

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 618.2:616-005.6-084

КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И ТРОМБОТИЧЕСКИЙ “ШТОРМ”

А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева

ГОУ ВПО Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава
E-mail: gemostasis@mail.ru

CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND THROMBOTIC “STORM”

A.D. Makatsariya, V.O. Bitsadze, D.Kh. Khizroeva

Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) является наиболее тяжелой формой антифосфолипидного синдрома (АФС), изучение которого представляет значительные трудности. Проспективных контролируемых исследований с целью изучения КАФС на настоящий момент не существует, и наши знания о КАФС основываются только на описании клинических случаев и обзорных работах. В статье сделан широкий обзор имеющихся знаний этиопатогенеза КАФС, его клинических проявлений и рассмотрены основные принципы оптимальной терапии при данной патологии беременности.

Ключевые слова: беременность, катастрофический антифосфолипидный синдром.

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAFS) is the most heavy form antiphospholipid syndrome (AFS), the study of which presents significant difficulties. There are no prospective controlled studies directed at studying CAFS, and our knowledge about this problem is founded only on a description of clinical cases and reviews. This article presents a broad review of the available knowledge of CAFS aetiopathogenesis, its clinical manifestations; main principles of appropriate treatment of this pregnancy pathology are also considered.

Key words: pregnancy, catastrophic antiphospholipid syndrome.

Введение

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) является наиболее тяжелой формой антифосфолипидного синдрома (АФС). Он проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител (АФА). Этот синдром носит имя синдрома Ашерсона, который в 1992 г. впервые ввел в клиническую практику термин КАФС. Хотя КАФС развивается менее, чем у 1% из всех пациентов с АФС, он является угрожающим жизни состоянием и требует неотложной терапии [1, 5, 7].

С каждым годом регистрируется все больше случаев КАФС, что, возможно, связано с лучшим пониманием патогенетических механизмов этого состояния и, следовательно, лучшей его диагностикой. Тем не менее, диагностика КАФС является весьма сложной проблемой. Так, клиническая картина КАФС во многом напоминает таковую

при декомпенсированном ДВС-синдроме, сепсисе, септическом шоке, HELLP-синдроме, гемолитико-уремическом синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Кроме того, в условиях прогрессирующего развития тромбозов результаты лабораторных исследований по обнаружению АФА могут быть отрицательными [3, 4]. Поэтому часто КАФС не диагностируется, из чего можно заключить, что истинная его частота значительно больше, чем это считается на сегодняшний день.

В результате тромботической микроваскулопатии возникает острая мультиорганная недостаточность. Клинически это может проявляться нарушениями ЦНС, включая ступор, дезориентацию, параличи, развитием надпочечниковой, дыхательной недостаточности, развитием инфарктов миокарда и ЖКТ (рис. 1). Практически у 80% пациентов поражаются почки с развитием почечной микроангиопатии и окклюзией мелких сосудов. Часто (в 60% случаев) выявляются и симптомы поражения головного

мозга (инсульт, транзиторные ишемические атаки, судороги, кома), однако микротромбозы сосудов головного мозга могут развиваться и гораздо чаще, чем это диагностируется, и могут быть причиной развития энцефалопатии при КАФС. Более чем у половины пациентов с КАФС наблюдается поражение сердца. В большинстве случаев оно проявляется развитием аортальной и митральной недостаточности, которые могли сформироваться ранее на фоне системной красной волчанки или АФС. У 25% пациентов выявляется инфаркт миокарда. Некроз костного мозга является редким осложнением, которое описано у пациентов с метастатическими опухолями, ДВС-синдромом, развившимся после радио- или химиотерапии, у пациентов с септическим шоком. Теперь этот список пополнен еще и сообщениями о развитии некроза костного мозга при КАФС [2, 8].

Факторы риска КАФС. Выявлено развитие КАФС у пациентов разных возрастов (от 9 до 74 лет), при этом в 55% случаев КАФС развивался на фоне первичного АФС, у 30% пациентов – вторично при СКВ, а у 3% – на фоне других заболеваний соединительной ткани – ревматоидный артрит, системная склеродермия, системный некротизирующий васкулит (Harris et al., 2004). КАФС развивается как у женщин, так и мужчин, и хотя у женщин он наблюдается в 2 раза чаще, течение и исходы хуже у мужчин.

