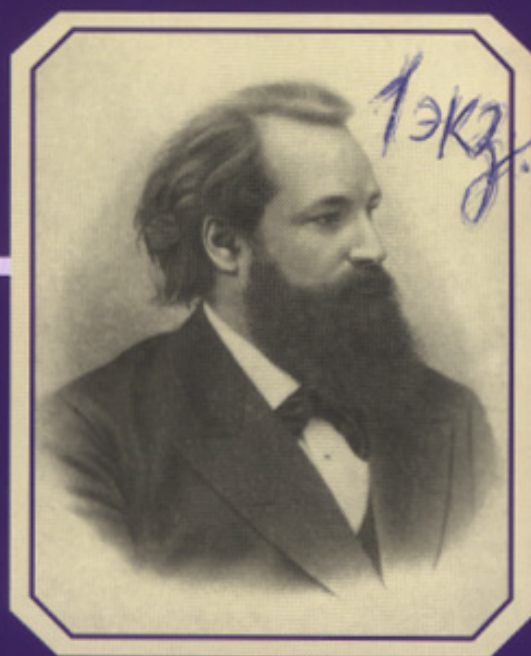


ISSN 0044-4588

# ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Выпуск 13



2005

## ИНСУЛЬТ

приложение к журналу



МедиаСфера

# Неврологические проявления первичного антифосфолипидного синдрома

Л.А. КАЛАШНИКОВА, Л.А. ДОБРЫНИНА, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, Л.А. НОВИКОВ

## Neurological appearances of primary antiphospholipid syndrome

L.A. KALASHNIKOVA, L.A. DOBRYNINA, E.N. ALEXANDROVA, A.A. NOVIKOV

НИИ неврологии РАМН, НИИ ревматологии РАМН, Москва

Неврологические нарушения относятся к частым проявлениям антифосфолипидного синдрома (АФС). Их анализ проведен у 124 больных (100 женщин, 24 мужчины, возраст  $37,5 \pm 11,3$  года) с первичным АФС, из которых у 76 были синдром Снеддона и положительный результат теста на антитела к фосфолипидам. В структуре неврологических расстройств ишемические нарушения мозгового кровообращения, включая преходящие инсульты, имелись у 91% больных, тромбоз венозных синусов головного мозга — у 3%, эпилептические припадки — у 24%, головная боль — у 65%, хорea — у 15%, зрительная невропатия — у 9%, периферическая — у 6%, синдром имитирующий рассеянный склероз, — у 10%, синдром миастении — у 1%, синдром паркинсонизма несосудистого генеза — у 1%, психотические нарушения — у 2%. У 84% больных зафиксированы основные системные проявления АФС (тромбозы, невынашивание беременности), которые в 78% случаев предшествовали проявлению неврологических симптомов. У всех больных имелись антитела к фосфолипидам: к кардиолипину и/или волчаночный антикоагулянт, и/или антитела к фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилэтаноламину. У части больных титры антител к кардиолипину колебались от позитивных до негативных значений, а волчаночный антикоагулянт обнаруживался непостоянно. Авторы делают вывод, что при наличии клинических признаков первичного АФС, включая неврологические нарушения, необходимо исследование разных видов антител к фосфолипидам и проведение повторных исследований для иммунологического подтверждения диагноза первичного АФС.

