

НЕФРОГЕННАЯ ФОРМА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

THE NEPHROGENIC FORM OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

D. Berdysh
T. Aceh
D. Likh
Z. Beslangurova
G. Ilchenko

Summary. Antiphospholipid syndrome (AFS) is a common autoimmune disease caused by AT, which cause the membranes of various cells of the body to alter. In modern concepts, AFS is a widespread non-inflammatory immune process based on the formation of bimodal autoantibodies in the human body in a high titer interacting with negatively charged plasma phospholipid membranes and associated proteins — glycoproteins. The main targets of AFA are negatively charged cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylic acid, and of the protein components — β 2glycoprotein I, annexin V and prothrombin. It is also important that most studies on (ATA) Antiphospholipid antibodies are found in 2–4 % of healthy people in the circulating blood, but in women (ATA) in the blood 2–5 times more often than in men.

The purpose of the study: data analysis and identification of patterns of development of the nephrogenic form of antiphospholipid syndrome. The presence of antiphospholipid antibodies can be clinically manifested by severe kidney damage, such as thrombosis of large renal vessels, renal artery stenosis and intrarenal lesions, which lead to antiphospholipid nephropathy.

The course of the disease can range from slowly progressive nephropathy to life-threatening acute renal failure. This condition is associated with acute antibody-associated thrombotic microangiopathy of varying severity, proliferative and fibrous vascular changes. Secondary antiphospholipid syndrome in association with systemic lupus erythematosus is the most studied and widely known. At the same time, isolated antiphospholipid nephropathy remains poorly understood and requires further deeper, detailed and radical research methods. The study of the pathogenetic mechanisms of antiphospholipid syndrome has long been focused on blood clotting factors, endothelial cells and platelets. And only a few studies in recent years have shed light on additional potential therapeutic targets within the innate immune system, including the complement system and extracellular neutrophil traps. Evidence base of medicinal products etiotr.

Keywords: AFS, nephropathy, kidneys, thrombosis, blood vessels, systemic nature, complications, treatment, antiphospholipid antibody, KAFA.

Бердыш Денис Сергеевич

Преподаватель, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет»;

Ассистент, Некоммерческое образовательное частное учреждение высшего образования «Кубанский медицинский институт» г. Краснодар
 drberdysh@bk.ru

Ачех Тамара Варзамесовна

Кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет»
 a4eh.tamara@yandex.ru

Лих Дмитрий Павлович

Некоммерческое образовательное частное учреждение высшего образования «Кубанский медицинский институт», г. Краснодар
 mister.likh@mail.ru

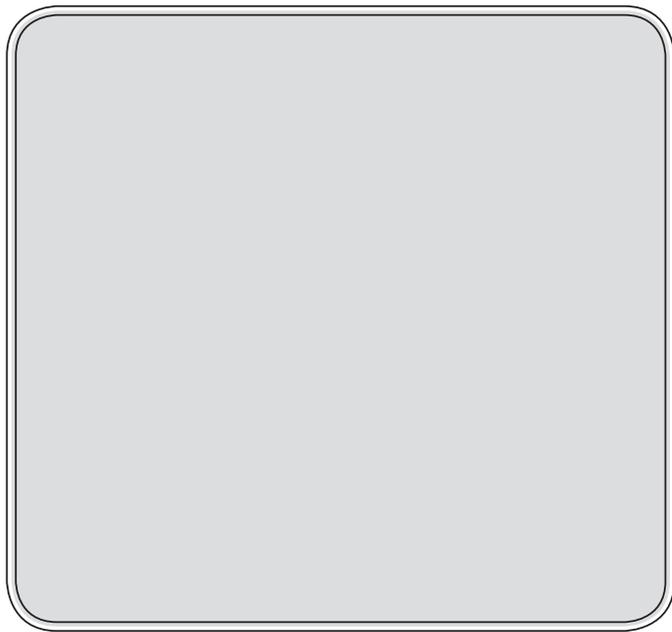
Беслангурова Зарема Аслановна

Кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет» г. Краснодар
 denis.sergeevich.99@mail.ru

Ильченко Галина Владимировна

Кандидат исторических наук, доцент, Некоммерческое образовательное частное учреждение высшего образования «Кубанский медицинский институт» г. Краснодар
 dlp.likh@mail.ru

