

Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме

Л.А.Калашикова

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Ключевые слова: антитела к фосфолипидам, антифосфолипидный синдром, ишемический инсульт, молодой возраст, синдром Снеддона

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой системное аутоиммунное нарушение, характеризующееся выработкой патогенетически значимых антифосфолипидных антител (аФЛ) с развитием протромботического состояния, проявляющегося тромбозами и акушерской патологией. Формирование концепции АФС и его интенсивное изучение относится к 80-м годам прошлого века, когда были разработаны и внедрены в клинику радиоиммунный и иммуноферментный методы определения антител к кардиолипину (аКЛ) [19, 20, 32]. Существенную роль в развитие АФС внес английский ревматолог Hughes, именем которого в 1994 г. на международном симпозиуме по антифосфолипидным антителам было предложено обозначать этот синдром. В нашей стране изучение неврологических аспектов синдрома впервые было начато также в конце 80-х, в Кардиологическом научном центре РАМН и НИИ ревматологии РАМН, которые работали в тесном сотрудничестве.

По мере изучения проблемы и накопления опыта, происходило уточнение критериев диагностики АФС. Последний пересмотр классификации АФС проводился на 11-м Международном конгрессе по аФЛ в 2006 г. в Сиднее [34]. Согласно этой классификации, диагноз АФС может ставиться при наличии у больного, по крайней мере, одного клинического и одного лабораторного критерия.

К *клиническим критериям* относятся артериальные или венозные тромбозы различной локализации (периферические венозные тромбозы, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, инфаркт какого-либо органа и т.д.), объективизированные визуализационными (ультразвуковое исследование, ангиография) или гистологическими методами. Еще одним клиническим критерием служит акушерская патология, а именно:

- необъяснимая гибель плода (≥ 1) после 10 недель беременности при отсутствии его морфологической патологии по данным ультразвукового исследования или морфологии;
- преждевременные роды (≥ 1) — до 34 недели беременности из-за эклампсии (тяжелой преэклампсии) или плацентарной недостаточности при морфологически нормальном плоде;
- повторные (≥ 3) спонтанные аборт (до 10 недель беременности) при отсутствии анатомической, гормональной или хромосомной патологии у родителей.

К *лабораторным критериям* относится наличие:

- положительного волчаночного антикоагулянта (ВА), исследованного в соответствии с рекомендациями международного общества по тромбозам и гемостазу [13, 42];
- положительных антикардиолипидных антител в титре более 40 GPL, MPL;
- положительных антител к $\beta 2$ -гликопротеину I ($\alpha\beta 2$ GP-1) изотипов G или M (>99 th percentile).

При этом обязательным условием является получение позитивных результатов не менее чем при двух исследованиях, проведенных с интервалом не менее 12 недель. Это требование продиктовано необходимостью исключения ложноположительных результатов. Знание и соблюдение этих диагностических критериев имеет принципиальное значение, так как согласно нашему опыту в настоящее время наблюдается неоправданная гипердиагностика АФС в области неврологии.

Артериальные тромбозы у больных с аФЛ развиваются в различных органах, но чаще всего (примерно в половине случаев) — в артериях мозга, что приводит к ишемическим инсультам (ИИ), переходящим нарушениям мозгового кровообращения (ПНМК) и сосудистой деменции [2, 4, 12, 14, 15, 30]. Тромбозы вен и венозных синусов головного мозга при АФС развиваются не часто. Именно неврологические нарушения, обусловленные тромбозами, включены в диагностические критерии АФС.

Наряду с этим, у многих больных с АФС имеются неврологические расстройства, обусловленные не тромбозами, а первичным, очевидно, иммунологически опосредованным повреждением вещества головного мозга. К ним относятся эпилептические припадки, хорей, синдром, имитирующий рассеянный склероз, зрительная и периферическая невропатия и др. [2, 3, 22, 36]. Следует особо подчеркнуть, что при отсутствии ишемических НМК или системных тромбозов эти проявления не могут служить клиническими критериями АФС.

