

## Значение исследования семейного анамнеза при антифосфолипидном синдроме

Чапаева Н.Н., Трифонова М.А.

## The role of family anamnesis investigation in antiphospholipid syndrome

Charayeva N.N., Trifonova M.A.

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

© Чапаева Н.Н., Трифонова М.А.

Проведено исследование 82 семей больных антифосфолипидным синдромом (АФС). АФС чаще диагностировался у родственников первой степени родства и у женщин. Малые проявления АФС обнаружены у половины родственников, волчаночный антикоагулянт (ВА) — у трети из них. При наличии АФС в семейном анамнезе, малых проявлений АФС и (или) ВА возможно выделение пре-АФС и проведение первичной профилактики тромбозов.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, пре-АФС, семейный анамнез.

The investigation of 82 families of patients with antiphospholipid syndrome (APS) was performed. APS was diagnosed in 1<sup>st</sup>-degree relatives and woman more frequently. Minor features of APS were revealed in half of relatives, lupus anticoagulant (LA) — in a third of them. If person has APS in family anamnesis, minor features of APS or (and) LA, pre-APS can be diagnosed and primary prevention of thrombosis can be conducted.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, pre-APS, family anamnesis.

УДК 616-008.9:577.125]-071.1

### Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС), впервые описанный G. Hughes и соавт. в 1986 г. [11], представляет собой приобретенную тромбофилию, при которой происходит образование аутоантител к различным фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам [13, 21]. Согласно современным классификационным критериям [14], у пациента с достоверным АФС должны наблюдаться венозные и (или) артериальные тромбозы и (или) акушерская патология (преимущественно привычное невынашивание беременности) в сочетании с персистенцией антифосфолипидных антител (АФЛ) — волчаночного антикоагулянта (ВА), антител к кардиолипину (АКЛ) и  $\beta_2$ -гликопротеину 1.

Наряду с основными признаками АФС — тромбозами и АП выделяют дополнительные, или малые: сетчатое ливедо, поражение

клапанного аппарата сердца, трофические язвы, неврологические проявления (мигрень, эпилептический синдром, хорея, поперечный миелит), тромбоцитопению и гемолитическую анемию [8–10]. Хотя ассоциация данных нарушений с АФС известна, их включение в критерии достоверного АФС может привести к снижению диагностической специфичности последних [14]. Прогностическая роль некритериальных проявлений в развитии АФС окончательно не ясна. Выделение вероятного и возможного вариантов АФС с применением указанных признаков может быть полезно для более ранней диагностики синдрома [2, 17]. Однако семейные исследования АФС немногочисленны, и распространенность малых проявлений в семьях больных АФС не изучена. Кроме того, требуют уточнения и систематизации данные о формах наследования и распространенности АФЛ, АФС среди родственников больных, взаимосвязи семейного анамнеза с

течением АФС у пробанда.

Цель настоящей работы — семейное исследование антифосфолипидного синдрома.

## Материал и методы

Проведено исследование семей 82 больных АФС. Средний возраст больных составил ( $47,2 \pm 12,1$ ) года (от 16 до 73 лет), преобладали женщины: соотношение мужчин и женщин 1 : 10,7 соответственно. АФС диагностировался согласно классификационным критериям S. Miyakis и соавт. [14]. Основные варианты сердечно-сосудистой патологии у больных АФС включали острый инфаркт миокарда (ИМ) (9 человек, 11%), тромбоз верхних (нижних) конечностей (23 человека, 28%), тромбоз глубоких вен (7 человек, 8,5%), легочную гипертензию (20 человек, 25%) и эмболию (10 человек, 12%), инфаркт легких (4 человека, 5%), поражение клапанов сердца (утолщение, уплотнение, склероз створок, небактериальный тромботический эндокардит, клапанная дисфункция различной степени) (60 человек, 73%). К поражению нервной системы относились мигрень и мигреноподобные головные боли (49 человек, 60%), транзиторные ишемические атаки (14 человек, 17%), ишемические инсульты (15 человек, 18%), редко диагностировались псевдорассеянный склероз и тромбоз синусов твердой мозговой оболочки (4 человека, 5%). Наиболее распространенным кожным проявлением было сетчатое ливедо (64 человека, 78%). Различные формы акушерской патологии (преимущественно привычное невынашивание беременности) встречались приблизительно у трети пациенток.

