



С.П.Боткин



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

5

2005

ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛАМИНУ ПРИ СИНДРОМЕ СНЕДДОНА

Л. А. Калашникова, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Л. А. Добрынина, Е. Л. Насонов, Е. В. Сергеева, А. Л. Берковский

НИИ неврологии РАМН, НИИ ревматологии РАМН, Гематологический научный центр РАМН, Москва

Антитела к фосфатидилэтанолламину (АФЭ) являются одним из видов антифосфолипидных антител (АФЛ). В отличие от антикардиолипиновых антител (АКЛ) они направлены не к отрицательно заряженному, а к нейтральному фосфолипиду, связанному с кофакторным белком. Исследовали частоту и клиническое значение АФЭ изотипа G у 28 больных (6 мужчин, 22 женщины; средний возраст $47,6 \pm 11,6$ года) синдромом Снеддона (СС), представляющим собой сочетание цереброваскулярных нарушений и распространенного ливедо. АФЭ изотипа G определяли иммуноферментным методом. Верхняя граница нормы, рассчитанная как среднее $+3SD$ при обследовании 19 здоровых доноров, составила 0,303 ед. опт. пл. АФЭ были выявлены у 15 (54%) больных СС, АКЛ и/или волчаночный антикоагулянт (ВА) — у 6 (21%). АФЭ обнаружены у 10 (46%) из 22 больных, отрицательных по АКЛ и ВА. У АФЭ-положительных больных по сравнению с АФЭ-отрицательными более часто отмечалась деменция коркового типа (53% против 8%, $p = 0,02$), расширение корковых борозд головного мозга при компьютерной и магнитно-резонансной томографии (73% против 31%, $p = 0,05$) и легкий почечный синдром (73% против 16%, $p = 0,03$). Кроме того, у них более часто встречались головные боли (87% против 62%), хорея (33% против 8%), эпилепсия (27% против 8%), невынашивание беременности (91% против 50%), периферические венозные тромбозы (27% против 15%), ишемическая болезнь сердца (47% против 31%), утолщение клапанов сердца на ЭхоКГ (93% против 69%), артериальная гипертензия (87% против 54%), тромбоцитопения (20% против 0%), анемия (40% против 15%), однако разница была статистически недостоверной. Исследование АФЭ в дополнение к классическим иммунологическим маркерам антифосфолипидного синдрома (АКЛ и ВА) повышает долю АФЛ-положительных больных СС на 33%. АФЭ часто (46%) обнаруживают у отрицательных по АКЛ и ВА больных СС. Возможно, АФЭ являются наиболее значимыми для развития тромбоза в небольших артериях коры головного мозга и почек, что могло бы объяснить их ассоциацию с деменцией и почечным синдромом.

Ключевые слова: антитела к фосфатидилэтанолламину, антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, синдром Снеддона, цереброваскулярные нарушения, ливедо

Anti-phosphatidylethanolamine antibodies (aPE) belong to the group of anti-phospholipid antibodies (aPL) and are directed against neutral phospholipid, connected with co-factor protein, while cardiolipin antibodies (aKL) are directed against negative phospholipid. The paper presents a study of prevalence and clinical significance of IgG aPE in 28 patients (22 women and 6 men, mean age 47.6 ± 11.6 years) with Sneddon's syndrome (SS), which consists in cerebrovascular disturbances and extensive livedo reticularis. IgG aPE were detected by immune-enzyme assay. The upper normal limit, calculated as mean $+ 3SD$ after studying 19 healthy donors, was 0.303 optic density units. aPE were found in 15 (54%), aKL and/or lupus anticoagulant (LA) -- in 6 (21%) patients with SS. aPE were found in 10 (46%) out of 22 aKL- and LA-negative patients. Among the aPE-positive patients there was a higher incidence of cortic dementia (53% vs. 8%, $p = 0.02$), the widening of cortical sulci, detected by means of computed tomography and magnetic resonance imaging (73% vs. 31%, $p = 0.05$), and mild renal syndrome (73% vs. 16%, $p = 0.03$). Besides, they displayed a higher rate of headaches (87% vs. 62%), chorea (33% vs. 8%), epilepsy (27% vs. 8%), non-carrying of pregnancy (91% vs. 50%), peripheral venous thrombosis (27% vs. 15%), coronary heart disease (47% vs. 31%), cardiac valvular thickening, detected by means of EchoCG (93% vs. 69%), arterial hypertension (87% vs. 54%), thrombocytopenia (20% vs. 0), anemia (40% vs. 15%); however, the difference was not significant. The results show that aPE detection, performed in addition to detection of classic immunological antiphospholipid syndrome markers (aKL and LA), increases the portion of aPE-positive patients with SS by 33%. aPE are often (in 46% of cases) found in aKL- and LA-negative patients with SS. aPE is likely to be the most significant factor of thrombosis in small arteries of the brain cortex and kidneys, which could explain their association with dementia and renal syndrome.

