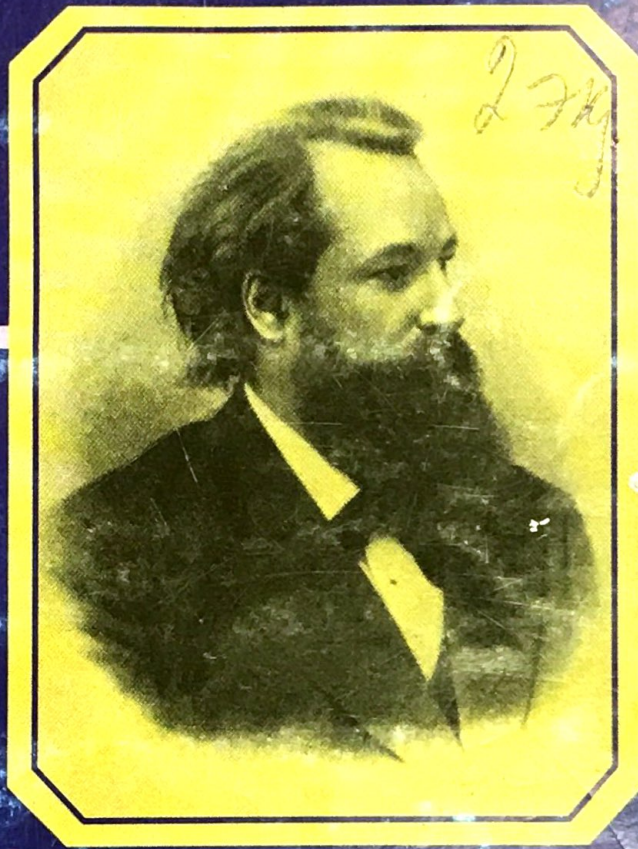


ISSN 0044-4588

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

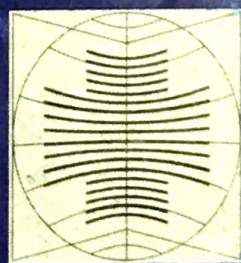
ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 97



10'1997

Научно-практический журнал



МедиаСфера

© Л.А. Калашникова, 1997

НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ДРУГИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Л.А. КАЛАШНИКОВА

НИИ неврологии РАМН, Москва

DISORDERS OF CEREBRAL CIRCULATION AND OTHER NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

L.A. KALASHNIKOVA

В последние годы растет интерес клиницистов к антифосфолипидным антителам (аФЛ), названным так в связи с их способностью реагировать с различными фосфолипидами. Выработка аФЛ сопровождается коагуляционными нарушениями (иммунологически опосредованная коагулопатия) и ассоциируется с рядом клинических проявлений, основные из которых — венозные и артериальные тромбозы, спонтанные аборт и внутриутробная гибель плода у женщин, обусловленные тромбозом артерий плаценты и задержкой ее развития, тромбоцитопения [65, 66, 73, 129]. аФЛ представляют собой гетерогенную группу антител, определяемых иммуноферментным [57, 67, 95], реже радиоиммунным [63] методами. В качестве антигена в этих исследованиях чаще всего используется кардиолипин, позволяющий определять антикардиолипиновые антитела. Применение других фосфолипидов — фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, фосфатидной кислоты, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилхолина — позволяет определять другие виды аФЛ. Антитела к различным фосфолипидам часто, но не всегда перекрестно реагируют друг с другом [57, 59, 65, 137]. Еще одним методом определения аФЛ, является коагуляционный. Он основан на способности аФЛ вмешиваться в фосфолипидзависимые коагуляционные реакции, что *in vitro* вызывает увеличение времени свертывания крови, которое не корректируется смешиванием с равным количеством плазмы донора [47]. Выявляемые таким способом аФЛ получили название «волчаночный антикоагулянт», так как впервые были обнаружены при системной красной волчанке (СКВ) с геморрагическими проявлениями, обусловленными, как предполагалось, циркулирующим антикоагулянтом [37, 48]. Это название условно и не отражает патофизиологической сущности антител, так как присутствие волчаночного антикоагулянта обычно ассоциируется с тромбозами, а не с кровотечениями и встречается не только при СКВ, но и при других заболеваниях. Результаты исследования антикардиолипиновых антител и волчаночного антикоагу-

лянта совпадают в 50—75% случаев, что указывает на необходимость одновременного использования обоих методов для выявления аФЛ [63, 106, 142]. Менее чувствительным методом определения аФЛ являются серологические тесты на сифилис. Считается, что ложноположительная реакция Вассермана обусловлена антителами к нейтрально заряженным фосфолипидам — фосфатидилэтаноламину и фосфатидилхолину [97].

Впервые аФЛ были обнаружены при СКВ, впоследствии — при других ревматических и аутоиммунных заболеваниях, инфекциях, включая СПИД, приеме некоторых лекарственных препаратов [53, 60, 139]. Комплекс клинических проявлений, сочетающихся с выработкой аФЛ, первоначально получил название антикардиолипинового [73, 129], а затем — антифосфолипидного синдрома (АФС) [66]. Он называется первичным АФС, если встречается у больных без ревматических или других известных заболеваний, и вторичным при их наличии [12, 20, 101]. Основными проявлениями АФС являются венозные и артериальные тромбозы, спонтанные аборт или внутриутробная гибель плода, обусловленные главным образом тромбозом артерий плаценты, и тромбоцитопения. К более редким признакам АФС относятся поражение кожи (линево, ливедоидный васкулит, гангрена пальцев, изъязвления, феномен Рейно), поражение эндокарда, обычно обнаруживаемое только при эхокардиографии, системная и легочная артериальная гипертензия, поражение почек, гемолитическая анемия разнообразные неврологические нарушения [21, 22, 42, 112]. Основное и характерное клиническое проявление АФС — развитие тромбозов — обусловлено способностью аФЛ реагировать с компонентами коагуляционного каскада, фосфолипидами мембран эндотелия сосудов и тромбоцитов, что определяет наклонность к гиперкоагуляции за счет снижения выработки простаглицина, снижения активации естественного антикоагулянта протеина С, угнетения фибринолитической системы, ингибирования антитромбина III, связывания содержащего фосфолипиды протеина плазмы — V_2 -гликопротеина I, изменения функции тромбоцитов [11, 39, 138].

Неврологические нарушения являются частым проявлением АФС. Их спектр разнообразен: нарушения мозгового кровообращения (НМК), иногда сочетающиеся с нарушением кровообращения в артериях глаза, головные боли, эпилептический синдром, хорея, энцефалопатия. У некоторых больных с АФС описаны миелопатия, синдром Гийена — Барре, периферические нейропатии, включая зрительную [33, 36, 61, 89, 91].

Наиболее частым и характерным неврологическим проявлением АФС являются НМК [19, 24, 31, 72, 81, 87, 88, 92, 105, 109, 114, 125]. Обычно они имеют ишемический характер, поскольку выработка аФЛ индуцирует протромботическое состояние [39]. Описаны единичные случаи геморрагического инсульта, обусловленного предположительно «ломкостью» сосудов и дисфункцией тромбоцитов [111]. НМК, как правило, связаны с расстройством артериального кровообращения, хотя иногда (1,6% случаев) могут развиваться и тромбозы вен мозга [86, 110, 140].