Присутствие ВА в плазме крови определялось по удлинению времени свертывания крови в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза [4, 24]. Положительный ВА определялся у 68 (83%) больных АФС. Определение АКП IgG/IgM в сыворотке крови проводилось стандартным иммуноферментным методом [6] в единицах GPL/MPL; диагностически значимым считался титр более 40 GPL/MPL. Антитела к кардиолипину обнаруживались в

диагностически значимом титре у 30 (36,6%) больных. У 32 (39%) человек обнаруживалась тромбоцитопения (менее 120 тыс. в 1 мкл).

Первичный АФС (ПАФС) был диагностирован у 45 (55%) пациентов, вторичный АФС (ВАФС) — у 37 (45%). Заболевания, ассоциированные с АФС, при ВАФС включали системную красную волчанку (СКВ) (26 человек), смешанное заболевание соединительной ткани (8 человек), ревматоидный артрит (РА) (1 человек), анкилозирующий спондилоартрит (1 человек), синдром Churg–Strauss (1 человек).

В отличие от других мультифакториальных заболеваний при АФС отсутствует разделение на степени, стадии, функциональные классы, субклинические и манифестные формы и так далее, что затрудняет объективизацию и анализ данных, касающихся взаимосвязи течения АФС с особенностями семейного анамнеза. Тем не менее для изучения взаимосвязи тяжести АФС с различными фактами семейного анамнеза и выделения прогностических маркеров неблагоприятного течения АФС была условно выделена подгруппа (43 человека) с тяжелым течением синдрома, которое характеризовалось как наличие у пациента тромбозов нескольких типов (например, артериальный и венозный) и локализаций (например, сосуды центральной нервной системы и коронарные сосуды) и (или) рецидивирование тромботических нарушений.

Всем пациентам проводились общеклинические, лабораторные, функциональные и инструментальные методы исследования. Семейное исследование включало анализ родословных и личный осмотр родственников больных АФС. Общее число родственников в родословных составило 615 человек, среднее число поколений в родословной — 3,4, среднее число родственников в родословной одного пробанда — ( $7,6 \pm 3,0$ ) человека. К первой степени кровного родства относились родители, дети, сибсы, ко второй степени — дяди, тети, племянники, племянницы, бабушки, дедушки, внуки, полусибсы, к третьей степени — двоюродные сибсы (кузены). О родственниках была получена следующая информация: степень родства с пробандом, пол, год рождения

(или возраст смерти), наличие аутоиммунных заболеваний (АИЗ), в том числе АФС, акушерской патологии, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, артериальная гипертензия), возраст их возникновения. К ранним ССЗ относили случаи их возникновения в возрасте не более 55 лет.

Было обследовано 46 человек, которые являлись родственниками 26 больных АФС: 37 (80,4%) человек первой степени родства и 9 (19,6%) человек второй степени родства. Средний возраст ( $29,5 \pm 16,4$ ) года (от 12 до 60 лет), соотношение мужчин и женщин 1 : 2,3 соответственно, длительность наблюдения — 4 года. Изучение малых признаков (сетчатое ливедо, мигрень, клапанная патология сердца, тромбоцитопения) и исследование ВА проводились только в данной группе родственников. Целесообразность выделения указанной группы связана с необходимостью личного осмотра для констатации большинства малых проявлений. Информация об остальных родственниках была получена при расспросе пробандов, телефонном опросе родственников и анализе соответствующей медицинской документации.

Достоверность различий между группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для статистической обработки результатов также применялась логистическая регрессия с оценкой индекса шансов OR и учетом 95%-го доверительного интервала CI в одновариантной и мультивариантной моделях (SPSS for Windows Release 11.5.0).

## Результаты и обсуждение

Среди всех родственников, включенных в родословные, аутоиммунной патологией страдали 7,3%. Наследственный анамнез, отягощенный по аутоиммунным заболеваниям, имели 25 больных АФС (30,5%), при этом в семьях 11 из них имелось 2 больных какой-либо аутоиммунной патологией. Наиболее распространенным АИЗ среди родственников была СКВ. Все АИЗ почти в 2 раза чаще встречались у женщин (соотношение мужчин и женщин 1 : 1,9 соответ-

ственно) и родственников первой степени родства (соотношение родственников первой, второй и третьей линии родства 37 : 7 : 1 соответственно) (табл. 1).