**Ключевые слова:** антитела к фосфолипидам, первичный антифосфолипидный синдром, неврологические нарушения.

Neurological disturbances frequently emerge in antiphospholipid syndrome (APS). One hundred and twenty four patients (100 women, 24 men, mean age  $37,5 \pm 11,3$  years) with primary APS (PAPS), including 76 patients with Sneddon's syndrome and positive antibodies to phospholipids (aPL), have been studied. A structure of neurological disturbances was as follows: ischemic lesions of cerebral blood flow (LCBF) which comprised stroke and transient LCBF (91%); thrombosis of brain venous sinuses (3%); epileptic seizures (24%); headache (65%); chorea (15%); visual neuropathy (9%); peripheral neuropathy (6%); multiple-sclerosis-like syndrome (10%); myasthenia syndrome (1%); syndrome of parkinsonism of non-vascular genesis (1%) and psychotic disorders (2%). 84% patients had main systemic APS symptoms (fetal loss, thrombosis), which preceded neurological appearances in 78% cases. All the patients had aPL: aPL to cardiolipin (aCL) and/or lupus coagulant (LC) and/or aPL to phosphatidyl serine, phosphatidyl inositol, phosphatidyl ethanolamine. In some patients, aCL titres ranged from positive to negative values and LC was not consistently detected. Thus, the presence of clinical symptoms of PAPS including neurological disturbances demands an investigation of different aPL types as well as a replicate study for immunological confirmation of PAPS.

**Key words:** antibodies to phospholipids, primary antiphospholipid syndrome, neurological disorders.

Антифосфолипидный синдром (АФС) характеризуется венозными и/или артериальными тромбозами, невынашиванием беременности, реже другими клиническими проявлениями в сочетании с выработкой патогенетически значимых антифосфолипидных антител (аФЛ) [1—3]. аФЛ — гетерогенная группа антител, определяемая спецификой фосфолипидов и связанных с ними кофакторных белков, к комплексу которых направлены эти антитела [4, 5]. Различают

первичный АФС (ПАФС), который развивается в отсутствие каких-либо известных заболеваний, и вторичный, наиболее часто встречающийся при системной красной волчанке [6, 7]. Одним из вариантов ПАФС является синдром Снеддона (сочетание цереброваскулярных нарушений и распространенного ливедо) с положительным тестом на аФЛ [8, 9].

Клинические проявления АФС обусловлены взаимодействием аФЛ с белками коагуляционного каскада, фосфолипидами мембран эндотелия, клеток крови, нейронов, глии и др. С одной

стороны, это создает прокоагулянтное состояние, реализация которого проявляется тромбозами, включая церебральные, с другой — повреждает тромбоциты, эритроциты, нейроны, что лежит в основе таких клинических проявлений, как тромбоцитопения, анемия, хорея, эпилепсия и др.

Изучение неврологических нарушений было начато нами 16 лет назад в сотрудничестве с иммунологической лабораторией Всесоюзного кардиологического научного центра и НИИ ревматологии РАМН. В настоящей работе проанализирован спектр неврологических нарушений у больных с ПАФС.

### Материал и методы

Обследованы 124 больных (100 женщин, 24 мужчины, возраст  $37,5 \pm 11,3$  года) с ПАФС, у которых имелись различные неврологические нарушения. Среди них были 76 больных с синдромом Снеддона (сочетание цереброваскулярных нарушений и ливедо без признаков диффузных заболеваний соединительной ткани), у которых определялся аФЛ. У всех больных иммуноферментным методом исследовались антитела к кардиолипину (аКЛ), у 40 больных — антитела к фосфатидилсерину (аФС), фосфатидилинозитолу (аФИ) и фосфатидилэтаноламину (аФЭ) [10]. Волчаночный антикоагулянт определяли с помощью коагуляционных фосфолипидзависимых тестов с подтверждением в тестах смешивания.

### Результаты и обсуждение

Неврологические проявления ПАФС представлены в табл. 1.

*Ишемические нарушения мозгового кровообращения* (НМК), связанные с расстройством артериального кровообращения, являются основным неврологическим проявлением ПАФС. Их частота среди неврологических нарушений при ПАФС составила 91%. В структуре таких нарушений более половины (57%) пришлось на сочетание инсульта и преходящих НМК (ПНМК), 33% — на изолированный инсульт, 10% — на изолированные ПНМК (табл. 2).

