

**К.м.н. Н.Г. Ключвина**

**ММА имени И.М. Сеченова**

Антитела к фосфолипидам (аФЛ) – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с отрицательно заряженными, реже нейтральными фосфолипидами и (или) фосфолипидсвязывающими сывороточными белками. Внедрение радиоиммунологического, а затем и иммуноферментного метода определения антител к кардиолипинам (аКЛ) способствовало более глубокому пониманию роли аФЛ при заболеваниях человека. Оказалось, что *аФЛ являются серологическим маркером своеобразного симптомокомплекса*

включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно–сосудистые и гематологические нарушения [1]. Начиная с 1986 года, этот симптомокомплекс стали обозначать, как

*антифосфолипидный синдром*

(АФС) [2], а в 1994 году на международном симпозиуме по аФЛ было предложено называть АФС

*синдромом Hughes*

– по имени английского ревматолога, впервые описавшего его и внесшего наибольший вклад в изучение этой проблемы [3]. Несмотря на достаточной большой период времени, прошедший с момента описания АФС, до сих пор у практических врачей нередко возникают трудности при постановке диагноза, дифференциальной диагностике и лечении данного синдрома.

АФС вначале был описан, как вариант системной красной волчанки (СКВ). Однако очень скоро было показано, что АФС может развиваться при других аутоиммунных ревматических и неревматических заболеваниях, злокачественных новообразованиях, на фоне инфекций и приема ряда лекарственных препаратов [4]. Более того, оказалось, что связь между гиперпродукцией аФЛ и тромботическими нарушениями имеет более универсальный характер и может наблюдаться в отсутствие достоверных клинических и серологических признаков СКВ или какого-либо другого заболевания. Это послужило основанием для введения термина **первичный АФС** [5]. Полагают, что примерно половина больных АФС страдают первичной формой заболевания. Однако является ли первичный АФС самостоятельной нозологической формой, до конца не ясно. Имеются данные о том, что первичный АФС иногда может быть вариантом начала СКВ [6], и наоборот, у некоторых больных с классической СКВ в дальнейшем на первый план могут выходить признаки АФС, которые и определяют прогноз болезни.

Сведений об истинной распространенности АФС в популяции на сегодня нет. Заболевание чаще развивается в молодом возрасте и нередко встречается у детей, даже у новорожденных [7]. В общей популяции АФС чаще выявляется у женщин, однако при первичном АФС половые различия нивелируются [8].

При АФС могут поражаться сосуды любого калибра и локализации от капилляров до крупных венозных и артериальных стволов. Поэтому спектр клинических проявлений этой патологии чрезвычайно разнообразен и зависит от локализации тромбоза. По современным представлениям, **основу АФС составляет своеобразная васкулопатия, обусловленная невоспалительным и/или тромботическим поражением сосудов и заканчивающаяся их окклюзией** [9]. В рамках АФС описаны патология ЦНС, сердечнососудистой системы, нарушение функции почек, печени, эндокринных органов, желудочнокишечного тракта. С тромбозом сосудов плаценты склонны связывать развитие привычного невынашивания беременности. Наиболее часто встречающиеся клиникалабораторные признаки АФС представлены в таблице [10].

**Необходимо иметь в виду, что если первым проявлением АФС был артериальный тромбоз, то в последующем в подавляющем большинстве случаев наблюдается тромбирование артерий и наоборот [21].**

**Лабораторная диагностика АФС** основана в первую очередь на определении волчаночного антикоагулянта (ВА) с помощью функциональных тестов и аКЛ иммуноферментным методом с использованием иммобилизованного на твердой фазе кардиолипина. АКЛ могут относиться к различным изотипам иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA).