Аннотация. Антифосфолипидный синдром (АФС) является распространенным аутоиммунным заболеванием, вызванным АТ, которые вызывают альтерацию мембран различных клеток организма. В современных представлениях АФС — это широко распространенный невоспалительный иммунный процесс, в основе которого лежит образование в организме человека в высоком титре бимодальных аутоантител, взаимодействующих с отрицательно заряженными плазменными фосфолипидными мембранами и связанными с ними белками — гликопротеинами. Основными мишенями АФА являются несущие отрицательный заряд кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидиловая кислота, а из белковых компонентов — β 2гликопротеин I, аннексин V и протромбин. Так же важное значение имеет, то, что большинство исследований по (АТА) Антифосфолипидных антител имеются у 2–4 % здоровых людей в циркулирующей крови, но у женщин (АТА) в крови 2–5 раз, чаще обнаруживаются чем у мужчин. Цель исследования: анализ данных и выявление закономерностей развития нефрогенной формы антифосфолипидного синдрома. Наличие антифосфолипидных антител клинически могут проявляться тяжелыми поражениями почек, такими, как тромбоз крупных почечных сосудов, стеноз почечной артерии и внутрпочечные повреждения, которые приводят к возникновению антифосфолипидной нефропатии.



Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) является распространенным аутоиммунным заболеванием, вызванным антителами, которые вызывают повреждения мембран различных клеток организма. Это аутоиммунное заболевание связано с наличием в организме антифосфолипидных антител. Данный диагноз ставится, по крайней мере, одному из 2000 человек. Диагноз АФС выставляется при наличии одного клинического, и одного лабораторного критерия. АФС-антитела формируют клиническую картину тромбоза крупных почечных сосудов, стеноза почечной артерии и внутривисцеральные альтерации, приводящие к формированию АФС-нефропатии. Заболевание может протекать как в виде медленно прогрессирующей формы нефропатии, так и в виде угрожающей жизни острой почечной недостаточности, связанной с острой антител-ассоциированной тромботической микроангиопатией различной степени тяжести, пролиферативными и фиброзными изменениями сосудов [1,12].

Наиболее изучен и широко известен вторичный антифосфолипидный синдром в ассоциации с системной красной волчанкой. Изучение патогенетических механизмов антифосфолипидного синдрома долгое время было ориентировано на факторы свертывания крови, эндотелиальные клетки и тромбоциты. И лишь некоторые исследования последних лет пролили свет на дополнительные потенциальные терапевтические мишени в рамках врожденной иммунной системы, включая систему комплемента и внеклеточные нейтрофильные ловушки. Доказательная база этиотропной и патогенетической терапии при АФС-нефропатиях остается достаточно ограниченной и необходимы дальнейшие более глубокие исследования [6,18].

Течение заболевания может варьировать от медленно прогрессирующей нефропатии до угрожающей жизни острой почечной недостаточности. Это состояние связано с острой антителассоциированной тромботической микроангиопатией различной степени тяжести, пролиферативными и фиброзными изменениями сосудов. Наиболее изучен и широко известен вторичный антифосфолипидный синдром в ассоциации с системной красной волчанкой. При этом изолированная антифосфолипидная нефропатия остается еще малоизученной и требует дальнейших более глубоких, детальных и радикальных методов исследования. Изучение патогенетических механизмов антифосфолипидного синдрома долгое время были ориентированы на факторы свертывания крови, эндотелиальные клетки и тромбоциты. И лишь некоторые исследования последних лет пролили свет на дополнительные потенциальные терапевтические мишени в рамках врожденной иммунной системы, включая систему комплемента и внеклеточные нейтрофильные ловушки. Доказательная база лекарственных препаратов этиотропного и патогенетического уровня лечения АФС, ограничена и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: АФС, нефропатия, почки, тромбоз, сосуды, системность, осложнения, лечение, антифосфолипидное антитело, КАФС.

Целью исследования: апробировать материал и выявить основные патогенетические звенья развития нефрогенной формы антифосфолипидного синдрома.

В числе многих исследований установлена весьма четкая корреляция между наличием Антифосфолипидных антител и генезом нефропатии. Также, известно, что волчаночный антикоагулянт (ВА) считается АТ, в большей степени связанным с АФС-нефропатией, и также имеется связь с антикардиолипиновыми антителами (АКЛ-АТ). Более того, частота поражения почек значительно выше у пациентов с тройной или двойной позитивностью по АФЛ-АТ. А Анти-β2 ГП I является наименее часто выявляемым антителом при АФС-нефропатии, но при этом, его повышенная экспрессия, как недавно было оговорено, в почечных эндотелиальных клетках пациентов с волчаночным нефритом, занимает значительное место в развитии АФС-нефропатии.

