

ISSN 0044-4588

# ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

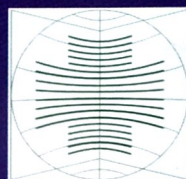
ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 105



5'2005

Научно-практический журнал



МедиаСфера

# Первичный антифосфолипидный синдром и нарушения мозгового кровообращения

Л.А. КАЛАШНИКОВА

## Primary antiphospholipid syndrome and cerebrovascular disturbances

L.A. KALASHNIKOVA

НИИ неврологии РАМН, Москва

Неврологические, в том числе цереброваскулярные, нарушения являются одним из основных проявлений первичного антифосфолипидного синдрома (ПАФС). Изучали клинические особенности таких случаев. Обследовали 113 больных с ПАФС, у которых имелись сосудистые расстройства. Они чаще имели ишемический характер. Инсульт был диагностирован в 33% случаев, транзиторные нарушения мозгового кровообращения — в 10%, сочетание этих расстройств — в 57%, тромбоз венозного синуса — в 3%, сосудистая деменция — в 27%. Кроме того, у больных были выявлены эпилептические судороги, головные боли, хорея, невропатии, а также расстройства, напоминающие таковые при миастении, паркинсонизме и рассеянном склерозе. Во всех случаях в крови больных были обнаружены антифосфолипидные антитела, титр которых колебался в очень широких пределах. Вторичная профилактика нарушений мозгового кровообращения включает применение антикоагулянтов и небольших доз аспирина.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, цереброваскулярные нарушения, ишемический инсульт.

Neurological, including cerebrovascular, disorders frequently emerge in primary antiphospholipid syndrome (PAS). Clinical peculiarities of PAS were studied in 113 patients with cerebrovascular disturbances. Its had mainly ischemic pathogenesis. Structure of cerebrovascular disorders was as follows: stroke (33% cases), transient ischemic lesions (10%), its combination (57%), thrombosis of brain venous sinuses (3%), vascular dementia (27%). Besides it were found epileptic seizures, peripheral neuropathy, headache, chorea and some symptoms of myasthenia, parkinsonism, multiple sclerosis and psychotic disorders. In all cases antibodies to phospholipids have been detected. Secondary prophylaxis includes regular use of anticoagulants and small doses of aspirin.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, cerebrovascular disturbances, ischemic stroke.

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2005;105: 5: 11—16

Антифосфолипидным синдромом (АФС) называют клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием выработки патогенетически значимых антифосфолипидных антител (аФЛ) с рядом клинических проявлений, основными из которых являются венозные и артериальные тромбозы различной локализации, невынашивание беременности (спонтанные аборт, выкидыши, внутриутробная гибель плода), тромбоцитопения. К дополнительным клиническим проявлениям АФС, ряд которых встречается достаточно часто, относятся livedo (синеватые ветвистой формы пятна на коже как следствие нарушения в ней кровообращения), поражение клапанов сердца, почечный синдром, гемолитическая анемия, хронические язвы ног, легочная гипертензия, артериальная гипертония, асептические некрозы костей, разного рода неврологические нарушения [1, 7, 14, 20, 28]. С учетом характерной для АФС полиорганности поражения, обусловленной в основном

распространенными тромбозами, предложено обозначать его как системный АФС [31]. Первоначально синдром назывался антикардиолипиновым, поскольку соответствующие антитела (аКЛ) были первым видом исследованных аФЛ [20]. В последние годы АФС называют также синдромом Hughes по имени ученого, внесшего большой вклад в его изучение [27]. К настоящему времени разработаны диагностические критерии достоверного АФС [34]. Он считается достоверным, во-первых, при наличии по крайней мере одного из таких клинических признаков, как тромбоз, подтвержденный объективными методами (его неврологическим проявлением служит ишемический инсульт), и невынашивание беременности, не связанное с поражением плода, матки, гормональными нарушениями у матери или хромосомной патологией у родителей, и во-вторых, при наличии умеренных или высоких титров аКЛ изотипов G или M либо положительного теста на волчаночный антикоагулянт (ВА) не менее чем при двух исследованиях, разделенных интервалом 6 нед и более.

