

Т. М. Талако, Н. Ф. Сорока

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ВЫЯВЛЯЕМЫХ АНТИТЕЛ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье приведены результаты клинического и лабораторного обследования 78 пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС). Тромбозы различной локализации в анамнезе присутствовали у 46 (60,0 %) пациентов, акушерская патология – у 42 (64,5 %) из 65 женщин, включенных в исследование. Выявлены наиболее частые проявления АФС на момент осмотра: поражения кожи и изменения в крови. Проведен анализ клинических

□ Оригинальные научные публикации

и лабораторных данных пациентов с учетом вида выявляемых антифосфолипидных антител (аФЛ). Показано, что наличие двух и более видов аФЛ характеризуется более частыми клиническими проявлениями АФС на момент осмотра ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,014$). Из проявлений АФС наиболее часто встречались снижение количества тромбоцитов (менее $150 \times 10^9/\text{л}$), поражения кожи и неврологические проявления у три-позитивных пациентов. Установлено, что вероятность возникновения поражений кожи в 6 раз выше у три-позитивных пациентов с АФС по сравнению с моно-позитивными пациентами: ОШ = 5,91(1,48–23,56), $\chi^2 = 6,92$; $p = 0,009$. Наличие у пациента с АФС трех видов антифосфолипидных антител может являться фактором повышенного риска тромбообразования и, как следствие, возникновения клинических и лабораторных проявлений заболевания.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, проявления на момент осмотра, поражение кожи, три-позитивность.

T. M. Talako, N. F. Soroka

CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME ACCORDING TO THE REVEALED PROFILE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

In this article we describe the results of clinical and laboratory examination of 78 patients with antiphospholipid syndrome (APS). Anamnestic data showed that 46 (60,0 %) patients had venous and arterial thrombosis and 42 (64,5 %) of women had pregnancy complications. Skin and hematological manifestations and their combination were the most common among present clinical manifestations of APS (during the time of the study). We compared clinical and laboratory data of the patients according to the revealed antiphospholipid antibodies (aPL) profile. We found that the frequency of present clinical manifestations of APS was higher in patients with two or more types of aPL ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,014$). Triple-positive patients appeared to have platelet count below the normal range (less than $150 \times 10^9/\text{l}$), skin and neurological manifestations of APS more often. We revealed that the probability of skin manifestations was 6-time higher in triple-positive patients in compare to mono-positive: OR = 5,91(1,48–23,56), $\chi^2 = 6,92$, $p = 0,009$. We speculate that triple-positivity among patient with APS can be a risk factor of thrombosis and as the result of this – appearance of clinical and laboratory manifestations of APS.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, present manifestations, skin manifestations, triple-positivity.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивирующими венозными и/или артериальными тромбозами, акушерской патологией и наличием в крови антифосфолипидных антител (аФЛ) [8]. Несмотря на то, что наличие аФЛ является определяющей характеристикой заболевания, механизм, по которому они индуцируют состояние гиперкоагуляции, остается до конца не изученным. Антифосфолипидные антитела направлены не против негативно заряженных фосфолипидов, а взаимодействуют с протеинами, связанными с такими фосфолипидами, преимущественно, с молекулой β_2 -гликопротеина I (β_2 -ГПИ). Функции этого плазменного белка в организме известны недостаточно. Тем не менее, аФЛ, выделенные из крови пациентов с АФС, в мышиных моделях являются причиной тромбозов и акушерской патологии [1]. Антитела к β_2 -гликопротеину I (α - β_2 -ГПИ) могут запускать

коагуляционный каскад посредством индукции экспрессии тканевого фактора и молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и моноцитов [5].