Впервые инфаркты мозга у больных с аФЛ были описаны при СКВ [41, 64, 82]. Частота СКВ среди больных с ишемическими НМК и аФЛ составляет от 9 до 60% [3, 19, 31, 49, 78, 81, 88, 91, 118]. Такой разброс данных, по-видимому, в значительной степени зависит от отбора больных, определяемого спецификой клиники (неврологическая, ревматологическая), на базе которой проводилось обследование. По результатам кооперативного исследования нескольких медицинских центров США, СКВ имеется у 16% больных с цереброваскулярными нарушениями и аФЛ [135], что полностью соответствует нашим данным [82]. Морфологически НМК в этих случаях обусловлены не васкулитом, а тромбозом артерий мозга [62, 105]. Значительно реже больные с цереброваскулярными заболеваниями и аФЛ страдают другими ревматическими заболеваниями, СПИДом [46, 71, 109, 113, 115]. У большинства (от 62 до 84%) больных с аФЛ и цереброваскулярной патологией СКВ или другие ревматические заболевания отсутствуют, и эти пациенты рассматриваются как больные с первичным АФС [31, 81, 109, 118, 135]. Необходимо иметь в виду, что при лабораторном обследовании у больных с первичным АФС может выявляться ряд изменений, наблюдаемых при СКВ. Так, среди больных с аФЛ и сосудистой патологией мозга, большинство из которых не страдали СКВ, у 29–80% выявлялись антинуклеарные антитела (обычно в титре 1:40 — 1:160) [19, 31, 72, 91–93, 103, 135], у 16–29% — антитела к ДНК [72, 93, 135], у 19–52% — увеличение СОЭ [88, 91, 93].

У некоторых больных с аФЛ и цереброваскулярной патологией отмечается наследственная отягощенность — наличие у ближайших родственников клинических и/или иммунологических признаков АФС [36, 52, 75, 133]. Это свидетельствует о значении в ряде случаев генетической предрасположенности к развитию иммунопатологического процесса.

Несмотря на четко установленную ассоциацию ишемических НМК и аФЛ данные о частоте последних при цереброваскулярных заболеваниях ограничены. Среди «невыборочных» больных разного возраста (в среднем 51–58 лет) с сосудистой патологией мозга аФЛ обнаруживались в 6–9,7% случаев [32, 71, 109, 136]. У больных молодого возраста (моложе 40–50 лет) с ишемическими НМК аФЛ выявлялись, по данным одних авторов [31, 114] в 18–46%, других [29, 35, 68, 103] — в 2,4–4% случаев. Такие различия, по-видимому, частично обусловлены использованием разных методов определения аФЛ.

Возраст больных с аФЛ и ишемическими НМК колеблется от 10 до 86 лет [33, 36, 81, 91, 109, 118], составляя в среднем 32–43 года [19, 33, 36, 78, 88, 91, 93, 118]. По данным других авторов, он несколько выше — 49–57 лет [71, 81, 109]. Согласно результатам кооперативного исследования, проведенного в США, средний возраст в группе из 128 больных составлял 43 года и лишь 27% больных были старше 60 лет [135]. НМК, ассоциирующиеся с выработкой аФЛ, могут развиваться даже у детей [51]. Большинство больных с аФЛ и ишемическими НМК составляют женщины (57–80%) [19, 31, 34, 36, 44, 68, 88, 91, 93, 114, 118]. В отдельных исследованиях отмечалось преобладание мужчин (52–90%) [49, 81, 109].

НМК, ассоциирующиеся с аФЛ, протекают как со стойкой неврологической симптоматикой (инфаркт мозга), так и в виде преходящих НМК [19, 31, 50, 78, 81, 88, 91–93]. Чаще они развиваются в бассейне сонных артерий [31, 81]. НМК могут сочетаться с расстройством кровообращения в артериях глаза, проявляющимся кратковременным (30 с — 20 мин) обратимым или стойким снижением зрения на один глаз [31, 44, 88, 91, 93]. В структуре цереброваскулярных заболеваний, ассоциирующихся с аФЛ, доля инфарктов мозга составляет 75–100%, преходящих НМК — 12–52% [20, 31, 50, 78, 81, 91–93], нарушений кровообращения в артериях глаза — 5% [31]. Сочетание инфарктов мозга с преходящими НМК отмечается у 12–13% больных [81, 88]. Характерной особенностью является склонность к развитию повторных НМК, наблюдаемому в 35–70% случаев [19, 25, 31, 36, 49, 50, 68, 78, 81, 91, 93, 114]. Средняя частота повторных инсультов и преходящих НМК у больных с аФЛ составляет соответственно 18,7 и 15,2% в год, что значительно выше, чем в обычной популяции больных с НМК [86]. Высокую частоту повторных преходящих НМК у больных с аФЛ (66%) по сравнению с таковой у пациентов без аФЛ (22%) отмечают D. Ferro и соавт. [49].

Сведения о тяжести инсульта у больных с аФЛ крайне скудны. J. Montalban и соавт. [109] отмечают хорошее восполнение неврологического дефицита. Повторные инсульты, по данным S. Levine и соавт. [93], сопровождаются развитием более крупных инфарктов мозга. Из 10 больных с аФЛ и острым инсультом, наблюдавшихся J. Montalban и соавт. [109], умер 1 пациент (10%). Из 75 больных, прослеженных S. Levine и соавт. [93] в течение 0,1–4 лет (в среднем 1,1 года), умерли 4 (5,3%), причину смерти авторы не указывают.

Клиническому распознаванию ишемических НМК, ассоциирующихся с аФЛ, помогают не только такие их характерные черты, как склонность к повторению, неясный генез, молодой возраст больных, но и наличие у пациентов других, системных или церебральных, признаков АФС [3]. Среди последних чаще всего встречаются системные тромбозы (28–46%), которые нередко (28%) бывают множественными [91, 93]. R. Asherson и соавт. [19] отмечают преобладание венозных тромбозов (37%) над артериальными (29%). Венозные тромбозы чаще всего развиваются в глубоких венах голени, реже — в подключичной, безымянной, печеночных венах, артериальные — в коронарных, мезентериальных, почечных, бедренных, подвздошных артериях, могут возникать тромбозомболии легочных артерий [72, 91]. По результатам проведенного в США кооперативного исследования тромбозы вен наблюдались у 14,4% больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга и аФЛ [135]. Среди наших больных они встречались в 26% случаев [78]. Другое характерное клиническое проявление АФС — спонтанные аборт и внутриутробная гибель плода, обычно обусловленные тромбозом артерий плаценты, наблюдались у 11–19% женщин с цереброваскулярными заболеваниями и аФЛ [19, 91, 135]. Среди наших пациентов они отмечались в 66% случаев [80]. Тромбоцитопения — еще один типич-

ный признак АФС — имелась у 19—28% пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга и аФЛ [19, 78, 93]. В некоторых случаях (3—10%) отмечался тромбоцитоз [31, 135].

Из неосновных признаков АФС у больных с аФЛ и цереброваскулярными заболеваниями встречаются ливедо (19—37%) [19, 91], поражение клапанов сердца в виде утолщения их створок, вегетаций, пролапса митрального клапана, регургитации (13—65%), которые обычно выявляются только при эхокардиографии [19, 31, 91, 135], мигренеподобные головные боли [19, 31, 72], эпилептические припадки [36, 78], хорея [78, 98].