Key words: anti-phosphatidylethanolamine antibodies, anti-phospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, Sneddon's syndrome, cerebrovascular disturbances, livedo reticularis

Антитела к фосфатидилэтанолламину (АФЭ) являются одним из видов гетерогенной группы антифосфолипидных антител (АФЛ). Они принципиально отличаются от другого представителя этой группы — антикардиолипиновых антител (АКЛ), наиболее часто исследуемых в клинической практике для диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС). Отличие заключается в том, что одним из компонентов, к которому направлены АФЭ, является фосфатидилэтанолламин (ФЭ) — нейтральный фосфолипид (ФЛ), а не отрицательно заряженный, как кардиолипин (КЛ). Большинство патогенетически значимых АФЭ взаимодействуют не с самим ФЭ, а с комплексом, образованным им и кофакторным белком. В качестве последнего выступают низко- и высокомолекулярные кининоге-

ны, реже прекаликреин, XI фактор свертывания крови [1—4]. Для некоторых АФЭ кофактором служит протромбин, который связывается с гексагональной формой ФЭ [5]. Большинство кофактор-зависимых АФЭ относятся к изотипу G [6].

ФЭ входит в состав поверхностных мембран клеток, а не внутриклеточных, как КЛ [7, 8]. Поверхностное расположение ФЭ может иметь большое значение в развитии иммунопатологического процесса по следующим причинам: 1) поверхностные мембраны более доступны для повреждающего действия различных факторов, под влиянием которых ФЭ может переходить в гексагональную форму, имеющую иммуногенные свойства и продуцирующую выработку АФЭ; 2) ФЭ более доступен для взаимодействия с плазменными кофакторными

белками, в результате которого формируется комплекс, к которому направлено большинство АФЭ; 3) ФЭ более доступен для иммунокомпетентных клеток и взаимодействия с соответствующими антителами. Теоретически допустимо, что при поверхностном повреждении клетки без ее апоптоза АФЭ могут вырабатываться в отсутствие АКЛ, поскольку КЛ содержится во внутриклеточных мембранах.

В клинической практике АФЭ редко исследуют для лабораторного подтверждения диагноза АФС, а число публикаций, посвященных клиническому значению АФЭ, невелико. В литературе имеется лишь один обзор, касающийся клинических ассоциаций АФЭ [4]. Обычно для иммунологического подтверждения АФС исследуют АКЛ, антитела к β_2 -гликопротеину (β_2 -ГП, кофакторный белок для АКЛ) и волчаночный антикоагулянт (ВА). Вместе с тем исследование АФЭ имеет немаловажное значение, поскольку они могут выявляться в отсутствие у больного АКЛ и ВА [9–11].

Возможность изолированной выработки АФЭ обосновывает целесообразность их определения при синдроме Снеддона (СС), представляющем собой сочетание цереброваскулярных нарушений ишемического характера и распространенного лицевидного синдрома без признаков диффузных заболеваний соединительной ткани. Классические иммунологические маркеры АФС (АКЛ, ВА) выявляются только у части больных СС, хотя клинические проявления этого заболевания идентичны таковым при первичном АФС [12–14]. Можно предположить, что у части пациентов, не имеющих АКЛ и ВА, вырабатываются АФЭ.

Целью работы явилось исследование частоты и клинического значения АФЭ изотипа G при СС.

Материал и методы

Обследовано 28 больных СС (6 мужчин, 22 женщины; средний возраст $47,6 \pm 11,6$ года). АФЭ изотипа G определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) по методике, описанной в работе V. Tosehi и соавт. [10]. Верхняя граница нормы, рассчитанная как среднее $+3SD$ при обследовании 19 здоровых доноров, составила 0,303 ед. опт. пл. У всех больных также исследовали IgG-АКЛ (ИФА) и ВА (фосфолипидзависимые коагуляционные тесты). Всем больным проводили клиническое и неврологическое обследование, магнитно-резонансную или компьютерную томографию (МРТ, КТ) головного мозга, ЭхоКГ.