Согласно Сиднейским критериям диагностики АФС (2006) рекомендовано выделять не только категорию АФС с учетом выявленных аФЛ, а также разделять пациентов на позитивных по одному лабораторному критерию (наличие только волчаночного антикоагулянта (ВА), либо только антител к кардиолипину (α -КЛ), либо только α - β_2 -ГПИ) и более чем по одному лабораторному критерию в любой комбинации. Такое деление основано на том, что среди пациентов с АФС лица, позитивные по одному виду аФЛ, имеют значительно более низкий риск рецидивирования тромбозов или потерь беременности по сравнению с множественной позитивностью, в особенности при выявлении всех трех видов аФЛ [7]. Таким образом, среди пациентов с АФС

существуют разные категории риска тромбообразования согласно виду и числу одновременно выявляемых аФЛ.

Известны также факторы дополнительного риска развития тромбозов при АФС, в том числе возраст (> 55 лет для мужчин и > 65 лет для женщин), наличие артериальной гипертензии, гиперлипидемии, курение, наследственные тромбофилии, прием оральных гормональных контрацептивов, нефротический синдром, злокачественные новообразования, длительная иммобилизация, хирургические вмешательства.

В настоящее время имеются немногочисленные исследования о взаимосвязи клинических проявлений со спектром выявляемых аФЛ у пациентов с АФС [2,9].

Целью исследования явилось изучение клинических проявлений антифосфолипидного синдрома в зависимости от вида выявляемых в крови антифосфолипидных антител.

Материалы и методы. В исследование было включено 78 пациентов с достоверным диагнозом АФС, небеременных на момент начала исследования. Исследование проводилось в период 2012–2015 гг. на базе УЗ «9 городская клиническая больница» и УЗ «Минский консультационно-диагностический центр» г. Минска. Критерии включения: женщины и мужчины в возрасте не менее 18 лет, наличие хотя бы одного клинического (тромбозы, патология беременности) и одного лабораторного (выявление антифосфолипидных антител в крови дважды с интервалом не менее 12 недель) критериев АФС (Сидней, 2006). В качестве контроля рассматривали результаты обследования практически здоровых лиц – доноров крови УЗ «9 городская клиническая больница», у которых отсутствовали диагностические клинические и лабораторные критерии АФС в анамнезе и на момент включения в исследование ($n = 20$).

В сравниваемых группах оценивали следующие показатели: возраст, пол, позитивность по виду аФЛ (а-КЛ, а- β 2-ГПИ, ВА), выявление нескольких видов аФЛ одновременно (моно-, ди- и три-позитивность), наличие клинических проявлений и их детализация, наличие биологической ложноположительной реакцию Вассермана, акушерской патологии и тромбозов в анамнезе, наследственный анамнез, результаты общего анализа крови, включая уровень гемоглобина, тромбоцитов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень Д-димеров. Термин «проявления АФС на момент осмотра» включал именно те

состояния, которые определялись при первичном осмотре пациентов (различные поражения кожи, неврологические проявления за исключением случаев острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, снижение количества тромбоцитов). Тромбозы различной локализации в анамнезе и акушерская патология были выделены в отдельный признак.

Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе «Cell Dyn 3700» (Abbott Co., США) с учетом рекомендуемых значений гемоглобина для мужчин и женщин (для женщин – от 120 г/л, для мужчин – от 130 г/л), СОЭ – по Вестергрену с учетом возрастных и половых норм. Д-димеры определяли методом иммунотурбидиметрии, уровень а-КЛ и а- β 2-ГПИ – методом твердофазного иммуноферментного анализа, ВА – согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам).

Статистическую обработку данных проводили в программе STATISTICA for Windows 10.0. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего (нормальное распределение данных) с указанием доверительного интервала (ДИ) – 95 %. Различия между тремя и более независимыми группами оценивали методом ANOVA и методом множественных сравнений, различия между двумя независимыми группами – с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между качественными признаками оценивали по критерию χ^2 и точному критерию Фишера. Для оценки вероятности возникновения события рассчитывали отношение шансов (ОШ) с указанием ДИ – 95 %. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика групп исследования представлена в таблице. Средний возраст пациентов с АФС составил $34,3 \pm 0,9$ (32,6–36,0) лет и не отличался от возраста практически здоровых лиц – $35,5 \pm 1,5$ (32,4–38,6) лет. Средние значения величины СОЭ и гемоглобина у пациентов сравниваемых групп находилась в пределах физиологических возрастных и половых значений. В то же время у 13 пациентов с АФС отмечался уровень гемоглобина от 99 до 119 г/л в отсутствии клинически значимых кровотечений на момент начала исследова-