Интересен случай КАФС, описанный Nuuzelt у 31-летней женщины [10]. КАФС развился через год после беременности, сопровождавшейся HELLP-синдромом, что подтверждает единый патогенетический механизм этих состояний. При HELLP-синдроме в 70% случаев выявляются АФА, кроме того, у женщин с тяжелыми формами гестоза намного чаще, чем в общей популяции выявляются другие дефекты гемостаза, в частности мутация FV Leiden и дефицит протеина S(PS). Сочетание приобретенной тромбофилии, обусловленной АФС, с генетическими дефектами гемостаза существенно утяжеляет течение патологического процесса [13]. При этом при определенных условиях возможна декомпенсация системы гемостаза и развитие КАФС. Так, у части пациентов в анамнезе присутствуют тромботические проявления, что свидетельствует о предсуществующем состоянии гиперкоагуляции и возможной роли наследственных тромбофилий в развитии КАФС.

Клинический пример

Пациентка К., 28 лет, обратилась за консультацией 5.06.2003 г. с диагнозом: Беременность 15 недель. Антифосфолипидный синдром. Угроза прерывания беременности.

Из анамнеза:

- Первая беременность закончилась в 1998 г. самопроизвольным выкидышем в сроке 14–15 недель. Данная беременность вторая.
- Соматический анамнез: мочекаменная болезнь, цистит, острая пневмония в 16 лет, в 17 лет – тромбоз глубоких вен правой голени с рецидивом через 2 года.
- Инфекционный профиль не отягощен, исключены гормональные и анатомические факторы невынашивания. Диагностирован первичный АФС.
- В целях подготовки к беременности была проведена



Рис. 1. Клинические проявления КАФС

терапия: иммуноглобулин (октагам) 100,0 мл в/в и 7 сеансов плазмафереза.

- Госпитализация с угрозой прерывания беременности в 5 и 9 недель. Высокие титры ВА, гипокоагуляция, снижение агрегации тромбоцитов несмотря на терапию (фраксипарин 0,6 мл, кардиоаспирин, утрожестан, магне-В6).

При поступлении:

Протеинурия (0,06 г/л), отеки нижних конечностей, гипопроотеинемия, D-димер – 1 мкг/мл (норма <0,5 мкг/мл). Снижение функции тромбоцитов, гипокоагуляция, ВА резко положительный, анти-β2-GPI 44,93 Ед/мл (норма <5 Ед/мл). В связи с отсутствием положительной динамики на фоне приема фраксипарина 0,6 мл было проведено 10 сеансов плазмафереза.

При обследовании на генетические формы тромбофилии обнаружены: полиморфизм 675 4С/5С PA1-1 гетерозиготная форма, гомозиготная форма полиморфизма 807 С/Т тромбоцитарного рецептора GPIa, гомозиготная форма полиморфизма АПФ I/D, гетерозиготный полиморфизм фибриногена 455 G/A.

В 33–34 недели – фето-плацентарная недостаточность, задержка развития плода на 2 недели, преждевременное созревание плаценты. Протеинурия 0,14 г/л, тромбоцитопения 96×10^9 /л, подъемы АД до 130/80 мм рт.ст., отеки на нижних конечностях. Доза фраксипарина увеличена до 1,0 мл/сут (9500 МЕ).

В 40 недель путем операции кесарева сечения был извлечен мальчик весом 2360,0 г, рост 48 см. При гистологическом исследовании плаценты – множественные тромбозы.

На 5–6-й день после родов на фоне продолжающейся терапии фраксипарином в дозе 0,6 мл отмечается нарастание АД до 170/110 мм рт.ст., боли в височных областях, ухудшение зрения. При обследовании – отек зрительных нервов. Послеродовый эндометрит с подъемом температуры до 39,5 °С. Через 2 дня появились боли в поясничной области и за грудиной, пелена перед глазами усилилась. Исследования гемостаза: АФА в высоком титре, D-димер 4 мкг/л, гипокоагуляция, тромбоцитопатия потребления. В связи с подозрением на множественный

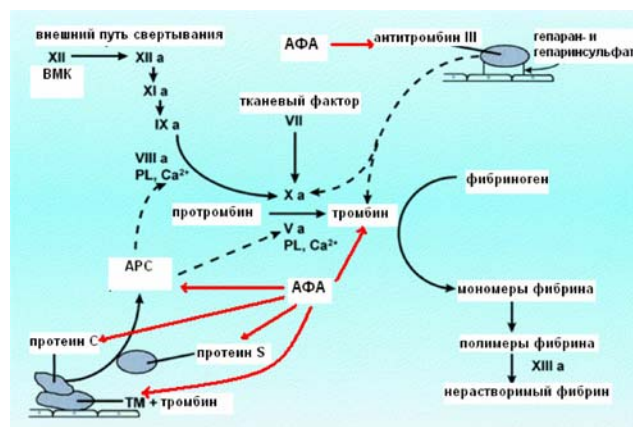


Рис. 2. Угнетение антикоагулянтной системы под действием антифосфолипидных антител

