

© К.А.Папаян, С.И.Капустин, Е.П.Федотова, 2012
УДК 616.13/.14-005.6+616-005.6-056]:616.61-002.524

К.А. Папаян¹, С.И. Капустин², Е.П. Федотова³

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СИНДРОМА АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТА С ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ

K.A. Papayan, S.I. Kapustin, E.P. Fedotova

CLINICAL OBSERVATION OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND THROMBOPHILIA IN PATIENT WITH LUPUS NEPHRITIS

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, ²Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, ³кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия.

РЕФЕРАТ

Описан случай развития синдрома антифосфолипидных антител и врожденной тромбофилии у пациента с волчаночным нефритом. Показана диагностическая значимость развернутой оценки системы гемостаза и аллельного полиморфизма некоторых генов, ассоциированных с дисфункцией свёртывающей системы крови и развития тромбофилии, иммунологического, морфологического исследования нефробиоптатов при волчаночном нефрите.

Ключевые слова: синдром антифосфолипидных антител, тромбофилия, волчаночный нефрит.

ABSTRACT

The case of antiphospholipid syndrome and congenital thrombophilia development in patient with lupus nephritis is described. The diagnostic significance of detailed assessment of hemostasis system and allelic polymorphism of some genes, associated with dysfunction of blood coagulation system, immunological and morphological analysis of kidney biopsy material in lupus nephritis is shown.

Key words: antiphospholipid syndrome, thrombophilia, lupus nephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром антифосфолипидных антител, или антифосфолипидный синдром (АФС) – это приобретённая аутоиммунная тромбофилия, которая у пациентов имеет следующие характерные клинические проявления: артериальные и венозные тромбозы, повторные выкидыши, тромбоцитопению и неврологические осложнения [1]. Антифосфолипидные антитела (АФА) являются представителями антител Ig классов G и M, редко A, возникающие вследствие дефекта в регуляции иммунной системы врождённого или приобретённого характера [2]. Антифосфолипидные антитела подразделяют на волчаночный антикоагулянт, антикардиолипидные антитела и антитела к β_2 -гликопротеину-1. АФА связываются с плазменными белками (β_2 -гликопротеином-1, протромбином, протеином С и S и/или аннексином V) на отрицательно заряжен-

ных фосфолипидах клеточных мембран, реализуясь в тромботических событиях [3]. Различают первичный и вторичный АФС. Первичный АФС (ПАФС) в детской практике проявляется реже, чем у взрослых. Вторичный АФС (ВАФС) чаще развивается при системной красной волчанке (СКВ) с преобладанием антикардиолипидных антител и волчаночного антикоагулянта. У детей при наличии АФС, как осложнения, возникают венозные тромбозы [4, 5]. В диагностике ПАФС может помочь правильно собранный анамнез: наличие у родственников спонтанных аборт, инфаркта миокарда, инсультов, тромбоза глубоких вен и др. [6]. В 60–80% волчаночный нефрит является одним из основных проявлений системного аутоиммунного васкулита – системной красной волчанки (СКВ) [7, 8], которой чаще болеют девочки (8:1) [9].

Протромботический механизм действия АФА заключается в следующем: блокируя комплексы, состоящие из активных фосфолипидов и коагуляционных протеинов, они приводят, прежде все-

Папаян К.А. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра факультетской педиатрии СПбГПМА. Тел. : +7-812-542-96-27; E-mail: papayan@inbox.ru

го, к снижению антитромботического потенциала сосудистой стенки [10]. Объясняется это тем, что основным белком-мишенью АФА является β_2 -гликопротеин-1, естественный антикоагулянт сосудистого эндотелия. In vitro присутствие АФА, а именно волчаночного антикоагулянта, проявляется удлинением фосфолипидзависимых тестов гемостаза. Наличие в организме АФА может быть бессимптомным, но обычно результируется формированием артериальных и/или венозных тромбозов. Для того, чтобы установить диагноз антифосфолипидного синдрома, необходимо повторное обнаружение АФА у пациентов не ранее чем через 12 нед после первичного их выявления [11, 12].

Для СКВ у детей характерен полиморфизм клинических признаков: симптомы интоксикации, лихорадка, снижение массы тела, кожные высыпания чаще на скулах в виде «бабочки» или эритематозных пятен, фотосенсибилизация, почечный синдром, полисерозиты, висцериты артриты, артралгии, миозиты, кардиты, неврологические нарушения, лейкопения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения. Достоверным для СКВ является наличие антиядерных антител – АНА (ANA), антител к ДНК, антифосфолипидные АТ и АТ к кардиолипину. Высокий титр АТ к ДНК указывает на высокую активность заболевания [7, 9].