Достоверный АФС был диагностирован у 7 человек — родственников первой степени родства. Самой частой формой внутрисемейной заболеваемости была пара мать и дочь или мать и сын, где АФС встречался соответственно в 4 и 1 случае. В 2 случаях АФС диагностировался в паре сестра и сестра. У больных и родственников с АФС в 4 случаях наблюдалось совпадение типа тромбоза.

АФС был заподозрен у 26 родственников на основании ранних ССЗ и акушерской патологии (28 случаев). Серологическая верификация диагноза АФС не проводилась у данной группы родственников ввиду различных причин (отдаленность проживания, смерть родственника и др.). Ранний инфаркт миокарда перенесли 13 человек (10 мужчин и 3 женщины) в среднем возрасте ( $44,0 \pm 8,1$ ) года (табл. 2) с летальным исходом в 2 случаях. Ишемические инсульты наблюдались в возрасте ( $47,7 \pm 6,6$ ) года у 8 человек, 4 из которых были мужчины. Летальный исход также отмечался у 2 человек. Мать одной из пациенток перенесла мезентериальный тромбоз в 49 лет, другой пациентки — тромбоэмболию легочной артерии в 31 год, третьей пациентки — тромбоз глубоких вен таза в 46 лет. У двух женщин наблюдалось более трех эпизодов последовательно развившихся спонтанных аборта до 10 нед беременности с исключением анатомических, гормональных нарушений и других причин; у трех женщин — один эпизод гибели морфологически нормального плода в 14, 22 и 24 нед беременности.

При обследовании родственников больных АФС сетчатое ливедо встречалось в 58,7% случаев (у 27 из 46 человек), мигрень и мигрениподобные головные боли — в 47,8% (22 человека), клапанная патология сердца (уплотнение створок митрального клапана с минимальной клапанной дисфункцией) — в 28,3% (13 человек), умеренная тромбоцитопения, а также эпилептический синдром и обмороки — в 13% (6 человек).

Таблица 1

Аутоиммунная патология у родственников больных АФС

Критерий	Заболевание									Итого
	АФС	СКВ	РА	РеА	ББ	БР	УП	БА	АИТ	
Первая степень родства, человек	7	9	2	4	2	1	1	6	5	37
м	1	1	—	2	2	1	1	2	—	10
ж	6	8	2	2	—	—	—	4	5	27
Вторая степень родства, человек	—	2	1	2	—	—	—	—	—	7
м	—	2	1	2	—	—	—	—	—	5
ж	—	—	—	—	—	—	—	2	—	2
Третья степень родства, человек	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
м	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ж	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром, СКВ – системная красная волчанка, РА – ревматоидный артрит, РеА – реактивный артрит, ББ – болезнь Бехтерева, БР – болезнь Рейно, УП – узелковый периартериит, БА – бронхиальная астма, АИТ – аутоиммунный тиреоидит, м – мужчины, ж – женщины.

Таблица 2

Ранние тромбозы и акушерская патология у родственников больных АФС

Критерий	Патология				Итого
	Острый ИМ	Ишемический инсульт	Акушерская патология	Другие тромбозы	
Первая степень родства, человек	9	5	5	3	22
м	7	3	—	—	10
ж	2	2	5	3	12
Вторая степень родства, человек	4	2	—	—	6
м	3	1	—	—	4
ж	1	1	—	—	2

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда.

Кроме того, у 28,3% (13 человек) родственников наблюдались признаки синдрома Рейно, у 11% (5 человек) тромбофлебит нижних конечностей. У 18,8% женщин (6 человек) в анамнезе имелись однократные выкидыши на ранних сроках беременности. У 30,4% обследованных (14 человек) отмечались носовые кровотечения, петехиальные высыпания и беспричинное образование экхимозов, а у 4,4% (2 человек) – линейные подногтевые геморрагии. В целом отдельные малые признаки и их сочетания встречались в половине случаев.

