

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ

Н.М.Бабадаева¹, А.И. Кириенко², С.Г. Леонтьев², П.В. Авдонин³, Л.М. Кожевникова³, Е.Б. Петухов², Е.А. Калашникова⁴

¹Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва; ²Кафедра факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва; ³Лаборатория регуляции экспрессии генов ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва; ⁴Лаборатория иммуногенетики ГУ Медико-генетического научного центра РАМН, Москва

Контакты: Наталья Марковна Бабадаева nata2007@yandex.ru

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости и клинические особенности антифосфолипидного синдрома (АФС) и генетически обусловленных тромбофилий в группе больных с флеботромбозами молодого и среднего возраста.

Материалы и методы. Обследовали 97 больных (57 мужчин и 40 женщин) с венозными тромбозами. Исследовали маркеры АФС (волчаночный антикоагулянт — ВА — по скрининговым и подтверждающим тестам, суммарные антитела к комплексу β2-гликопротеина I с кардиолипином, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламином и фосфатидиловой кислотой классов IgG и IgM). Методом полимеразной цепной реакции определяли мутацию G1691A в гене V фактора свертывания крови, мутацию G20210A в гене протромбина, мутацию C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Также оценивали ряд показателей гемостаза — антитромбин III (АТIII), активность системы протеина C, уровень фибриногена в плазме по методу Клаусса, показатели стимулированной агрегации тромбоцитов с помощью АДФ, показатели вязкости крови и вязкости плазмы.

Результаты. АФС выявлен у 21% больных венозными тромбозами, из них у 19% — первичный. В группе пациентов с АФС приобретенные факторы риска тромбозов встречались достоверно реже (30%), чем в группе больных с венозными тромбозами без АФС (70%). В группе пациентов с АФС чаще наблюдалась рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). У пациентов с сочетанными нарушениями гемостаза (АФС+мутация) ТЭЛА диагностирована чаще, чем у пациентов с АФС и при отсутствии маркеров генетической тромбофилии. Среди реологических показателей наибольшее диагностическое значение при АФС имеют показатели вязкости плазмы.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, тромбофилия, венозные тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии.

CLINICAL FEATURES OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN PATIENTS WITH VENOUS THROMBOSIS

N.M. Babadayeva¹, A.I. Kiriienko², S.G. Leontyev², P.V. Avdonin³, L.M. Kozhevnikova³, Ye.B. Petukhov², Ye.A. Kalashnikova⁴

¹Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow; ²S.I. Spasokukotsky Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow; ³Laboratory of Gene Expression Regulation, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ⁴Laboratory of Immunogenetics, Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: To study the incidence and clinical features of the antiphospholipid syndrome (APS) and genetic thrombophilias in a group of young and middle-aged patients with phlebothrombosis.

Materials and methods. Ninety-seven patients (57 males and 40 females) with venous thrombosis were examined. The authors studied APS markers (lupus anticoagulant (LA) by screening and verifying tests, total antibodies to the β2-glycoprotein I complex with cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine, and phosphatidylic acid of the IgG and IgM classes). Polymerase chain reaction was used to determine G1691A mutation in the coagulation factor V gene, G20210A mutation in the prothrombin gene, and C677T mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. The authors also estimated a number of hemostatic parameters, such as antithrombin III, the activity of the protein C system, the plasma levels of fibrinogen by the Clauss method, the parameters of ADP-stimulated platelet aggregation, and those of blood and plasma viscosities.

Results. APS was detected in 21% of patients with venous thrombosis, primary APS being in 19% of them. Acquired risk factors for thrombosis were encountered significantly less frequently in patients with APS (30%) than in those

with venous thrombosis without APS (70%). The patients with APS were more frequently observed to have recurrent pulmonary thromboembolism. The latter was more commonly diagnosed in patients with concomitant hemostatic disorders (APS + mutation) than in those with APS and in the absence of markers of genetic thrombophilia. Among rheological parameters, plasma viscosity is of the greatest diagnostic value in APS.