Дебют волчаночного нефрита при СКВ у детей возникает с гематурии и/или артериальной гипертензии, с сохранной или нарушенной функцией почек; с изолированного мочевого синдрома в виде гематурии, лейкоцитурии и/или протеинурии, нефротического и нефритического синдрома. Люпус-нефрит нередко предшествует другим проявлениям васкулита. Клинические симптомы при волчаночном нефрите у детей: протеинурия (90–100%), нефротический синдром (68–70%), гематурия (более 80%), артериальная гипертензия (15–60%), нарушение функции почек (40–80%) или ОПН (5–20%) [9, 13].

При первых проявлениях почечного поражения у детей с волчаночным нефритом показано проведение биопсии почки для оценки морфологических изменений. В международной и отечественной практике применяют классификацию люпус-нефрита, предложенную International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) с выделением 6 классов и подклассов International Society of Nephrology/Renal Pathology Society [14, 15].

Тромботическую микроангиопатию (тип поражения в виде окклюзии артерий малого калибра, артериол и капилляров клубочков почек тромбами, содержащими фибрин, тромбоциты) связывают с

циркуляцией антифосфолипидных антител, антител к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта [16–18]. Нефропатию, ассоциированную с АФС и тромботической микроангиопатией, диагностируют у пациентов с волчаночным нефритом [16, 19]. АФС-ассоциированная нефропатия описана у ребенка с волчаночным нефритом [20].

Лечение волчаночного нефрита у детей и взрослых определяется с учетом морфологических изменений в биоптате почки (согласно морфологической классификации). При люпус-нефрите применяют протоколы пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном; комбинированной преднизолонотерапии и цитостатической (алкилирующие соединения, ингибиторы кальцинейрина и синтеза нуклеотидов), антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [8, 9, 13, 21–24]. Лечение АФС при СКВ включает сеансы плазмафереза и антикоагулянтную терапию [16, 18–20, 23].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Н., 1995 г.р., госпитализирован в специализированный нефрологический стационар клиники СПбГПМА 2010 г. после обнаружения эритроцитурии и микропротеинурии при плановом обследовании в спортивном диспансере – эритроциты до 20 в п/зр., белок – 0,198 г/л. Жалобы на момент госпитализации: утомляемость, длительный кашель. В анамнезе летом того же года перенес ангину и артралгический синдром, отмечались дискоидные эритематозные высыпания в области предплечий, анемия, эпизоды гипертермии до субфебрильных цифр, боли в животе.

При госпитализации: возраст 15 лет, отмечены астенический тип телосложения, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, эритема лица, фотодерматоз, пастозность век, увеличение печени. Выявлены: гипохромная анемия без признаков гемолиза: Hb 90 г/л, ер. $3,32 \times 10^{12}/л$, цв.пок. 0,82, умеренный анизоцитоз и пойкилоцитоз. Обращала на себя внимание ускоренная СОЭ до 47–50 мм/ч. В общем анализе мочи – умеренная протеинурия (до 0,3 – 0,5 в разовых порциях), гематурия до 25 в п/зр., единичные гиалиновые цилиндры. Суточная протеинурия не превышала 1,0 г/сут.

Выявлены повышение мочевины до 14,17 ммоль/л, креатинина 0,124 ммоль/л, общий белок 85 г/л, альбумин 36,2%, глобулины: α -1 – 4,7%, α -2 – 13,6%, β – 14,9%, гамма – 30,3%. СКФ (скорость клубочковой фильтрации) по клиренсу эндогенного креатинина была снижена до 33 мл/мин, после лечения в стационаре – 57 мл/мин. КОС в пределах нормы. Отмечалось снижение уровня сывороточного железа до 5,8 мкмоль/л. Группа крови В (III) Rh (+). Выявлены антитела к нативной и денатурированной ДНК (6,82 и 6,49 соответственно при норме 0–1,1 индекса позитивности), к фосфолипидам клеточных мембран (2,98, норма 0–1,1), увеличение ANA до 2,82, снижение С3и С4 компонентов комплемента. Диагностика антител к кардиолипину методом ИФА определила резкое увеличение их уровня за счёт фракции иммуноглобулинов класса М (IgM): 38,05, в динамике 27,67 при норме 0–12 Ед/мл. Выявлены анти-

фосфолипидные антитела волчаночного типа [по скрининговым и подтверждающим тестам анализа на антифосфолипидные антитела (АФА) волчаночного типа: тест с разведённым ядом гадюки Рассела (dRVVT) нормальные значения ≤ 35 , у пациента 45/44; LA-отношение в норме $\leq 1,2$, у обследуемого – 1,3].