Сравнительная характеристика частоты малых проявлений АФС у родственников больных первичной и вторичной формами АФС не вы-

явила существенных различий, кроме клапанной патологии, которая статистически значимо чаще встречалась при наследственной отягощенности по ВАФС ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика частоты малых признаков АФС у родственников больных ПАФС (16 человек) и ВАФС (30 человек)

Малый признак	Родственники больных ПАФС		Родственники больных ВАФС		t	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Сетчатое ливедо	10	62,5	17	56,7	0,38	0,71
Мигрень	8	50,0	14	46,7	0,22	0,83
Клапанная патология	1	6,25	12	40,0	2,42	0,02*
Геморрагический син-						

дром**	6	37,5	9	30,0	0,52	0,61
Признаки синдрома Рейно	5	31,3	8	26,7	0,33	0,75
Эпилептический синдром	1	6,25	2	6,7	0,06	0,96
Синкопальные состояния	0	0	2	6,7	1,06	0,30
Тромбоцитопения	1	6,25	5	16,7	1,0	0,22

\* Статистически достоверные различия при  $p < 0,05$ .  
 \*\* Кровоточивость петехиально-пятнистого типа.

ВА обнаруживался у 21 (80,7%) больного АФС и у 18 (39,1%) родственников. При этом из 35 родственников ВА-позитивных больных ВА был найден у 17, что составило 48,5%, тогда как среди 11 родственников ВА-негативных больных АФС ВА выявлялся только у 1 (9,1%) человека ( $p < 0,05$ ). В табл. 4 представлено распределение частоты ВА среди родственников в зависимости от формы наследования. Обращает на себя внимание наибольшая частота обнаружения ВА у родственников первой степени родства, особенно в паре мать и сын.

Таблица 4  
 Распределение частоты обнаружения ВА в зависимости от формы наследования

Форма наследования	Число пар	Волчаночный антикоагулянт	
		Абс.	%
Мать и дочь	15	5	33,3
Мать и сын	13	8	61,5
Сестра и сестра	9	4	44,4
Тетя и племянница	7	1	14,3
Бабушка и внучка	2	0	0

При сравнении частоты малых признаков АФС у ВА-позитивных и ВА-негативных родственников оказалось, что единственным признаком, который статистически значимо чаще обнаруживался у ВА-позитивных лиц, была тромбоцитопения.

Всем лицам с положительными результатами определения ВА и (или) малыми признаками АФС проводилась первичная профилактика тромбозов. Она включала рекомендации по устранению других факторов риска тромбообразования (курение, ожирение, прием гормональных контрацептивов), медикаментозную коррекцию выявляемых нарушений в системе гемостаза (деагреганты, сулодексид, низкомолекулярные гепарины). В течение периода наблюдения за родственниками больных АФС ни

у одного из них не развились тромботические осложнения.

Для оценки взаимосвязи тяжести течения АФС с отдельными фактами семейного анамнеза были выделены пять подгрупп пробандов: имеющие родственников (независимо от степени родства) с достоверным АФС, с ранними тромбозами, с ранними тромбозами и привычным невынашиванием беременности, с тромбозами в возрасте старше 55 лет и с любыми ССЗ. В семьях больных с тяжелым течением АФС чаще встречались лица, страдающие разнообразной сердечно-сосудистой патологией и перенесшие тромбозы в молодом и среднем возрасте: соответственно, в 86,1 и 27,9% случаев в семьях больных с тяжелым течением АФС и в 66,7 и 10,3% случаев в семьях больных с нетяжелым течением АФС ( $p < 0,05$ ). По результатам логистического регрессионного анализа наличие ССЗ среди родственников больных было достоверно ассоциировано с неблагоприятным течением АФС: OR = 0,32 (95%-й CI 0,11–0,97;  $p < 0,05$ ) в одно- и мультивариантной моделях.

Наследственный анамнез, отягощенный по АИЗ, имели около трети пробандов. Другие исследователи также отмечали агрегацию аутоиммунной патологии в семьях больных АФС [19, 22, 23], что может указывать на наличие общего генетического дефекта для многих АИЗ, который предположил F.C. Arnett более 20 лет назад [3]. В исследовании семейного ПАФС, выполненном N. Goel и соавт., наличие ревматологической патологии у членов семьи наряду сетчатым ливедо, клапанной патологией, язвами ног, мигренью и другими проявлениями рассматривалось как малый признак АФС [7]. J.C. Piette также предлагал включить наследственную отягощенность по СКВ или АФС в малые признаки АФС, что подчеркивает больший риск возникновения АФС среди родственников таких больных [16].