Key words: *antiphospholipid syndrome, thrombophilia, venous thrombosis, pulmonary thromboembolism.*

Введение

В настоящее время тромбоваскулярная патология остается одной из главных проблем здравоохранения. Артериальные, венозные тромбозы и тромбоэмболический синдром рассматриваются в качестве основной причины смерти и нетрудоспособности населения индустриально развитых стран. Важно отметить, что изучение проблем тромбообразования давно вышло за рамки отдельных областей медицины (гематология, хирургия). С позиций современной гемостазиологии венозные тромбозы и тромбоэмболический синдром как в клинике внутренних болезней, так и в хирургической, акушерской практике рассматриваются в рамках гематогенной тромбофилии.

Гематогенная тромбофилия — генетически обусловленные и приобретенные нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов (XV Международный конгресс по тромбозам и гемостазу, Иерусалим, 1995) [1,2].

Антифосфолипидный синдром (АФС), впервые выделенный G. Hughes и соавт. в 1986 г. [3], представляет собой своеобразный симптомокомплекс, включающий рецидивирующие венозные и/или артериальные тромбозы, привычное невынашивание беременности, тромбоцитопению, а также другие неврологические, гематологические, кожные проявления при наличии в циркулирующей крови антифосфолипидных антител (аФЛ) [4–8]. В 1998 г. в Саппоро (Япония) на VIII международном симпозиуме по антителам к фосфолипидам приняты предварительные диагностические критерии АФС, которые были опубликованы в 1999 г. и в настоящее время используются в клинической практике [9].

Особый интерес для терапевтов и ревматологов представляют не только диагностика АФС, но и особенности тромбоваскулярной патологии при данной «уникальной модели аутоиммунной тромбофилии».

Цель нашего исследования — оценить частоту встречаемости и клинические особенности АФС, генетически обусловленных тромбофилий в группе больных молодого и среднего возраста с флеботромбозами.

Материалы и методы

Обследованы 97 больных (57 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом и хирургическом отделениях ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова в период с 2001 по 2004 г. Средний возраст мужчин со-

ставлял $32,7 \pm 14,2$ года, женщин — $34,7 \pm 13,7$ года.

Преимущественной локализацией флеботромбозов, по данным ультразвукового доплерангиосканирования, были: глубокие вены голени (30,9%), илеофemorальный сегмент (28,9%), подколенные вены (25,7%), нижняя полая вена (17,5%), поверхностная бедренная вена (10,3%).

Частоту встречаемости АФС оценивали с помощью предварительных критериев 1999 г. (табл. 1) [9]. Для верификации диагноза определяли волчаночный антикоагулянт (ВА) по скрининговым тестам (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, каолиновое время свертывания плазмы — РенЭл-тест, тест с разведенным ядом гадюки Рассела — dRVVT, протромбиновое время с разбавленным тромбопластином — рПВ) с проведением подтверждающих тестов (добавление нормальной плазмы и избытка фосфолипидов).

Количественное определение антител к комплексу β_2 -гликопротеина I кардиолипином, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидиловой кислотой классов IgG и IgM проводили иммуноферментным методом. Нормальными уровнями суммарных аФЛ IgG и IgM считали показатели <10 ед/мл. Уровни аФЛ более 10 ед/мл, но менее 30 ед/мл расценивали как низкопозитивные, от 30 до 50 ед/мл — среднепозитивные, более 50 ед/мл — высокопозитивные. Исследования проводили повторно в динамике с промежутком не менее 6 нед.

Кроме того, у всех больных оценивали следующие показатели: тромбиновое время, АЧТВ, международное нормализованное отношение (МНО), активность антитромбина III (АТ III), определяемую коагулометрическим методом по U. Abildgaard, активность системы протеина С (клоттинговым методом), уровень фибриногена в плазме по методу Клаусса, стимулированную агрегацию тромбоцитов с АДФ, показатели вязкости крови и вязкости плазмы на ротационном вискозиметре Low-shear (Швейцария).

В качестве генетических маркеров тромбофилии определяли мутации G1691A в гене V фактора свертывания крови (фактор V Leiden), G20210A в гене протромбина, C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Применяли метод полимеразной цепной реакции с проведением рестрикционного анализа амплифицированных участков ДНК. Исследование генетических маркеров проводили в группе больных и в контрольной группе (56 здоровых лиц), сопоставимой по полу и возрасту.