При исследовании системы гемостаза у пациента определялось удлинение активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ) [62 секунды при норме до 38 секунд] и снижение протромбинового показателя по Квику [81% при нижней границе 90%] при достаточно высокой активности провоспалительных белков – факторов VIII [216% при верхней границе нормы до 180%] и Виллебранда [200% при 153% соответственно]. Уровень фибриногена не превышал 5,6 г/л. Такие характерные признаки в виде удлинения фосфолипидзависимых тестов, к которым относятся АПТВ и протромбиновый показатель, выявляют при антифосфолипидном синдроме.

Генетический скрининг ответственных за наследственную тромбофилию генов, проведённый в ФГБУ НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, выявил следующие изменения: мутацию в гене протромбина G 20210A в гетерозиготном состоянии, гомозиготное носительство полиморфизма в гене тромбоцитарного рецептора HPA-1 A2/A2 и гетерозиготное в гене PAI-1 4G/5G и фибриногена 455 G/A, – предрасположенность к повышению протромботического потенциала и гиперактивности тромбоцитов, снижение фибринолитической активности плазмы крови.

Светооптическое исследование нефробиоптата выполнено с использованием рутинных и диагностических окрасок: гематоксилин-эозин, PAS-реакция, трихром по Массону, конго красный. В материале представлен корковый и мозговой слой почки; в двух гистологических срезах 5 и 7 клубочков, полностью склерозированных нет. Клубочки значительно увеличены, дольчатого вида с неравномерным расширением мезангиального матрикса за счет очаговой мезангиальной (рис., а) и диффузной интракапиллярной гиперклеточности. В просвете капиллярных петель набухший эндотелий, сегментоядерные, мононуклеарные клетки крови, капли гиалиноподобного вещества и нити фибрина. Гломерулярная базальная мембрана (ГБМ) капиллярных петель клубочка одноконтурная, с очаговым удвоением контура (рис., б–г). ГБМ в отдельных капиллярных петлях утолщена, неровная, содержит лентовидные ШИК-позитивные массы по типу «проволочных петель». В 2 клубочках сегментарный гломерулосклероз (см. рис., а). Подоциты гипертрофированы, с ячеистой цитоплазмой. Отмечается острое диффузно-очаговое повреждение канальцев в виде утраты щеточной каймы, зернистой и вакуольной дистрофии и пикноза отдельных ядер. В просвете канальцев эритроцитарные, белковые с клеточным детритом цилиндры. В интерстициальной ткани около клубочков и извитых канальцев очаговые мононуклеарные инфильтраты (рис., д). Тубулярная базальная мембрана отдельных канальцев утолщена, имеет «гофрированный» вид с перитубулярным склерозом. Стенки мелких артериол и венул незначительно утолщены за счет пролиферации клеток эндотелия и мышечного слоя.

Заключение: волчаночный нефрит III–A/C класса (по морфологической классификации ISN/RPS, 2004 г.) в сочетании с тромботической микроангиопатией.

Пациенту обоснован клинический диагноз.

Основной: системная красная волчанка высокой степени активности с поражением кожи, почек, суставов. Волчаночный нефрит с протеинурией, гематурией, фокально-пролиферативный III класс (по ISN/RPS, 2004 г.) с нарушением функции почек, с вторичным антифосфолипидным синдромом и тромботической ангиопатией. Врожденная тромбофилия.

Сопутствующий: сенсibilизация к пищевым, бытовым, бактериальным аллергенам. Инфицирован вирусом герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейн–Барр.

Осложнение: тромбоз кубитальной вены слева.