Результаты и обсуждение

IgG-АФЭ были найдены у 15 (54%) больных. АКЛ и/или ВА в тех же образцах обнаружены у 6 (21%) больных: АКЛ — у 5 (18%), ВА — у 5 (18%). АФЭ выявлены у 10 (46%) больных, отрицательных по АКЛ и ВА. Сравнение показателей больных позитивных и негативных по АФЭ, показало, что они не различались по возрасту ($43,3 \pm 7,5$ и $42,5 \pm 9,3$ года соответственно), полу и возрасту начала цереброваскулярных нарушений ($35,3 \pm 8,7$ и $37,6 \pm 9,6$ года соответственно). Однако у первых статистически значимо более часто отмечались деменция коркового типа (53% против 8%, $p = 0,02$), расширение корковых борозд головного мозга при КТ/МРТ (73% против 31%, $p = 0,05$) и легкий почечный синдром (73% против 16%, $p = 0,03$). Кро-

ме того, у АФЭ-положительных больных более часто встречались головные боли (87% против 62% хорея (33% против 8%), эпилепсия (27% против 8%), невынашивание беременности (91% против 50%), периферические венозные тромбозы (27% против 15%), ишемическая болезнь сердца — ИБ (47% против 31%), утолщение клапанов сердца и ЭхоКГ (93% против 69%), артериальная гипертония (87% против 54%), тромбоцитопения (20% против 0%), анемия (40% против 15%), однако разница была статистически недостоверной (см. таблицу).

Настоящая работа является первой, в которой проведено целенаправленное исследование АФЭ большого числа больных СС. Следует, однако, отметить, что первое упоминание об обнаружении АФЭ у больной СС без рассмотрения его возможного патогенетического значения, было сделано J. Jonas и соавт. [15] в 1986 г., т. е. 2 годами раньше обнаружения АКЛ при СС [12, 16], положившего начало обсуждению его взаимосвязи с АФС.

АФЭ выявлены нами у 54% больных СС, т. е. значительно с большей частотой, чем классические иммунологические маркеры АФС — АКЛ и ВА (21%). Дополнительное исследование АФЭ при СС, таким образом, позволило на 33% повысить число больных с выявленными АФЭ и тем самым улучшить иммунологическую диагностику заболе-

Сравнительная характеристика больных СС, положительных и отрицательных по АФЭ

Показатель	Количество больных			
	АФЭ-положительные		АФЭ-отрицательные	
	абс.	%	абс.	%
Число больных	15	54	13	46
в том числе:				
женщины	12	80	10	77
мужчины	3	20	3	23
Ишемический инсульт	15	100	13	100
ПНМК	12	80	12	92
Головная боль	13	87	8	62
Деменция	8	53	1*	8
Расширение коры головного мозга на КТ/МРТ	11	73	4**	31
Хорея	5	33	1	8
Эпилепсия	4	27	1	8
Невынашивание беременности	10 из 11	91	3 из 6	50
Периферические тромбозы	4	27	2	15
ИБС	7	47	4	31
Утолщение клапанов (ЭхоКГ)	14	93	9	69
Почечный синдром	11	73	2***	16
Артериальная гипертония	13	87	7	54
Тромбоцитопения	3	20	0	0
Анемия	6	40	2	15
Положительные по АКЛ (IgG)	5	33	1	8
Положительные по ВА	4	27	1	8
Стойко отрицательные по АКЛ (IgG) и ВА	10	67	12	92

Примечание. Достоверность различий по сравнению с АФЭ-положительными больными: * — $p = 0,02$; ** — $p = 0,05$; *** — $p = 0,03$. ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения.

вания, свидетельствующую о принадлежности большинства случаев СС к АФС. Эта точка зрения высказывается нами на протяжении многих лет, однако разделяется не всеми исследователями [17, 18]. Дополнительный процент позитивности, получаемый при исследовании АФЭ при СС, превышает таковой при исследовании антител к протромбину и β_2 -ГП-I (кофакторные белки для ВА и АКЛ) — 10-12% [19, 20]. Возможно, это обусловлено тем, что β_2 -ГП и протромбин являются кофакторными белками для АКЛ и ВА и связаны главным образом с отрицательно заряженными ФЛ, тогда как АФЭ направлены к комплексу кофакторный белок — нейтральный ФЛ (ФЭ) [21—25]. Обращает на себя внимание сходность частоты обнаружения АФЭ при СС (54%) и АФС, проявляющемся тромбозами различной локализации, — 43% [26], что может быть дополнительным косвенным подтверждением принадлежности СС к АФС.