Таблица 1. Предварительные диагностические критерии АФС [9]

Клинические критерии	1. Сосудистый тромбоз Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. За исключением тромбоза поверхностных вен, тромбоз должен быть подтвержден с помощью ангиографии или доплеровского сканирования либо данными гистологического исследования. При гистологическом исследовании признаки тромбоза должны наблюдаться в отсутствие выраженной воспалительной инфильтрации сосудистой стенки. 2. Патология беременности а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки документированы ультразвуковым исследованием или непосредственным осмотром плода), или б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности, или в) три или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10 нед гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, хромосомные нарушения у матери или отца)
Лабораторные критерии	1. Антикардиолипидные антитела изотипа IgG и/или IgM в крови, представленные в средних или высоких уровнях, в двух или более исследованиях с промежутком не менее 6 нед, определенные с помощью стандартизованного иммуноферментного метода, позволяющего определять зависимые от β2-гликопротеина I антитела. 2. ВА в плазме в двух или более исследованиях с промежутком не менее 6 нед, определяемый согласно руководству международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам): а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипидзависимых коагулологических тестах: АЧТВ, каолиновое время свертывания плазмы, протромбиновое время, тесты с ядами Рассела; б) невозможность коррекции удлиненного времени скрининговых тестов путем смешивания с донорской нормальной бестромбоцитарной плазмой; в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания в скрининговых тестах при избытке фосфолипидов; г) исключение других коагулопатий, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 6,0. Для описания качественных признаков применяли абсолютные и относительные доли в общей выборке, для количественных признаков — среднее и стандартное отклонение. При оценке данных с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента, при оценке данных с непараметрическим распределением — критерии Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса. Степень влияния качественного признака оценивали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Влияние считали достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

ВА был выявлен у 15 (15,5%) из 97 обследованных больных, диагностически значимые (среднепозитивные и высокопозитивные) уровни аФЛ определялись у 10 (10,3%) больных. У 7 (7,3%) больных отмечалось сочетание лабораторных критериев АФС (ВА + аФЛ; табл. 2). Изолированное наличие ВА (без аФЛ) отмечено у 8 (8,2%) больных. Изолированное повышение уровней аФЛ отмечено нами реже — у 5 (5,15%) больных.

Таким образом, учитывая наличие одного клинического и одного лабораторного критерия АФС (см. табл. 1), аутоиммунная форма гематогенной тромбофилии выявлена нами у 20 (20,6%) из 97 больных с флеботромбозами.

Кроме эпизодов тромбозов и лабораторных критериев АФС у этих 20 больных определялись другие проявления симптомокомплекса: 2 больных перене-

сли инфаркт головного мозга, у 3 наблюдалось сетчатое ливедо, у 3 — тромбоцитопения, у 1 пациентки — привычное невынашивание беременности (3 спонтанных аборта до 10 нед гестации), у 1 пациентки — внутриутробная гибель плода на сроке 12 нед гестации, у 1 пациентки — бесплодие, не связанное с генитальной и эндокринной патологией. У 1 пациента по данным ЭхоКГ выявлялось краевое уплотнение створок митрального клапана.

Мы проводили поиск основного заболевания, в рамках которого предполагалось развитие АФС. У 2 пациентов с АФС была диагностирована системная красная волчанка (СКВ) согласно критериям ACR (1997). У 18 пациентов (14 мужчин и 4 женщины) установлен диагноз первичного АФС. За время наблюдения в течение 3 лет больных с первичным АФС трансформации последнего в СКВ или другое ведущее заболевание не отмечено.

При оценке частоты АФС в зависимости от пола выявлено, что первичный АФС был диагностирован у 15 (25%) мужчин и у 5 (10%) женщин ($p = 0,097$; критерий χ^2). Полученные данные позволяют предполагать более высокую частоту первичного АФС у мужчин с венозными тромбозами.

Особенности клинической картины венозных тромбозов оценивали в двух группах больных. Первую составили 77 больных (42 мужчины и 35 женщин), у которых АФС не был диагностирован (АФС), вторую — 20 больных (15 мужчин и 5 женщин) с выявленным АФС (АФС+). Распределение приобре-

Таблица 2. Частота выявления ВА и диагностически значимых уровней аФЛ у больных с флеботромбозами

Лабораторный критерий АФС	Мужчины n=57		Женщины n=40		Всего n=97	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВА	11	19	4	10	15	16
Средний уровень аФЛ	6	11	2	5	8	8
Высокий уровень аФЛ	2	4	2	5	4	4

тенных факторов риска тромбозов в обследованных группах оценивали в соответствии с классификацией З.С. Баркагана в модификации В.С. Савельева [1, 12], результаты представлены в табл. 3. У 52% обследованных больных приобретенные факторы риска не зарегистрированы.