© Л.А. Калашникова, 2005

аФЛ являются гетерогенной группой антител. В основе их гетерогенности лежит разнообразие антигенных детерминант, к которым эти антитела направлены. Гетерогенность определяется специфичностью фосфолипидов (кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин и др.) и связанных с ними кофакторных белков ( $\beta_2$ -гликопротеин I, протромбин, аннексин, кининогены, окисленные липопротеины низкой плотности и др.), а также конформационной структурой комплекса фосфолипиды — кофакторный белок [18, 29]. Гетерогенность аФЛ обуславливает разнообразие клинических проявлений аФЛ и их вариативность у разных больных.

В клинической практике чаще всего исследуют аКЛ иммуноферментным методом [2] и ВА с помощью коагуляционных фосфолипидзависимых тестов [17]. Результаты их определения совпадают только в части случаев, поэтому для подтверждения диагноза АФС необходимо исследование обоих видов аФЛ. Антитела к другим фосфолипидам и их кофакторным белкам изучают реже, хотя они могут выявляться у больных с отрицательными результатами тестов на аКЛ и ВА. Так, исследование антител к  $\beta_2$ -гликопротеину I, протромбину и окисленному липопротеину низкой плотности у обследованных нами больных с клиническими признаками АФС, но без аКЛ и ВА повысило процент позитивности, т.е. иммунологически подтвержденного АФС, на 10—13% [3, 9, 10, 23, 25]. Наибольший дополнительный процент позитивности (33) дает определение антител к нейтральному фосфолипиду — фосфатидилэтаноламину. Они были обнаружены нами у 46% больных с клиническими проявлениями АФС, но стойко отрицательными результатами тестов на аКЛ и ВА [26].

Различают два основных вида АФС — вторичный, наиболее часто встречающийся при системной красной волчанке, и первичный (ПАФС), который развивается в отсутствие у больных известных аутоиммунных заболеваний [15, 16].

Одним из вариантов ПАФС является описанный английским дерматологом I. Sneddon [33] синдром с положительным ответом на аФЛ, который представляет собой сочетание цереброваскулярных нарушений и распространенного ливедо на коже (см. рисунок) без признаков диффузных заболеваний соединительной ткани. У части больных с синдромом Снеддона (СС) имеются и другие характерные для АФС проявления: невынашивание беременности, периферические тромбозы, ишемическая болезнь сердца, цитопении и др. [4, 5, 21, 22]. У 59% больных с СС мы обнаружили аКЛ и/или ВА. В 39% случаев они стойко выявлялись при повторных исследованиях, тогда как в 20% результаты колебались от положительных до отрицательных [13]. Клинические проявления СС у больных с положительными и с отрицательными тестами на аКЛ/ВА аналогичны, а дополнительное исследование других видов аФЛ обнаруживает их у некоторых больных без аКЛ и ВА. Поэтому мы полагаем, что случаи СС с отрицательными показателями аКЛ/ВА также относятся к ПАФС, но для иммунологического подтверждения данного факта необходимо расширение спектра исследуемых аФЛ [5, 22].

Такую точку зрения разделяют не все зарубежные исследователи [19].

Клинические проявления АФС обусловлены взаимодействием аФЛ с белками коагуляционного каскада, фосфолипидами мембран эндотелия, клеток крови, нейронов, глии и пр. С одной стороны, это создает прокоагулянтное состояние, которое проявляется тромбозами, включая церебральные, с другой — повреждает тромбоциты, эритроциты, нейроны, что лежит в основе таких клинических проявлений, как тромбоцитопения, анемия, хорея, эпилепсия и др.