В  $\frac{2}{3}$  случаев НМК дебютировали ишемическим инсультом, в  $\frac{1}{3}$  — ПНМК. Возраст больных при развитии первого НМК составлял от 7 лет до 61 года (в среднем  $32,6 \pm 9,4$  года). Характерной особенностью ишемических НМК при ПАФС является их связь с поражением интрацеребральных и значительно реже — интракраниальных, а не магистральных артерий головы. Характерным для НМК является и хороший регресс очаговых неврологических симптомов, особенно после первого инсульта, что мы наблюдали почти в  $\frac{2}{3}$  случаев. Это связано с тем, что инфаркты мозга обычно имеют небольшой или средний размер. Без проведения вторичной профилактики аспирином и непрямыми антикоагулянтами инсульты часто рецидивируют. Распознацию НМК, ассоциирующихся с выработкой аФЛ, помогает наличие в анамнезе основных нецеребральных проявлений АФС (перифериче-

Таблица 1. Неврологические проявления ПАФС, % больных

Клинические проявления	ПАФС без ливедо (n=48)	Синдром Снеддона, аФЛ + (n=76)	Сводные данные (n=124)
Цереброваскулярные нарушения (артериальные)	77	100	91
Тромбоз венозных синусов или церебральных вен	8	0	3
Деменция разной тяжести	4	37	24
Эпилептические припадки (у 83% в сочетании с цереброваскулярными нарушениями — ЦВН)	21	25	24
Головная боль	52	74	65
Хорея	8	20	15
Зрительная невропатия	10	8	9
Периферическая невропатия	8	4	6
Синдром, имитирующий рассеянный склероз	21	3	10
Синдром миастении	2	0	0,9
Синдром паркинсонизма	2	0	0,9
Психотические нарушения	2	1	2

Таблица 2. Ишемические нарушения мозгового кровообращения при ПАФС, % больных

Тип нарушений	ПАФС без ливедо (n=37)	Синдром Снеддона, аФЛ+ (n=76)	Сводные данные (n=113)
Возраст начала ЦВН, годы	7—61 (31,3±12,4)	12—57 (33,1±9,6)	7—61 (32,6±9,4)
Ишемический инсульт (изолированный)	43	29	33
ПНМК	5	12	10
Сочетание ишемического инсульта и ПНМК	52	59	57
ПНМК — первое или единственное проявление ЦВН	22	45	37
НМК — первое или единственное проявление ЦВН	78	55	63
Повторный инсульт	35	55	49

ские венозные тромбозы, невынашивание беременности у женщин, тромбоцитопения). К моменту развития первого НМК они имелись у 68% наших больных, предворяя его на несколько лет или месяцев. У части больных без предшествующих основных проявлений АФС имелись его дополнительные признаки (хорея, эпилепсия, мигреноподобные головные боли, ливедо) до развития первого НМК.

Прогрессирование цереброваскулярных нарушений при ПАФС у 25% больных приводит к деменции, причем она развивается при синдроме Снеддона чаще (37%), чем в случаях, когда такие нарушения не сочетаются с ливедо (4%). Морфологической основой деменции, согласно данным проведенных нами патоморфологических исследований, являются множественные микроинфаркты в коре и прилежащем белом веществе головного мозга, которые обусловлены окклюзирующим процессом в артериях поверхности мозга. Деменция в этих случаях классифицируется как мультиинфарктная. При нейровизуализационном исследовании обнаруживается расширение корковых борозд, что определяется множественными корковыми микроинфарктами. У некоторых больных выявляются и инфаркты мозга. Постепенное развитие когнитивного дефекта, включающего снижение памяти, акалькулию, аграфию, апраксию, а также расширение корковых борозд, выявляемое нейровизуализационными методами, иногда служат причиной ошибочного установления диагноза болезни Альцгеймера. Дифференциальная диагностика основывается на наличии у больных в анамнезе НМК и других проявлений ПАФС.

Вторичная профилактика цереброваскулярных нарушений при ПАФС включает назначение небольших доз аспирина (1 мг/кг) и/или антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, фенилин, синкумар). При регулярном изолированном приеме антикоагулянтов, аспирина либо

их комбинации урежение или прекращение ПНМК произошло соответственно у 100, 88 и 95% больных, повторные ишемические инсульты не развивались в среднем за 5—6 лет регулярного лечения у 100, 83 и 92% больных. Временное прекращение лечения в большинстве случаев приводило к рецидиву цереброваскулярных нарушений. В отсутствие лечения во всех случаях продолжались ПНМК, у 60% больных развивались повторные инсульты, 60% умерли от церебральных или системных тромбозов [11].

