Чапаева Наталья Николаевна. Антифосфолипидный синдром: клинико-патогенетическое исследование : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.05 / Чапаева Наталья Николаевна; [Место защиты: Новосибирская государственная медицинская академия].- Новосибирск, 2003.- 283 с.: ил.

**НОВОСИБИРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ М3 РФ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ И ПАТОМОРФОЛОГИИ СО РАМН**

nr- На правах рукописи

**05.7.00 3 02406'** *v*

**ЧАПАЕВА Наталья Николаевна**

**АНТИФОСФОЛИПИДНЫИ СИНДРОМ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

*'У/Ь*

1. 05 - внутренние болезни
2. 16 - патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты: Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.А. Демин,

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, доктор социальных наук, профессор А.В. Ефремов

Новосибирск - 2003

ОГЛАВЛЕНИЕ

[ВВЕДЕНИЕ 5](#bookmark4)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава I. АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ 11

1. Патогенез антифосфолипидного синдрома 11
2. Клинические проявления, маркеры диагностики

и прогноза антифосфолипидного синдрома 24

1. [Патоморфологические изменения при антифосфолипидном синдроме 35](#bookmark6)
2. [Резюме 38](#bookmark7)

Глава II. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 40

1. [Характеристика клинических групп 40](#bookmark9)
2. [Методы клинического обследования 44](#bookmark10)
3. [Методы иммунологического анализа 45](#bookmark11)
4. Исследование системы гемостаза 46
5. [Комплексное патоморфологическое исследование биопсийного материала 48](#bookmark12)
6. Методы статистического анализа 50

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

[Глава III. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА 53](#bookmark14)

1. [Патология внутренних органов 53](#bookmark15)
2. Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома 58
3. [Основные биохимические показатели в динамике антифосфоли­пидного синдрома 62](#bookmark17)
4. Зависимость клинических проявлений от уровня волчаночного антикоагулянта 67

**з**

1. Результаты логистического регрессионного анализа связи основ­

ных клинических показателей 71

1. [Резюме 93](#bookmark25)

Глава IV. КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА 97

1. Поражение сердечно-сосудистой системы 97
2. Патология клапанного аппарата сердца 100
3. [Зависимость патологических изменений сердечно-сосудистой системы от уровня волчаночного антикоагулянта 102](#bookmark18)
4. Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций основных кардиологических признаков 117
5. Резюме 122

Глава V. НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ

АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ И ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ 124

* 1. [Нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза 124](#bookmark20)
  2. Изменения коагуляционного гемостаза 129
  3. [Нарушения фибринолитической системы и маркеры внутрисосудистой активации системы гемостаза 132](#bookmark21)
  4. Коррекция нарушений гемостаза 133
  5. Результаты логистического регрессионного анализа показателей нарушений гемостаза 142
  6. [Резюме 161](#bookmark23)

Глава VI. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО

СИНДРОМА 162

1. Сравнительная характеристика антифосфолипидных антител при антифосфолипидном синдроме 162
2. Сравнительная иммунологическая характеристика первичного и

вторичного антифосфолипидного синдрома 164

1. Количественные показатели клеточного звена иммунного стату­са при двух формах антифосфолипидного синдрома 169
2. Клинико-иммунологическая характеристика переходных форм антифосфолипидного синдрома 174
3. Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей иммунного статуса 176
4. Резюме 193

Глава VII. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

БИОПТАТОВ КОЖНО-МЫШЕЧНОГО ЛОСКУТА И ПОЧЕК ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ 195

1. Патогистологическое изучение биоптатов кожно-мышечного лоскута 195
2. Патогистологический анализ нефробиоптатов

при вторичном антифосфолипидном синдроме (системной красной волчанке) 202

1. Резюме 209

Глава VIII. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ИССЛЕДОВАНИЯ 211

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 230

[ВЫВОДЫ 240](#bookmark27)

[ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 243](#bookmark28)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 245

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 273](#bookmark30)