Сочетание ишемических НМК и распространенного ливедо на коже у больных без признаков диффузных болезней соединительной ткани известно в литературе как синдром Снеддона [128]. Морфологической основой заболевания является распространенное поражение мелких и средних по диаметру артерий в виде мышечно-эластической гиперплазии интимы, часто с сопутствующим тромбозом [8, 117, 120]. Заболевание обычно начинается в молодом возрасте, чаще болеют женщины [1, 5]. Клинические проявления синдрома Снеддона не ограничиваются НМК и ливедо. У части больных развиваются тромбозы периферических вен (26%), тромбоцитопения (20%), ишемическая болезнь сердца (39%), спонтанные аборт и внутриутробная гибель плода у женщин (69%), при эхокардиографии обнаруживается утолщение створок митрального, реже аортального клапана (37%) [5, 80]. Полный спектр клинических проявлений синдрома Снеддона, таким образом, аналогичен таковому при первичном АФС. Первые сообщения об обнаружении аФЛ при синдроме Снеддона были сделаны Л.А. Калашниковой и соавт. [2], J. Jonas и соавт. [77], S. Levine и соавт. [90]. Частота обнаружения аФЛ при синдроме Снеддона окончательно не установлена ввиду небольшого числа описаний и различия методов определения аФЛ. Из 17 больных с синдромом Снеддона мы обнаружили антикардиолипиновые антитела у 6 (35%) пациентов [2]. При обследовании большей группы (46 человек) антикардиолипиновые антитела в титре более 20 GPL были выявлены у 23% [80], волчаночный антикоагулянт — у 61% [5, 80]. В целом из наших больных 63% имели аФЛ (антикардиолипиновые антитела и/или волчаночный антикоагулянт) [80]. Число больных с синдромом Снеддона, обследованных другими авторами, значительно меньше, а результаты исследования неоднозначны. W. Rautenberg и соавт. [119] обнаружили антикардиолипиновые антитела у 1 из 5 больных, E. Schulze-Lohoff и соавт. [124] выявили антикардиолипиновые антитела и/или волчаночный антикоагулянт у 2 из 3 пациентов, J. Aznar и соавт. [23] — у 1 из 7 больных, J. Antoine и соавт. [15] обнаружили аФЛ у 5 из 9 больных с синдромом Снеддона, причем уровень их колебался, в связи с чем положительные результаты были получены не при всех исследованиях. Колебание уровней аФЛ наблюдали также M. Lousa и соавт. [98]. С другой стороны, G. Stockhammer и соавт. [131] не обнаружили аФЛ ни у одного из 17 больных с этим заболеванием. Вопросы патогенеза синдрома Снеддона у больных без антикардиолипиновых антител и волчаночного антикоагулянта

дискутируются. Принимая во внимание идентичность клинических проявлений у больных с аФЛ и без них, мы полагаем, что у последних также могут вырабатываться аФЛ, для выявления которых целесообразно определение антител не только к кардиолипину, но и к другим фосфолипидам [5]. Целесообразность этого подтверждается данными A. Gilman-Sacks и соавт. [59], которые показали, что среди аФЛ-положительных больных антитела к кардиолипину имелись только у 40%, в остальных же случаях обнаруживались антитела к другим фосфолипидам, чаще всего к фосфатидилсерину и фосфатидилинозитолу. Другие исследователи предполагают полипатогенетичность синдрома Снеддона [45, 104, 124, 131].

Необходимо сказать, что сочетание цереброваскулярных заболеваний и ливедо может наблюдаться не только при синдроме Снеддона, но и при СКВ [7, 105]. В этих случаях обычно обнаруживаются аФЛ. Дифференциальная диагностика этих двух заболеваний основывается на отсутствии при синдроме Снеддона классических клинических (фотосенсибилизация, «бабочка», артриты, серозиты, язвы на слизистой оболочке полости рта и т.д.) и иммунных (LE-клетки, диагностически значимые титры аДНК и АНФ) проявлений СКВ [7]. Наличие почечного синдрома (протеинурия, иногда в сочетании с незначительным повышением уровня креатинина) не может служить дифференциально-диагностическим критерием, так как отмечается не только при СКВ, но и в некоторых случаях синдрома Снеддона [5, 15, 80, 84, 132].

У больных с аФЛ и цереброваскулярными заболеваниями со временем может развиваться деменция [18, 19, 33, 38, 81]. Ее точная частота не установлена. В относительно небольших группах больных (16—35 человек) с аФЛ и сосудистыми заболеваниями мозга деменция отмечалась у 13—40% [19, 33, 81]. Согласно нашим данным, основанным на обследовании 70 больных с аФЛ, деменция имелась у 19% [78]. Как правило, она развивается постепенно, а не ступенчато. Снижение интеллекта в некоторых случаях может предшествовать инсульту [18]. При компьютерной/магнитно-резонансной томографии у больных с аФЛ, цереброваскулярными заболеваниями и деменцией наряду с инфарктами мозга выявляются признаки его атрофии: расширение корковых борозд и желудочков мозга [4, 19, 38]. Наличие клинических и нейрорадиологических признаков как очагового, так и диффузного повреждения мозга у этих больных позволяет рассматривать деменцию как одно из проявлений энцефалопатии. Этот термин редко используется при характеристике неврологических проявлений АФС. Описаны случаи остро и подостро развившейся ишемической энцефалопатии, клинически представленной спутанностью сознания, снижением памяти, эпилептическими припадками и другой неврологической симптоматикой [33, 134].

Немаловажное значение в определении особенностей НМК у больных с аФЛ имеют методы нейровизуализации — компьютерная и магнитно-резонансная томография. Локализация инфарктов мозга различна. Чаще это бассейн средней мозговой артерии [19, 91]. В одних случаях они локализируются преимущественно в коре [33, 38, 91, 103], в других — оди-

наково часто в поверхностных и глубоких отделах полушарий мозга, а также в стволе [93]. Поверхностно и глубинно расположенные инфаркты могут сочетаться [93]. У 24% больных выявляется более одного инфаркта [135]. Инфаркты чаще всего имеют средний или небольшой размер [33, 92]. Небольшие глубинные инфаркты, которые иногда обозначают как лакунарные [33, 91], встречаются нечасто. Помимо очаговых изменений, у больных с цереброваскулярными заболеваниями и аФЛ могут обнаруживаться признаки церебральной атрофии в виде расширения желудочков мозга и субарахноидальных пространств. По данным S. Levine и соавт. [91], она встречалась у 5% пациентов, тогда как среди больных, описанных R. Asherson и соавт. [19], изолированная или сочетающаяся с инфарктами мозга церебральная атрофия наблюдалась в 61% случаев. Такие различия, по-видимому, связаны со спецификой контингентов обследованных больных: в наблюдениях S. Levine и соавт. доминировали больные с первичным АФС, тогда как у большинства больных R. Asherson и соавт. были СКВ или СКВ-подобное заболевание. У 23—43% больных с цереброваскулярными заболеваниями и аФЛ при компьютерной томографии не обнаруживаются изменений [19, 31, 91, 135]. Обычно это бывает при преходящих НМК и инфарктах в стволе мозга, выявление которых затруднено в силу технических возможностей компьютерной томографии [31]. Более информативной в этих случаях может быть магнитно-резонансная томография. У некоторых больных и на той, и на другой томограмме определяются клинически асимптомные инфаркты мозга [31, 36, 135]. Компьютерная томограмма при синдроме Снеддона имеет некоторые особенности: очаговые изменения мозга выявляются чаще (91%) [5, 80], чем при прочих цереброваскулярных заболеваниях, сочетающихся с аФЛ (55—77%) [19, 31, 91, 135]. Чаще обнаруживаются и атрофические изменения в виде расширения корковых борозд и желудочков мозга (83%) [5, 80]. В основе расширения корковых борозд лежит гранулярная атрофия коры мозга в результате множественных микроинфарктов [84]. Магнитно-резонансная томография при синдроме Снеддона выявляет патологические изменения чаще, чем компьютерная [23, 132].