Одним из самых значимых клинических проявлений, связанных с присутствием антител к фосфолипидам является артериальная гипертензия, имеющая системный характер.

Основные проявления АФС:

- тромбоз почечной вены — имеет в себе несколько проявлений такие как, протеинурия, гематурия, нефротический синдром, тромбоз.
- стеноз или тромбоз почечной артерии — частота проявления редкая, клинической особенностью является гипертензия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), стеноз происходит более дистально чем проксимально.
- нефропатия при первичном АФС — по распространенности 90–100 %. Клинические признаки

почти такие же, как и стеноз/тромбоз, но добавляется протеинурия, по гистологии которой можем судить о наличии хронической гиперплазии интимы, а также по формированию трубчатой атрофии и окклюзии артериол.

АГ часто встречается у пациентов с первичным Антифосфолипидным синдромом, у Антифосфолипидных-АТ позитивных к системной красной волчанке (СКВ) и у АФЛ-АТ позитивных беременных женщин. У них установлено, что АГ имеет нефрогенез, а точнее имеет внутрпочечный тромбоз сосудов, и впоследствии, с развитием гломерулярной ишемии [2,14].

Даже присутствие АФЛ-АТ, без участия АФС-синдрома ведёт к морфо-физиологическим изменениям в связи с тромбозом почечных сосудов.

Также, увеличение тромботических эпизодов наблюдается у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и с наличием АФЛ-АТ. Однако позитивное АФЛ-АТ, связанное с ХБП имеет разную этиологию, если брать в сравнение всецело население, и это способствовало заинтересованности исследователей, в результате чего были сделаны и попытки оценить позитивность АФЛ-АТ при гломерулярных поражениях и изучить более детально прогноз ХБП.

Было выявлено, что гломерулосклероз, некроз клубочков и образование полулуний чаще протекает у пациентов с АФЛ-положительным результатом, а тромбоз капилляров капсулы Шумлянско-Боумана прогрессирует в гломерулярный склероз у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) с положительным титром к АФЛ-АТ. Также установлено, что частота тромботических явлений при наличии АФЛ-АТ значительно выше у больных с ХБП. При этом АФЛ-АТ позитивность регистрируется гораздо чаще у пациентов с ХБП любой этиологии по сравнению с другими категориями населения в целом.

Таким образом АФЛ-АТ может являться маркером неблагоприятного нефрогенеза. Установлено также, что почечный прогноз значительно ухудшается у пациентов классическими гистопатологическими поражениями [3].

Ещё одна ассоциация в нефрогенезе с АФЛ-АТ, связана с тем, что реципиент подвергался риску с АФЛ-АТ позитивностью, в связи с тем, что при трансплантации органа имел место выраженный риск раннего нарушения физиологических и функциональных возможностей почек. Также наблюдается корреляция у пациентов с высокими титрами АКЛ-АТ до трансплантации, что в дальнейшем вызывает более раннее функциональное нарушение почек, в связи с тромбозом сосудов и капилляров.

По локализации и клиническим особенностям тромбоза сосудов имеются разновидности:

- почечная вена — ОПП, гематурия, протеинурия
- ветви почечных артерии — инфаркт почки, артериальная гипертензия (АГ), острое повреждение почки
- ствол почечной артерии — реноваскулярная АГ, острое повреждение почки
- мелкие внутрпочечные артерии, артериолы, капилляры — тромботическая микроангиопатия;
- при первичном и вторичном АФС возможен венозный тромбоз, проявляющийся протеинурией, нефротическим синдромом, артериальной гипертензией и почечной недостаточностью.

Факторы агрессии, провоцирующие атеросклеротические процессы в почечных сосудах у пациентов с АФС-положительными АТ являются такие как, инфекция, беременность, хирургическое вмешательство, роды, отказ от приёма антикоагулянтов.

АФС-нефропатия — одна из главных форм поражения почек при АФС, которая имеет 90–100 % случаев у пациентов с первичным АФС, имеющих признаки, которые присущи при поражении почек.

Одна из частых симптоматических проявлений АФС с нефрогенезом — это нарушение функциональных возможностей:

- для АФС с нефрогенезом характерна почечная недостаточность, которая имеет медленно прогрессирующий характер, и ранее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ);
- АГ, в частности, имеет либо умеренный, либо тяжелый характер, в связи с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ответ на ишемию почек, впрочем, у пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС), вероятнее всего, будет развиваться злокачественная артериальная гипертензия (АГ) [5,11,13].
- мочевого синдром представляет собой умеренную изолированную протеинурию меньше чем 1,5 г/сут, однако, ввиду того, что подобная протеинурия нефротического диапазона проявляется при редком исключении изолированной АФС-нефропатии, эти данные должны обратить внимание врача на возможный выраженный стеноз, тромбоз почечных артерий и больших почечных сосудов или сочетанную иммунную гломерулопатию.