Традиционные факторы риска тромбозов имелись у 41 (53%) больного без АФС, в то время как у больных с АФС факторы риска наблюдались только у 6 (30%; $p<0,05$; критерий χ^2). Таким образом, у больных с АФС венозные тромбозы в 70% случаев развивались при отсутствии традиционных факторов риска.

Рецидивирующий характер течения флеботромбозов наблюдался у 49 (51%) больных (у 49% пациентов без АФС и у 60% больных с АФС).

Нам представлялось важным изучить частоту развития такого грозного осложнения флеботромбоза, как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). ТЭЛА была диагностирована у 54 (56%) больных, при этом рецидивирующее течение ТЭЛА отмечалось у 9 (9%) обследованных. Частота развития ТЭЛА в обеих группах существенно не различалась и составила 56 и 55% соответственно.

В то же время рецидивирующее течение ТЭЛА отмечалось у 6 (30%) больных с АФС и лишь у 3 (4%) больных без АФС. Таким образом, рецидивирующее

течение ТЭЛА чаще встречается в группе больных с АФС ($p<0,05$).

ВА достоверно чаще выявлялся при рецидивирующем течении ТЭЛА, а именно у 55% больных с повторными ТЭЛА и лишь у 11% больных, перенесших один эпизод ТЭЛА ($p<0,05$; табл. 4).

Генетические маркеры тромбофилии выявлены у 70% пациентов с АФС. Преобладала изолированная мутация С677Т в гене МТГФР, обнаруженная в 50% случаев. Изолированный вариант мутации G1691А в гене V фактора свертывания был обнаружен только у 1 пациента, а в сочетании с С677Т мутацией в гене МТГФР и G20210А в гене протромбина — в 15%. Интересным представляется тот факт, что частота мутации в гене МТГФР существенно не различалась у больных и контрольных лиц (рис. 1). Мутация V Leiden достоверно чаще ($p<0,05$) выявлялась у больных, тогда как в контрольной группе данный вариант гематогенной тромбофилии обнаружен лишь в 4% случаев. Гетерозиготный вариант мутации G20210А в гене протромбина был выявлен у 7 (7%) пациентов (у 6 пациентов без АФС и у 1 пациента с АФС), а в контрольной группе данная мутация не встречалась ($p<0,05$).

Мы также оценивали частоту развития ТЭЛА в зависимости от наличия любого варианта мутаций в гене МТГФР, протромбина или V фактора или их со-

Таблица 3. Традиционные факторы риска тромбозов у пациентов с АФС

Фактор риска	Больные без АФС, n=77		Больные с АФС, n=20	
	абс.	%	абс.	%
Травма	8	10	2	10
Ожирение	6	8	2	10
Авиаперелеты	4	5	2	10
Операция	6	8	0	
Аномалия строения вен	3	4	0	
Спорт	4	5	0	
Беременность	14	19	1	5
Оральные контрацептивы	5	6	1	5
Миома	3	4	0	

Примечание. У одного пациента могло наблюдаться сочетание нескольких факторов риска.

Таблица 4. Частота выявления лабораторных критериев АФС у пациентов с ТЭЛА

Показатель	Один эпизод ТЭЛА (n=45)		Рецидив ТЭЛА (n=9)	
	абс.	%	абс.	%
аФЛ				
Нормальный уровень	33	73	7	78
Средний уровень	8	18	0	0
Высокий уровень	4	9	2	22
ВА				
Отсутствие	40	89	4	44
Наличие	5	11	5	56

четаний (признаки были объединены из-за малого размера выборки).

В подгруппе с сочетанием АФС и генетически обусловленной тромбофилии ТЭЛА имела место у 10 (71%) больных, тогда как в подгруппе с АФС и нормальным генотипом — только у 1 (17%). Таким образом, ТЭЛА достоверно чаще ($p<0,05$) встречалась у пациентов при сочетании АФС с первичной тромбофилией, чем у пациентов с изолированным АФС.