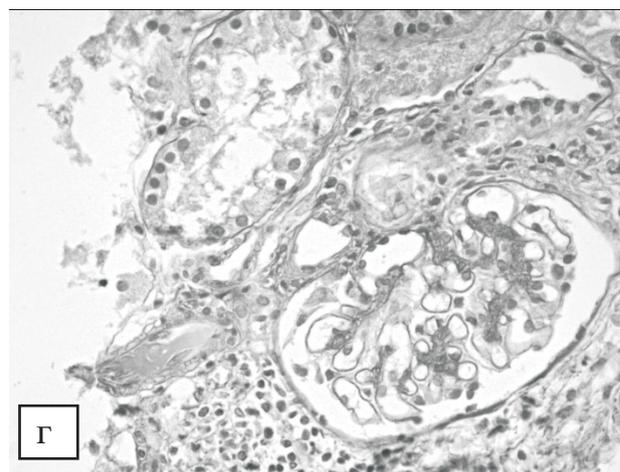
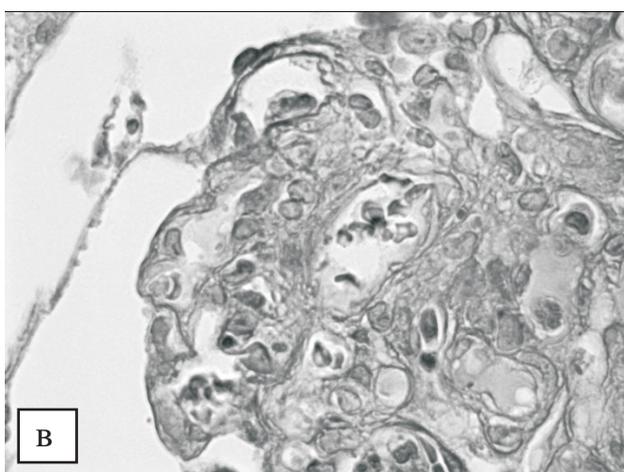
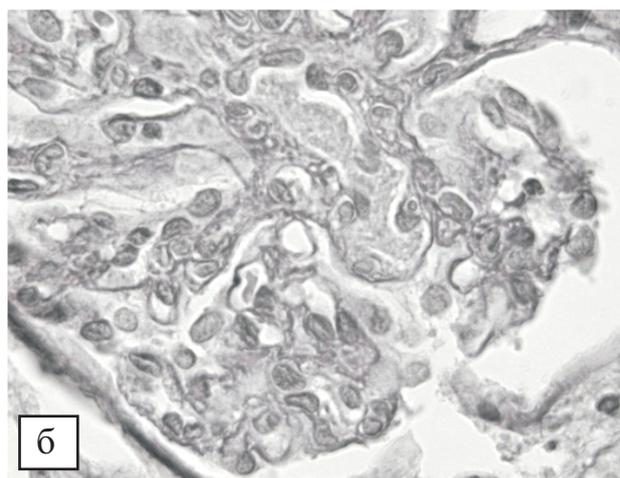
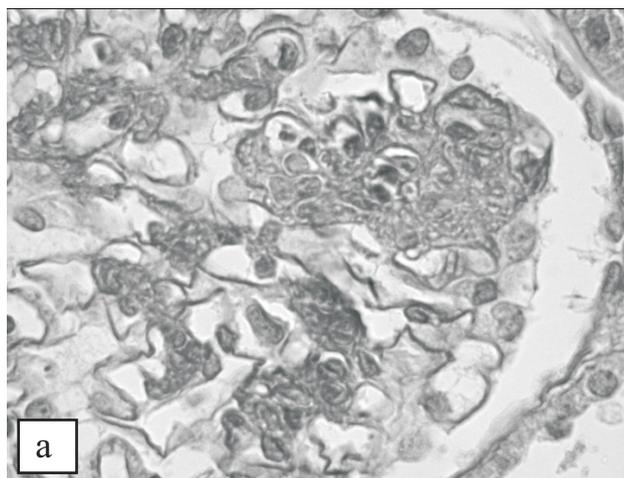
Учитывая диагноз, пациенту назначена следующая терапия: пульс-терапия метилпреднизолоном № 3, преднизолон per os 60 мг/сут 5 нед, затем 40 мг/сут в течение 8 нед с последующим переходом на альтернирующий режим 30 мг/сут через день по настоящее время; препараты К, Са, витамина D при преднизолонотерапии; 5 сеансов плазмафереза для снижения уровня циркулирующих антител; ингибитор синтеза нуклеотидов – майфортик 450 мг/м²/сут в течение 12 мес; антикоагулянты: фраксипарин 0,3 x 2 раза в день в течение 3 мес подкожно с последующим длительным приёмом варфарина в дозе 2,5 мг однократно под контролем международного нормализованного отношения (МНО); антиагрегантная терапия: ацетилсалициловая кислота в виде кардиомагнила 100 мг/один раз в сутки.