Другие малые проявления были обнаружены более чем у половины родственников, а ВА – более чем у трети. Распространенность волчаночного антикоагулянта среди здоровых лиц составляет, по результатам разных исследований, от 0 до 4% (в среднем 1–2%) [12, 15, 18, 20] и с воз-

растом может увеличиваться до 5% [5]. ВА среди обследованных родственников встречался у 39,1%, т.е. с частотой, превышающей в десятки раз среднепопуляционную, что может свидетельствовать о наследуемой природе данного коагуляционного феномена. Преобладающее влияние наследственных, а не средовых факторов на синтез ВА подтверждает его обнаружение более чем в 5 раз чаще у родственников ВА-позитивных больных по сравнению с родственниками больных с отрицательными результатами исследования ВА.

Вероятно, малые проявления АФС и (или) АФЛ у родственников больных АФС могут рассматриваться в рамках пре-АФС и использоваться как критерий отбора лиц с риском развития АФС для проведения профилактики, направленной на конвенциональные факторы риска тромбозов и все звенья системы гемостаза в зависимости от выявляемых изменений.

На основании анализа различных описаний семейных случаев АФС и (или) АФЛ L.R. Sammaritano и J.C. Piette сделали ряд выводов: 1) семейный АФС обычно относится к группе первичного АФС; 2) преимущественно страдают женщины; 3) наиболее частой формой внутрисемейной заболеваемости выступает пара сибсов, как правило, сестра и сестра; 4) в одних семьях АФС проявляется артериальными тромбозами, в других — венозными [19]. В представленном исследовании самой частой формой наследования АФС была пара мать и дочь, наиболее часто поражались женщины. Случаи достоверного АФС установлены только среди родственников первой степени родства. Совпадение типа тромбоза отмечалось в половине семей.

## **Заключение**

Большинство болезней являются результатом взаимодействия многих генов и факторов окружающей среды. Семейный анамнез представляет собой хорошо доказанный, персонафицированный геномный инструмент, который захватывает многие из этих взаимодействий и может служить краеугольным камнем для индивидуализированной профилактики болезни [1]. Хотя описаны HLA-аллели, наиболее часто свя-

занные с развитием АФС, они вносят только частичный вклад в генетическую предрасположенность к АФС, что затрудняет их использование в рутинной практике в качестве диагностических и прогностических маркеров АФС. В настоящее время семейный анамнез остается важным фактором, который необходимо учитывать для оценки риска развития АФС, прогнозирования течения заболевания и индивидуализированной профилактики.

В представленном исследовании показано, что АФС чаще диагностируется у родственников первой степени родства и лиц женского пола. Следовательно, вероятность поражения девочек и ближайших кровных родственников при наличии АФС в семье превышает таковую среди мальчиков и родственников второй и третьей степеней родства. Высокая частота ВА (39,1%) среди родственников больных АФС, вероятно, свидетельствует о его наследуемой природе.

При наличии доказанного или подозреваемого АФС в семейном анамнезе, малых проявлений АФС и (или) АФЛ у пациента возможно выделение пре-АФС и проведение первичной профилактики тромбозов, наблюдения и мониторинга системы гемостаза. Отсутствие тромбозов среди родственников больных АФС с положительными результатами исследования ВА и (или) малыми признаками в течение 4 лет при проведении первичной профилактики тромбозов, по-видимому, может служить доказательством необходимости и эффективности подобной профилактики.

Целесообразность выделения пре-АФС требует уточнения в дальнейших проспективных исследованиях. Кроме того, исследование семейного анамнеза может применяться для прогнозирования тяжести течения АФС, что позволит формировать группы повышенного риска возникновения новых эпизодов тромбозов и проводить активную вторичную профилактику с контролем факторов, поддающихся коррекции.