тромбоз и возможным развитием полиорганной недостаточности проведен плазмаферез, назначен фраксипарин в дозе 1,0 мл (9500 МЕ), антибактериальная терапия, в/в инфузия октагама.

Женщина выписана домой на 17-е сутки после родоразрешения в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжать терапию фраксипарином в течение 3 мес. с последующим переходом на прием варфарина.

Анализ данного случая позволяет сделать заключение, что под привычным диагнозом “Тяжелый гестоз. Преэклампсия” был замаскирован катастрофический АФС. Это подтверждают лабораторные данные – стойкая циркуляция ВА, высокий уровень антифосфолипидных антител, антител к $\beta 2$ -гликопротеину 1 и клинические проявления – развивающаяся картина мультиорганной недостаточности и гистологическое подтверждение окклюзии сосудов плаценты.

В этом случае КАФС был спровоцирован сразу несколькими факторами:

- 1) стойкая циркуляция волчаночного антигена (ВА), высокий уровень антифосфолипидных антител (АФА) и антител к $\beta 2$ -GPI I;
- 2) наличие наследственной тромбофилии, которая способствует развитию тромботических осложнений и утяжеляет течение АФС;
- 3) триггером к развитию КАФС могла служить послеродовая инфекция (эндометрит);
- 4) пациентка относится к группе высокого риска в отношении оперативных вмешательств; даже несмотря на адекватную профилактику с помощью антикоагулянтов велик риск тромботических осложнений, включая КАФС; развитие КАФС могло спровоцировать уменьшение дозы фраксипарина после родоразрешения.

Таким образом, нередко под маской HELLP-синдрома может скрываться КАФС [13]. Поэтому КАФС часто остается нераспознанным и не применяется адекватная терапия.

Патогенез КАФС. Разработка эффективных методов диагностики и лечения КАФС невозможна без знаний о механизмах патогенеза этого состояния. На сегодняшний

день все больше данных свидетельствуют о ключевой роли синдрома системного воспалительного ответа в патогенезе КАФС. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) возникает не только при сепсисе; неинфекционные причины, в частности иммуноопосредованное поражение органов являются мощнейшим стимулом к формированию системного воспаления. Гипотезу о том, что КАФС является проявлением системного воспалительного ответа, подтверждает наличие общих медиаторных каскадов, характерных как для сепсиса, так и для КАФС. К таким эндогенным медиаторам относятся, прежде всего, туморнекротизирующий фактор (TNF), интерлейкин-1 (Il-1b), фактор активации тромбоцитов (PAF), вазодилатирующие простагландины, наличие активации комплемента и суперэкспрессия молекул адгезии на лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

Ключевым звеном патогенеза тромботических осложнений при АФС является дисрегуляция системы свертывания крови, активация процессов воспаления и развитие системной эндотелиальной дисфункции [12]. Активирует эндотелиальные клетки и, вероятно, способствует образованию подготовительного сигнала для КАФС комплекс иммунных стимулов, включающий цитокины, компоненты комплемента и аутоантитела. Хорошо известно, что такие цитокины, как TNF, IL-1b, интерферон (IFN) являются важнейшими медиаторами активации эндотелиальных клеток. К активаторам эндотелиальных клеток относятся и компоненты комплемента (C3b, C3b и C5a), а также мембран-атакующий комплекс, представленный C5b-9. C5b-9, который усиливает экспрессию эндотелиальных молекул адгезии, и в особенности, экспрессию тканевого фактора (TF), что соответствует состоянию повреждения эндотелия и тромбофилии, характерных для КАФС. Компонент комплемента C1q является необходимым кофактором для активации эндотелия под действием иммунных комплексов. Ключевую роль при КАФС играют АФА, которые обладают прокоагулянтной и провоспалительной активностью, реализуя свое влияние на гуморальном и клеточном уровнях.

