммунология*. 2023; 25(5): 1059-1064. [Zhuravleva YuA, Gusev EYu. Relationship between systemic inflammatory response and hypercoagulation in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Medical Immunology (Russia)*. 2023; 25(5): 1059-1064. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-RBS-2817
26. Musayeva N, Islamova Z. PB2633: Hemostasiological changes in rheumatoid arthritis. *HemaSphere*. 2023; 7(53): e4555018. doi: 10.1097/01.HS9.0000977220.45550.18
27. Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление. *Современная ревматология*. 2019; 13(3): 87-94. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM. Rheumatoid arthritis: Some components of hemostasis and inflammation. *Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(3): 87-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94
28. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Дибров Д.А. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61(3): 276-291. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Dibrov DA. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: Focus on the seronegative subtype of the disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61(3): 276-291. (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-276-291
29. Klein A, Molad Y. Hematological manifestations among patients with rheumatic diseases. *Acta Haematol*. 2021; 144(4): 403-412. doi: 10.1159/000511759
30. Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Ковалев В.В., Григоревская О.А. Состояние гемостаза при ювенильном ревматоидном артрите у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011; 90(5): 35-19. [Lobanov YuF, Skudarnov EV, Kovalev VV, Grigorevskaya OA. Hemostasis in juvenile rheumatoid arthritis in children. *Pediatrics n. a. G.N. Speransky*. 2011; 90(5): 35-19. (In Russ.)].
31. Богмат Л.В., Никонова В.В., Шевченко Н.С., Бессонова И.М. Особенности свертывающей системы у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Здоровье ребенка*. 2021; 16(2): 105-110. [Bogmat LV, Nikonova VV, Shevchenko NS, Bessonova IM. Features of coagulation system in children with juvenile idiopathic arthritis. *Child's Health*. 2021; 16(2): 105-110. (In Russ.)]. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229873
32. Черненко Ю.В., Захарова Н.Б., Кузьмина А.А., Спиваковский Ю.М. Современные методы ранней диагностики ювенильных артритов (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013; 9(2): 308-313. [Chernenkov YV, Zakharova NB, Kuzmina AA, Spivakovsky YM. Modern methods of early diagnostics of juvenile arthritis (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013; 9(2): 308-313. (In Russ.)].
33. Стрельникова Е.А., Трушкина П.Ю., Суров И.Ю., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Деев Р.В. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(3): 450-465. [Strelnikova EA, Trushkina PYu, Surov IYu, Korotkova NV, Mzhavanadze ND, Deev RV. Endothelium *in vivo* and *in vitro*. Part 1: Histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. *Eruditio Juvenium*. 2019; 7(3): 450-465. (In Russ.)]. doi: 10.23888/HMJ201973450-465
34. Гомелля М.В. *Геморрагический синдром у детей: учебное пособие*. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет; 2021. [Gomellya MV. *Hemorrhagic syndrome in children: Textbook*. Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2021. (In Russ.)].
35. Дивакова Ю.В., Колосков А.В. Эндотелиально-тромбоцитарное взаимодействие при сепсисе. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(3): 406-418. [Divakova YuV, Koloskov AV. Endothelial-platelet interaction in sepsis. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022; 67(3): 406-418. (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-406-418
36. Cafaro G, McInnes IB. Psoriatic arthritis: Tissue-directed inflammation? *Clin Rheumatol* 2018; 37(4): 859-868. doi: 10.1007/s10067-018-4012-7
37. Герасимова О.Н., Иванова О.В. Изменения в системе гемостаза и особенности межклеточных взаимодействий у детей с ювенильным ревматоидным артритом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010; 3: 99. [Gerasimova ON, Ivanova OV. Changes in the hemostasis system and features of intercellular interactions in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of New Medical Technologies*. 2010; 3: 99. (In Russ.)].
38. Zhigulina KV, Spitsina SS. Assessment of the main indicators of the hemostasis system in patients with rheumatoid arthritis. *Virtual Congress*. 2021; 1: 392.
39. Minaev AV, Gushchin DK, Kovalev DV, Mwela BM. Hemostasis assessment in Fontan patients using the new thrombodynamics test. *Egypt Heart J*. 2023; 75(1): 39. doi: 10.1186/s43044-023-00365-2
40. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибекко А.М., Купраш А.Д., Атауллаханов Ф.И. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17(4): 114-126. [Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, Kuprash AD, Ataullakhanov FI. Thrombodynamics: A new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018; 17(4): 114-126. (In Russ.)]. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126
41. Пешкова А.Д., Евдокимова Т.А., Сибгатуллин Т.Б., Атауллаханов Ф.И., Литвинов Р.И. Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58(3): 294-303. [Peshkova AD, Evdokimova TA, Sibgatullin TB, Ataullakhanov FI, Litvinov RI. Changes in the parameters of thrombodynamics and blood clot contraction in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2020; 58(3): 294-303. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-294-303
42. Середавкина Н.В., Чельдиева Ф.А., Лила А.М., Решетняк Т.М. Протромботическое состояние при ревматоидном артрите. *Здравоохранение Таджикистана*. 2022; (4): 82-91. [Seredavkina NV, Cheldieva FA, Lila AM, Reshetnyak TM. Prothrombotic state in rheumatoid arthritis. *Health Care of Tajikistan*. 2022; (4): 82-91. (In Russ.)]. doi: 10.52888/0514-2515-2022-355-4-82-91
43. Стуров В.Г., Гуляева Л.Ф., Тамкович С.Н., Макарова С.И. Антифосфолипидный синдром: клинико-биохимические аспек-