*Нарушение венозного кровообращения* мозга наблюдалось у 3% больных с ПАФС. Тромбоз синусов мозга у некоторых пациентов развивался в возрасте 12—14 лет и служил первым проявлением ПАФС. У других пациентов он возник в более позднем возрасте, когда уже имелись другие признаки ПАФС. Чаще всего тромбировался верхний сагиттальный и поперечный синусы мозга, что клинически проявлялось внутричерепной гипертензией, которая иногда сочеталась с легкой очаговой неврологической симптоматикой.

*Эпилептические припадки* имелись у 24% обследованных нами больных. Они были представлены генерализованными, комплексными парциальными, редко простыми парциальными пароксизмами. Нередко у одного больного присутствовали припадки разных типов. Частота приступов колебалась от единичных в течение года до еженедельных. У 83% больных с ПАФС и эпилептическими пароксизмами имелись цереброваскулярные нарушения. Почти в  $\frac{3}{4}$  случаев припадки предворяли первый ишемический инсульт на срок до нескольких лет. Этот факт, а также отсутствие корреляции между локализацией инфаркта мозга (по данным нейровизуализации) и локализацией источника генерации эпилептиформной активности (по данным электроэнцефалографии) дают основание предполагать, что цереброваскулярные нарушения не являются

причиной эпилепсии при ПАФС. С этим согласуются и различия структуры припадков и ЭЭГ-картины при ПАФС и при постинсультной эпилепсии у больных без аФЛ [12, 13]. В генезе эпилептических приступов при ПАФС имеет значение первичное иммунное повреждение нейронов коры головного мозга. С использованием иммуногистохимического метода непрямого иммунофлюоресценции Кунса нами было показано, что в сыворотке крови 72% больных с ПАФС и эпилептическими припадками содержатся иммуноглобулины, реагирующие с нейронами и/или глией мозга кролика и дающие интенсивное свечение, которое отсутствует при постинсультной эпилепсии у больных без аФЛ [14].

*Головной болью* страдали 65% наших больных, причем чаще (74%) она отмечалась при синдроме Снеддона с положительным результатом анализа на аФЛ. Головная боль обычно появлялась в молодом или даже в детском возрасте. Феноменологически головные боли в основном соответствовали мигрени без ауры, реже с аурой или головной боли напряжения. Хотя мигренозные головные боли являются частым проявлением ПАФС, ишемические инсульты, развивающиеся у таких больных, в большинстве случаев возникают вне приступа головной боли и не относятся к мигренозным инфарктам мозга. В генезе головной боли при ПАФС имеют значение несколько механизмов: 1) взаимодействие аФЛ с фосфолипидами клеточных мембран эндотелия краниальных артерий, что снижает порог чувствительности рецепторов тригеминоваскулярной системы; 2) связывание аФЛ с мембранами тромбоцитов с последующей реакцией освобождения серотонина; 3) нарушение иннервации краниальных артерий, показанное нами при электронно-микроскопическом исследовании биоптатов поверхностных височных артерий [15]; 4) центральные механизмы: повышение функциональной активности нейронов ствола мозга, генерирующих приступ мигрени, как результат их взаимодействия с аФЛ.

*Хорея* отмечалась у 15% больных. Чаще она встречалась при синдроме Снеддона с положительным результатом теста на аФЛ (20%), чем в остальных случаях ПАФС (8%). У большинства пациентов хорея развивалась в детском или пубертатном возрасте, совпадая с началом менструаций или с нерегулярным менструальным циклом, иногда — во время беременности, после родов или при приеме содержащих эстроген контрацептивов, что свидетельствует об определенной роли гормональных нарушений в ее генезе. Хореический гиперкинез был ограниченным или генерализованным. Иногда хорея рецидивировала. Основным механизмом развития хо-

реи при АФС является иммунно-опосредованное повреждение нейронов базальных ганглиев, приводящее к повышению их метаболизма. Последнее было доказано с помощью позитронной эмиссионной томографии [16]. Инфаркты мозга не имеют значения в генезе хореи при ПАФС, о чем свидетельствует постепенное нарастание гиперкинеза и отсутствие у всех обследованных нами больных очаговых изменений в области подкорковых ганглиев по данным нейровизуализации.