## **Литература**

1. Воевода М.И., Максимов В.Н., Малютина С.К. Семейный анамнез и его связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями в мужской популяции Ново-

- сибирска // Бюл. СО РАМН. 2006. Т. 4. № 122. С. 56—62.
2. **Насонов Е.Л.** Критерии диагностики и дифференциальной диагностики антифосфолипидного синдрома // Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004. С. 249—266.
  3. **Arnett F.C., Reveille J.D., Wilson R.W. et al.** Systemic lupus erythematosus: current state of the genetic hypothesis // *Semin. Arthritis Rheum.* 1984. V. 14. P. 24—35.
  4. **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 V. 74. № 6. P. 1597—1603.
  5. **D’Cruz.** Antiphospholipid (Hughes) syndrome: an overview // *Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome / M.A. Khamashta (ed.). London: Springer-Verlag, 2006. P. 9—21.*
  6. **Gharavi A.E., Harris E.N., Asherson R.A., Hughes G.R.** Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity // *Ann. Rheum. Dis.* 1987. V. 46. P. 1—6.
  7. **Goel N., Ortel T.L., Bali D. et al.** Familial antiphospholipid antibody syndrome: criteria for disease and evidence for autosomal dominant inheritance // *Arthritis Rheum.* 1999. V. 42. P. 318—327.
  8. **Harris E.N.** Syndrome of the black swan // *Br. J. Rheum.* 1987. V. 26. № 5. P. 324—325.
  9. **Harris E.N., Pierangeli S.S.** Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome // *Systemic lupus erythematosus / P.A. Miescher (ed.). Springer, 1995. P. 93—115.*
  10. **Hughes G.R.** Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant // *BMJ.* 1983. V. 287. P. 1088—1089.
  11. **Hughes G., Harris E.N., Gharavi A.** The anticardiolipin syndrome // *Rheumatol.* 1986. V. 13. P. 486—489.
  12. **Infante R.C., David M., Gauthier R. et al.** Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-control study // *N. Eng. J. Med.* 1991. V. 325. P. 1063—1066.
  13. **Levine J.S., Branch D.W., Rauch J.** The antiphospholipid syndrome // *N. Eng. J. Med.* 2002. V. 346. P. 752—763.
  14. **Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. of Thromb. and Haemost.* 2006. V. 4. P. 295—306.
  15. **Pattison N.S., Chamley L.W., McKay E.J. et al.** Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993. V. 100. P. 909—913.
  16. **Piette J.C.** Diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a «mission» impossible // *Lupus.* 1996. V. 5. P. 354—363.
  17. **Piette J.C.** Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome // *Lupus.* 1998. V. 7. Suppl 2. P. 149—157.
  18. **Rix P., Stentoft J., Aunsholt N.A. et al.** Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in an obstetric population // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1992. V. 71. P. 605—609.
  19. **Sammaritano L.R., Piette J.C.** Pediatric and familial antiphospholipid syndromes // *The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis / Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. (eds). Elsevier, 2002. V. 297—316.*
  20. **Shi W., Krilis S.A., Chong B.H. et al.** Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust. N. Z. J. Med.* 1990. V. 20. № 3. P. 231—236.
  21. **Roubey R.A.S.** Immunology of antiphospholipid antibody syndrome // *Arthritis Rheum.* 1996. V. 39. P. 1444—1454.
  22. **Weber M., Hayem G., DeBandt M. et al.** The family history of patients with primary or secondary antiphospholipid syndrome (APS) // *Lupus.* 2000. V. 9. P. 258—263.
  23. **Wilson W.A., Scopelitis E., Michalski J.P. et al.** Familial anticardiolipin antibodies and C4 deficiency genotypes that coexist with MHC DQB1 risk factors // *J. Rheumatol.* 1995. V. 22. № 2. P. 227—235.
  24. **Wisloff F., Jacobsen E.N., Liestol S.** Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome // *Thromb. Res.* 2002. V. 108. P. 263—267.

Поступила в редакцию 02.02.2009 г.

Утверждена к печати 19.03.2009 г.

#### Сведения об авторах

**Н.Н. Чапаева** — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск).

**М.А. Трифонова** — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск).

#### Для корреспонденции

**Чапаева Наталья Николаевна**, тел.: 8-905-959-2655, 8-913-912-2345, e-mail: n.chapaeva@mail.ru