Церебральная ангиография у больных с сосудистыми заболеваниями мозга и аФЛ в 26—37% случаев не выявляет патологических изменений [88, 91, 93, 135]. У пациентов молодого возраста с цереброваскулярными заболеваниями и аФЛ нормальные результаты ангиографии встречаются чаще — у 54% [31], при синдроме Снеддона — у 69% [5, 80]. В остальных случаях обнаруживаются различные изменения, чаще всего окклюзии и стенозы сосудов в системе сонных артерий [88, 93]. Так, согласно данным S. Levine и соавт. [93], обследовавших 39 больных с аФЛ и острыми НМК, у 44% имелись изменения в каротидной и у 21% — в вертебробазиллярной системе. Первоначально полученные результаты обследования небольшого числа больных (13—19) позволили предположить, что чаще страдают экстракраниальные, а не интракраниальные артерии мозга [31, 88]. Обследование большего числа больных (49) показало обратное соотношение: в 39% случаев были поражены интра-

краниальные артерии и в 22% — экстракраниальные [135]. По мнению P. Nencini и соавт. [114], поражение интракраниальных артерий характерно для больных молодого возраста с НМК и аФЛ, тогда как у молодых больных без аФЛ обычно (у 76%) поражаются экстракраниальные артерии. При синдроме Снеддона с наличием аФЛ экстракраниальные артерии, как правило, интактны и окклюзии сосудов, по-видимому, локализуются интракраниально, что иногда подтверждается ангиографически [5, 15, 80]. Интракраниальный уровень поражения или отсутствие изменений на ангиограммах у 75,5% больных позволяет, по мнению участников кооперативного исследования, проведенного в США, предполагать, что НМК обусловлены тромбозом интракраниальных артерий *in situ* или кардиогенной эмболией [135]. Повторное ангиографическое исследование через 2—3 года иногда не выявляет стенозов или окклюзий средней мозговой либо внутренней сонной артерии, которые обнаруживались в остром периоде инсульта, что может быть связано с реканализацией тромба [91, 92]. Изменения сосудов, патогномоничные для васкулитов, встречаются редко — в 4—5% случаев [88, 135]. Иногда бывают случайные находки — аневризмы сосудов головного мозга [91].

Морфологическое исследование мозга в случаях НМК, ассоциирующихся с аФЛ, проводилось в единичных наблюдениях [33, 38, 68, 91]. При гистологическом исследовании обнаруживались фибринные или фибрин-тромбоцитарные тромбы, иногда множественные, в небольших интрацеребральных артериях. Признаков васкулита или атеросклеротического поражения артерий в области тромбоза не было. Воспалительные изменения в церебральных артериях отсутствовали не только у больных с первичным АФС [33, 38, 91], но и при СКВ [68]. Имеются отдельные описания случаев каротидной эндартериэктомии у больных с аФЛ и ишемическим инсультом, обусловленным закупоркой внутренней сонной артерии [27, 91]. При биопсии операционного материала обнаружен тромб без признаков воспаления в стенке сонной артерии. Морфологическое исследование мозга при синдроме Снеддона с наличием аФЛ проводилось только в одном наблюдении [84]. Обнаружены множественные тромбы различной давности в небольших артериях мозга, преимущественно в коре, многие из которых были с явлениями реканализации. Признаков воспаления или атеросклероза не было.

Развитие инфарктов мозга у больных с аФЛ может быть связано не только с тромбозом церебральных артерий *in situ*, но и с кардиогенными эмболиями. Их источником могут быть тромботические наслоения на клапанах сердца. Поражение клапанов сердца часто встречается у больных с аФЛ и считается одним из проявлений АФС [9, 42, 58]. По данным кооперативного исследования, из 128 больных с аФЛ и ишемическими НМК изменение митрального клапана имелось у 22% [135]. Частота различных изменений клапанов сердца, обнаруженных отдельными авторами при проведении эхокардиографии 14—35 больным с цереброваскулярными заболеваниями и аФЛ, достигала 65—86% [19, 28, 118]. Чаще поражается митральный клапан сердца: наблюдаются утолщение ство-

рок, вегетации, регургитация, пролапс, кальцификация клапанов с ограничением их подвижности [19, 42, 70, 135, 143]. Морфологической основой этих изменений является неинфекционный бородавчатый эндокардит [9, 19]. По мнению одних авторов [76, 94], эти изменения эндокарда редко являются источником эмболии в сосуды мозга, так как фибриноидные наложения на клапанах плотно с ним спаяны. Согласно патоморфологическим данным других авторов [43, 54], изменение эндокарда может быть источником эмболии, приводящей к инфаркту мозга. Таким образом, несмотря на наличие клапанной патологии у ряда больных с ишемическими НМК и аФЛ, вопрос о кардиогенной эмболии как причине инсульта остается нерешенным. Вероятно, в некоторых случаях, особенно при наличии вегетаций на клапанах сердца, инсульт может быть обусловлен кардиогенной эмболией, в других поражение клапанов и инсульт могут быть проявлением одного и того же иммунопатологического процесса при отсутствии между ними причинно-следственной связи. В отдельных случаях кардиогенные эмболии мозговых сосудов у больных с аФЛ могут быть связаны с острым инфарктом миокарда (2%), тромбами в камерах сердца (2%), нарушением сердечного ритма (4%) [87, 135].

При изучении патогенеза НМК у больных с аФЛ обсуждается дополнительная роль таких известных факторов риска развития инсульта, как артериальная гипертония, диабет, поражение сердца, гиперлипидемия, курение, злоупотребление алкоголем. Хотя бы один из них имелся у 44—79% больных с аФЛ и ишемическими НМК [31, 36, 84, 89, 91, 93, 109]. При этом частота артериальной гипертонии составляла 23—26%, диабета — 6—10%, гиперлипидемии — 19—33%, курения — 50% [91, 135]. По данным одних авторов [19, 91, 93], при сочетании аФЛ с артериальной гипертонией, гиперлипидемией и курением чаще возникали повторные НМК. Другие авторы, однако, не обнаружили взаимосвязи между наклонностью к повторным цереброваскулярным эпизодам и сочетанием аФЛ с другими факторами риска [31].