Главную роль в возникновении тромбофилии при АФС играют повреждения в системе протеина С (РС), рисунок 2. АФА ингибируют систему протеина С несколькими путями:

- 1) ингибируют формирование тромбина, который является активатором протеина С (тромбиновый парадокс). При низких концентрациях тромбин проявляет антитромботические свойства вследствие активации РС, тогда как при более высоких концентрациях тромбин проявляет протромботическую активность. В низких концентрациях тромбин постоянно обнаруживается в крови здоровых людей и поддерживает исходную активацию РС. Наличие АФА ингибирует эти низкие уровни формирования тромбина и снижает активность циркулирующего РС;
- 2) АФА ингибируют активацию протеина С через образование антител к тромбомодулину;
- 3) АФА вызывают развитие приобретенной резистентности к активированному протеину С:
 - через ингибирование сборки протеиновых комплексов

- са PC на анионных поверхностях фосфолипидных матриц;
 - через прямую ингибицию APC-активности;
 - через ингибицию кофакторов Va и VIIIa;
- 4) антитела приводят к развитию приобретенного дефицита протеина C и/или протеина S. В норме 50% протеина S в плазме находятся в связанном состоянии с компонентом комплемента CВ4b и не обладают биологической активностью. АФА повышают аффинность протеина S к CВ4b, что может приводить к приобретенному дефициту свободных уровней PS. Хотя в целом снижение уровней PC и PS у пациентов с АФС выявляется достаточно редко, эти случаи, вероятно, очень опасны в плане тромботических осложнений.

Аутоантитела, направленные против FVa, защищают его от инактивации с помощью APC. Замедленная деградация фактора Va обуславливает так называемый фенотип APC-резистентности. В этом случае отсутствует истинная Лейденовская мутация, но фактор Va, связанный с АФА, не ингибируется APC, сохраняя свою прокоагулянтную активность. При этом нарушается не столько активация протеина C, сколько возникает резистентность к активированному протеину C.

Кроме того, развитие тромбофилии при АФС обусловлено снижением активности важнейшего естественного антикоагулянта антитромбина III, вероятно, вследствие нарушения его взаимодействия с гепарином и гепарансульфатом в условиях его конкуренции с АФА за связывание с этими компонентами мембран эндотелиальных клеток. Под действием АФА активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах TF, vWF и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.

АФА способствуют развитию приобретенной резистентности к APC, ингибируя функцию тромбомодулина, угнетая активность APC, обуславливая развитие приобретенного дефицита протеина C и S. За счет угнетения формирования тромбина АФА блокируют его способность активировать протеин C (тромбиновый парадокс). Конкурируя с антитромбином III за связывание с эндотелиальными клетками, АФА нарушают его антикоагулянтную функцию.

Помимо эндотелиальных нарушений одним из основополагающих механизмов тромбофилии при АФС является тромбоцитическая тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов. Наличием тромбоцитарных тромбов у больных с АФС объясняется феномен “белого сгустка”, который хирурги нередко обнаруживают у больных с АФС.

Процессы тромбообразования и воспаления тесно связаны и потенцируют друг друга. Так, при КАФС массивный выброс провоспалительных цитокинов приводит к формированию протромбогенного фенотипа сосудистого эндотелия. Активированные тромбоциты являются источниками медиаторов воспаления (тромбоцитарный фактор роста, фактор 4 тромбоцитов, тромбоспондин). При связывании тромбоцитарного Р-селектина с лейкоцитарным рецептором (гликопротеиновым лигандом Р-селектина – PSLG-1) активируется транслокация фактора NF-kB в ядро и индуцируется синтез провоспалитель-

ных цитокинов, хемокинов и тканевого фактора. Циркулирующие факторы свертывания также обладают провоспалительным потенциалом. Так, взаимодействие комплекса TF-VIIa и FXa со специфическими рецепторами PARs (рецепторы, активируемые тромбином) приводит к увеличению экспрессии клеточных молекул адгезии (КМА) и провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1b, IL-6). Тромбин стимулирует экспрессию КМА на эндотелии и активирует хемотаксис лейкоцитов. Напротив, антитромбин III (АТ III), связываясь с рецепторами моноцитов, предотвращает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. APC при взаимодействии со специфическими рецепторами на эндотелии подавляет продукцию TNF и КМА.