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность проблемы.** Одной из актуальных проблем современной медицины является исследование патогенетических механизмов, лежащих в основе повреждения сосудов и нарушения процесса свертывания крови (На­сонов E.J1. и др., 1995, 1999; Баркаган З.С., 1988, 2000). Интенсивное разви­тие клинической иммунологии позволяет по-новому подойти к оценке уча­стия аутоиммунных реакций в реализации этих изменений. Антифосфоли- пидный синдром (АФС) впервые описан G.R.V. Hughes и соавт. в 1986 г. и привлекает внимание клиницистов различных областей медицины (Демин А.А. и др., 2000, 2001; Azeem Т. et al., 2000; Dourakis S.P. et al., 2001; Tanne

1. , Hassin-Baer S., 2001; Daugas E. et al., 2002; Espinosa G. et al., 2002). С тех пор количество опубликованных работ по исследованию АФС неуклонно увеличивается.

В патогенезе АФС ведущая роль принадлежит органоспецифическим аутоантителам, реагирующим с антигенными детерминантами фосфолипи­дов, - антифосфолипидным антителам (аФЛ) (Решетняк Т.М. и др., 1998; Rand J.H., 2002). К семейству аФЛ относят больную группу антител: анти­тела, обусловливающие ложноположительную реакцию Вассермана (реаги­ны); антитела, способствующие in vitro ингибировать фосфолипид- зависимые коагуляционные реакции, - волчаночный антикоагулянт (ВА); антитела, реагирующие с иммобилизованным на твердой фазе кардиолипи- ном (аКЛ), с другими отрицательно заряженными или нейтральными фос­фолипидами или комплексными фосфолипидами и различными белковыми молекулами, которые выявляются с помощью радиоиммунологических или иммуноферментных методов (Насонов Е.Л. и др., 1987 - 2000; Ordi-Ros J. et al., 2000; Lieby P. et al., 2001; Setty Y.N., Komatireddy G.R., 2001).

Выявление аФЛ ассоциируется с развитием четко очерченного симпто- мокомплекса, характеризующегося триадой клинико-лабораторных при-

б

знаков: рецидивирующими венозными или артериальными тромбозами с локализацией в любом участке кровеносного русла, акушерской патологией в виде привычного невынашивания беременности и внутриутробной гибели плода, гематологическими нарушениями (тромбоцитопенией, гемолитиче­ской анемией) (Решетняк Т.М., Алекберова З.С., 1998; Clark С.А. et al., 2001; Cuadrado M.J., Hughes G.R.V., 2001).

АФС вначале был описан в рамках системной красной волчанки (СКВ), однако затем было установлено, что связь между гиперпродукцией аФЛ и тромботическими нарушениями имеет универсальный характер (Alarcon- Segovia D. et al., 1992), наблюдается в отсутствие достоверных клинических и серологических критериев этого или какого-либо другого ведущего забо­левания (Чазова И.Е. и др., 1994; Roubey R.A., 2000). Для определения новой нозологической формы был предложен термин - первичный АФС (ПАФС) (Насонов Е.Л. и др., 2000; Erkan D. et al., 2000). На сегодняшний день счита­ется правомочным выделение и других форм АФС - катастрофический, се­ронегативный, АФС у больных с волчаночно-подобными состояниями (Asherson R.A., Cervera R., 2000; Wilson W.A., 2001).

Клинические и морфологические исследования свидетельствуют о том, что основу АФС составляет своеобразная васкулопатия, связанная с тромбо­тическим и/или окклюзионным поражением сосудов (Раденска-Лоповок С.Г. и др., 2001). Спектр клинических проявлений антифосфолипидной васкуло- патии не менее разнообразен, чем при другой универсальной форме сосуди­стой патологии - системных васкулитах. При этом, в отличие от васкулитов или атеросклероза, не отмечается выраженных воспалительных или дегене­ративных изменений сосудистой стенки, что подчеркивает нозологическую самостоятельность АФС (Алекберова З.С. и др., 1999; Решетняк Т.М., 1999; Golan T.D., 2002).