Неврологические нарушения являются частыми проявлениями ПАФС. Их изучение мы начали 16 лет назад в тесном сотрудничестве с иммунологической лабораторией Всесоюзного кардиологического научного центра и НИИ ревматологии РАМН, сотрудниками которых являются соавторами всех наших публикаций. К настоящему времени нами обследованы более 120 больных с достоверным ПАФС и неврологическими расстройствами, причем у большинства (113) имелись цереброваскулярные нарушения.

Все неврологические проявления условно могут быть разделены на две большие группы: обусловленные тромбозами сосудов мозга вследствие ангиокоагулопатии, индуцированной аФЛ, и обусловленные первичным повреждением вещества мозга и периферической нервной системы вследствие взаимодействия аФЛ с мембранами нейронов, глии и оболочек периферических нервов. В генезе некоторых из этих проявлений задействованы и другие нейроспецифические антитела.

Ишемические нарушения мозгового кровообращения (НМК), связанные с тромбозом артерий мозга, служат основным неврологическим проявлением ПАФС; их частота среди таких проявлений, по нашим данным, составляет 91%. Из других причин ишемического инсульта в молодом возрасте на ПАФС приходится до 25%. Основная характеристика НМК при ПАФС представлена в табл. 1. Как правило, НМК дебютируют в молодом возрасте (в среднем в 33 года), значительно реже первый их эпизод наблюдается в детстве или у лиц старше 60 лет [7, 12]. Чаще заболевают женщины (81%), что связано со спецификой их гормонального фона, благоприятствующего развитию



Ливедо на коже беаер.

иммунопатологического процесса и прокоагулянтного состояния. Провоцирующим фактором НМК при АФС у женщин могут быть беременность, послеродовой период, дисменорея, пременопауза, что клинически подтверждает значение гормональных изменений в реализации имеющего место при АФС прокоагулянтного состояния.

В структуре ишемических НМК доля изолированного инсульта, по нашим данным, составляет 33%, преходящих НМК (ПНМК) — 10%, в 57% случаев они сочетаются. Характерной особенностью ишемических НМК при ПАФС является их связь с поражением интрацеребральных, значительно реже интракраниальных артерий головы. Магистральные артерии головы у больных с ПАФС, по данным ультразвукового исследования или ангиографии, не изменены либо в них имеются сопутствующие гемодинамически незначимые изменения.

ПНМК служат первым или единственным проявлением ишемических НМК при ПАФС более чем в трети (37%) случаев. ПНМК возникают в системе как сонных, так и позвоночных артерий, причем у одного и того же больного они могут развиваться в разных сосудистых бассейнах. Характерной чертой ПНМК являются парциальность и легкость очаговой неврологической симптоматики; это говорит о том, что преходящая ишемия возникает на ограниченной территории мозга в бассейне небольшой по диаметру артерии. Типична кратковременность (минуты) очаговых неврологических симптомов, хотя в некоторых случаях они могут сохраняться несколько часов. Частота возникновения ПНМК различна — от ежедневных до единичных на протяжении нескольких месяцев. Несмотря на преходящий характер очаговых неврологических симптомов, у некоторых больных при нейровизуализационном исследовании могут обнаруживаться инфаркты мозга — обычно небольшого размера.

Ишемический инсульт почти в  $2/3$  (63%) случаев служит дебютом цереброваскулярных нарушений при ПАФС. Он возникает в разных сосудистых бассейнах,

чаще в бассейне средней мозговой артерии. Очаговая неврологическая симптоматика обычно развивается очень быстро, сознание, как правило, остается сохранным, головная боль в большинстве случаев отсутствует. Характерным для ишемических инсультов при АФС (около  $2/3$  случаев) является выраженный регресс очаговых неврологических симптомов. Это объясняется тем, что инфаркт мозга обычно имеет небольшие или средние размеры, что в свою очередь обусловлено тромбозом небольших или средних по диаметру церебральных артерий. При повторных инсультах степень регресса очагового неврологического дефицита снижается. В отсутствие вторичной профилактики аспирином и непрямые антикоагулянтами инсульты часто рецидивируют. Иногда, особенно в пременопаузальном периоде, повторные инсульты развиваются, несмотря на профилактическое лечение [7, 11, 12].