Клиническая картина КАФС во многом напоминает декомпенсированный ДВС-синдром. В обоих случаях имеет место реакция микроциркуляторного русла в виде стаза и микротромбозов, в периферической крови обнаруживается гипокоагуляция. У почти 70% пациентов с КАФС развивается тромбоцитопения (менее 100000/мкл), у четверти – гемолитическая анемия. Мы считаем, что признаки ДВС-синдрома могут развиваться практически во всех случаях КАФС, что обусловлено общими патогенетическими механизмами этих состояний. Так, в основе КАФС и ДВС-синдрома лежит универсальный патологический процесс – синдром системного воспалительного ответа. Как при КАФС, так и при синдроме ДВС выявляются сходные провоцирующие факторы (инфекция, травма, беременность), наблюдается развитие эндотелиальной дисфункции, выброс провоспалительных цитокинов и активация коагуляции.

Согласно C.S. Kitchens, массивное тромбообразование влечет за собой прогрессирование тромбоза, которое авторы назвали “тромботическим штормом” [11]. В основе этого явления лежит прогрессирующая активация образования тромбина, угнетение фибринолиза под действием PAI-1, потребление антикоагулянтных факторов: протеина C и S, АТ III, развитие массивного тканевого повреждения, выброса провоспалительных цитокинов, развитие ДВС-синдрома и системного ответа на воспаление (рис. 3).

Таким образом, проявления КАФС зависят от двух факторов:

- 1) органов, вовлеченных в процесс формирования тром-

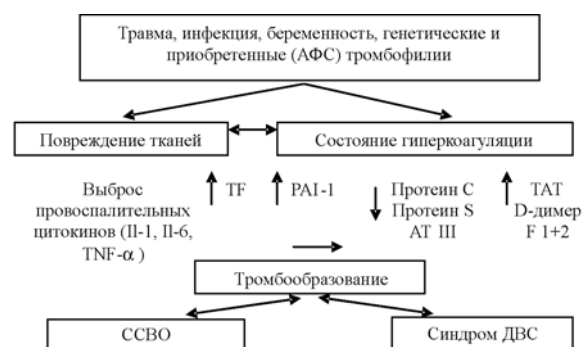


Рис. 3. Гипотеза “тромботического шторма” (Kitchens C.S. et al., 1998)

бозов и распространенности тромбозов;
2) проявлений ССВО.

Именно на ликвидацию этих факторов должна быть направлена терапия КАФС.

Принципы терапии КАФС. КАФС – редко встречающееся состояние, изучение которого представляет значительные трудности. Проспективных контролируемых исследований с целью изучения КАФС на настоящий момент не существует, и наши знания о КАФС основываются только на описании клинических случаев и обзорных работах. В связи с недостаточным знанием этиопатогенеза КАФС оптимальная его терапия все еще не разработана. Даже несмотря на существенные успехи в терапии критических состояний, смертность при КАФС достигает 50%.

При подозрении на КАФС незамедлительно должна быть начата агрессивная терапия. Ранняя диагностика и начало адекватной терапии являются критическими для исхода КАФС. Следует отметить, что серологическое выявление маркеров АФС или обнаружение ВА требуют времени или часто невозможны, а порой на фоне прогрессирующих тромбозов результаты лабораторных исследований могут быть отрицательными.

Учитывая, что КАФС является тромбофилическим расстройством с характерной распространенной микроваскулопатией патогенетически обоснованной представляется терапия с использованием антикоагулянтов. Кроме того, терапия должна быть направлена на предотвращение образования и циркуляции медиаторов системного воспалительного ответа и тканевых повреждений (АФА, цитокинов, продуктов активации комплемента, антиэндотелиальных антител). Анализ комбинированной терапии показал, что лучшие результаты (68% выживаемости) были получены при комбинации антикоагулянтов, кортикостероидов, заместительной терапии свежезамороженной плазмой и внутривенном введении иммуноглобулина.

Терапию КАФС следует начинать с применения препаратов первого ряда (антикоагулянтов и кортикостероидов) [6]. При отсутствии клинического эффекта или при прогрессировании тромбозов, несмотря на антикоагулянтную терапию, применяют препараты второго ряда. При отсутствии клинического эффекта и прогрессивном ухудшении состояния пациента встает вопрос о применении препаратов третьего ряда, опыт применения которых ограничен и/или эффективность которых неизвестна. Препаратом выбора для терапии КАФС на сегодняшний день признан низкомолекулярный гепарин. Использование НМГ представляется наиболее предпочтительным, так как:

- он обеспечивает хороший антикоагулянтный эффект;
- в меньшей степени нуждаются в кофакторе (АТ III), когда в условиях КАФС угнетаются естественные антикоагулянтные пути;
- меньше опасность развития гепарининдуцированной тромбоцитопении, т.к. НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и фактором 4 тромбоцитов.