*Синдром, имитирующий рассеянный склероз (СИРС)*, наблюдался нами у 10% больных с ПАФС, причем он чаще встречался при ПАФС, не сочетавшемся с ливедо (21%), чем при синдроме Снеддона с положительным тестом на аФЛ (3%). Сходство СИРС с истинным рассеянным склерозом определяется молодым возрастом больных, наличием рассеянной неврологической симптоматики, рецидивирующим течением заболевания, наличием мелкоочаговых изменений в белом веществе полушарий головного мозга и в стволе по данным МРТ. Неврологические проявления СИРС при ПАФС представлены различными симптомами, указывающими на многоочаговое поражение головного и спинного мозга (гемипарезы, парепарезы, атаксия, головокружение, двосные, дизартрия), а также симптомами поражения зрительных нервов. К моменту появления СИРС у всех наших больных уже имелись характерные для ПАФС системные или неврологические проявления. Они предвещали появление симптомов СИРС на период от нескольких месяцев до 8 лет и обогнали дифференциальную диагностику с истинным рассеянным склерозом. В отличие от последнего очаги в белом веществе головного мозга, выявляемые с помощью МРТ, при СИРС обычно имеют меньшие размеры, реже располагаются перивентрикулярно и могут вовлекать не только белое, но и серое вещество головного мозга [17].

*Зрительная невротия* наблюдалась у 9% больных с ПАФС. Снижение остроты зрения начиналось на той стадии заболевания, когда уже имелись другие системные и неврологические проявления ПАФС, что в значительной степени обогнало распознавание причины зрительной невротии. Снижение зрения у всех наших больных было двусторонним, происходило постепенно, лечение антикоагулянтами и антиагрегантами не приостанавливало его прогрессирования. Это позволяет предполагать, что в генезе зрительной невротии основное значение имело прямое иммунное повреждение зрительного нерва. Связано ли оно с продукцией аФЛ или с выработкой других антител, повреждающих зрительные нервы, неизвестно. Односторонняя остро

возникающая зрительная невропатия может быть обусловлена тромбозом сосудов, кровоснабжающих нерв.

*Периферическая невропатия* отмечалась у 6% больных с ПАФС, в 2% случаев она сочеталась со зрительной. Для периферической невропатии при ПАФС характерно симметричное поражение чувствительных волокон периферических нервов нижних, реже верхних конечностей. Клинически невропатия проявлялась разнообразными парестезиями, болями, снижением поверхностной чувствительности, гиперпатией в дистальных отделах конечностей. Глубокая чувствительность страдала редко. Двигательные волокна поражались реже и в меньшей степени. Симптомы периферической невропатии обычно появлялись спустя несколько лет после других симптомов АФС (тромбозы, невынашивание беременности, цереброваскулярные нарушения, эпилептический синдром, ливедо) и постепенно становились более выраженными. При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов *perivis suralis* мы обнаружили признаки хронической невропатии с выраженными явлениями регенерации и смешанным типом повреждения нервных волокон — сочетанием аксональной дегенерации как миелинизированных, так и безмиелиновых волокон и сегментарной демиелинизации. Признаки воспалительных изменений в нерве отсутствовали, а тромбозы питающих нерв сосудов не были обнаружены. Периферическая невропатия, по-видимому, связана с первичным иммунным повреждением нервов, а не с их хронической ишемизацией. Конкретный вид патогенетически значимых антител не установлен. Обнаруженная нами ассоциация периферической невропатии с анемией позволяет предположить, что вызывающие их антитела имеют общие антигенные детерминанты [18, 19]. Еще одной потенциальной причиной повреждения периферических нервов может служить персистирующая нейротропная инфекция.