При изучении показателей активности физиологических антикоагулянтов (протеина С и АТ III), уровня фибриногена, показателей агрегации тромбоцитов и вязкости крови достоверных различий между группами не выявлено. Однако такой показатель, как вязкость плазмы, был достоверно выше в группе больных с АФС ($p<0,05$; рис. 2).

Обсуждение

В результате проведенного исследования достоверный АФС выявлен у 21% больных венозными тромбозами. Одной из особенностей клинического течения венозных тромбозов при АФС в нашем исследовании явилось развитие патологии в отсутствие традиционных факторов тромбозов, что необходимо учитывать при ведении больных. Венозные тромбозы занимают особое место как в хирургической практике, так и в клинике внутренних болезней вследствие потенциальной опасности развития грозных тромбоэмболических осложнений, частота которых, по данным литературы, колеблется от 10 до 30% у больных с АФС [10,11]. Несмотря на то что частота тромбоэмболических осложнений в исследуемых группах не различалась, рецидивирующее течение ТЭЛА чаще наблюдалось у больных с АФС. В свете современной концепции оценки факторов риска тромбозов АФС представляет собой общемедицинскую проблему. Так, АФС расценивается как фактор высокого и очень высокого риска тромбозов (в зависимости от характера АФС, сочетания видов аФЛ) среди факторов риска, определяющих общую предрасположенность к раз-

витию венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, внесенных в программу Decision Matrix, принятую экспертами из 21 страны. У ряда пациентов, тромбофилический статус которых обусловлен тромбогенными эффектами аФЛ в сочетании с генетически обусловленными нарушениями

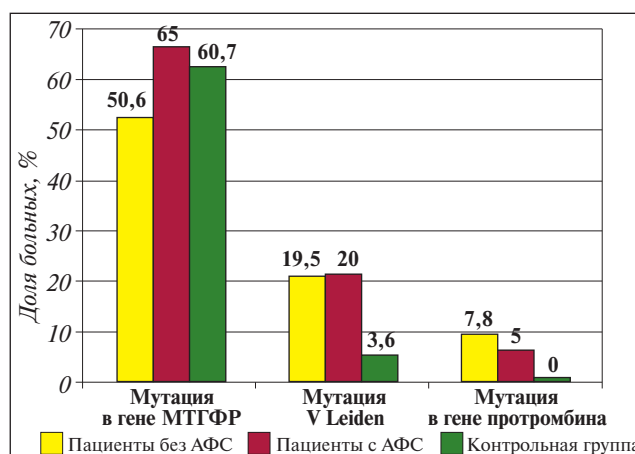


Рис. 1. Частота мутаций в генах метилентетрагидрофолатредуктазы, V Leiden и протромбина в группах больных без АФС, с наличием АФС и в контрольной группе

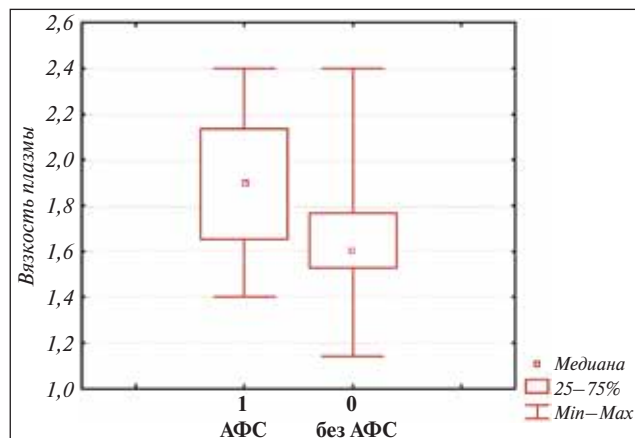


Рис. 2. Показатели вязкости плазмы у пациентов с венозными тромбозами в подгруппах с АФС и без АФС