В последнее время все больше данных за успешное

применение плазмафереза при КАФС, что, возможно, связано с удалением АФА, провоспалительных цитокинов (TNF, ИЛ-1, ИЛ-6), компонентов комплемента и других медиаторов воспаления, что препятствует прогрессированию воспалительного ответа, процессов коагуляции и повреждения тканей. Повторные плазмаферезы оправданы при наиболее рефрактерных случаях КАФС, когда остальная общепринятая терапия не приносит положительного результата.

Заместительная терапия свежезамороженной плазмой необходима, в особенности, при явных признаках ДВС-синдрома и микроангиопатической гемолитической анемии (появление большого числа шистоцитов в периферической крови). Показано, что плазмаферез является наиболее эффективным методом терапии микроангиопатической гемолитической анемии, ассоциированной с АФС. При этом одна из основных целей заместительной терапии – восполнение уровня естественных антикоагулянтов и, в первую очередь, АТ III и протеина С.

Теоретически возможно применение и других антикоагулянтных препаратов (дипиридамол, тиклопидин, клопидогрел, гирудин, липирудин, аргатробан), однако на практике они не были испытаны у пациентов с КАФС. Так, гирудин является наиболее мощным естественным ингибитором тромбина и особенно эффективен для лечения гепарининдуцированной тромбоцитопении.

Таким образом, эффектными препаратами для лечения КАФС будут такие лекарственные средства, которые способны одновременно блокировать оба патогенетических механизма этого заболевания – прокоагулянтный и провоспалительный.

На сегодняшний день важной остается проблема диагностики КАФС, которая немыслима без определения АФА. Поэтому определение АФА должно быть обязательным у всех беременных с гестозами, привычным невынашиванием, начальными проявлениями гнойно-септических заболеваний. У всех беременных с АФС и наследственной тромбофилией наиболее целесообразной является ранняя патогенетическая противотромботическая и противовоспалительная терапия с применением НМГ, как во время беременности, так и минимум в течение 6 недель после родов. Указанный подход позволяет осуществить профилактику потерь плода и тромботических осложнений, обеспечить более адекватное развитие плаценты, провести профилактику развития внутриутробной задержки развития плода, а также предотвратить развитие самого грозного осложнения АФС – катастрофической формы АФС.

Литература

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триад-Х, 2003. – 904 с.
2. Amital H., Levy Y., Davidson C. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: remission following leg amputation in 2 cases // Semin. Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 31, No. 2. – P. 127–132.
3. Asherson R.A. The Catastrophic Antiphospholipid (Asherson's) Syndrome in 2004 – a review // Autoimmunity Rev. – 2005. – Vol. 4, No. 1. – P. 48–54.

4. Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G. et al. For the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines // *Lupus*. – 2003. – Vol. 12, No. 7. – P. 530–534.
5. Asherson R.A., Espinosa G., Cervera R. et al. For the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64, No. 6. – P. 943–946.
6. Burcoglu-O'Ral A., Erkan D., Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29, No. 9. – P. 2006–2211.
7. Cervera R., Font J., Gomez-Puerta J.A. et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64, No. 8. – P. 1205–1209.
8. Erkan D., Cervera R., Asherson R.A. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome where do we stand? // *Arthritis&Rheumatism*. – 2003. – Vol. 48, No. 12. – P. 3320–3327.
9. Harris E.N., Pierangelib S.S. Primary, Secondary, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: is there a difference? // *Thrombosis Research*. – 2004. – Vol. 114, No. 5–6. – P. 357–361.
10. Karmochkine M., Mazoyer E., Marcelli A. et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in disseminated intravascular coagulation // *Thromb. Haemost.* – 1996. – Vol. 75, No. 6. – P. 971.
11. Kitchens C.S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis // *Am. J. Med.* – 1998. – Vol. 104, No. 4. – P. 381–385.
12. Meroni P.L., Raschi E., Testoni C. et al. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies // *Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 112, No. 2. – P. 169–174.
13. Von Tempelhoff G.F., Heilmann L., Spanuth E. et al. Incidence of the factor V Leiden-mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid-antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. Hemolysis, elevated liver-enzymes, low platelets // *Thromb. Res.* – 2000. – Vol. 100, No. 4. – P. 363–365.

Поступила 10.09.2010