Оригинальные научные публикации

Таблица. Сравнительная характеристика пациентов с АФС и практически здоровых лиц

Признак	Пациенты с АФС (количество пациентов с наличием признака/количество обследованных пациентов)	Практически здоровые лица (количество пациентов с наличием признака/количество обследованных пациентов)
Женщины	65/78	17/20
Мужчины	13/78	3/20
Наличие антител к КЛ IgG	26/67	0/20
Наличие антител к КЛ IgM	20/66	1/20
Наличие антител к β 2-ГПИ IgG	28/75	0/20
Наличие антител к β 2-ГПИ IgM	33/78	0/20
Наличие ВА	26/56	1/20
Повышение уровня Д-димеров	7/51	1/20

дования. Количество тромбоцитов в крови пациентов с АФС составило $237,8 \pm 9,5(218,8-256,7) \times 10^9/\text{л}$, что значительно не отличалось от их уровня у практически здоровых лиц – $226,6 \pm 8,8(208,2-245,0) \times 10^9/\text{л}$. По величине Д-димеров группы исследования и контроля не отличались между собой.

Всем пациентам с АФС проводили определение уровня аФЛ в крови. На момент начала исследования 9 пациентам были выполнены скрининговые тесты с последующим определением отдельных аФЛ классов IgG и IgM по отдельности. Скрининговые тесты не были включены в анализ по наличию аФЛ. Результаты определения ВА не учитывались у пациентов с АФС, находящихся на терапии непрямыми антикоагулянтами (варфарином), прямым ингибитором тромбина (дабигатраном) и прямыми ингибиторами Ха-фактора свертывания крови (ривароксабаном) ввиду возможности получения ложноположительных результатов ($n = 22$) [6].

Проявления АФС на момент осмотра были выявлены у 34 из 78 пациентов (43,6 %). Среди них 16 (47,1 %) пациентов имели поражения кожи, 6 (17,7 %) – гематологические проявления, 5 (14,7 %) – сочетание кожных и гематологических проявлений, 4 (11,8 %) – неврологические проявления. У 1 (2,9 %) пациента наблюдались нефрологические проявления. Сочетание поражения кожи, гематологических и нефрологических проявлений обнаружено также у 1 (2,9 %) пациента, сочетание поражения кожи, гематологических и суставных проявлений – у 1 (2,9 %) пациента.

Таким образом, на момент осмотра отмечалось 23 случая кожных проявлений АФС, 13 – гематологических, 4 – неврологических, 2 – нефрологических, 1 – суставных. Среди кожных проявлений АФС наблюдались сетчатое ливедо – 11 случаев, язвы кожи и трофические измене-

ния кожи – 11, анетодерма – 3, псевдоваскулитные поражения – 4. В качестве гематологических клинических проявлений АФС рассматривались тромбоцитопения (уровень тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови) – 4 случая, снижение уровня тромбоцитов ниже физиологической нормы (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) – 13 случаев. Неврологические проявления АФС на момент осмотра были представлены ишемическими инсультами – в 2 случаях и эпилепсическими судорожными припадками – в 2 случаях.

Отдельные пациенты имели сочетание различных клинических и лабораторных проявлений АФС. Тромбозы различной локализации в анамнезе присутствовали у 46 (60,0 %) из 78 пациентов. Легочные проявления АФС были выявлены у 14 (18,0 %) в виде тромбоза легочной артерии. Неврологические проявления в анамнезе были отмечены у 24 (30,8 %) пациентов и включали острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в 20 случаях, хореоформные гиперкинезы и мигрень – в 4, тромбоз венозного синуса – в 1. В целом в анамнезе венозные тромбозы были представлены в 24 случаях, артериальные тромбозы – в 34. Акушерская патология была выявлена у 42 (64,5 %) из 65 женщин, включенных в исследование. Спонтанные аборт до 10-ой недели гестации были отмечены в 32 случаях, внутриутробная гибель морфологически нормального плода на 10-й или более неделе гестации – в 20, преждевременные роды морфологически нормального плода до 34-ой недели гестации – в 4. Биологическая ложноположительная реакция Вассермана была выявлена у 5 (6,6 %) из 76 пациентов с АФС.