В результате лечения достигнута неполная ремиссия. В анамнезе у пациента (2 года) констатированы: восстановление функции почек (уровни мочевины и креатинина в пределах возрастной нормы), СКФ по Шварцу=90 мл/мин. Показатели гемостаза без признаков активации, увеличение индекса АПТВ связано с наличием АФА: АПТВ – 1,36 (норма в пределах 0,8–1,1), фактор VIII – 152% (58–180%), активность фактора Виллебранда – 110% (54–153%), протромбиновый тест по Квику 114% (86–114), D-димер (продукт деградации фибрина) 500, фибриноген 2,3 г/л, активность антитромбина 110,6% (80–120%), снижение уровня волчаночного антикоагулянта. В анализах мочи – протеинурия 0,1–0,2 г/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое наблюдение демонстрирует развитие при волчаночном нефрите ВАФС у пациента с врожденной тромбофилией. Аналогичные наблюдения описаны и у других авторов [6, 23, 25–27].

Антифосфолипидные антитела первоначально описаны у больных системной красной волчанкой, в последующем стало очевидно, что АФА встречаются и у пациентов без каких-либо системных заболеваний [28]. Согласно современным представлениям, диагностика АФС требует наличие одного из характерных клинических признаков (тромбоз или выкидыш) и одного из лабораторных критериев, которые выявляются при двух последовательных обращениях больного с интервалом в 12 нед. Несмотря на то, что до сих пор нет точных сведений, объясняющих патогенез тромбоза у лиц с АФС, тем не менее, некоторые предположения



Структурные изменения в клубочках при волчаночном нефрите. Шик-реакция (препарат Е.П. Федотовой).

а – очаговая мезангиальная пролиферация и сегментарный гломерулосклероз; б – фибриновые тромбы в просвете капилляров клубочка; в – мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность с удвоением контура ГБМ; г – перигломерулярные мононуклеарные инфильтраты в интерстициальной ткани. Ув.: а, в – 1000; б, г – 400.

имеются. В частности установлено, что мишенью АФА являются протромбин и естественные антикоагулянты, такие как β_2 -гликопротеин-1, протеины С и S. Взаимодействие АФА с комплексами данных белков и фосфолипидами приводит к развитию гиперкоагуляции [29]. Доказан и другой протромботический эффект АФА, который проявляется в их способности напрямую активировать эндотелиальные клетки, вызывать активацию и агрегацию тромбоцитов, активировать систему комплемента [17]. Тромбозы у лиц с АФА, как правило, развиваются при наличии провоцирующего фактора, в роли которого могут выступать травма, инфекция, иммобилизация, установка катетера и др. В этом контексте представляется важным отметить, что у больного тромбоз периферических вен спровоцирован постановкой катетера. Отягощающим моментом в предрасположенности пациента к тромбозу следует считать не только наличие АФА волчаночного типа, но врожденной тромбофилии, обусловленной мутацией G20210A в гене протромби-

на в гетерозиготном состоянии, а также гомозиготным носительством полиморфизма в гене тромбоцитарного рецептора НРА-1 A2/A2 и гетерозиготным в гене PAI-1 4G/5G и фибриногена 455 G/A.

Доказано, что наличие наследственных факторов риска можно рассматривать как генетические маркеры прогрессирования гломерулонефритов, способных провоцировать процессы микротромбообразования в капиллярах клубочков почек, что приводит к прогрессированию гломерулонефритов и развитию почечной недостаточности [30–33]. Гормональная и/или цитостатическая терапия, направленная на подавление аутоиммунного механизма заболевания, сеансы плазмафереза, необходимые для снижения титра циркулирующих АФА, антиагрегантная и антикоагулянтная терапия показаны пациентам с СКВ, волчаночным нефритом, вторичным АФС [30–33].

Данное наблюдение иллюстрирует развитие АФС у больного с волчаночным нефритом с врожденной тромбофилией. Представляется важ-