Клиническое значение аФЛ зависит от того, связано ли их присутствие в сыворотке крови с развитием проявлений, характерных для АФС. Так, клинические проявления АФС наблюдаются у 30% больных с положительным ВА и у 30-50% больных, имеющих умеренный или высокий уровень IgGaКЛ [11]. Необходимо отметить, что нередко выявляемое на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций повышение уровня аФЛ (как правило, транзиторное) редко сопровождается развитием тромботических осложнений. Это связывают с различиями в иммунологических

свойства аФЛ при АФС и инфекционных заболеваниях [12]. Следует также иметь в виду, что при ряде ревматических заболеваний гиперпродукция аФЛ может быть не связана с тромбозами. Например, было показано, что увеличение уровня аКЛ у больных ревматической полимиалгией ассоциируется не с тромботическими осложнениями, а с наличием гигантоклеточного артериита [13]. Сходные результаты были получены и при изучении аФЛ при других формах системных васкулитов. Несмотря на нередкое обнаружение аКЛ при ревматоидном васкулите и таких заболеваниях, как неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу), узелковый полиартериит, облитерирующий тромбангиит, четкой связи с развитием клинических проявлений АФС не прослеживается. Это позволяет предположить, что патогенетические механизмы тромботических осложнений при васкулитах отличны от таковых, которые лежат в основе АФС. Они обусловлены воспалительными изменениями в сосудистой стенке, приводящими к стенозированию и/или окклюзии просвета сосуда, что само по себе сопровождается повышенным риском тромбообразования [12].

Повышение уровня аКЛ было отмечено у больных с активной СКВ без АФС (при этом титры антител и их динамика хорошо коррелировали с показателями активности заболевания), а также при других системных ревматических заболеваниях, острой ревматической лихорадке и даже при остеоартрозе [12,14]. Кроме того, частота обнаружения IgGaКЛ в сыворотках здоровых людей варьирует от 0 до 14%, составляя в среднем 24%. Таким образом, **однократное обнаружение аФЛ не может служить основанием для постановки диагноза АФС**.

Немаловажное значение имеют и титры аФЛ. С развитием клинических проявлений АФС лучше всего коррелируют умеренные и высокие уровни IgGaКЛ (>40 GPL), тогда как диагностическое значение более низких уровней аКЛ представляется сомнительным [11,15].

В настоящее время интенсивно изучается клиническое значение антител к фосфолипидсвязывающим белкам, в первую очередь антител к b2гликопротеину1 (b2ГП1). Установлено, что синтез именно антител к b2ГП1 ассоциируется с развитием тромботических нарушений в рамках АФС и лучше коррелирует с развитием тромбозов, чем обнаружение аКЛ [16]. Как предполагается, при определении аКЛ с использованием иммобилизованного на твердой фазе кардиолипина выявляются как b2ГП1зависимые, так и b2ГП1независимые антитела, что снижает и специфичность результатов. Таким образом, методы определения аФЛ для диагностики АФС требуют дальнейшего совершенствования. Несмотря на более высокую специфичность ВА для АФС, этот метод пока не стандартизован на международном уровне [17]. Недостаточно корректная постановка лабораторных тестов и трактовка получаемых результатов приводит к гипердиагностике АФС и назначению необоснованного лечения.

Характерной особенностью АФС является **рецидивирование тромбозов**. К сожалению, достоверные предикторы развития этого осложнения отсутствуют [19,20]. Возможно, что более специфичным маркером рецидивирования тромботических осложнений могут оказаться антитела к b2ГП1.

Венозный тромбоз является основным проявлением АФС и встречается в 2 раза чаще, чем артериальный [22]. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но могут встречаться и в печеночных, аксиллярных, подключичных, почечных, поверхностных и других. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легкие, иногда вызывающие развитие легочной гипертензии. Полагают, что АФС (чаще первичный, чем вторичный) вторая по частоте причина синдрома БаддаКиари [23]. Тромбоз внутримозговых артерий, приводящий к инсульту и транзиторным ишемическим атакам, наиболее частая локализация артериального тромбоза при АФС. Полагают, что **у женщин моложе 50 лет частота инсультов, ассоциирующихся с аФЛ, достигает 40%** [24].