Ассоциация выработки аФЛ с тромбозами различной локализации, являющаяся основой диагностики АФС, определяется уникальной способностью последних вмешиваться в различные звенья коагуляционного каскада, реагировать с тромбоцитами, моноцитами и эндотелием сосудов, следствием чего служат: инактивация системы естественного антикоагулянта протеина С; активация тканевого фактора, который инициирует тромбообразование;

пониженное выделение активатора тканевого плазминогена; повышение агрегации тромбоцитов; выделение провоспалительных цитокинов; экспрессия молекул адгезии эндотелием, а также некоторые другие изменения в системе коагуляции [17, 21, 33, 35].

Частота ИИ, обусловленного выработкой аФЛ, среди прочих причин у молодых пациентов по последним данным составляет 11–12,5% [1, 29], по данным более ранних исследований, она достигала 25% [7, 14, 41, 43]. Отмеченные отличия, по-видимому, обусловлены совершенствованием и уточнением критериев диагностики АФС. До распознавания роли аФЛ в развитии тромбозов и утверждения в клинике понятия АФС причина этих случаев ИИ оставалась неясной («криптогенный» инсульт) или они ошибочно трактовались как обусловленные васкулитом.

Нарушения мозгового кровообращения, сочетающиеся с выработкой аФЛ, в большинстве случаев дебютируют в молодом (до 45 лет) возрасте (средний возраст — 33 года), значительно реже — в детском или более старшем возрасте [2, 4]. По данным G. Kenet и соавт. (2009), аФЛ, наряду с Лейденской мутацией, служат основной причиной тромбофилии и ишемического инсульта у детей [27]. Чаще заболевают женщины (81%), что связано со спецификой их гормонального фона, благоприятствующего развитию иммунопатологического процесса и прокоагулянтного состояния. Провоцирующими факторами НМК при АФС у женщин могут быть беременность, послеродовой период, дисменорея, преклимакс, что клинически подтверждает значение гормональных изменений в реализации имеющегося при АФС прокоагулянтного состояния [2].

Доля ИИ в структуре цереброваскулярных нарушений при АФС достигает 90%, причем в 2/3 случаев он является первым проявлением цереброваскулярных нарушений при АФС. Ишемический инсульт развивается в разных сосудистых бассейнах, чаще всего в бассейне средней мозговой артерии. Отличительной особенностью ИИ при АФС является их связь с поражением интракраниальных, а не экстракраниальных артерий, в связи с чем ультразвуковое исследование магистральных артерий головы не обнаруживает каких-либо изменений. Кроме того, характерна склонность к рецидивам и сочетанию с ПНМК, что обусловлено наличием у больных прокоагулянтного состояния.

Очаговая неврологическая симптоматика при ИИ обычно развивается очень быстро, сознание, как правило, остается сохранным, а головная боль в большинстве случаев отсутствует. Обычно (около 2/3 случаев) происходит хорошее восстановление нарушенных функций, поскольку инфаркты мозга, согласно данным нейровизуализации, как правило, имеют небольшие или средние размеры. Последнее, в свою очередь, обусловлено тромбозом небольших или средних по диаметру церебральных артерий. Степень регресса очагового неврологического дефицита при повторных инсультах снижается. При отсутствии вторичной профилактики непрямыми антикоагулянтами и аспирином инсульты рецидивируют.

В трети случаев, по нашим данным, ишемические инсульты сочетаются с ПНМК, а у некоторых больных ПНМК являются единственным проявлением цереброваскулярных расстройств. ПНМК возникают как в системе сонных, так и позвоночных артерий, причем у одного и того же больного они могут развиваться в разных сосудистых бассейнах, что обусловлено их патогенетической связью с

коагуляционными нарушениями, а не со структурными изменениями определенной артерии.

Характерной чертой ПНМК является парциальность и легкость очаговой неврологической симптоматики, что указывает на возникновение преходящей ишемии на ограниченной территории мозга в бассейне небольшой по диаметру артерии. Типична кратковременность (минуты) очаговых неврологических симптомов, хотя в некоторых случаях они могут сохраняться в течение нескольких 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.