Настоящее исследование показало, что наиболее целесообразным является определение АФЭ у больных, стойко отрицательных по АКЛ и ВА, поскольку у 46% из них выявлены АФЭ. Более высокий процент позитивности по АФЭ (65) у больных с тромбозами, не имеющими АКЛ, ВА и β_2 -ГП-I, выявили M. Sanmarco и соавт. [27]. Случаи изолированного обнаружения АФЭ (при отсутствии КЛ и ВА) наблюдали и другие авторы [6, 10, 11, 28, 29]. По мнению С. Desauw и соавт. [11], повторное обнаружение АФЭ у больных с клиническими признаками АФС, не имеющих АКЛ и ВА, позволяет поднять вопрос о включении АФЭ в международные иммунологические критерии АФС.

Выработка АФЭ сочетается с развитием тромбозов [3, 26—28]. При этом риск их развития, по данным M. Karmochkine и соавт. [28], у больных с АФЭ выше, чем у больных с АКЛ или ВА. Механизм действия АФЭ окончательно не ясен. Предполагают, что они препятствуют проявлению антиагрегационного действия кининогенов или функциональной активности протеина С [30]. Характерной чертой СС являются тромбозы различной локализации, в первую очередь церебральные, что наряду с высоким процентом обнаружения АФЭ (54) согласуется с данными других авторов об ассоциации АФЭ с тромбозами. Косвенным подтверждением сочетания АФЭ и тромбозов служит обнаруженная нами ранее при СС корреляция между АФЭ и антиэндотелиальными антителами, признанным маркером тромбозов [31]. Интересно отметить, что одним из основных клинических проявлений СС является ливедо (синеватые ветвящиеся формы пятна на коже, обусловленные ухудшением ее кровоснабжения), которое, по данным литературы, ассоциируется с выработкой АФЭ [6, 29, 32].

Наибольшее патогенетическое значение АФЭ, по-видимому, имеют для развития артериальных тромбозов, поскольку именно они являются характерной чертой СС, отличающей его от других клинических вариантов АФС [33]. Тромбозы при СС развиваются в артериях мозга небольшого и среднего диаметра, а также в артериях других органов. На ассоциацию АФЭ с артериальным, а не с венозными тромбозами указывают данные кооперативного Европейского исследования, согласно которым наличие АФЭ изотипа G повышает риск развития артериальных тромбозов в 3 раза [27].

При сопоставлении клинических проявлений СС у больных, позитивных и негативных по АФЭ, нами была установлена корреляция АФЭ с деменцией и расширением корковых борозд, которые были выявлены соответственно у 53 и 73% АФЭ-положительных больных по сравнению с 8 и 31% у АФЭ-отрицательных. Обнаруженная ассоциация может свидетельствовать о том, что АФЭ является наиболее значимыми для развития тромбозов в мелких артериях коры головного мозга. Принимая во внимание экспериментальные данные об экспрессии в мозге мышцей ФЭ-связанного белка (протеазный нексин), ингибирующего тромбин [34], можно предположить, что АФЭ связывают этот белок у человека, что повышает уровень тромбина и способствует тромбозу артерий коры головного мозга. Следствием этого являются множественные небольшие инфаркты в коре, которые приводят к расширению корковых борозд, выявленному нами при МРТ/КТ головного мозга у больных СС с деменцией. Другим возможным объяснением ассоциации АФЭ с деменцией является взаимодействие АФЭ с мембранами нейронов, вследствие чего нарушается метаболизм ФЭ. В литературе имеются указания на ассоциацию когнитивных нарушений со снижением уровня ФЭ. Так, оно было обнаружено в коре гиппокампа и лобных долей мозга у больных болезнью Альцгеймера и при старении [35—37].

Выявленная нами ассоциация АФЭ не только с деменцией, но и с почечным синдромом (у 73% АФЭ-положительных больных и у 13% АФЭ-отрицательных), возможно, обусловлена сходством биологических условий тромбообразования в небольших артериях коры головного мозга и почек.