В целом анализ всей совокупности имеющихся в настоящее время фак­тов позволяет рассматривать АФС как уникальную модель аутоиммунной тромботической васкулопатии, изучение которой имеет существенное зна­чение для расшифровки взаимосвязи между такими фундаментальными па­тологическими процессами, как атеросклероз, заскулит, нарушение свер­тывания крови и системы иммунитета. В то же время диагностика и лечение АФС основываются на серологических, гемостазиологических тестах, мало внимания уделяется иммунологическим маркерам этой патологии, недоста­точно изучена роль инфекций в развитии и поддержании патологического процесса при АФС.

Недостаточно четко определена роль этиологических факторов, пуско­вые механизмы, в том числе на начальных этапах формирования АФС; мало изучены морфологические маркеры заболевания, не сформированы эффек­тивные схемы лечения АФС.

Как известно, диагностика АФС чрезвычайно трудна, описано множе­ство клинических черт, однако реальная частота большинства из этих про­явлений неизвестна. Возникают и другие вопросы: каковы ассоциативные связи основных признаков АФС, каков риск развития или трансформации в различных клинических ситуациях, как ассоциация с СКВ или возрастом в начале болезни может изменить выраженность болезни и определить неко­торые специфические подгруппы АФС (Vianna J.L. et al., 1994; Sammaritano L.R., 1996).

Таким образом, возникает необходимость в решении вышеперечислен­ных задач, что важно для комплексного обследования больных с целью уто­чнения патогенеза и более полной и ранней диагностики различных вариан­тов АФС и определения оптимальных тестов для мониторинга проводимой терапии и создания эффективных схем коррекции.

**Цель исследования** - системный анализ клинико-лабораторных, им­мунологических и патоморфологических проявлений АФС для определения корреляционных связей между ними и выявление значимых прогностиче­ских маркеров.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ основных клинических проявлений

у пациентов с первичным и вторичным АФС.

1. Провести сравнительный анализ патологии сердечно-сосудистой систе­мы при двух формах АФС.
2. Изучить характер цереброваскулярных нарушений у больных АФС.
3. Исследовать состояние системы гемостаза в динамике развития АФС.
4. Оценить иммунологический статус пациентов с АФС.
5. Изучить структурные изменения кожи и почек при вторичном АФС.
6. Провести логистический регрессионный анализ ассоциативных связей основных признаков первичного и вторичного АФС.

**Научная новизна.** Впервые проведен глубокий статистический анализ (с привлечением математического моделирования) клинической картины, иммунологического статуса, биохимических показателей, гемостаза и дру­гих лабораторных данных у больных с различными формами АФС, характе­ризующимися различным уровнем ВА, с применением методов комплекс­ной пошаговой логистической регрессии с оценкой индекса шансов в одно-, двух- и мультивариантной моделях. Это позволило впервые получить чис­ленные коэффициенты риска развития у больных первичного и вторичного АФС, а также риска трансформации ПАФС в ВАФС, что обеспечило стати­стическое обоснование четких дифференциально-диагностических критери­ев.

В мультивариантной модели логистического регрессионного анализа среди основных клинических проявлений и патофизиологических показате­лей высокие индексы риска развития ПАФС по сравнению с ВАФС и ВАФС с низким уровнем ВА получены для сетчатого ливедо, невынашивания бе­ременности, рецидивирующих тромбофлебитов, окулярной ишемии, мигре­ни, легочной гипертензии, утолщения, фиброза/кальциноза клапанов и сте­нок сердца, патологии митрального клапана в виде его недостаточности или стеноза, аутоиммунного тиреоидита II степени, повышения уровня холесте­рина, низкого уровня al-глобулинов, лейкоцитарно-тромбоцитарной гипе­рагрегации; кроме того, для ПАФС характерны более ранняя манифестация клинических проявлений АФС (мигрень и синдром Рейно) и отягощенная наследственность.

Высокие индексы риска развития вторичного АФС с умеренным и вы­соким уровнем ВА установлены для нефрита, энцефалопатии, артериальной гипертензии, гиперфибриногенемии, серомукоида, гиперлейкоцитоза, уско-

*4*

рения СОЭ, показателя активности моноцитов и содержания LE-клеток.