Основным механизмом развития ишемических НМК при ПАФС является тромбоз артерий мозга *in situ* вследствие гиперкоагуляционного состояния, индуцированного выработкой аФЛ. В некоторых случаях, очевидно, имеет значение артерио-артериальная эмболия, поскольку нередко при транскраниальной доплерографии регистрируются микроэмболы [30]. Роль кардиогенной эмболии, обусловленной изменением клапанов сердца (уплотнение, утолщение), которое выявляется при эхокардиографии у 19—76% больных с разными вариантами ПАФС, по-видимому, невелика. Об этом свидетельствует отсутствие корреляции между поражением клапанов сердца и частотой рецидивирования инсультов и развития ПНМК [6]. Иногда источником кардиогенной эмболии бывают тромбы в камерах сердца. Их развитию способствует наличие зон акинезии в миокарде после перенесенного инфаркта с нарушениями ритма сердца.

Диагностика НМК, ассоциирующихся с выработкой аФЛ, основана на их клинических особенностях (молодой возраст пациентов, интактность магистральных артерий головы, небольшие или средние разме-

Таблица 1. Распределение больных с НМК

Параметр	ПАФС без ливедо (n=37)	СС при аФЛ+ (n=76)	Сводные данные (n=113)
Женщины	78	82	81
Мужчины	22	18	19
Возраст к началу 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 (изолированные)	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
Деменция разной тяжести	5	37	27
Церебральный венозный тромбоз	10	0	3
Кровоизлияние в мозг	0	1	1

Примечание. ЦВН — цереброваскулярные нарушения.

ры инфарктов мозга), а также на наличии у больных основных системных (невынашивание беременности у женщин, периферические венозные тромбозы, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, ишемическая болезнь сердца, тромбоцитопения) и дополнительных (легкая анемия, локальное или распространенное ливедо на коже, хоря в анамнезе, эпилепсия, мигренеподобные головные боли) проявлений АФС. У многих больных, особенно с СС, при эхокардиографии обнаруживается уплотнение клапанов сердца, чаще митрального, клинически обычно симптомное (табл. 2). Хотя бы одно основное системное проявление АФС имелось у 76% наших больных, причем у 60% такие проявления на несколько лет или месяцев опережали НМК. Это повышает их диагностическую значимость и указывает на необходимость тщательного сбора анамнеза. В случае отсутствия основных системных проявлений АФС часто (у 85% больных) имелись его дополнительные признаки, которые более чем в половине случаев предшествовали развитию цереброваскулярных нарушений (табл. 3). Решающее значение в диагностике ПАФС у больных с НМК имеет обнаружение аФЛ (антител к кардиолипину или другим фосфолипидам, ВА). Их наличие должно быть подтверждено повторными исследованиями во избежание ложноположительных результатов или преходящего повышения титра аФЛ, связанного с инфекцией.

Сосудистая деменция отмечается примерно у 25% больных с цереброваскулярными нарушениями, обусловленными ПАФС. Чаще всего она развивается у пациентов с СС — 37% при 5% в остальных случаях (см. табл. 1). Морфологической основой деменции при СС являются множественные микроинфаркты в коре и прилежащем белом веществе головного мозга, причиной которых служит окклюзирующий процесс в артериях поверхности мозга. В этих случаях деменция классифицируется как мультиинфарктная. Обычно она начинается со снижения памяти, со временем присоединяются расстройства счета, письма, праксиса. Когнитивные нарушения нарастают постепенно, иногда усиливаются после НМК. В среднем через 9—10 лет после дебюта НМК при отсутствии патогенетического лечения они становятся выраженными, затрудняя профессиональную и бытовую деятельность больного, т.е. достигают степени деменции. Деменция при ПАФС и прежде всего при СС относится к корковому типу: ее характерным клиническим признаком является наличие симптомов очагового поражения высших психических функций (акалькулия, аграфия, апраксия, семантические и амнестические нарушения). При нейровизуализационном исследовании обнаруживается расширение корковых борозд, наиболее выраженное в заднетеменновисочных отделах головного мозга, в основе которого лежат множественные корковые микроинфаркты. У некоторых больных в этих областях выяв-