ным внедрение в педиатрическую нефрологическую практику скрининга на генетические маркеры тромбофилии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. РУССО, М., 2000; 344
2. Шитикова АС. Механизмы нарушения гемостаза при антифосфолипидном синдроме. *Учен записки* 2004; XI(3): 47-58
3. Bauman M, Massicotte MP, Yiu V. Disordered Hemostasis and Renal Disorders. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology*, 1st ed. Mosby, 2008; 385-394
4. Кикнадзе КГ. Клинические проявления и диагностика антифосфолипидного синдрома в педиатрии: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011; 22
5. Noda S, Ogura M, Tsutsumi A et al. Thrombotic microangiopathy due to multiple autoantibodies related to antiphospholipid syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012, 27(4):681-685
6. Козловская НЛ, Савельева СА, Бобкова ИН и др. Нодулярный гломерулосклероз у больной сахарным диабетом 2 типа и комбинированной формой тромбофилии. *Нефрология и диализ* 2009, 11(2):129-132
7. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. Сотис, СПб., 1997; 720
8. Захарова ЕВ. Роль циклоспорина в лечении волчаночного нефрита [электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.hd13.ru/article/1275>. Дата обновления 12.06.2008
9. Ключвина Н, Насонов Е. Системная красная волчанка: клиника, диагностика, лечение. *Врач* 2008; Специальный выпуск:1-16
10. Георгинова ОА, Рыкова СЮ, Гафарова МЭ и др. Реологические свойства крови у больных системной красной волчанкой с поражением почек. *Материалы пятой всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии»*. М., 3-5 февраля 2011:127-128
11. Баркаган ЗС, Момот АП, Сердюк ГВ, Цыпкина ЛП. *Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома*. Ньюдиамед, М., 2003; 48
12. Макацария АД, Бицадзе ВО, Акиншина СВ. Вопросы патогенеза и профилактики катастрофического антифосфолипидного синдрома в акушерской практике. *Гинекология* 2006; 8(3): 9
13. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 600
14. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241-250
15. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65:521-530
16. Козловская НЛ, Захарова ЕВ, Зверев ДВ и др. Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС-ассоциированной нефропатии при системной красной волчанке. *Нефрология и диализ* 2007, 9(4):439-446
17. Папаян ЛП, Головиной ОГ, Шитикова АС ред. *Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные*. ИИЦ ВМА, СПб., 2008; 320
18. Алексеев НА. *Гематология и иммунология детского возраста*. Гиппократ, СПб., 2009; 1044
19. Chaturvedi S, Brandao L, Geary D, Licht C. Primary antiphospholipid syndrome presenting as renal vein thrombosis and membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(6):979-985
20. Козловская НЛ, Захарова ЕВ, Зверев ДВ и др. Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС-ассоциированной нефропатии при системной красной волчанке. *Нефрология и диализ* 2007, 9(4): 439-446
21. Наточина НЮ. Тромбоциты при гломерулонефрите: от тромбоза к воспалению. *Рос вестн перинатол педиатр* 1999 (6):41-46
22. Balow J, Voumpas D, Eessler B et al. Management of the lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 40 [Suppl 53]:83-89
23. Козловская НЛ. *Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом: клинико-морфологическая характеристика, диагностика, лечение*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006; 239
24. Панютина ЯВ, Папаян КА, Савенкова НД. Нарушения гемостаза при нефротическом синдроме гломерулонефрита. *Нефрология* 2004, 8(4): 32-40
25. Regéczy N, Lakos G, Balogh I, Kappelmayer J, Kiss E. Membranous glomerulonephritis in a patient with inherited activated protein C resistance. *Clin Nephrol* 2000, 53(5):390-393
26. Козловская НЛ, Варшавский ВА., Мирошниченко НГ и др. Клинико-морфологические особенности поражения почек у больных с генетической формой тромбофилии. *Тер арх* 2009; (8):30-38
27. Чугунова ОЛ, Козловская НЛ, Гуревич АИ, Шумихина МВ. Маркеры поражения почек у детей с наследственной тромбофилией. *Материалы X Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» и II Конгресса детских врачей Союзного государства*. М., 2011; 229-230
28. Грэф Дж, ред. *Педиатрия*. М., 1997; 652
29. Hypercoagulable States – Thrombophilia, p. 1-13 [Электронный ресурс] // www.arupconsult.com/ www.aruplab.com, 02.04/2011
30. Петросян ЭК, Белянская ТВ, Ильенко ЛИ и др. Полиморфный маркер 4G/5G гена PAI-1 у детей с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 2006; 10: 56-61
31. Боброва ЛА, Козловская НЛ, Шкарупо ВВ и др. Влияние генетической формы тромбофилии на клинико-морфологические проявления и характер течения хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ* 2010; 12(1): 25-33
32. Кузник БИ, Максимова ОГ. *М.Клиническая гематология детского возраста. Учебное пособие*. Вузовская книга, 2010; 496
33. Резников АЮ, Шестаков АЕ, Петросян ЭК. Генетические маркеры прогрессирования хронического гломерулонефрита. *Материалы Пятой Всероссийской конференции с международным участием Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии*. М., 3-5 февраля 2011; 433

Поступила в редакцию 01.06.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 г.