По данным световой и электронной микроскопии и радиоавтографии in vitro, ведущим событием морфогенеза антифосфолипидного синдрома явля­ется эндотелиопатия м икроциркуляторного русла, сущность которой заклю­чается в перманентных процессах деградации и регенерации эндотелиоци- тов и компенсаторных пролиферативных реакциях периваскулярных клеток.

Впервые сформулирована патогенетическая концепция АФС как *сис­темного аутоиммунного расстройства, характеризующегося комбинацией артериального и венозного тромбоза с поражением внутренних органов (сердце, ЦНС, легкие, печень, почки, мышцы, кожа) и гиперпродукцией ан- тифосфолипидных антител с ведущей патогенетической ролью волчаноч- ного антикоагулянта, тромбофилии и эндотелиальной дисфункции.*

**Практическая значимость работы.**

Проведенными исследованиями выявлены различные клинические суб­типы АФС, что расширяет возможности ранней диагностики первичной и вторичной форм болезни.

Установлены клинико-лабораторные маркеры риска развития АФС и трансформации ПАФС в ВАФС, что позволяет прогнозировать вероятность этих событий.

Показано, что патоморфологическое исследование кожно-мышечного лоскута и нефробиоптатов, выявляющее эндотелиопатию сосудистого русла, имеет существенное диагностическое значение.

Предложен дифференциальный подход к коррекции различных субти­пов АФС.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены на научно­

практических конференциях врачей «Актуальные вопросы современной ме­дицины» (Новосибирск, 1995 - 2002), «Современные аспекты глюкокорти- коидной терапии ревматических заболеваний» (Москва, 1999), на Всерос­сийской конференции «Медико-социальные проблемы костно-мышечных заболеваний в XXI веке» (Москва, 2000).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 47 работ.

**Положения, выносимые на защиту.**

1. Ведущую роль в патогенезе АФС играют системные иммуноциркулятор- ные нарушения, приводящие к формированию вторичных висцеропатий.
2. АФС (ПАФС и В АФС) характеризуется клинико-патогенетическим по­лиморфизмом, определяющим различные клинические субтипы болезни.
3. Метод математического моделирования позволяет прогнозировать риск развития АФС и трансформации ПАФС в В АФС.
4. Прогностически значимым маркером риска развития АФС является уро­вень волчаночного антикоагулянта.
5. Морфогенез АФС определяется развитием прогрессирующей эндотелио- патии.

Клинико-патогенетический полиморфизм АФС детерминирует диффе­ренцированный подход к эффективной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Антифосфолипидный синдром (ПАФС и ВАФС) характеризуется кли­нико-патогенетическим полиморфизмом, определяющим различные клинические субтипы болезни.
2. Ведущую роль в патогенезе АФС играют системные иммунно­циркуляторные нарушения с развитием тромботической васкулопатии и формированием вторичных висцеропатий.
3. Больные с первичным и вторичным АФС различаются по частоте разви­тия ряда клинических проявлений: пациентов с первичным АФС с высо­ким уровнем волчаночного антикоагулянта отличает высокий риск фор­мирования сетчатого ливедо, невынашивания беременности, рецидиви­рующих тромбофлебитов, окулярной ишемии, легочной гипертензии, аутоиммунного тиреоидита, полинейропатии. У больных с вторичным АФС установлена обратная закономерность. В клинических проявлени­ях вторичного АФС доминируют синдромы, характерные для основного заболевания: нефрит, сопряженный с высокой антикоагулянтной

активностью. У лиц с первичной формой заболевания наблюдаются ранний дебют синдрома Рейно, сетчатое ливедо и отягощенная наследственность.