С изучением патогенеза НМК у больных с аФЛ тесно связан подход к их профилактике и лечению. Он включает два основных направления: воздействие на реологические свойства крови с целью коррекции прокоагулянтного состояния; снижение уровней аФЛ с помощью стероидов, иммуносупрессоров, плазмафереза. Эффективность различных методов лечения недостаточно ясна в связи с отсутствием проспективных рандомизированных, контролируемых плацебо исследований, что в свою очередь связано с малой известностью и недостаточной выявляемостью патологии, а также с этическими мотивами — невозможностью оставлять больных, склонных к повторным системным и церебральным тромбозам, без специального профилактического лечения. Предварительная оценка эффективности лечения основывается на анализе единичных наблюдений. Их частичный обзор представлен в работах V. Babikian и соавт. [26], S. Braune и соавт. [30]. Наиболее часто для профилактики повторных НМК используется аспирин в дозе 80—1300 мг в день [31, 36, 38, 44, 50, 52, 82, 87, 88, 91, 93, 98, 109, 114, 118, 124]. M. Fisher и соавт. [50] отмеча-

ют целесообразность применения малых доз аспирина (40—80 мг), учитывая необходимость длительного лечения, а также тот факт, что именно они селективно ингибируют синтез тромбосана в тромбоцитах, не угнетая синтеза простаглицина в эндотелии сосудов. Эффективность лечения, проводившегося в течение 4 мес — 4 лет, была разной. У одних больных за этот период не было повторных цереброваскулярных эпизодов [38, 50, 52, 82, 87, 88, 109, 123, 124, 142], тогда как после отмены аспирина они могли возобновляться [44]. У других больных, несмотря на прием аспирина, развивались повторные НМК [31, 36, 44, 50, 82, 88, 98, 114, 118]. В целом аспирин был эффективен у 48—69% больных [14, 91].

Второй группой препаратов, используемых для профилактики повторных НМК у больных с аФЛ, являются антикоагулянты непрямого действия. У одних больных, принимавших эти препараты в течение 6 мес — 15 лет наблюдения, не было повторных ишемических эпизодов [18, 44, 50, 75, 88, 96, 98, 122, 143], в том числе в случаях неэффективности предшествующего лечения аспирином [98]. Отмена антикоагулянтов могла приводить к повторным церебральным тромбозам [18, 44, 75]. У ряда пациентов лечение антикоагулянтами в течение 1 мес — 20 лет не давало положительных результатов [36, 50, 82, 87, 91, 116]. По данным S. Braune и соавт. [30], антикоагулянты предотвращают повторные НМК у 67% больных с аФЛ, причем результаты длительного наблюдения свидетельствуют о преимуществе антикоагулянтов непрямого действия перед антиагрегантами.

Некоторым больным назначали комбинацию антикоагулянтов и антиагрегантов (в течение 6—35 мес) — в одних случаях с положительным эффектом [87, 91, 114], в других — без такового [44]. Назначение антикоагулянтов показано не только при первичном, но и при вторичном АФС у больных с СКВ и НМК [107].

Таким образом, эффективность профилактического лечения антиагрегантами и антикоагулянтами у больных с аФЛ и цереброваскулярными заболеваниями различна. По-видимому, это связано с гетерогенностью аФЛ и различием механизмов их действия. До тех пор пока этот вопрос остается не до конца изученным, подход к лечению остается эмпирическим, с учетом клинического эффекта различных препаратов.

С целью воздействия на иммунопатологический процесс при цереброваскулярных заболеваниях, сочетающихся с аФЛ, применялись кортикостероиды (преднизолон в дозе 5—100 мг) — изолированно или в сочетании с другими препаратами. При этом у одних пациентов повторных ишемических эпизодов не было в течение 5 мес — 4 лет [33, 38, 44, 50, 68, 87, 91, 123, 124], тогда как у других они возникали [18, 36, 44, 50, 68, 88, 91, 96, 116]. По мнению V. Babikian, S. Levine [26], нет четких данных об эффективности кортикостероидов в плане предотвращения НМК. С учетом этого, а также того обстоятельства, что прием стероидов сопровождается склонностью к гиперкоагуляции, отсутствуют четкие показания к назначению этих препаратов больным с первичным АФС и цереброваскулярными нарушениями. P. Mitsius, S. Levine [107] полагают, что при НМК у больных с СКВ и высокими титрами антикардиолипиновых антител

оправдано повышение доз кортикостероидов или применение других иммуносупрессоров, хотя в целом не доказан благоприятный эффект стероидов при ишемическом инсульте у больных с СКВ, очевидно, вследствие незначимости воспалительных изменений в его генезе.

Опыт применения иммуносупрессоров (циклофосфан, азатиоприн, меркаптопурин) невелик [33, 36, 87, 88, 91, 116, 127]. Обычно они назначались в комбинации с другими препаратами (антикоагулянты, антиагреганты, преднизолон), что затрудняло оценку их эффективности. По данным S. Graupe и соавт. [30], проанализировавших опубликованные в литературе наблюдения, вероятность повторных НМК при лечении одними иммуносупрессорами составляла 50%, т.е. была выше, чем при лечении антикоагулянтами (33%). В связи с этим более эффективным, по мнению авторов, является воздействие на коагуляционную, а не на иммунную систему. При этом добавление иммуносупрессоров к антикоагулянтной терапии не снижает риска повторных НМК.

Плазмаферез, иногда в комбинации с иммуносупрессорами, применялся у ограниченного числа больных с цереброваскулярной патологией и аФЛ [18, 33, 74, 116]. Уровень аФЛ в одних случаях снижался [74, 116], в других оставался повышенным [18]. Состояние некоторых больных улучшалось [33, 74], тогда как у других могли возникать повторные системные и церебральные тромбозы [18, 74, 116]. V. Babikian, S. Levine [26] считают, что эффективность плазмафереза в снижении риска повторной ишемии мозга у больных с аФЛ неясна. Имеется сообщение об эффективности гамма-глобулина при СКВ с выраженными проявлениями АФС, включая повторные ишемические инсульты [133].

Вторым после НМК наиболее частым неврологическим проявлением АФС является головная боль [19, 20]. Она отмечается у 23—57% больных с аФЛ и неврологическими осложнениями [31, 33, 36, 40, 91]. Головная боль наблюдается как у больных с вторичным АФС при СКВ, так и при первичном АФС [6, 18, 19, 31, 33, 36, 40, 85, 88, 89, 91, 118]. Патогенетическая связь аФЛ и головной боли при СКВ пока окончательно не ясна. H. Makus, N. Hopkinson [102] полагают, что головные боли коррелируют с активностью СКВ, а не с наличием аФЛ. Частота головной боли при первичном АФС составляет 20—79% [6, 12, 101]. Клинические варианты головной боли у больных с аФЛ разнообразны и включают простую мигрень (без ауры), классическую мигрень (с аурой), мигренозную ауру (мигренозный эквивалент), осложненную мигрень [13, 31, 36, 44, 68, 85, 89]. Приступы головной боли обычно тяжелые и частые [19, 36, 91, 118]. Наследственной отягощенности не отмечается [85]. Обычно мигрень сочетается с другими проявлениями АФС, чаще всего с НМК [19, 68]. У 38% больных она является единственным неврологическим проявлением синдрома [36]. Нельзя исключить, что в последующем у этих больных разовьются и другие клинические проявления АФС, так как обычно мигрень предвосхищает их на несколько недель или даже лет [13, 19, 33, 36, 86]. Высокая частота головной боли у больных с аФЛ может свидетельствовать об их пато-

генетическом значении и, возможно, о существовании особого подвида мигрени с иммунологическим патогенезом [19, 85, 89]. В генезе головной боли при АФС предполагается участие нескольких механизмов, связанных с взаимодействием аФЛ с фосфолипидами мембран тромбоцитов или нейронов [6, 85].