Катастрофический АФС (КАФС) это худший вариант развития АФС, обусловленный окклюзионным тромбозом преимущественно микроциркуляторного русла, собственно тромботической микроангиопатией (ТМА)

жизненно необходимых органов (не меньшей степени чем 3 одновременно) с дальнейшим развитием полиорганной недостаточности вплоть от нескольких часов до 7 дней.

Диагностические особенности при КАФС-это наличие в анамнезе АФС или АФС-АТ положительность в лабораторном исследовании. Также наличие тромбоза трех и более органов меньше, чем за неделю. Но на данный момент самым достоверным является гистологическая верификация биоптата, хотя детерминанты ещё четко не установлены [5, 16].

Международная классификация выделяет 2 формы АФС, как выше изложено про первичную и вторичную форму Антифосфолипидного синдрома. Первый может быть выявлен у пациентов без аутоиммунных заболеваний. Второй же напротив, влечет за собой как основное заболевание, так и АФС. То есть, признаки имеются как основного, так и самого АФС. Развитие вторичного АФС идет за счет аутоиммунных заболеваний, зачастую связанных с СКВ, инфекционных и лимфопролиферативных заболеваний. Вторичная форма АФС имеет ряд признаков следующих заболеваний: системной и дискоидной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита, язвенного колита, аутоиммунной тромбоцитопении, миастении, болезни Крона, а также инфекционно-иммунных заболеваний: болезни Лайма, бронхиальной астмы, ВИЧ-инфекции, стафилококковой и стрептококковой инфекции.

В 2011 году все опубликованные исследования, изучающие связь между АPL и APS-нефропатией, были идентифицированы и оценены в контексте «Целевой группы по некритериальным проявлениям APS». Группа целевой группы сообщила о более высокой частоте АФС-нефропатии у пациентов с положительной АФЛ ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами без АФЛ и при первичном АФС по сравнению с СКВ-АФС и с СКВ с положительной АФЛ, но без АФС. Специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность АФС-нефропатии для выявления АФС составили 96, 85 и 87 соответственно. Несколько лет спустя другая группа целевой группы оценила значимость некритериальных клинических проявлений АФС в соответствии с системой GRADE для обоснования их включения в критерии классификации АФС. Общее качество доказательств было «очень низким» или «низкопробным» для большинства некритериальных проявлений, но «умеренным» для APS-нефропатии [6,17,18].

Показано, что АPL мыши и АPL человека изотипа IgG могут вызывать гистологические поражения клубочков, характерные для тромботической микроангиопатии у мышей. Они также обнаружили повышенное отложение фибрина, тканевого фактора и С3 в клубочках мышей,

получавших аPL мыши и человека, что подтверждает их роль в патогенезе тромботической микроангиопатии.

Нефропатия с антифосфолипидным синдромом также характеризуется рядом хронических поражений, наиболее распространенной из которых является фиброзная гиперплазия интимы. Недавнее исследование у пациентов с АФС показало активацию пути mTORC в реноваскулярном эндотелии, приводящую к гиперплазии интимы. Сосудистая активация mTORC также была продемонстрирована на аутопсиях в серии случаев катастрофического APS.

После изучения 16 биопсий почек у пациентов с первичным АФС, Nochy и соавт., предположили, что для постановки диагноза АФС-нефропатии необходимо выявить по крайней мере одно из следующих поражений: тромботическую микроангиопатию (острое поражение), междольковую фиброзную гиперплазию интимы, артериальные и артериолярные реканализирующие тромбы, фиброзную артериальную окклюзию и фокальную кортикальную атрофию.

Тромбоз почечных сосудов может быть артериальным или венозным. Тромботическая микроангиопатия приводит к фиброзу, тиреоидизации канальцев, фокальной атрофии коры и клубочковому склерозу.

Наиболее часто, по данным многих авторов, регистрируется мембранозный гломерулонефрит [7,19,20].

Таким образом, поражение почек при АФС представляет собой обширное и сложное множество синдромов, являющихся следствием сосудистой дисфункции и нарушением коагулирующих свойств крови.