С точки зрения дифференциальной диагностики наличие тромботических осложнений нельзя связывать только с АФС. В целом в популяции только у 10% больных с венозными тромбозами обнаруживаются аФЛ [25]. Известно, что рецидивирующие тромбозы (главным образом венозные) могут быть обусловлены наследственным дефицитом белков C, S и антитромбина III. По данным эпидемиологических исследований, у 12,9% пациентов (из 2132 обследованных) с венозными тромбозами имелись различные наследственные дефекты естественных антикоагулянтов (в первую очередь белка S), и только у 4,1% были обнаружены аФЛ [26]. Хорошо известно о связи рецидивирующих тромбозов с наличием мутаций Leiden в гене V фактора свертывания крови и в гене протромбина [27]. Нередко в развитии тромботических осложнений у одного и того же пациента могут играть роль несколько факторов. Например, у больных с наследственными тромбофилиями в половине случаев тромботические осложнения ассоциируются с такими факторами риска, как ожирение, хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, беременность или прием оральных контрацептивов. Ряд патологических состояний (нефротический синдром, злокачественные новообразования, миелопролиферативные заболевания, гипергомоцистеинемия, серповидноклеточная анемия и др.) тесно связывают с повышенным риском тромбоза глубоких и поверхностных вен.

Проведение дифференциальной диагностики тромбоза коронарных и мозговых артерий (с одной стороны, наиболее частого артериального тромбоза при АФС, а с другой стороны характерная локализация атеросклеротического поражения сосудов) усложняет тот факт, что в настоящее время обсуждается взаимосвязь между продукцией аФЛ и ускоренным развитием атеросклероза. Однако даже при тяжелом

атеросклерозе, приводящем к полной окклюзии просвета сосуда, как правило, отсутствуют другие клинические проявления, характерные для АФС.

Тщательный сбор анамнеза, с уточнением семейной предрасположенности к тромбофилии, анализ спектра клинических проявлений и факторов риска развития тромбоза (как наследственных, так и приобретенных) наряду с определением уровня аФЛ являются основными компонентами постановки диагноза.

**Наиболее характерным проявлением АФС является акушерская патология** (привычное невынашивание беременности, повторные эпизоды антенатальной гибели плода), частота которой может достигать 80%. Потеря плода может наступить в любые сроки беременности, но несколько чаще во II и III триместре [28]. Риск выкидышей коррелирует с увеличением концентрации IgGaKЛ [29]. Кроме того, синтез аФЛ ассоциируется и с другими формами акушерской патологии, в том числе с поздним гестозом, преэклампсией и эклампсией, задержкой внутриутробного развития плода, преждевременными родами [30]. Неблагоприятные исходы нередко регистрируются и при беременности, наступившей на фоне тяжелой экстрагенитальной патологии и/или сопровождающейся развитием специфических осложнений гестационного процесса. Таким образом, при анализе взаимосвязи между акушерской патологией и наличием АФС, как и в случае с тромботическими осложнениями, следует обязательно исключать факторы, которые могут быть потенциальной причиной предыдущих выкидышей (невынашивание эндокринного или воспалительного генеза; невынашивание, связанное с аномалиями развития половых органов, с наличием миомы матки, истмиоцервикальной недостаточности) или приводить к неблагоприятным исходам гестационного процесса (так называемая группа беременности высокого риска) [31].

В 1999 году были предложены предварительные классификационные критерии [32], в соответствии с которыми **диагноз АФС считается достоверным** при сочетании хотя бы одного клинического с, по меньшей мере, одним лабораторным признаком.

### Клинические:

- **Сосудистый тромбоз: 1 и более эпизодов тромбоза (артериального, венозного, тромбоза мелких сосудов). Тромбоз должен быть подтвержден при помощи инструментальных методов или морфологически (морфология – без значительного воспаления сосудистой стенки).**
- *Патология беременности:*

один и более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель беременности, или

один и более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель беременности из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности, или

три и более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недели беременности (при исключении анатомических дефектов матки, гормональных нарушений, материнских и отцовских хромосомных нарушений).

### **Лабораторные:**

положительные аКЛ класса IgG и/или IgM (определяемые при помощи стандартизированного ИФМ для b2ГП1 зависимых аКЛ) и /или

положительный волчаночный антикоагулянт (определяемый стандартизированным методом).

***При этом положительные результаты лабораторных тестов должны быть зарегистрированы не менее 2 раз, с интервалом не менее 6 недель.***

Таким образом, исходя из вышеприведенных критериев, у пациентки с СКВ, с рецидивирующими венозными тромбозами и 2 абортами на ранних сроках, с дважды положительными результатами определения аКЛ, диагноз АФС не вызывает сомнения. У молодого мужчины с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей и минимальным повышением (при однократном исследовании) уровня аКЛ, следует, наряду с повторным определением аФЛ, исключить и другие причины развития данного осложнения. Совершенно неправомерен диагноз АФС у молодой женщины с первой беременностью с однократными положительными результатами определения аФЛ.