Другие клинические проявления тромбозов при СС (ИБС, тромбоз периферических вен, невынашивание беременности) также более часто наблюдались у больных с АФЭ, чем без них. Хотя различия не достигали статистической значимости, в целом они согласуются с ролью АФЭ в развитии тромбозов.

Выработка АФЭ может сочетаться не только с тромбозами, но и с цитопениями. Так, в проведенном нами исследовании тромбоцитопения отмечалась только у больных с АФЭ (20%), а анемия чаще всего обнаруживалась при наличии АФЭ, чем в их отсутствие (40% против 15%). Другие исследователи также отмечают эту ассоциацию [38]. Развитие цитопений, по-видимому, обусловлено взаимодействием АФЭ с мембранами тромбоцитов и эритроцитов, вследствие чего происходит их разрушение. Косвенным подтверждением этого механизма является высокая частота обнаружения АФЭ при серповидно-клеточной анемии — 68% [39]. Экспериментальные данные о взаимодействии АФЭ с интактными или обработанными бромелином эритроцитами также косвенно подтверждают потенциальную роль АФЭ в развитии цитопений [40].

В заключение следует еще раз отметить, что АФЭ обнаруживаются более чем у половины больных СС, у которых при этом часто отсутствуют АКЛ и ВА — классические маркеры АФС. Учитывая ассоциацию АФЭ с артериальными, а не с венозными тромбозами, целесообразно их определение у больных молодого возраста с ишемическим инсультом неясного генеза, отрицательных по АКЛ и ВА. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения выявленных закономерностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sugi T., McIntyre J. A. Phosphatidylethanolamine induces specific conformational changes in the kininogens recognizable by antiphosphatidylethanolamine antibodies. *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 354—360.
2. Sugi T., McIntyre J. A. Certain autoantibodies to phosphatidylethanolamine (aPE) recognize factor XI and prekallikrein independently or in addition to the kininogens. *J. Autoimmun.* 2001; 17: 207—214.
3. Galli M. Non β -2-glycoprotein I cofactors for antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1996; 5: 388—392.
4. McIntyre J. A., Wagenknecht D. R. Anti-phosphatidylethanolamine (aPE) antibodies: a survey. *J. Autoimmun.* 2000; 15: 185—193.
5. Rauch J., Tannenbaum M., Neville C., Fortin P. R. Inhibition of lupus anticoagulant activity by hexagonal phase phosphatidylethanolamine in the presence of prothrombin. *Thromb. Haemost.* 1998; 80: 936—941.
6. Boffa M. C., Berard M., Sugi T., McIntyre J. A. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies detected by ELISA. II. KININogen reactivity. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 1375—1379.
7. Шалабодов А. Д., Гусева Н. В. Основы мембранного транспорта. Тюмень: Изд-во Тюмен. гос. ун-та; 2001.
8. Cullis P. R., Hope M. J. et al. Structural properties and functional roles of the phospholipids in biological membranes. In: Kuo J. F., ed. *Phospholipid and cellular regulation*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1985; vol. 1.
9. Gilman-Sachs A., Lubinski J., Beer A. E. et al. Patterns of antiphospholipid antibody specificities. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1991; 35: 83—88.
10. Toschi V., Motta C., Castelli C. et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in young patients with cerebral ischemia of undetermined cause. *Stroke* 1998; 29: 1759—1764.
11. Desauw C., Hachulla E., Voumbar Y. et al. Antiphospholipid syndrome with only antiphosphatidylethanolamine antibodies: report of 20 cases. *Rev. Med. Interne* 2002; 23: 357—363.
12. Калашникова Л. А., Насонов Е. Л., Кушекбаева А. Е., Грачева Л. А. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). *Клин. мед.* 1988; 10: 32—37.
13. Калашникова Л. А., Насонов Е. Л., Стоянович Л. З. и др. Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром. *Тер. арх.* 1993; 3: 64—70.
14. Калашникова Л. А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина; 2003.
15. Jonas J., Kolble K., Volcker H. E., Kalden J. R. Central retinal artery occlusion in Sneddon's disease associated with antiphospholipid antibodies. *Am. J. Ophthalmol.* 1986; 102: 37—40.
16. Levine S. R., Langer S. L., Albers J. W., Welch K. M. A. Sneddon's syndrome: an antiphospholipid antibody syndrome? *Neurology* 1988; 38: 798—800.