*Синдром миастении* при ПАФС мы наблюдали в одном случае. Он был представлен мышечной слабостью, бульбарными нарушениями (затруднение речи, глотания, дыхания) и подтверждался электронейромиографически (проба с прозеринном). Синдром развился через 9 лет после дебюта ПАФС (инфаркт миокарда в возрасте 23 лет) и дополнил список уже имевшихся неврологических проявлений. Обнаружение антител к ацетилхолиновым рецепторам позволяло предполагать, что именно они, а не аКЛ, титры которых были стабильно высокими на протяжении 3 лет наблюдения за больным (80—142 GPL), лежали в основе миастенического синдрома при ПАФС.

*Синдром паркинсонизма*, не связанный с цереброваскулярными нарушениями, наблюдался у одной нашей больной с ПАФС (частота менее 1%). Он развился более чем через 30 лет после первого клинического проявления ПАФС — периферического венозного тромбоза. Проявления ПАФС включали также поражение аортального и митрального клапанов, ложноположительную реакцию Вассермана, стойкое повышение титра аКЛ изотипа М и непостоянно положительный результат теста на волчаночный антикоагулянт. Особенностью синдрома паркинсонизма, отличающего его от идиопатического паркинсонизма, было наличие периферической чувствительной невропатии демиелинизирующего типа и поражения белого вещества головного мозга (лейкоареоз) по данным МРТ. Клинические характеристики позволяли предполагать, что в основе паркинсонизма лежало первичное иммунное повреждение вещества мозга. Возможно, патогенетическое значение имели обнаруженные у больной антитела к основному белку миелина.

*Острые психотические состояния* наблюдались нами при ПАФС менее чем в 2% случаев. К моменту их появления у больных уже имелись типичные системные проявления ПАФС. Психические расстройства не были связаны с острым НМК, а нейровизуализационное исследование не выявило очаговых изменений в функционально значимых для психики зонах мозга. Патогенез острых психозов при ПАФС, очевидно, связан с первичным иммунным повреждением мозга. Однако неизвестно, обусловлено ли оно аФЛ или другими параллельно вырабатываемыми антителами.

*Системные проявления ПАФС* у больных с неврологическими нарушениями включали невынашивание беременности (82%), ишемическую болезнь сердца (30%), поражение клапанов сердца по данным ЭхоКГ (61%), тромбоз периферических вен (30%), почечный синдром легкой степени (46%), тромбоцитопению (22%), анемию (23%). При этом у 84% больных с неврологическими нарушениями имелись основные проявления ПАФС (тромбозы, невынашивание беременности), которые в 78% случаев предшествовали появлению неврологических расстройств. Наличие системных проявлений помогало установить принадлежность неврологических нарушений к ПАФС.

*Обнаружение аФЛ* имеет решающее значение для диагностики АФС. Как видно из табл. 3, аКЛ были нами выявлены у 57% больных (у 17% из них уровень колебался от позитивного до негативного), волчаночный антикоагулянт — у 68% (у 34% он обнаруживался непостоянно). Одновременное выявление аКЛ и волчаночного ан-

Таблица 3. Результаты исследования аФЛ при ПАФС с неврологическими проявлениями

Антитела	ПАФС (n=48)		Синдром Снеддона (n=76)		Общие данные (n=124)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
аКЛ	36	75	34	45	70	57
стойкое повышение	24	50	25	33	49	40
колебание титров	12	25	9	12	21	17
Волчаночный антикоагулянт (ВА)	29/42	69	49/73	67	78/115	68
стойкое наличие	19/42	45	20/73	27	39/115	34
непостоянное	10/42	24	29/73	40	39/115	34
Сочетание аКЛ и ВА	21/42	50	23/73	32	44/115	38
Антитела к другим фосфолипидам	9/12	75	11/28	39	20/40	50
Антитела к другим фосфолипидам при отрицательных тестах на аКЛ и ВА	3/3	100	9/17	53	12/20	60