В группе пациентов с АФС было 5 случаев аутоиммунных заболеваний в семье (рассеянный склероз, системная красная волчанка, сахарный диабет, псориаз), в группе практически

здоровых лиц – 3 (ревматоидный артрит, сахарный диабет, псориаз).

У 10 пациентов при наличии клинических проявлений АФС в анамнезе (акушерская патология, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы сосудов нижних конечностей и сосудов кишечника) и выявлении аФЛ ранее в течение года после случая тромбоза при формировании группы исследования аФЛ выявлены не были (условно серонегативные пациенты). Волчаночный антикоагулянт определялся у 5 пациентов, а-КЛ – у 7, а-β2-ГПІ – у 16. Одновременное наличие а-КЛ и ВА было выявлено у 2 пациентов, а-β2-ГПІ и ВА – у 3, а-КЛ и а-β2-ГПІ – у 10. Наличие одновременно а-КЛ, а-β2-ГПІ и ВА было отмечено у 16 пациентов. То есть, 10 (14,5 %) из 69 пациентов, у которых было проведено исследование всех видов аФЛ, оказались условно серонегативными, 28 (40,6 %) – моно-позитивными, 15 (21,7 %) – ди-позитивными, 16 (23,2 %) – три-позитивными. В группе с АФС значимо чаще встречались моно-позитивные пациенты по сравнению с условно серонегативными ($p = 0,001$), ди-позитивными ($p = 0,017$) и три-позитивными ($p = 0,028$). Среди практически здоровых лиц у 1 человека был выявлен ВА, у 1 – а-КЛ.

В процессе работы мы сформировали 2 подгруппы пациентов с учетом выявляемых антител на момент начала исследования: низкого тромбогенного риска (отсутствие аФЛ либо наличие одного вида аФЛ, $n = 38$) и высокого тромбогенного риска (наличие двух и более видов аФЛ, $n = 31$). Подгруппа пациентов высокого тромбогенного риска характеризовалась более частыми проявлениями АФС на момент осмотра ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,014$) по сравнению с подгруппой низкого тромбогенного риска. Содержание тромбоцитов в крови пациентов обеих подгрупп находилось в пределах нормальных значений, но все же было ниже в подгруппе пациентов с высоким тромбогенным риском по сравнению с подгруппой низкого тромбогенного риска: $205,3 \pm 13,3(178,1-232,5) \times 10^9/\text{л}$ и $259,9 \pm 13,1(233,4-286,4) \times 10^9/\text{л}$, соответственно ($p = 0,005$).

При детальном анализе пациентов, позитивных по одному, двум и трем видам аФЛ, проявления АФС на момент осмотра значимо чаще регистрировались среди пациентов, позитивных по трем видам аФЛ, по сравнению с пациентами с наличием одного вида аФЛ ($N = 15,43$, $p = 0,002$; $z = 3,23$; $p = 0,007$). Уровень тромбоцитов у пациентов обеих подгрупп находился

в пределах нормальных значений, однако был значимо ниже в подгруппе пациентов с наличием трех видов аФЛ ($N = 13,41$, $p = 0,004$; $z = 3,58$, $p = 0,002$). Среднее количество тромбоцитов в крови пациентов с наличием трех видов аФЛ составило $171,0 \pm 17,9 (132,0-208,2) \times 10^9/\text{л}$, при наличии одного вида аФЛ – $266,5 \pm 15,3(235,0-298,0) \times 10^9/\text{л}$.