Таблица 2. Другие проявления ПАФС при НМК, % больных

Клинические проявления	ПАФС без ливедо (n=37)	СС при аФЛ+ (n=76)	Сводные данные (n=113)
Спонтанные аборт или внутриутробная гибель плода	60	79	73
Периферические венозные тромбозы	38	25	29
Ишемическая болезнь сердца	19	37	31
Инфаркт миокарда	5	5	6
Легкий почечный синдром	24	60	46
Артериальная гипертония	43	70	61
Тромбоцитопения (менее 150·10 <sup>9</sup> /л)	26	20	22
Легкая анемия	14	29	24
Ливедо распространенное	0	100	61
Ливедо локальное	14	0	5
Эпилептические припадки	16	26	23
Хоря	11	20	17
Головная боль	51	74	66
Утолщение клапанов сердца на ЭхоКГ	19	76	58

Таблица 3. Временные взаимоотношения НМК с другими основными и дополнительными проявлениями ПАФС, % больных

Параметр	ПАФС без ливедо (n=37)	СС при аФЛ+ (n=76)	Сводные данные (n=113)
Наличие основных системных проявлений АФС (периферические тромбозы, невынашивание беременности, инфаркт миокарда, тромбоцитопения) у больных с НМК	77	75	76
Опережение основных системных проявлений АФС относительно развития НМК	66	57	60
Наличие дополнительных проявлений АФС (головные боли, хоря, эпилепсия, ливедо) у больных с НМК, не имеющих основных системных проявлений АФС	50	100	85
Опережение дополнительных проявлений АФС относительно развития НМК (у больных без основных системных проявлений АФС)	50	58	56

ляются инфаркты среднего размера. Постепенное развитие деменции, ее корковый тип и наличие на компьютерной или МР-томограмме диффузного расширения корковых борозд иногда является причиной установления ошибочного диагноза болезни Альцгеймера. При дифференциальной диагностике решающее значение имеет молодой или средний возраст больных, наличие у них ПНМК и ишемических инсультов, ливедо на коже, а также других неврологических и системных проявлений ПАФС [8].

Значительно реже деменция и когнитивные нарушения при ПАФС связаны с инфарктами в функционально значимых для когнитивных функций зонах мозга (передние отделы зрительных бугров, задне-теменновисочнотатылочная область доминантного полушария, определенные структуры полушария мозжечка, контралатерального доминантному полушарию головного мозга). В этих случаях когнитивные нарушения развиваются остро, с течением времени происходит их частичный регресс.

Определенное значение в развитии когнитивных нарушений может иметь первичное иммунное повреждение головного мозга, а не ухудшение его кровоснабжения [32].

Нарушение венозного кровоснабжения головного мозга при ПАФС встречается нечасто. Тромбоз венозных синусов мозга и церебральных вен в общей структуре цереброваскулярных нарушений при ПАФС составляет, по нашим данным, 3%. Тромбоз венозных синусов может развиваться в детстве (12—14 лет), являясь первым признаком ПАФС, или в более позднем возрасте, когда уже имеются другие проявления этого синдрома. Чаще всего тромбируются верхний сагиттальный и поперечный синусы мозга, причем поражение может быть сочетанным. Клиническая картина чаще всего представлена синдромом внутричерепной гипертензии: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, снижение остроты зрения, двоение, отек дисков зрительных нервов при исследовании глазного дна, повышение ликворного давления при нормальном клеточном составе спинномозговой жидкости и существенно не измененном уровне белка. Признаки внутричерепной гипертензии иногда сочетаются с очаговыми неврологическими симптомами, в основе которых лежит геморрагический инфаркт мозга вследствие тромбоза вен, впадающих в венозные синусы. Симптомы тромбоза венозных синусов мозга могут возникать достаточно остро или нарастать на протяжении нескольких часов и даже недель.