1. При анализе патологии сердечно-сосудистой системы у лиц с первич­ным АФС, по сравнению с вторичным, чаще обнаруживались вегетации на сердечных клапанах, недостаточность и/или стеноз митрального, аор­тального клапанов сердца, легочная гипертензия, проявления внутри- сердечного тромбоза. При вторичном АФС изменения клапанов сердца встречались значительно реже, преобладали клинические проявления основного заболевания - артериальная гипертензия ренального генеза и связанная с ней кардиомиопатия. При АФС с высоким уровнем волча­ночного антикоагулянта отмечены сильные ассоциации с развитием еле- дующих клинических симптомов: утолщение, фиброз и кальциноз кла­панов и стенок сердца, недостаточность и/или стеноз митрального кла­пана, кардиомиопатия, артериальная гипертензия.
2. Больные с первичным и вторичным АФС имели существенные отличия по частоте и локализации поражения сосудов центральной нервной сис­темы: при первичной форме АФС доминировали ишемический инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения, мигрень, психиче­ские нарушения, энцефалопатия и судорожный синдром, что значитель­но превышало данную патологию при вторичном АФС. Повышенное содержание волчаночного антикоагулянта у лиц с вторичным АФС со­пряжено с риском развития мигрени, инсульта, психических нарушений и энцефалопатии.
3. Установлена ассоциация повышенного содержания фибриногена, серо- мукоида, С-реактивного белка, холестерина, лейкоцитов, ускорения СОЭ периферической крови с риском развития вторичного АФС; у больных с первичным АФС обнаружена обратная закономерность.
4. Состояние свертывающей и противосвертывающей системы крови у больных с первичной и вторичной формами АФС характеризуется сход­ными нарушениями. Обнаружены «скрытая» гиперагрегация тромбоци­тов и лейкоцитов, угнетение фибринолиза, тенденция к дефициту анти- тромбина-Ш и преобладание нормо-и гипокоагуляции. При вторичной форме АФС отмечена большая степень выраженности гиперфибриноге- немии, тромбоцитопении и повышенное содержание антитромбина-Ш.
5. При антифосфолипидном синдроме обнаружены однотипные и разнона­правленные нарушения состояния иммунной системы. У всех больных выявлены серологические маркеры АФС, содержание и активность суб­популяций Т- и В-лимфоцитов не отличалось от референтных значений. У больных с вторичной формой АФС чаще выявляли серологические маркеры СКВ (LE-клетки, ревматоидный фактор, антитела к нативной

ДНК), повышенные значения F-c зависимого фагоцитоза нейтрофилами. У больных с вторичным АФС с высоким содержанием волчаночного ан­тикоагулянта, в отличие от больных с низким его содержанием, выявле­но увеличение CD4+ Т-лимфоцитов и снижение CD20+ В-лимфоцитов периферической крови.

1. При АФС (по биоптатам кожно-мышечного лоскута) ведущим событием морфогенеза является эндотелиопатия микроциркуляторного русла, сущность которой заключается в перманентных процессах деградации и регенерации эндотелиоцитов и компенсаторных пролиферативных реак­циях периваскулярных клеток. В результате возникают вторичные мета­болические изменения - дистрофия и атрофия эпидермиса, дезорганиза­ция и последующий фиброз соединительной ткани, очаговая атрофия скелетных миоцитов.