Хотя мигрень и ишемические НМК нередко возникают у одних и тех же больных, мигренозные инфаркты (инфаркты мозга), возникающие во время приступа мигрени, отмечаются редко [36, 114]. Большинство авторов не указывают на временную связь мигрени и инсульта у больных с аФЛ. НМК и мигрень, очевидно, являются двумя самостоятельными проявлениями АФС при отсутствии между ними причинно-следственной связи.

Вместе с тем следует отметить, что в генезе первичных головных болей и сопровождающих их осложнений аФЛ, по-видимому, не имеют значения. Так, R. Herring и соавт. [69] не отметили повышения титра антикардиолипиновых антител у 94 больных с первичной мигренью и 20 больных с кластерной головной болью. Есть также данные об отсутствии различий в частоте выявления аФЛ в контроле и при различных типах мигрени (с аурой, без ауры, осложненной). С другой стороны, по данным L. Robbins [121], аФЛ чаще выявляются при мигрени, чем в контроле. P. Gallo и соавт. [56] отметили повышение титра антикардиолипиновых антител у 3 из 7 больных с мигренью. В развитии мигренозного инфаркта у больных с первичной мигренью антикардиолипиновые антитела не имеют патогенетического значения [108].

Неврологическим проявлением АФС являются и эпилептические припадки [33, 89]. Согласно данным P. Love, S. Santoro [99], они встречаются у 17% больных с аФЛ. Среди больных с аФЛ и неврологическими проявлениями эпилептические припадки наблюдались у 4—29% пациентов [33, 36, 79, 91]. Структура их различна и включает как общие судорожные приступы [36, 68, 143], так и сложные парциальные припадки [33, 36]. Эпилептические приступы могут предшествовать другим церебральным и системным проявлениям АФС [36, 79, 143]. Патогенетическое значение антикардиолипиновых антител в развитии эпилептических приступов не совсем ясно. Предполагается, что приступы могут быть обусловлены как очаговыми изменениями мозга (инфаркт), так и ишемическим повреждением нейронов в результате взаимодействия аФЛ с фосфолипидами мембран нейронов [36, 79].

Еще одним неврологическим проявлением АФС служит хорей. Она описана у больных как с первичным [19, 55, 89, 97, 100, 126, 141], так и с вторичным АФС [16, 19, 89]. У 16 из 20 (80%) обследованных больных с хореей отмечено повышение титра антикардиолипиновых антител [17]. Хорея наблюдалась у 5—14% больных с цереброваскулярными нарушениями и аФЛ. При этом она не была непосредственно связана с инсультом и возникала либо задолго до, либо после него [19, 66, 78]. У некоторых больных с аФЛ хорей развивалась во время беременности или приема контрацептивов [16, 19, 89]. С отменой контрацептивов хорей могла исчезать [17]. Первоначально хореоформный гиперкинез может ограничиваться одной

рукой, впоследствии подвергаться генерализации с вовлечением лица, шеи, обеих конечностей [89, 126]. Генерализация гиперкинезов в одних случаях происходит быстро [17, 89], в других растягивается на срок до 2 лет [126]. При компьютерной томографии головы патологических изменений в мозге обычно не выявляется [72, 126]. Патогенез хореи при АФС окончательно не ясен. Предполагается, что она может быть связана с ухудшением кровоснабжения в определенных структурах головного мозга, нарушением обмена дофамина в полосатом теле [16] либо с аутоиммунно опосредованной дисфункцией мозга [89, 126].

Более редкими и в определенной мере дискутируемыми неврологическими проявлениями АФС служат поперечный миелит, синдром Гийена — Барре, неврит зрительного нерва, миастенический синдром [83, 89, 130]. Наличие аФЛ при поперечном миелите описано при СКВ, СКВ-подобных заболеваниях, ревматоидном артрите, болезни Дего [83, 89, 130]. Подчеркивая закономерность сочетания при СКВ поперечного миелита с аФЛ, С. Lavalle и соавт. [83] отмечают, что патогенетическая роль последних еще не доказана. С этим согласуется и тот факт, что не описаны случаи поперечного миелита при первичном АФС. Частота обнаружения и роль аФЛ у больных с идиопатическим поперечным миелитом неизвестны. При синдроме Гийена — Барре (воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия) аФЛ также, как правило, обнаруживаются у пациентов с ревматическими заболеваниями. Предполагается, что они могут иметь патогенетическое значение, реагируя с фосфолипидами оболочек периферических нервов [89]. При идиопатическом синдроме Гийена — Барре аФЛ найдены не были [10].

В заключение еще раз следует отметить, что выработка аФЛ ассоциируется с рядом неврологических нарушений, основными из которых являются ишемические НМК, обусловленные иммуноопосредованным тромбозом сосудов мозга. До внедрения в клинику методов определения аФЛ причина этих НМК, развивающихся, как правило, в молодом возрасте, оставалась непонятной. Клиническое предположение о выработке аФЛ у больных с НМК и другими неврологическими нарушениями основывается на наличии у них таких системных проявлений АФС, как спонтанные аборт и внутриутробная гибель плода у женщин, периферические тромбозы, тромбоцитопения. Для лабораторного подтверждения выработки аФЛ целесообразно одновременное исследование различных аФЛ (антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта, ложноположительной реакции Вассермана), так как результаты их исследования совпадают лишь в части случаев.

Многие вопросы, касающиеся АФС, остаются недостаточно изученными или противоречивыми. Какова причина выработки аФЛ? Являются ли они патогенетически значимыми или антителами-свидетелями? Происходит ли одновременная выработка других антител и каково их патогенетическое значение? Чем определяется клинический полиморфизм АФС? Несмотря на наличие еще не решенных вопросов, разработка клинико-лабораторных аспектов АФС является принципиально новым и важным шагом в изучении патогенеза ряда неврологических нарушений, прежде всего ишемических НМК, связанных с иммуноопосредованной коагулопатией, а это в свою очередь имеет большое значение для разработки тактики патогенетического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова Л.А. Клинический журнал 1986; 9: 48—53.
2. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Кушекбаева А.Е. и др. Там же 1988; 10: 32—37.
3. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Прудникова Л.З. 8-й съезд невропатологов, психиатров, наркологов Украинской РСР: Тезисы докладов. Харьков 1990; 1: 123—124.
4. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Прудникова Л.З. В кн.: Концептуальные подходы в современной неврологии (патогенетические, диагностические, терапевтические аспекты). Благовещенск 1990; 47.
5. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Стоянович Л.З. Тер арх 1993; 65: 3: 64—67.
6. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Кошелева Н.М., Решетняк Т.М. В кн.: Патогенез и фармакология боли (экспериментальные и клинические аспекты): Тезисы докладов 1-й конференции Российской Ассоциации по изучению боли. М 1993; 84.
7. Калашникова Л.А., Стоянович Л.З., Насонов Е.Л. и др. Клинический журнал ревматологии 1993; 1: 22—26.
8. Ложникова С.М., Сахарова А.В., Калашникова Л.А., Людковская И.Г. Тер арх пат 1991; 1: 47—52.
9. Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и др. Тер арх 1993; 11: 80—86.
10. Пирадов М.А., Насонов Е.Л. В кн.: Современные проблемы клинической и экспериментальной психонейроиммунологии. Томск 1992; 1: 94.
11. Alarcon-Segovia D. J Rheumatol 1988; 15: 6: 890—893.
12. Alarcon-Segovia D., Sanchez-Guerrero J. Ibid 1989; 16: 482—488.
13. Apler J.N., White M., Perusquia E. Stroke 1990; 21: 1759—1760.
14. Antiphospholipid antibodies in Stroke study group. Ann Neurol 1990; 28: 226.
15. Antoine J.C., Michel D., Garnier P., Genin C. Stroke 1994; 25: 689—691.
16. Asherson R.A., Harris N.E., Gharavi A.E., Hughes G.V. Arthritis Rheum 1986; 29: 1535—1536.
17. Asherson R.A., Derksen R.H.W.M., Harris E.N. et al. Semin Arthritis Rheum 1987; 16: 253—259.
18. Asherson R.A., Mercey D., Phillips G. et al. Ann Rheumatic Dis 1987; 46: 605—611.
19. Asherson R.A., Khamashta M., Gil A. et al. Am J Med 1989; 86: 391—399.
20. Asherson R.A., Khamashta M., Ordi-Ros J. et al. Medicine 1989; 68: 366—374.
21. Asherson R.A., Cervera R. J Invest Dermatol 1993; 100: 21S—27S.