Кровоизлияние в мозг нетипично для ПАФС, поскольку для него характерно гиперкоагуляционное состояние. Кровоизлияние может быть связано с сопутствующей артериальной гипертензией, его источником могут также быть анастомозы, сформировавшиеся в ответ на окклюзирующий процесс в церебральных артериях. В наших исследованиях кровоизлияние в мозг имело место в 1% случаев [12].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев. *Клин мед* 1996; 6: 39—41.

Цереброваскулярные нарушения при СС как варианте ПАФС имеют некоторые отличия от развивающихся у больных с ПАФС, но без ливедо [24]. При СС они чаще дебютируют ПНМК, в большем проценте случаев развиваются повторные инсульты и сосудистая деменция, а также чаще отмечается ассоциация с такими проявлениями АФС, как поражение клапанов сердца и почечный синдром, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, головная боль, хорея, эпилептические припадки. С другой стороны, при СС в отличие от случаев ПАФС без ливедо несколько реже наблюдаются периферические венозные тромбозы, а также нехарактерно развитие тромбозов церебральных венозных синусов (см. табл. 1 и 2). Эти клинические особенности указывают на более тяжелое поражение головного мозга при СС (как сосудистое, так и первичное), на характерное для него развитие распространенных тромбозов небольших по диаметру артерий и на более редкое вовлечение венозной системы.

Лечение цереброваскулярных нарушений при ПАФС состоит в коррекции нарушений гемостаза, а именно в устранении гиперкоагуляции. С этой целью используются антикоагулянты непрямого действия (фенилин, синкумар, варфарин) и небольшие дозы аспирина (чаще всего мы применяем тромбо-АСС в дозе 50—100 мг). При регулярном приеме антикоагулянтов или их комбинации с аспирином снижение частоты и выраженности ПНМК либо их прекращение мы отмечали у 100—95% больных, при изолированном приеме аспирина — у 88%. В среднем за 5—6 лет профилактического приема антикоагулянтов ишемические инсульты не повторились ни у одного больного, при изолированном приеме аспирина их не было у 83% больных, при сочетании антикоагулянтов и аспирина — у 92%. Эффективность изолированного профилактического приема аспирина со временем иногда снижалась. Это проявлялось учащением ПНМК, развитием ишемических инсультов и требовало дополнительного назначения антикоагулянтов. Временная отмена антикоагулянтов, аспирина или их комбинации приводила к рецидиву цереброваскулярных нарушений соответственно в 86, 75 и 70% случаев. У больных, не получавших патогенетического лечения и наблюдавшихся в среднем в течение 5—6 лет, ПНМК продолжались, у 60% развивались повторные инсульты, 60% умерли от церебральных или системных тромбозов [11, 12].

В заключение необходимо подчеркнуть, что цереброваскулярные нарушения ишемического характера являются основным неврологическим проявлением ПАФС. В соответствии с международными критериями они относятся к достоверным клиническим признакам ПАФС, поскольку в их основе лежит патогенетическое действие аФЛ, а именно их вмешательство в коагуляционный каскад.

2. Александрова Е.Н., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. Количественный иммуноферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке крови. *Клин ревматол* 1995; 4: 35—39.