і

1. При вторичном АФС, ассоциированном с системной красной волчан­кой, первичные и наиболее выраженные изменения обнаружены в эн­дотелиальных ассоциатах перигломерулярных артериол. Среди гломе- рулоцитов наиболее ранние признаки альтерации регистрируются так­же в популяции эндотелиоцитов, что сопровождается компенсаторной пролиферацией мезангиоцитов, гиперпродукцией мезангиального мат­рикса и метаплазией подоцитов. Биосинтетические реакции (по данным радиоавтографии in vitro) отражают структурно-функциональную гете­рогенность эндотелиальных клеток, обусловленную сочетанием про­цессов повреждения и регенерации.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Антифосфолипидный синдром как системное аутоиммунное забо­левание с поражением внутренних органов может проявляться клиниче­ской картиной сердечно-сосудистого, ревматологического, неврологиче­ского, нефрологического и акушерского заболевания, что требует от врача общей практики и специалистов знаний этой новой патологии.
2. Рекомендованные клинико-лабораторные критерии ведут к свое­временной диагностике первичной и вторичной форм АФС.
3. Определение уровня содержания волчаночного антикоагулянта как маркера альтеративных и аутоиммунных нарушений является ведущим для характеристики патологического процесса и прогноза.
4. Для коррекции АФС рекомендуются дезагреганты (ацетилсалици­ловая кислота, тиклопидин), антикоагулянты (низкомолекулярные гепари- ны) и иммуносупрессивная терапия при вторичном АФС.
5. Практикующему врачу важно знать, что ранняя диагностика и па­тогенетическая коррекция ведут к предупреждению тяжелых осложнений АФС (поражений сердечно-сосудистой системы, ЦНС, почек, акушерской патологии и др.).
6. Выявление индексов риска у больных АФС позволяет ранжиро­вать признаки по их вкладу в развитие ПАФС и ВАФС, а также рассчиты­вать суммарный индивидуальный риск трансформации ПАФС в ВАФС.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агаджанова А. А. Основные подходы в комплексной терапии АФС в клинике невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. -
2. -№3.- С. 6 -8.
3. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Роденска-Лоповок С.Г. и др. Вас- кулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом // Тер. арх. - 1995. -№ 5. - С. 41 - 44.
4. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др. Антифосфо- липидный синдром при системной красной волчанке, оценка диагностиче­ских и классификационных критериев // Клин.мед. -1996. - № 6 - С. 39-42.
5. Андреенко Г.В., Полянцева Л.Р., Подорольская Л.В. Антитромбин III и его роль в клинической патологии // Тер. арх. - 1980. - № 2. — С. 141 — 145.
6. Аршинов А.В., Лапин В.А., Райт Ю.А. Оценка гемостаза у больных системной красной волчанкой // Тер. арх. - 1999. - № 5. - С. 38 - 40.
7. Баранов А.А., Шилкина Р.П.. Насонов Е.Л. Клиническое значение антител к кардиолипину при узелковом периартериите // Ревматология. - 1992.-№2.-С. 27-32.
8. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М.: Медицина, 1988. - 126 с.
9. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофи-лактики и терапии. - М., 2000. - 134 с.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемо­стаза. - М.: Ньюдиамед-АО, 1998.
11. Демин А.А., Непомнящих Л.М., Галенок В.А., Волкова З.С. Гисто­химические и структурные изменения скелетных мышц мышей-сосунков, зараженных вирусами, выделенными от больных системной красной вол­чанкой // Гистохимия в нормальной и патологической морфологии . - Но­восибирск, 1967. - С. 161 - 165.
12. Джузенова Б.С., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. и др. Антитела к кар­диолипину при острой ревматической лихорадке // Клинич. мед. - 1992. - №2.-С. 66-71. .
13. Казначеев В.П., Непомнящих Г.И. Мысли о проблемах общей па­тологии на рубеже XXI века. - Новосибирск, 2000. - 60 с.
14. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н и др. Ишеми­ческие нарушения мозгового кровообращения и поражения клапанов серд­ца при первичном АФС // Клинич. мед. - 1996. - № 6. - С. 46 - 49.
15. Карпов Ю.А., Насонов Е.Л., Вильчинская М.Ю. и др. Проявления ИБС и состояние коронарных артерий у больных антифосфолипидным синдромом // Тер. арх. - 1995. - № 10. - С. 27 - 31.
16. Коняев Б.В. Антифосфолипидный синдром // Клинич. мед. - 1997. -№ 4. - С. 52- 53.
17. Крысова А.А., Лесняк О.М., Путилова Н.В и др. АФС в клинике невынашивания беременности // Клинич. мед. - 1999. - № 7. - С. 43 - 46.
18. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. - Н.Новгород: НГМА, 1998. - С. 54 - 107.
19. Макаров О.В., Озолина Л.А., Кергелаева С.Б. Тромбоэмболичес­кие осложнения в акушерстве и их связь с АФС // Акушерство и гинеколо­гия. - 1999.-№ 6. - С. 13-15.
20. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбо-филии и тромбозов у больных с АФС // Акушерство и гинекология. -1999. - № 2. -С. 13-18.
21. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и им­мунологическая характеристика // Клин. мед. - 1989. - № 1. - С. 5 - 13.
22. Насонов Е.Л. Клиника и иммунопатология ревматических болез­ней.-М., 1994.-342с.