**Дифференциальная диагностика АФС**, как уже отмечалось, проводится с широким кругом заболеваний, протекающих с сосудистыми нарушениями. С другой стороны, при АФС наблюдается очень большое количество клинических проявлений, которые могут имитировать различные заболевания: васкулит, инфекционный эндокардит, опухоли сердца, рассеянный склероз, гепатит, нефрит и др. Полагают, что АФС должен быть заподозрен при развитии тромботических нарушений (особенно множественных, рецидивирующих, с необычной локализацией), тромбоцитопении, акушерской патологии у лиц молодого и среднего возраста. Его следует исключать при необъяснимом тромбозе у новорожденных, в случаях некроза кожи на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами и у больных с удлинённым АЧТВ при скрининговом исследовании [33].

Ведение больных АФС представляет сложную проблему. Это обусловлено неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе АФС, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений. Полагают, что риск рецидивирования тромбозов особенно высок в следующих случаях: у больных молодого возраста с персистирующим высоким уровнем аФЛ, при наличии рецидивирующих тромбозов и акушерской патологии в анамнезе, при других факторах риска тромботических нарушений (наследственных, приобретенных, их сочетания), при быстрой отмене непрямым антикоагулянтов.

Ведение больных АФС основывается на назначении антикоагулянтов непрямого действия и антиагрегантов (в первую очередь низких доз ацетилсалициловой кислоты), которые широко применяются для профилактики тромбозов. Однако использование этих препаратов имеет при АФС свои особенности, что прежде всего связано с более высоким риском рецидивирования тромбозов, чем в общей популяции больных тромбофилией, а также с необходимостью лечения ведущего заболевания (при вторичном АФС) [34].

Полагают, что у больных с высоким уровнем аФЛ в сыворотке, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе) следует ограничиться назначением небольших доз ацетилсалициловой кислоты (80 мг в сутки). Однако эти лица нуждаются в тщательном динамическом наблюдении, так как риск тромботических осложнений у них весьма высок.

Что касается больных с клиническими признаками АФС (в первую очередь с тромбозами), то им показана более агрессивная антикоагулянтная терапия. Данные проспективных исследований свидетельствуют о том, что у больных с достоверным

вторичным и первичным АФС при лечении высокими дозами непрямого антикоагулянта **варфарина**

, позволяющими поддерживать состояние гипокоагуляции на уровне более 34 по международному нормализационному индексу (INR), отмечается достоверное снижение частоты рецидивирования тромбозов [35]. В то же время терапия антикоагулянтами сопряжена с рядом трудностей. Во-первых, это связано с увеличением риска кровоточивости, и данное осложнение может по своей тяжести превосходить пользу от профилактики тромбоза. Во-вторых, у части больных рецидивирование тромбоза отмечается после прекращения терапии антикоагулянтами. В-третьих, у больных АФС могут наблюдаться выраженные спонтанные колебания INR, что существенно затрудняет использование этого показателя для мониторинга лечения варфарином [36]. Однако все вышеперечисленное не должно являться препятствием для проведения активной антикоагулянтной терапии у тех больных, кому она жизненно необходима. В настоящее время большинство исследователей рекомендуют в случае наличия так называемых больших тромбозов (тромбозы глубоких вен, ТЭЛА, артериальные тромбозы), с частым рецидивированием, пожизненно назначать терапию антикоагулянтами под контролем INR [37]. Недавно было установлено, что лечение варфарином в относительно низкой дозе (INR в пределах 2,02,9) столь же эффективно для профилактики рецидивирования венозных тромбозов, как и более высокие дозы препарата [38]. Необходимо иметь в виду, что варфарин может взаимодействовать с рядом лекарственных препаратов, которые при сочетанном назначении как снижают (барбитураты, эстрогены, антациды, противогрибковые и противотуберкулезные препараты), так усиливают его антикоагулянтное действие (НПВП, антибиотики, пропранолол, ранитидин и пр.). Следует дать определенные рекомендации и по поводу диеты, так как богатая витамином К пища (печень, зеленый чай, листовые овощи брокколи, шпинат, брюссельская и кочанная капуста, репа, салат латук) способствует развитию резистентности к варфарину.