22. Asherson R.A., Kant K. *J Rheumatol* 1993; 20: 1268—1272.
23. Aznar J., Villa P., Yaya R. et al. *Thromb Res* 1993; 69: 555—560.
24. Babikian V.L., Levine S. *J Neurol* 1987; 234: 361—362.
25. Babikian V.L., Almozlino A., Kase C. et al. *Stroke* 1988; 19: 124.
26. Babikian V., Levine S. *Ibid* 1992; 23: suppl 1: 1—33: 1—37.
27. Baker W., Potthoff W., Biller J., McCoyd K. *Surgery* 1985; 98: 612—615.
28. Barbut D., Borer J., Walleerson D. et al. *Cardiology* 1991; 79: 99—109.
29. Barinagarrementeria F., Cantu-Brito C., De La Pena A., Azaguirre R. *Stroke* 1994; 25: 287—290.
30. Braune S., Siekmann R., Vaith P., Luking C. *Rheumatol Int* 1993; 13: 169—174.
31. Brey R., Hart R., Sherman D., Tegeler C. *Neurology* 1990; 40: 1190—1196.
32. Brey R. *Neurology* 1993; 43: 2069—2073.
33. Briley D., Coull B., Goodnight S. *Ann Neurol* 1989; 25: 221—227.
34. Chakravarty K., Byron M., Webley M. et al. *Quarterly J Med New Series* 1991; 79: 397—405.
35. Chancellor A., Glosow G., Ockelford P. et al. *Stroke* 1989; 20: 477—482.
36. Chancellor A., Cull R., Kilpatrick D. *J Neurol* 1991; 238: 401—407.
37. Conley C.L., Hartman R.C. *J Clin Invest* 1952; 31: 621—622.
38. Coull B., Bourdette D., Goodnight S. et al. *Stroke* 1987; 18: 1107—1112.
39. Coull B.M., Goodnight S. *Ibid* 1990; 21: 1370—1374.
40. Davis W., Brey R. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 455—460.
41. Derksen R.H.W.M., Bouma B., Kater L. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 179—184.
42. Derumeaux G., Lenormand C., Borg J. et al. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85: 1811—1818.
43. Devinsky O., Petito C., Alonso D. *Ann Neurol* 1988; 23: 380—384.
44. Digre K., Durcan F., Branch D. et al. *Ibid* 1989; 25: 228—232.
45. Ellie E., LeMasson G., Julien J. et al. *Stroke* 1990; 21: 1377—1378.
46. Espinoza L., Jara L., Silveira L. et al. *Am J Med* 1991; 90: 474—478.
47. Exner T., Triplett D. Phospholipid-binding antibodies. Eds. E. Harris et al. CRC Press, Inc 1991; 141—158.
48. Feinstein D., Rapaport S. *Prog Hemost Thromb* 1972; 1: 75—79.
49. Ferro D., Quintarelli C., Rasuro M. et al. *Stroke* 1993; 24: 368—370.
50. Fisher M., McGehee W. *Neurology* 1986; 36: 1234—1237.
51. Forastiero R., Faleon C., Rodrique S. et al. *Sangre-Barc* 1992; 38: 147—149.
52. Ford P., Brunet D., Lillicap D., Ford S. *Stroke* 1990; 21: 66—71.
53. Fort J., Cowchock F., Abruzzo J., Smith J. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 752—760.
54. Fox I., Spence A., Wheelis R., Healey L. *Neurology* 1980; 30: 487—491.
55. Fulham M., Gatenby P., Tuch R. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: A39.
56. Gallo P., Sivieri S., Ferrini A. et al. *J Neurol Sci* 1994; 122: 97—101.
57. Gharavi A., Harris E., Asherson R., Hughes G. *Ann Rheumatol Dis* 1987; 46: 1—6.
58. Gil A., Khamashta M., Oliver J. et al. *Clin Exp Rheum* 1988; 6: A43.
59. Gilman-Sacks A., Lubinski J., Beer A. et al. *J Clin Lab Immunol* 1991; 35: 83—88.
60. Gold J., Haubenstock A., Zalusky R. *N Engl J Med* 1986; 314: 1252—1253.
61. Gorman D., Cummings J. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5: 37—42.
62. Greisman S., Thayaparan R., Godwin T. et al. *Arch Intern Med* 1991; 151: 389—392.
63. Harris E., Gharavi A., Boey M. et al. *Lancet* 1983; 2: 1211—1213.
64. Harris E., Gharavi A., Asherson R. et al. *Clin Exp Rheum* 1984; 2: 47—51.
65. Harris E., Gharavi A., Loizou S. et al. *J Clin Lab Immunol* 1985; 16: 1—6.
66. Harris E., Baguley E., Asherson R. et al. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: A46.
67. Harris E. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 476—484.
68. Hart R., Miller V., Coull B., Bril V. *Stroke* 1984; 15: 114—118.
69. Hering R., Couturier E., Steiner T. *Ibid* 1991; 22: 414—415.
70. Hess D., Adams R., Nichols F. *Neurology* 1990; 40: suppl 1: 873.
71. Hess D., Krauss J., Adams R., Nichols T. et al. *Neurology* 1991; 41: 525—528.
72. Hess D. *Stroke* 1992; 23: suppl 1: 1—23: 1—28.
73. Hughers G., Harris E., Gharavi A. *J Rheumatol* 1986; 13: 486—489.
74. Ingram S., Goodnight S., Bennet R. *Athrits Rheum* 1987; 30: 1167—1172.
75. Jacobson D., Lewis J., Bontempo F. et al. *Stroke* 1986; 17: 98—102.
76. Johnson R., Richardson E. *Medicine* 1968; 47: 337—369.
77. Jonas J., Kolble K., Volcker H., Kalden J. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 37—40.
78. Kalashnikova L., Nasonov E., Stoyanovich L. et al. *Second Congress of the Paneuropean Society of Neurology* 1991; 7—12, Dec. Vienna. Abstracts. Sc-A2-13.
79. Kalashnikova L., Alexandrova E., Nasonov E. et al. *Lupus An International J* 1994; 3: 4: 341.
80. Kalashnikova L., Nasonov E., Stoyanovich L. et al. *Cerebrovas Dis* 1994; 4: 76—82.
81. Kushner M., Simonian N. *Stroke* 1989; 20: 225—229.
82. Landi G., Calloni M., Sabbadini M. et al. *Ibid* 1983; 14: 377—379.
83. Lavallo C., Pizarro S., Drenkard C. et al. *J Rheumatol* 1990; 17: 34—37.
84. Leach I.H., Lennox G., Jaspan T., Lowe J. *Neuropathology and Applied Neurology* 1989; 15: 579—584.
85. Levine S., Joseph R., D'Andrea, Welch K. *Cephalalgia* 1987; 7: 93—99.
86. Levine S., Kieran S., Purio K. et al. *Stroke* 1987; 18: 801—804.
87. Levine S., Kim S., Deegan M., Welch K. *Ibid*: 1101—1106.
88. Levine S., Welch K. *Ibid*: 257—263.