Отмечено также, что при проведении антикоагулянтной терапии варфарином с поддержанием средне-интенсивного уровня гипокоагуляции при значениях МНО (2,0–3,0) и даже высокого уровня (выше 3,0) у некоторых больных отмечаются рецидивы тромбозов.

В рекомендациях, сформулированных экспертами 13-го Международного Конгресса по АФЛ подобным больным альтернативой длительного приёма варфарина, предлагаются низкомолекулярные гепарины. В одном из исследований было показано, что больные, получавшие длительно подобную терапию, не имели рецидива тромбоза. В тоже время все антикоагулянты, используемые многие годы, имеют ряд побочных действий и далеки от «идеальных» антикоагулянтов. Предполагается, что новые антикоагулянты с селективной точкой приложения на факторы свёртывания будут более эффективными и безопасными по сравнению с гепаринами и варфарином. Эти новые препараты в настоящее время одобренные или, находящиеся в испытании, для лече-

ния и профилактики венозного тромбоемболизма действуют непосредственно на активный участок тромбина (прямой ингибитор тромбина) — дабигатран этемзилат, и прямые ингибиторы фактора Ха: ривароксабан, апиксабан, эндоксабан и бетриксабан.

Проведение рандомизированных контролируемых исследований по лечению АФС этими препаратами экспертами считается целесообразным. Подключение в лечение подобных больных с АФС гидроксихлорохина и статинов также считается оправданным.

На сегодняшний день, к сожалению, первичной профилактики антифосфолипидного синдрома не существует. Снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, невынашивания беременности и других осложнений позволяет своевременное обнаружение у пациентов с АФС контролируемых и неконтролируемых факторов риска [8,16,12].

К контролируемым факторам относятся:

- стойкое повышение артериального давления;
- высокий уровень холестерина;
- малоподвижный образ жизни;
- курение;
- беременность;
- приём противозачаточных препаратов и гормональная заместительная терапия;
- активность системной красной волчанки;
- длительные инфекции;
- продолжительная иммобилизация;
- операции;
- стресс;
- повышение уровня гомоцистеина и уменьшение количества тромбоцитов (тром);

Неконтролируемые факторы:

- пожилой возраст;
- стойкое и одновременное повышение волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и бета-2-гликопротеину-1, что повышает риск тромбозов;
- ранее перенесённые тромбозы;
- поражение клапанов сердца;

- атеросклероз;
- нарушения свёртывающей системы крови (дефицит антитромбина III, мутация генов коагуляционного фактора V (фактора Лейдена) и протромбина II, снижение протеинов C и S, повышение уровня фибриногена) [9].

При нескольких из перечисленных факторов увеличивается риск развития или повторения сосудистых осложнений. Ухудшает течение АФС сочетание с системной красной волчанкой, тромбоцитопенией, стойкой артериальной гипертензией, быстрым нарастанием и высоким уровнем антител к кардиолипину.

На сегодняшний день степень поражения почек при АФЛ остается недооцененной. В первую очередь это связано с тем, что при АФС в начале заболевания отсутствуют клинические проявления, так как поражение фильтрационного аппарата почек развивается постепенно, здоровая почечная ткань берет на себя дополнительный объем работы пораженных структур. Но в дальнейшем развивается постепенное, медленное поражение фильтрационных структур почек, тогда, как при СКВ наблюдается стремительное, прогрессирующее развитие патологического процесса. Проводя гистологическую верификацию биоптатов почек, отмечается, что специфическим характерным признаком является присутствие гломерулярной ТМА, которая тесно коррелируется с циркулирующими АФЛ-АТ. Также необходимо заметить, что данная патология наблюдается у людей с высокой степенью активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и активации факторов свертывания крови, в преимущественном значении которых играет протромбин и фибриноген, приводящие к внутрисосудистым тромбозам. Контроль АФЛ-АТ необходимо чаще проводить у пациентов со стенозом почечной артерии в анамнезе и при наличии других хронических и аутоиммунных заболеваний.