Само по себе лечение глюкокортикоидами и цитотоксическими препаратами при АФС, как правило, неэффективно, за исключением ситуаций, когда их назначение продиктовано активностью основного заболевания (например, при СКВ). Кроме того, длительная глюкокортикоидная терапия потенциально может увеличивать риск развития тромбозов [4].

Умеренная тромбоцитопения, нередко наблюдаемая при АФС, не требует лечения или контролируется небольшими дозами глюкокортикоидов. У больных с тромбоцитопенией в пределах  $50 \times 10^9$  /л можно использовать небольшие дозы варфарина (INR 2,03,0), а более существенное снижение уровня тромбоцитов диктует необходимость назначения внутривенного иммуноглобулина или высоких доз глюкокортикоидов [39].



Лечение больных с акушерской патологией глюкокортикоидами в настоящее время не показано в связи с отсутствием данных о преимуществах такого вида терапии и из-за большой частоты побочных эффектов у матери (синдром Кушинга, диабет, артериальная гипертензия) и плода. Стандартом профилактики рецидивирующих потерь плода являются малые дозы ацетилсалициловой кислоты, которые рекомендуется принимать до, в течение беременности и после рождения ребенка. Во время беременности малые дозы ацетилсалициловой кислоты желателно комбинировать с подкожным введением гепарина. Назначение низкомолекулярных гепаринов снижает риск развития гепарининдуцированного остеопороза у матери [40]. И только при неэффективности данных схем обсуждается назначение внутривенного иммуноглобулина, экстракорпоральных методов лечения и в крайне редких случаях глюкокортикоидов [41].

Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений непредсказуемы, а универсальные схемы ведения больных, к сожалению, отсутствуют. Спектр клинических проявлений требует проведения широкого дифференциального поиска, внедрения новых высокочувствительных лабораторных методов обследования. Именно поэтому, несмотря на достигнутый за почти 20 лет прогресс в изучении механизмов развития, клинических особенностей и подходов к лечению, АФС продолжает оставаться одной из наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины. Для решения этой проблемы в первую очередь необходимо объединение усилий специалистов различных областей медицины ревматологов, кардиологов, невропатологов, акушеров-гинекологов, иммунологов.

### Литература:

1. Harris E.N., Charavi A.E., Boey M.L. et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus *Ibid.*, 1983, vol.2, pp. 12111214.
2. Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant *Brit. Med.J.*, 1983, vol. 187, p. 10881089.
3. Khamashta M.A., Asherson R.A. Hughes syndrome: antiphospholipid antibodies move to thrombosis in 1994 *Br. J.Rheumatol.*, 1995, vol. 34, pp. 493494.

4. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis. In: *The antiphospholipid syndrome*. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y (eds). CRC Press: Boca Raton, 1996, pp. 312.
5. Asherson R.A., Cervera R., OrdiRos J. et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features *Medicine (Baltimore)*, 1989, vol. 68, pp. 366374.
6. AlarconSegovia D., SanchezGuerrero J. Primary antiphospholipid syndrome *J.Rheum.*, 1989, vol. 16, p. 482488.
7. Насонов Е.Л., Рябова Т.В., Шпитонкова О.В., Александрова Е.Н. Антифосфолипидный синдром в педиатрии *Детская ревматология*, 1995, 1, стр. 7562.
8. Asherson R.A. The primary antiphospholipid syndrome *J.Rheumatol.*, 1988, vol. 15, pp.17421746.
9. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., РоденскаЛоповок С.Г. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом *Тер. Архив*, 1995, 5, стр. 4144.
10. Hughes G.R.V. The antiphospholipid syndrome: ten years on *Lancet*, 1993, vol. 324, pp. 314344.
11. McNeil H.P., Chesterman C.N., Kliris S.A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies *Adv. Immunol.*, 1991, vol. 49, p. 193280.
12. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме, МоскваЯрославль, 1995.