Основным механизмом развития ишемических НМК при АФС является тромбоз артерий мозга *in situ* вследствие гиперкоагуляционного состояния, индуцированного выработкой аФЛ. Некоторые авторы придают значение механизму артерио-артериальной и кардиальной эмболии, учитывая нередко регистрируемые при транскраниальной доплерографии микроэмболы и наличие у больных с АФС по данным Эхо-КГ патологии клапанов сердца (уплотнение створок, локальное краевое утолщение, кальциноз, регургитация, стеноз клапанов) [39]. По нашему мнению, этот механизм не имеет существенного значения в генезе НМК при АФС, так как поражение клапанов сердца присутствует не у всех больных АФС с ИИ, и наличие клапанной патологии не коррелирует с частотой ишемических инсультов и ПНМК [8].

Диагностика НМК, ассоциирующихся с выработкой аФЛ, основана на их клинических особенностях: молодой возраст больных, интактность магистральных артерий головы, небольшие или средние размеры инфарктов мозга. Большое диагностическое значение имеет наличие у больных основных и дополнительных системных проявлений АФС [2, 4]. Хотя бы одно основное системное проявление АФС (невынашивание беременности у женщин — 73%, периферические венозные тромбозы — 29%, ИБС — 31%) имелось у 76% наших больных, причем в 60% случаев эти проявления на несколько лет или месяцев предшествовали НМК. Это повышает их диагностическую значимость и указывает на необходимость тщательного сбора анамнеза.

У больных без основных системных проявлений АФС часто (85%) наблюдались его дополнительные признаки (ливедено¹, мигреноподобные головные боли, хорея, эпилептические припадки и др.), которые более чем в половине случаев предшествовали цереброваскулярным нарушениям [2, 4]. Решающее значение в диагностике АФС у больных с НМК имеет обнаружение аФЛ в титрах, предусмотренных международными классификационными критериями [34].

В рамках АФС отдельно выделяется синдром Снеддона [2, 9, 24–26, 31, 36, 38]. Этот синдром носит имя английского дерматолога, который в 1965 г. описал шесть случаев заболевания, характеризующихся сочетанием двух признаков — цереброваскулярных нарушений и распространенного ливедо [40]. Заслуга I.V. Sneddon в том, что он впервые подчеркнул нозологическую самостоятельность заболевания и его отличие от диффузных болезней соединительной ткани (системной красной волчанки, узелкового периартериита и др.).

¹ Ливедо представляет собой достаточно стойкие, синеватые, ветвящейся формы пятна на коже, обусловленные нарушением в ней кровообращения в том числе, вследствие расстройства иннервации артерий дермы [11].

В конце 80-х мы впервые в мире показали, что наряду с цереброваскулярными нарушениями и ливедо, у части больных с синдромом Снеддона имеются и другие системные и неврологические проявления. К ним относятся: кардиальная патология (поражение клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца), периферические венозные тромбозы, тромбоцитопения, изменения почек (легкая протеинурия, изменение мочевого осадка), внутриутробная гибель плода или спонтанные аборт, головные боли, эпилептические припадки и др. В целом спектр клинических проявлений синдрома Снеддона, по нашим данным, оказался аналогичным таковому при АФС [9]. На это же указывала и работа S. Levine и соавт., опубликованная одновременно с нашей [31].

Несмотря на клиническое сходство синдрома Снеддона и АФС, аФЛ (аКЛ, ВА, аβ2GP-1) определяются не у всех, а только примерно у половины больных с синдромом Снеддона [2, 6]. Так как клинические проявления синдрома Снеддона у больных, имеющих или не имеющих аКЛ/ВА/аβ2GP сходны, а подход к профилактике повторных НМК одинаков — постоянный прием антикоагулянтов и антиагрегантов, мы полагаем, что у больных без аКЛ/ВА/аβ2GP-1 также вырабатываются аФЛ [26]. Поскольку последние представляют собой гетерогенную группу аФЛ, необходима разработка методов их определения с последующей оценкой клинической значимости. Существует и другая точка зрения, согласно которой тромбозы у аКЛ/ВА/аβ2GP-отрицательных больных не связаны с продукцией аФЛ [44].