Из-за недостаточности лечебной доказательной базы, в дальнейшем представляется необходимым проведение ряда исследований по изучению влияния антикоагулянтов, ГКС, цитостатиков и других мероприятий по лечению АФС [10,23,24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаренко Е.В. Антифосфолипидный синдром // Проблемы здоровья и экологии. — 2017. — С. 4–11.
2. Морова Н.А. / Цеханович В.Н. / Сафронова Е.В. Первичный антифосфолипидный синдром // Байкальский медицинский журнал. — 2014. — С. 125–127.
3. А.А. Клименко / Н.А. Шостак / А.С. Гаффарова. Стратегии антикоагулянтной терапии при различных клинических вариантах антифосфолипидного синдрома // Клиницист — 2024. — С. 78–86.
4. Ишкараева В.В. / Зазерская И.Е. / Осипова Н.А. / Якубов А.В. / Маркина В.А. Спорные вопросы ведения пациенток с HELLP-синдромом // Доктор.Ру — 2024 — Т. 2. — № 2. — С. 55–59.
5. Богдасарова Ю.С. / Зайнулина М.С. Частота плацента-ассоциированных осложнений при различных алгоритмах профилактики в случае циркуляции антифосфолипидных антител и при антифосфолипидном синдроме // Бюллетень медицинской науки. — 2022 — С. 5–15.
6. Чельдиева Ф.А. / Решетняк Т.М. / Шумилова А.А. / Нурбаева К.С. / Черкасова М.В. / Лила А.М. / Носонов Е.Л. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой // Научно-практическая ревматология. — 2022 — С. 546–553.

7. Макацария А.Д. / Бицадзе В.О. / Хизроева Д.Х. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромботический шторм // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2010 — Т. 25. № 4. С. 118–122.
8. Полушин Ю.С. / Гаврилова Е.Г. / Шлык И.В. / Лапин С.В. / Ткаченко О.Ю. Катастрофический антифосфолипидный синдром при Covid-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2021 — С. 17–25.
9. Насонов Е.Л. / Решетняк Т.М. / Соловьев С.К. / Попкова Т.В. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра // Терапевтический архив. — 2023 — С. 365–373.
10. Орипова М.М. / Ахмаджанова Г.М. Прогнозирование исходов беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом зависимости от срока гестации // Экономика и социум. — 2022 — С. 639–642.
11. Khamashta M. / Taraborelli M. / Sciascia S. / Tincani A. Antiphospholipid syndrome // Best Pract Res Clin Rheumatol. — 2016. — № 1. — P. 133–148.
12. Решетняк Т.М. / Вавилова Т.В. Клинико-лабораторные критерии антифосфолипидного синдрома — что нужно знать практическому врачу (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. — 2010. — № 11. — С. 13–20.
13. Ruiz-Irastorza G. / Khamashta M.A. / Hughes G.R.V. Antiagregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes dyndrome // Lupus. — 2001. — № 3. — P. 241–245. ссылка
14. Алекберова З.С. / Насонов Е.Л. / Решетняк Т.М. / Раденска-Лоповок С.Г. Антифосфолипидный синдром: 15 лет изучения в России. Избранные лекции по клинической ревматологии. // — М.: Медицина, 2001. — С. 132–148.
15. Levine J. / Branch D.W. / Rauch J. The antiphospholipid syndrome // N Engl J Med. — 2002. — № 10. — P. 752–763.
16. Gullapalli K. / Prasad R.M. / Al-Abcha A et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis // Cureus. — 2022. — № 9.
17. Сапецчи М. / Abbattista M. / Ciavarella A. et al. Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome // J Clin Med. — 2022. — № 23. ссылка
18. Zhang J. / Li C. / Han X. et al. The digestive system involvement of antiphospholipid syndrome: pathophysiology, clinical characteristics, and treatment strategies // Ann Med. — 2021. — № 1. — P. 1328–1339. Ссылка
19. Решетняк Т.М. // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, N 2. — С. 25–29.
20. Rai R. / Swetha T. Association of anti-phospholipid antibodies with connective tissue diseases // Indian Dermatol Online J. — 2015. — № 2. — P. 89–91.
21. Andreoli L. / Chighizola C.B. / Banzato A. et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature // Arthritis Care Res (Hoboken). — 2013. — № 11. — P. 1869–1873. Ссылка
22. Biggioggero M. / Meroni P.L. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome // Autoimmun Rev. — 2010. — № 5. — P. 299–304. ссылка
23. Crowther M.A. / Ginsberg J.S. / Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N. Engl. J. Med. 2003,349,1133–1138
24. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies D. Erkan and S.S. Pierangeli (eds.), DOI 10.1007/978-1-4614-3194-7_17, © Springer Science+Business Media New York 2012.

© Бердыш Денис Сергеевич (drberdysh@bk.ru); Ачех Тамара Варзамесовна (a4eh.tamara@yandex.ru);
Лих Дмитрий Павлович (mister.likh@mail.ru); Беслангурова Зарема Аслановна (denis.sergeevich.99@mail.ru);
Ильченко Галина Владимировна (dlp.likh@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»