13. Duhaut P., Berruyer M., Pinede L. et al. Anticardiolipin antibodies and giant cell arteritis. A prospective, multicenter casecontrol study *Arthritis and Rheum.*, 1998, 41, 701.
14. Джузенова Б.С., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. и др. Антитела к кардиолипину при острой ревматической лихорадке *Клин. Медицина*, 1992, 2, 6671.
15. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.А., Решетняк Т.М., Александрова Е.Н. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России. *Клиническая медицина*, 1998, 2, стр. 411.
16. Решетняк Т.М., Дерксен Р.В., Алекберова З.С. и др. Антитела к (2гликопротеину1 при СКВ *Клиническая медицина*, 1998, 3, 3640.
17. Brandt J.T., Barna L.K., Triplett D.A. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH *Thromb Haemost*, 1995, 74, 1597.
18. Finazzi G., Brancaccio V., Moia M. et al/ Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a fouryear prospective study from the Italian registry/ *Am.J.Med*, 1996, 100, 530.
19. Levine S.R., Brey R.L. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome/ *Lupus*, 1996, 5, 347.
20. Shulman S., Svenungsson E., Grandqvist S. et al./ Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy/*Am J Med*, 1998, 104, 332/
21. Rosove M.H., Brewer P.M.C./ Antiphospholipid thrombosis. Clinical course after first

thrombotic events in 70 patients/ *Ann. Intern.Ved.*, 1992, 117, 303308.

22. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др./ Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев/ *Клин. Медицина*, 1996, 6, 3942.

23. Pelletier S., Landi B., Piette J.C. et al./ Antiphospholipid syndrome as the second cause of nontumor BuddChiary syndrome/ *J.Hepat.*, 1994, vol.2, 7680.

24. Munts A.G., vanGenderen P.J., Dippel D.W. et al./ Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia// *J Neurol.*, 1998, 245, 21.

25. GromnicaIhle E., Schossler M./Antiphospholipid cyndrome// *Int Arch Allergy Immunol.*, 2000, 123, 67.

26. Mateo J., Oliver A., Borell M. et al./ Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia/ *Thromb Haemost*, 1997, 77, 444.

27. Price D.T., Ridker P.M/ Factor Y Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease. A clinical perspective/ *Ann Intern Med*, 1997, 127, 895.

28. Cervera R., Asherson R.A., Lie J.T./Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome/ *Sem. Arthr. Rheum.*, 1995, 24, 4, 262272/

29. Out H.J., Bruinse H.W., Christiaens G.C.M.L. et al./ A prospective, controlled multicenter study of thr obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies// *Clin. Exp. Rheum.*, 1992, 10, 6, 648.

30. Branch D.W., Andres R., Digre K.B./ The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia//Obstet. And Gynec., 1989, 73, 541545/

31. Карпов Н.Ю., Баранов А.А., Шилкина Н.П. и соавт. Антитела к кардиолипину при беременности высокого риска, Клин. Медицина, 1999Б 4, 1922.

32. Wilson W.A., Charavi A.E., Koike T. et al./ International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop./ Arthr/Rheum., 1999, 42, 13091312.

33. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.Н., Клюквина Н.Г. Антифосфолипидный синдром, в кн. Васкулиты и васкулопатии, Ярославль, 1999.

34. McCrae K.B. /Antiphospholipid antibody associated thrombosis: a consensus for treatment?//Lupus, 1996, 5, 560570.

35. Hamsten A., Norberg R., Bjorkholm M. et al./ Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction^ an association with recurrent cardiovascular events//Lancet, 1986, 2, 113115.

36. Moll S., Ortel T.L./ The INR is invalid in monitoring warfarin anticoagulant therapy in patients with lupus anticoagulant//Lupus, 1996, 5, 522.

37. Mc Crae K.R. / Antiphospholipid antibody associated thromboses: a consensus for treatment//Lupus, 1996, 5, 560.

38. Lockshin M.D./ Answers to the Antiphospholipid antibody syndrome? (editorial)/ N Engl. J.Med., 1995, 332, 1025.

39. Hunt B.I, Khamaahta M.A./ Management of the Hughes syndrome// Clin. Exp. Rheum., 1996, 14, 115117.

40. Lockshin M.D., Druzin M.L., Qamar T./ Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with Antiphospholipid antibody//Am J Obstet Gynec., 1989, 160,439.

41. Spinnato J.A., Clark A.L., Harris E.N./ Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy// Am J Obstet Gynec., 1995, 172, 690

Опубликовано с разрешения администрации Русского Медицинского Журнала.