Мы провели сравнительный анализ клинических и лабораторных проявлений АФС у пациентов с наличием разных видов аФЛ и при сочетании их выявлении. Проявления АФС на момент осмотра значимо чаще отмечались в группе три-позитивных пациентов по сравнению с условно серонегативными ($F = 0,25$, $p = 0,017$), моно-позитивными ($F = 0,32$, $p = 0,001$) и ди-позитивными пациентами ($F = 0,31$, $p = 0,003$). Снижение количества тромбоцитов (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) и поражения кожи чаще встречались у три-позитивных пациентов по сравнению с моно-позитивными ($F = 0,14$, $p = 0,017$ и $\chi^2 = 6,92$, $p = 0,009$, соответственно) и ди-позитивными пациентами ($F = 0,18$, $p = 0,023$ и $F = 0,14$, $p = 0,043$, соответственно). Неврологические проявления в целом, и ОНМК в частности, чаще выявлялись у три-позитивных пациентов по сравнению с ди-позитивными ($F = 0,33$, $p = 0,002$ и $F = 0,18$, $p = 0,026$, соответственно).

Дополнительно среди пациентов с АФС мы выделили подгруппу 1 – моно-позитивность по а-β2-ГПІ ($n = 16$) и подгруппу 2 – три-позитивность – одновременное наличие а-КЛ, а-β2-ГПІ и ВА ($n = 16$). Проявления АФС на момент осмотра, а именно поражения кожи, чаще встречались в подгруппе 2 ($F = 0,40$, $p = 0,001$ и $F = 0,15$, $p = 0,033$, соответственно).

Также было установлено, что вероятность возникновения поражений кожи почти в 6 раз выше у три-позитивных пациентов с АФС по сравнению с моно-позитивными пациентами: $ОШ = 5,91(1,48-23,56)$, $\chi^2 = 6,92$; $p = 0,009$. В частности, в 5,5 раз выше оказалась вероятность возникновения различных видов поражения кожи у пациентов с одновременным наличием а-КЛ, а-β2-ГПІ и ВА по сравнению с выявлением только а-β2-ГПІ в крови: $ОШ = 5,57(1,13-27,52)$, $F = 0,15$; $p = 0,033$.

Была изучена частота обнаружения тромбозов в анамнезе в зависимости от выявляемых аФЛ у пациентов. Значимо чаще случаи тромбозов отмечались у пациентов с наличием ВА ($\chi^2 = 4,36$, $p = 0,037$), с наличием а-КЛ иммуноглобулина (Ig) G ($\chi^2 = 3,86$, $p = 0,049$) и с наличием а-β2-ГПІ IgG ($\chi^2 = 7,30$, $p = 0,007$). Полу-

□ Оригинальные научные публикации

ченными нами результаты согласуются с литературными данными о более значимой роли аутоантител класса IgG в качестве фактора риска тромбообразования по сравнению с классом IgM. Однако, указанное разделение не предоставляет информации о роли каждого вида аФЛ в отдельности, так как у одного и того же пациента возможно одновременно наличие различных классов Ig нескольких видов аФЛ.

Среди три-позитивных пациентов с АФС были выделены подгруппы с наличием только акушерской патологии в анамнезе ($n = 28$) и наличием эпизодов тромбоза в анамнезе (в сочетании или без акушерской патологии) ($n = 37$). Наличие трех видов аФЛ значимо чаще встречалось в подгруппе пациентов с наличием тромбозов в анамнезе ($F = 0,07$, $p = 0,037$).

В нашей работе поражение кожи при АФС выявлено у 16 (20,5 %) из 78 пациентов. В своем исследовании Francès с соавторами наблюдали различные варианты поражения кожи у 49 % из 200 пациентов с АФС, а в качестве клинического проявления АФС на момент проведения исследования поражения кожи были представлены у 30 % пациентов [4]. Ливедо может быть представлено в виде кожных изъязвлений (ливеоидная васкулопатия) с развитием участков белой атрофии кожи впоследствии. Ливеоидная васкулопатия изначально была описана как клиническое проявление васкулита, однако в настоящее время считается васкуло-окклюзивным феноменом с тромбозом интрадермальных венул [3].