3. Добрынина Л.А., Калашикова Л.А., Александрова Е.Н. и др. Антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I при синдроме Снеддона. Всероссийская конференция «Нейроиммунология», 11-я: Материалы (15—18.05.02). Ст-Петербург 2002; 82—83.
4. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Кушекбаева А.Е., Грачева Л.А. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). Клиническая медицина 1988; 10: 32—37.
5. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Стоянович Л.З. и др. Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром. Тер арх 1993; 3: 64—70.
6. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и поражения клапанов сердца при первичном антифосфолипидном синдроме. Клиническая медицина 1996; 6: 46—49.
7. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. Журн неврол и психиатр 1997; 97: 6: 59—65.
8. Калашикова Л.А., Бодарева Э.А., Кашина Е.М. и др. Нарушение высших психических функций и деменция при синдроме Снеддона. Неврол журн 1998; 4: 15—18.
9. Калашикова Л.А., Ефремов Е.Е., Насонов Е.Л. и др. Антитела к окисленному липопротеину низкой плотности и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. Тер арх 1998; 5: 48—51.
10. Калашикова Л.А., Чапман И., Насонов Е.Л. и др. Новые клинические и иммунологические данные о синдроме Снеддона. Клиническая медицина 1998; 6: 34—38.
11. Калашикова Л.А. Аспирин и антикоагулянты непрямого действия в профилактике цереброваскулярных нарушений при антифосфолипидном синдроме. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 9-й: Тезисы докладов. М 2002; 189.
12. Калашикова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М: Медицина 2003.
13. Калашикова Л.А., Добрынина Л.А., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и синдром Снеддона. Всероссийская конференция «Нейроиммунология», 12-я: Материалы. Ст-Петербург 2003; 1: 2: 63.
14. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика. Клиническая медицина 1989; 1: 5—13.
15. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашикова Л.А. и др. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России. Клиническая медицина 1998; 2: 4—11.
16. Asherson R.A. A "Primary" antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1988; 15: 1742—1746.
17. Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B. et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. Thromb Haemost 1995; 74: 1185—1190.
18. 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.
19. Frances C., Piette J.-C. The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. J Autoimmun 2000; 15: 139—143.
20. Hughes G.R.V., Harris E.N., Gharavi A.E. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol 1986; 13: 486—489.
21. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Kusekbaeva A.E., Gracheva L.A. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. Neurology 1990; 40: 464—467.
22. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Stoyanovich L.Z. et al. Sneddon's syndrome and the primary antiphospholipid syndrome. Cerebrovasc Dis 1994; 4: 76—82.
23. Kalashnikova L.A., Korczyn A.D., Shavit S. et al. Antibodies to prothrombin in patients with Sneddon's syndrome. Neurology 1999; 93: 223—225.
24. 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.
25. Kalashnikova L.A., Amirova M.K., Efremov E.E. et al. Sneddon's syndrome and antibodies to oxidized low density lipoproteins. Thrombophilia and atherothrombosis. Scientific and Educational symposium. Krakow 2001; 61.
26. Kalashnikova L.A., Dobrynya L.A., Aleksandrova E.N. et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in patients with Sneddon's syndrome. 11th International Congress on antiphospholipid antibodies. Thromb Res 2004; Special issue.
27. Khamashta M.A., Asherson R.A. Hughes syndrome: antiphospholipid antibodies move to thrombosis in 1994. Br J Rheum 1995; 34: 493—494.
28. Piette J.-C. Diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission-impossible"? Lupus 1996; 5: 354—363.
29. Roubey R. Antigenic specificities of the antiphospholipid antibodies: implications for clinical laboratory testing and diagnosis of the antiphospholipid syndrome. Lupus 1996; 5: 425—430.
30. Sitzer M., Sohngen D., Siebler M. et al. Cerebral microembolism in patients with Sneddon's syndrome. Arch Neurol 1995; 52: 271—275.
31. Shoenfeld Y. Systemic antiphospholipid syndrome. Lupus 2003; 12: 497—498.
32. Shoenfeld Y., Nahum A., Korczyn A.D. et al. Neuronal-binding antibodies from patients with antiphospholipid syndrome induce cognitive deficits following intrathecal passive transfer. Lupus 2003; 12: 436—442.
33. Sneddon I.B. Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. Br J Dermatol 1965; 77: 180—185.
34. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthr Rheum 1999; 42: 1309—1311.

Поступила 10.08.04