тикоагулянта имело место в 38% случаев. Антитела хотя бы к одному из других исследованных фосфолипидов (аФЭ, аФИ, аФС) были обнаружены у 50% больных, причем 60% этих больных были стойко отрицательны по аКЛ и волчаночному антикоагулянту. Несовпадение результатов исследования разных видов аФЛ и возможность колебания их титров говорят о необходимости повторного определения этих антител и расширения спектра исследования при наличии клинических проявлений аФС, поскольку аФЛ представляют гетерогенную группу.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что неврологические нарушения являются одним из частых проявлений ПАФС. Они связаны как с тромбозами артерий мозга, так и с первичным иммуно-опосредованным повреждением его вещества. В последнем случае могут иметь значение как аФЛ, спектр которых гетерогенен, так и параллельно вырабатываемые вследствие иммунной дисрегуляции антитела, не относящиеся к аФЛ. Необходимы дальнейшие клинические наблюдения с расширением спектра иммунологических исследований для ответа на пока еще не решенные вопросы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика. *Клин мед* 1989;1:5—13.
2. Rand J.H. The antiphospholipid syndrome. *Ann Rev Med* 2003;54:409—424.
3. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumat* 1999;42:1309—1311.
4. DeGroot P.G., Horbach D.A., Derksen R. Protein C and other cofactors involved in the binding of phospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis. *Lupus* 1996;5:488—493.
5. Roubey R. Antigenic specificities of the antiphospholipid antibodies: implications for clinical laboratory testing and diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996;5:425—430.
6. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашикова Л.А. и др. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России. *Клин мед* 1998;2:4—11.
7. Asherson R.A. A "Primary" antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1988;15:1742—1746.
8. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Кушекбаева А.Е., Грачева Л.А. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). *Клин мед* 1988;10:32—37.
9. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Стоянович Л.З. и др. Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром. *Тер арх* 1993;3:64—70.
10. Александрова Е.И., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. Количественный иммуноферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке крови. *Клин ревматол* 1995;4:35—39.
11. Калашикова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М: Медицина 2003.
12. Добрынина Л.А., Калашикова Л.А., Жирнова И.Г. Эпилептические припадки при антифосфолипидном синдроме. В сб.: Всероссийский съезд неврологов, 8-й. Казань 2001; 385.
13. Калашикова Л.А., Добрынина Л.А., Гнездицкий В.В. и др. Эпилептические припадки при антифосфолипидном синдроме. *Неврол журн* 1999;5:12—17.
14. Добрынина Л.А., Жирнова И.Г., Калашикова Л.А. и др. Значение иммунных нарушений в генезе эпилептических припадков при антифосфолипидном синдроме. Всероссийская конференция "Нейроиммунопатология": Тезисы докладов. М: Изд-во РАМН 1999;29.
15. Ложникова С.М., Сахарова А.В., Калашикова Л.А., Людковская И.Г. Морфологические изменения в коже и поверхностных височных артериях при синдроме Снеддона. *Арх пат* 1991;1:47—52.
16. Furie R., Ishikawa T., Dhawan V. et al. Alternating hemichorea in primary antiphospholipid syndrome: evidence for contralateral striatal hypermetabolism. *Neurology* 1994;44:2197—2199.
17. Калашикова Л.А., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. и др. Синдром "рассеянного склероза" при антифосфолипидном синдроме. В сб.: Неврология. Иммунология: Материалы 10-й конференции по нейроиммунологии. Санкт-Петербург 2001;124—127.
18. Калашикова Л.А., Ложникова С.М., Савицкая Н.Г. и др. Периферическая нейропатия при первичном антифосфолипидном синдроме. *Неврол журн* 2001;3:19—23.
19. Kalashnikova L., Lozhnikova S., Dobrynina L. et al. Peripheral neuropathy in patients with PAPS. *Lupus* 2002;11:9:561 (Special issue. 10th International Journal on antiphospholipid antibodies).