ты патогенеза, диагностики и лечения: учебно-методическое пособие. Новосибирск: Новосибирский государственный университет; 2024. [Sturov VG, Gulyaeva LF, Tamkovich SN, Makarova SI. *Antiphospholipid syndrome: Clinical and biochemical aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment: Study guide*. Novosibirsk: Novosibirsk State University; 2024. (In Russ.)].

44. Ma J, Song H, Wei M, He Y. Clinical characteristics and thrombosis outcomes of paediatric antiphospholipid syndrome: Analysis of 58 patients. *Clin Rheumatol*. 2018; 37: 1295-1303. doi: 10.1007/s10067-017-3776-5

45. Madison JA, Zuo Y, Knight JS. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol*. 2019; 7: 1-10. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19160

46. Момот А.П., Тараненко И.А., Белозеров Д.Е., Цывкина Л.П., Фадеева Н.И., Медведева М.В. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 34(5): 58-66. [Momot AP, Taranenko IA, Belozеров DE, Tsyvkina LP, Fadeeva NI, Medvedeva MV. Initiation of blood clotting in different stages of normal pregnancy. *Siberian Medical Journal*. 2014; 34(5): 58-66. (In Russ.)]

47. Rosina S, Chighizola CB, Ravelli A, Cimaz R. Pediatric antiphospholipid syndrome: From pathogenesis to clinical management. *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23(2): 10. doi: 10.1007/s11926-020-00976-7

48. Islabão AG, Trindade VC, da Mota LMH, Andrade DCO, Silva CA. Managing antiphospholipid syndrome in children and adolescents: Current and future prospects. *Paediatr Drugs*. 2022; 24(1): 13-27. doi: 10.1007/s40272-021-00484-w

49. Meroni PL, Argolini LM, Pontikaki I. What is known about pediatric antiphospholipid syndrome? *Expert Rev Hematol*. 2016; 9: 977-985. doi: 10.1080/17474086.2016.1235969

50. Острякова Е.В., Патрушев Л.И., Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром и система фибринолиза. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 49(6): 57-64. [Ostryakova EV, Patrushev LI, Reshetnyak TM. The antiphospholipid syndrome

and the fibrinolytic system. *Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49(6): 57-64. (In Russ.)].

51. Groot N, Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(10): 1637-1641. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211001

52. Шабалов Н.П. *Детские болезни: учебник для вузов*; 9-е изд., перераб. и доп. СПб.: Питер; 2021; 2. [Shabalov NP. *Pediatric diseases: Textbook for universities*; 9th ed., revised and enlarged. Saint Petersburg: Piter; 2021; 2. (In Russ.)].

53. Soybilgic A, Avcin T. Pediatric APS: State of the art. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 22(3): 9. doi: 10.1007/s11926-020-0887-9

54. Mohammed MJ, Hashim HT, Al-Obaidi AD, Al-Shammari A. A novel overlap syndrome: Rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, antiphospholipid syndrome, and dermatomyositis. *Clin Case Rep*. 2023; 11(4): e7274. doi: 10.1002/ccr3.7274

55. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75(10): 1687-1702. doi: 10.1002/art.42624

56. Devreese KMJ, Groot PG, Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(11): 2828-2839. doi: 10.1111/jth.15047

57. O'Leary RE, Hsiao JL, Worswick SD. Antiphospholipid syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Cutis*. 2017; 99(3): 21-24.

58. Arabidze GG, Shapchenko AV, Muslimova OV, Larina OY, Sorokoletov AM. Clinical case of rheumatoid arthritis with antiphospholipid antibody syndrome. *CardioSomatics*. 2015; 6(3): 70-78. doi: 10.26442/CS45162

Сведения об авторах

Гомелля Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней и детских инфекций, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: marina_gomellya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0441-4548>

Миронова Анастасия Витальевна – ассистент кафедры детских болезней и детских инфекций, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tav23_97_1997@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-7774-4836>

Крупская Тамара Семёновна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней и детских инфекций, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: krupskaya-tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0285-3627>

Татаринова Александра Валерьевна – ассистент кафедры детских болезней и детских инфекций, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: alexandra.tatarinova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8212-9734>

Information about the authors

Marina V. Gomellya – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University, e-mail: marina_gomellya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0441-4548>

Anastasia V. Mironova – Teaching Assistant at the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University, e-mail: tav23_97_1997@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-7774-4836>

Tamara S. Krupskaya – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University, e-mail: t.krupskaya@ismu.baikal.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0285-3627>

Alexandra V. Tatarinova – Teaching Assistant at the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University, e-mail: alexandra.tatarinova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8212-9734>