17. Zelger V., Sepp N., Stockhammer G. et al. Sneddon's syndrome. A long term follow up of 25 patients. *Arch. Dermatol.* 1993; 129: 437—447.
18. Fetoni V., Berti E., Cecca E. et al. Sneddon's syndrome: clinical and immunohistochemical findings. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1994; 96: 310—313.
19. Kalashnikova L. A., Korczyn A. D., Shavit S. et al. Antibodies to prothrombin in patients with Sneddon's syndrome. *Neurology* 1999; 93: 223—225.
20. Добрынина Л. А., Калашникова Л. А., Александрова Е. Н. и др. Антитела к бета-2-гликопротеину I при синдроме Снеддона. В кн.: *Материалы XI Всероссийской конф. «Нейроиммунология»*. 15—18 мая 2002 г. СПб.; 2002. 82—83.
21. Triplett D. A., Brandt J. T., Musgrave K. A., Orr C. A. The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. *J. A. M. A.* 1988; 259: 550—554.
22. Galli M., Comfurius P., Maassen C. et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544—1547.
23. Galli M., Beretta G., Daldossi M. et al. Different anticoagulant and immunological properties of antiprothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb. Haemost.* 1997; 77: 486—491.
24. McNeil H. P., Simpson R. J., Chesterman C. N., Krilis S. A. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that include a lipid-binding inhibitor of coagulation: β -2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 4120—4124.
25. Kandiah D. A., Krilis S. A. Anti- β -2-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in patients with the «antiphospholipid» syndrome: immunological specificity and clotting profiles. *Lupus* 1998; 7: 323—332.
26. Sanmarco M., Alessi M. C., Harle J. R., Sapin C. Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. *Thromb. Haemost.* 2001; 85: 800—805.
27. Sanmarco M., Roux V., Gris J. C., Harle J. R. Collaborative study on antiphosphatidylethanolamine antibodies. *Lupus* 2002; 22: 542.
28. Karmochkine M., Berard M., Piette J. C. et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2: 157—160.
29. Berard M., Chantome R., Marcelli A., Boffa M. C. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies. I. Association with thrombosis and vascular cutaneous diseases. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 1369—1374.
30. Borrell M., Sala N., deCastellarnau C. et al. Immunoglobulin fractions isolated from patients with antiphospholipid antibodies prevent the inactivation of factor Va by activated protein C on human endothelial cells. *Thromb. Haemost.* 1992; 68: 268—272.
31. Калашникова Л. А., Саложин К. В., Насонов Е. Л. и др. Антитела к эндотелию при синдроме Снеддона. *Тер. арх.* 1996; 1: 54—56.
32. Balada E., Ordi-Ros J., Paredes F. et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies contribute to the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol.* 2001; 30: 235—241.
33. Kalashnikova L. A., Dobrynya L. A., Nasonov E. L. et al. Sneddon's syndrome (SS) with antiphospholipid antibodies (aPL) and primary antiphospholipid syndrome (PAPS) with cerebrovascular disease (CVD). *J. Autoimmun.* 2000; 15 (2): OC 11.
34. Hengst U., Albrecht H., Hess D., Monard D. The phosphatidylethanolamine-binding protein is the prototype of a novel family of serine protease inhibitors. *J. Biol. Chem.* 2000; 276: 535—540.
35. Guan Z., Wang Y., Cairns N. J. et al. Decrease and structural modifications of phosphatidylethanolamine plasmalogen in the brain with Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1999; 58: 740—747.
36. Favrelere S., Stadelmann-Ingrand S., Huguet F. et al. Age-related changes in ethanolamine glycerophospholipid fatty acid levels in rat frontal cortex and hippocampus. *Neurobiol. Aging* 2000; 21: 653—660.
37. Pettegrew J. W., Panchalingam K., Hamilton R. L. et al. Brain membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* 2001; 26: 771—782.
38. Reshetnyak T. M., Wojciechowska B., Zabek Y. et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in SLE patients and primary APS patients. *Lupus* 2002; 2: 592.
39. Kucuk O. I., Gilman-Sachs A., Beaman K. et al. Antiphospholipid antibodies in sickle cell disease. *Am. J. Hematol.* 1993; 42: 380—383.
40. Rauch J., Janoff A. S. Antibodies against phospholipids other than cardiolipin: potential roles for both phospholipid and protein. *Lupus* 1996; 5: 498—502.