Наличие двух или трех видов аФЛ более сильно ассоциировано с тромбозом, чем моно-позитивность, и может быть использовано в оценке тромбогенного риска. В своей работе Pengo с соавторами описывают общую частоту рецидивирования тромбозов 12,2 %, 26,1 и 44,2 % после 1, 5 и 10 лет наблюдения в ретроспективном анализе 160 три-позитивных пациентов с АФС [3]. Более высокая вероятность возникновения поражения кожи у три-позитивных пациентов с АФС по сравнению с моно-позитивными пациентами, согласно нашим данным, является отражением повышенного риска тромбообразования у таких пациентов.

Выводы

1. Все пациенты с АФС имели клинические и лабораторные проявления заболевания. Из них наиболее частыми были тромбозы различной локализации (60,5 % пациентов) и акушерские осложнения (64,5 %) в анамнезе, а на момент

проведения исследования – поражения кожи (47,1 %), гематологические проявления (17,7 %) и их сочетание (14,7 %).

2. Все три вида аФЛ (антитела к кардиолипину, β 2-гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт) были выявлены у 23,2 % пациентов с АФС, ди-позитивными были 21,7 % пациентов, моно-позитивными – 40,6 %, условно серонегативными (на момент проведения исследования) – 14,5 %.

3. Снижение количества тромбоцитов (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) и поражения кожи чаще встречалось у три-позитивных пациентов по сравнению с моно-позитивными ($F = 0,14$, $p = 0,017$ и $\chi^2 = 6,92$, $p = 0,009$, соответственно) и ди-позитивными пациентами ($F = 0,18$, $p = 0,023$ и $F = 0,14$, $p = 0,043$, соответственно). Вероятность возникновения поражений кожи при АФС в 6 раз выше у три-позитивных пациентов по сравнению с моно-позитивными пациентами: ОШ = 5,91(1,48–23,56), $\chi^2 = 6,92$; $p = 0,009$.

4. Наличие у пациента с АФС трех видов антифосфолипидных антител может являться фактором повышенного риска тромбообразования и, как следствие, возникновения клинических и лабораторных проявлений заболевания.

Литература

1. Bakimer, R., Fishman P., Blank M. et al. Induction of primary anti-phospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anti-cardiolipin antibody (H-3) // *Journal of Clinical Investigations*. – 1995. – Vol. 89. – P. 1558–1563.
2. Cigon, P., Perdan Pirkmajer K., Tomšil M. et al. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies are associated with adverse pregnancy outcomes // *Journal of Immunology Research*. – 2015. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/975704>. – Дата доступа: 17.11.2016.
3. Criado, P. R., Rivitti E. A., Sotto M. N. et al. Live-doid vasculopathy: an intriguing cutaneous disease // *Annals of Brazilian Dermatology*. – 2011. – Vol. 86. – P. 961–977.
4. Francès, C., Niang S., Laffitte E. et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases // *Arthritis and Rheumatism*. – 2005. – Vol. 52. – P. 1785–1793.
5. Kornberg, A., Blank M., Kaufman S. et al. Induction of tissue factor-like activity in monocytes by anti-cardiolipin antibodies // *Journal of Immunology*. – 1994. – Vol. 153. – P. 1328–1332.
6. Martinuzzo, M. E., Barrera L. H., D'adamo M. A. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anti-coagulants and enoxaparin // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2013. – Режим доступа:

<http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.12138>. – Дата доступа: 17.11.2016.

7. *Pengo, V., Ruffatti A., Legnani C. et al.* Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 8(2). – P. 237–242.

8. *Pierangeli, S. S., Chen P. P., Raschi E. et al.* Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms // *Seminars*

Оригинальные научные публикации

of *Thrombosis and Hemostasis*. – 2008. – Vol. 34. – P. 236–250.

9. *Stojanovich, L., Kontic M., Djokovic A. et al.* Pulmonary events in antiphospholipid syndrome: influence of antiphospholipid antibody type and levels // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2012. – Vol. 41(3). – P. 223–226.

Поступила 01.11.2016 г.