89. Levine S., Welch K. Arch Neurol 1987; 44: 876—883.
90. Levine S., Langer S., Albers J., Welch K. Neurology 1988; 38: 798—800.
91. Levine S., Deegan M., Futrell N., Welch K. Ibid 1990; 40: 1181—1189.
92. Levine S., Brey R. Seminars in Neurology 1991; 11: 329—338.
93. Levine S., Brey R., Joseph C., Havstad S. Stroke 1992; 23: suppl 1: 1—29: 1—32.
94. Libman E., Sacks B. Arch Intern Med 1924; 33: 701—737.
95. Loizou S., McCrea J., Rudge A. et al. Clin Exp Immunol 1985; 62: 738—745.
96. Locht H., Lindstrom F., Herder A. Clin Exp Rheumatol 1991; 9: 169—172.
97. Loizou S., Walport M. Ibid 1987; 5: suppl 2: 24.
98. Lousa M., Sastre J., Concelas J. et al. Stroke 1994; 25: 1071—1074.
99. Love P., Santoro S. Ann Intern Med 1990; 112: 682—698.
100. Lubbe W., Walker E. Br J Obstet Gynaecol 1983; 90: 487—490.
101. Mackworth-Young C., Loizou S., David J., Walport M. Clin Exp Rheumatol 1988; 6: A62.
102. Markus H., Hopkinson N. J Neurol 1992; 239: 39—42.
103. Marsh E., Biller J., Adams H., Love B. Ann Neurol 1989; 26: 22.
104. Martinez-Menendez B., Perez-Sempere A. et al. Stroke 1990; 21: 1510—1511.
105. McHugh N., Maymo J., Skinner R. Ann Rheum Dis 1988; 47: 110—115.
106. Meyer O., Cyna L., Bourgeois P. et al. Clin Rheumatol 1987; 6: 369—377.
107. Mitsius P., Levine S. Neurology 1994; 44: 358—393.
108. Montalban J., Ordi J., Burquinero J., Vilardell M. Stroke 1988; 19: 785—786.
109. Montalban J., Codina A., Ordi J. et al. Ibid 1991; 22: 750—753.
110. Mokri B., Jack C., Petty G. Ibid 1993; 24: 469—472.
111. Muraoka I., Adochi N., Ogashiwa M., Segawa H. No To Shinkei 1993; 45: 263—266.
112. Naldi L., Locati F., Marchesi L., Cortelazzo S. et al. Ann Rheum Dis 1993; 52: 219—222.
113. Naranjo I., Santos J., Rodriquer M. Stroke 1992; 23: 117—118.
114. Nencini P., Baruff M., Abbate R. et al. Ibid: 189—193.
115. Olson M., Connor S., Arnett F. et al. Am J Med 1991; 90: 479—488.
116. Perez M., Wilson W., Scopelitis E. South Med J 1989; 82: 1421—1424.
117. Pinol Aguade J., Ferrandiz C., Ferrer Roca O., Ingelmo M. Med Cutan Ibero Lat Am 1975; 3: 257—265.
118. Pope J., Canny C., Bell D. Am J Med 1991; 90: 299—309.
119. Rautenberg W., Hennerici M., Aulich A. et al. Lancet 1988; 2: 629—630.
120. Rebollo M., Val J., Garijo F. et al. Brain 1983; 106: 265—281.
121. Robbins L. Headache 1991; 31: 537—539.
122. Rosove M., Brewer P. Ann Intern Med 1992; 117: 303—308.
123. Rump J., Lange B., Engler H., Peter H. Rheumatol Int 1991; 10: 255—260.
124. Schulze-Lohoff E., Kraf F., Breil L. et al. Ibid 1989; 9: 43—48.
125. Severi S., Ghezzi M., Felici M., Miele A. Ital J Neurol Sci 1993; 14: 129—137.
126. Shimomura T., Takahashi S., Takahashi S. Rinsho Shinkeigaku 1992; 32: 989—993.
127. Simel D., St Clair E., Adams J., Greenberg C. Am J Med 1987; 83: 563—566.
128. Sneddon I. Br J Dermatol 1965; 77: 180—185.
129. Sontheimer R. Arch Dermatol 1987; 123: 590—595.
130. Staub H., Capobianco K., Neto P., Keiserman H. Clin Exp Rheumatol 1992; 10: 626—627.
131. Stockhammer G., Felber S., Aichner F. et al. Stroke 1992; 23: 1182—1183.
132. Stockhammer G., Felber S., Zelger B., Sepp N. et al. Ibid 1993; 24: 685—690.
133. Sturfelt G., Mousa F., Jonsson H. et al. Ann Rheum Dis 1990; 49: 939—941.
134. Sunseri M., Murphy F., Kattah J. et al. Neurology 1990; 40: suppl 1: 871.
135. The antiphospholipid antibodies in Stroke study group. Stroke 1990; 21: 1268—1273.
136. Trimble M., Bell D., Brien W. et al. Am J Med 1990; 88: 593—597.
137. Triplett D., Brandt J., Musgrave K., Orr C. JAMA 1988; 259: 550—554.
138. Triplett D. Am J Reprod Immunol 1992; 28: 211—215.
139. Vaarala O., Palosuo T., Kleemolar M., Aho K. Clin Immunol Immunopath 1986; 41: 8—15.
140. Vidailhet M., Piette J.-C., Wechsler B. et al. Stroke 1990; 21: 1226—1231.
141. Vlachoyiannopoulos P., Dimou G., Siamopoulou-Mavridou A. Clin Exp Rheumatol 1991; 9: 303—305.
142. Yagnik P., Dhopes M. Stroke 1984; 15: 388—389.
143. Young S., Fisher M., Sigsbee A., Errichetti A. Ann Neurol 1989; 26: 390—392.

Поступила 21.04.95

ХРОНИКА

Заседанием круглого стола на тему «Антропологическая и феноменологическая психиатрия» 13 июня 1997 г. завершился визит в Москву известного немецкого психиатра профессора Гейдельбергского университета Альфреда Крауса. В ходе визита им были прочитаны также лекции в Научном центре психического здоровья РАМН и Московской психиатрической клинической больнице № 1 им. Н.А. Алексеева «Значение феноменологии для психиатрического диагноза», «Феноменологическая концепция бреда», «Экзистенциальные и дифференциально-диагностические аспекты тревоги», «Ролевое поведение, структура идентичности и психоза у больных, страдающих меланхолией и маниакально-депрессивным психозом», «Дифференциальный диагноз истерии и меланхолии».

24 июня 1997 г. в Москве на кафедре психиатрии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова состоялась презентация нового учебника для вузов «Судебная психиатрия» (авторы Н.М. Жариков, Г.В. Морозов и Д.Ф. Хритинин). Книга выпущена издательской группой ИФРА. М-НОРМА (М 1997).