гемостаза (мутация V Leiden, мутация G20210A в гене протромбина, мутация C677T в гене МТГФР), тромбоваскулярная патология приобретает катастрофический характер [4]. В нашей работе также показано, что у 70% больных с АФС выявлена и первичная гематогенная тромбофилия. ТЭЛА достоверно чаще диагностировалась у пациентов с сочетанием АФС и первичной тромбофилии, чем у пациентов с изолированным АФС (1 из 6 больных), что может свидетельствовать о повышении риска тромбоваскулярной патологии при сочетанных (первичных и вторичных) нарушениях гемостаза. При оценке реологических свойств крови и плазмы именно показатели вязкости плазмы оказались достоверно выше у больных с наличием АФС. Указанный параметр может рассматриваться как маркер гемореологических нарушений при АФС с ведущими в клинике венозными тромбозами и патогенетически может быть обусловлен циркуляцией аФЛ, что говорит о целесообразности использования наряду со стандартной антикоагулянтной терапией дезагрегантов.

Необходимость диагностического поиска АФС обусловлена высоким риском рецидивов венозных тромбозов, в связи с чем необходимо длительное, нередко пожизненное профилактическое назначение оральных антикоагулянтов. Противотромботическое действие данной группы препаратов обусловлено нарушением синтеза полноценных витаминов К-зависимых факторов свертывания (факторов II, VII, IX, X). Наиболее широко в мире применяется производное монокумарина – варфарин (кумадин), что связано с его оптимальной продолжительностью действия и хорошей переносимостью. Терапию варфарином рекомендуется начинать с дозы 2,5–5 мг/сут с последующим контролем МНО, целевые

значения которого необходимо поддерживать в пределах 2,0–3,0, а при АФС – в диапазоне 2,5–3,5 [12–14].

Таким образом, у больных венозными тромбозами, особенно при отсутствии традиционных факторов риска, необходимо исключать АФС как аутоиммунную форму гематогенной тромбофилии. Полученная нами высокая частота мутаций V Leiden и G20210A в гене протромбина у больных венозными тромбозами диктует необходимость скринингового обследования больных молодого и среднего возраста с флеботромбозами на наличие данных мутаций с целью выбора профилактической антикоагулянтной терапии и определения ее длительности.

Выводы

1. Среди больных венозными тромбозами в возрасте от 18 до 65 лет аутоиммунная форма тромбофилии выявлена у 21% больных, из них у 90% диагностирован первичный АФС, преимущественно у лиц мужского пола.

2. У больных с АФС выявлены особенности тромбоваскулярной патологии: венозные тромбозы развивались в отсутствие традиционных факторов риска тромбозов достоверно чаще, чем у больных без АФС; рецидивирующий характер ТЭЛА достоверно преобладал в группе пациентов с наличием АФС.

3. Сочетанные формы тромбофилии (АФС + мутация) выявлены у 14% больных венозными тромбозами и характеризовались следующими клиническими особенностями: ТЭЛА диагностирована достоверно чаще у больных с сочетанными нарушениями гемостаза, чем у больных с АФС при отсутствии маркеров генетической тромбофилии (71 и 17% соответственно).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Костюченко Г.И., Момот А.П. Классификация, молекулярные механизмы и новые методы диагностики тромбофилий. Бюл СО РАМН 2002;2:51–5.
2. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. Пробл гематол 1996;3:5–15.
3. Hughes G.R., Harris N.N., Gharavi A.E. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol 1986;13:486–9.
4. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: 2006 год. Клиницист 2006;(1):5–9.
5. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.; 2004.
6. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Котельникова Г.П. и др. Выживаемость и прогностические факторы риска смерти при антифосфолипидном синдроме: результаты 8-летнего наблюдения. Тер арх 2003;75(5):46–51.
7. Hughes G.R., Khamashta M.A. Seronegative antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2003;62:1127.
8. Levine J.S., Branch D.W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346:752–63.
9. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 1999;42:1309–11.
10. Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum 2002;46:1019–27.
11. Asherson R.A., Cervera R. Review: antiphospholipid antibodies and the lung. J Rheumatol 1995;22:62–6.
12. Finazzi G., Brancaccio V., Moia M. et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: A four-year prospective study from the Italian registry. Am J Med 1996;100:530–6.
13. Schulman S., Svenungsson E., Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. Am J Med 1998; 104:332–8.
14. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Непрямые антикоагулянты в практике кардиолога и терапевта. Клиницист 2006;(1):45–9.