Цереброваскулярные нарушения при синдроме Снеддона по сравнению с таковыми при АФС без ливедо, характеризуются большей тяжестью: чаще развиваются повторные ИИ, ПНМК, появляются признаки хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга в виде головокружения, пошатывания, снижения памяти, симптомы диффузного поражения мозга (энцефалопатия) с развитием когнитивных нарушений разной степени тяжести, вплоть до тяжелой деменции коркового типа, а также псевдобульбарного и подкоркового синдромов [2, 5]. Чаще отмечаются такие системные и неврологические проявления АФС, как поражение клапанов сердца, почечный синдром (следствие микротромбозов в почках), артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, деменция, головная боль, хорея, эпилептические припадки.

С другой стороны, при синдроме Снеддона в отличие от случаев АФС без ливедо, реже отмечаются венозные тромбозы (периферические и церебральные). Отмеченные клинические особенности синдрома Снеддона указывают на то, что для него характерно поражение (тромбозы) более мелких артерий головного мозга и других органов.

Диагноз синдрома Снеддона дифференцируют, в первую очередь, с системной красной волчанкой (СКВ), сочетающейся с вторичным АФС [10]. Именно клинические признаки последнего (тромбозы вен и артерий, тромбоцитопения, невынашивание беременности, ливедо, изменение клапанов сердца и др.) сближают эти два заболевания. Кроме того, у некоторых больных с синдромом Снеддона отмечаются низкие титры антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к ДНК, ускорение СОЭ, что характерно для СКВ. Выбор диагноза основывается на отсутствии при синдроме Снеддона таких типичных для СКВ клинических проявлений, как поражение кожи в виде «бабочки» и дискоидной красной волчанки, фотосенсибилизации, серозитов, артритов (у некоторых

больных могут быть артралгии); отсутствию в крови клеток красной волчанки, высоких титров АНФ и аДНК.

Сосудистая деменция

Сосудистая деменция отмечается примерно у четверти больных с цереброваскулярными нарушениями, обусловленными аФЛ. Чаще всего она развивается при синдроме Снеддона — 37%, в остальных случаях (без ливедо) — 5% [2, 4, 5, 22]. 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. Деменция в этих случаях классифицируется как мультиинфарктная. Как показала МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений, развитие каждого небольшого коркового инфаркта клинически протекает асимптомно, однако их постепенная сумма приводит к поражению коры головного мозга. Данное поражение при нейровизуализационном исследовании представлено расширением корковых борозд и нередко ошибочно трактуется как следствие нейродегенеративного процесса.

Деменция обычно начинается со снижения памяти, к которому с течением времени присоединяются нарушения счета, письма, праксиса. Когнитивные нарушения нарастают постепенно, иногда усиливаются после НМК, в среднем, через девять-десять лет после дебюта. При отсутствии патогенетического лечения они становятся выраженными, затрудняя профессиональную и бытовую деятельность больного, то есть достигают степени деменции.

Деменция при АФС, в первую очередь при СС, относится к корковому типу: ее характерным клиническим проявлением являются симптомы очагового нарушения высших психических функций (акалькулия, аграфия, апраксия, семантические и амнестические нарушения). При нейровизуализационном исследовании обнаруживается расширение корковых борозд, наиболее выраженное в задне-теменно-височных отделах головного мозга, в основе которого лежат множественные корковые микроинфаркты. У некоторых больных в этих областях выявляются инфаркты среднего размера. Постепенное развитие деменции, ее корковый тип и наличие на КТ/МРТ диффузного расширения корковых борозд иногда являются причиной ошибочной диагностики болезни Альцгеймера. При выборе диагноза решающее значение имеет молодой или средний возраст больных, наличие у них ПНМК и ишемических инсультов, ливедо на коже, а также присутствие других неврологических и системных проявлений АФС [5].

Некоторое значение в развитии когнитивных нарушений при АФС может иметь первичное иммунное повреждение головного мозга, а не ухудшение его кровоснабжения [37].

Тромбоз синусов головного мозга

Нарушение венозного кровоснабжения мозга при АФС встречается редко. Тромбоз венозных синусов головного мозга и церебральных вен в общей структуре цереброваскулярных нарушений при АФС составляет, по нашим данным, 3% [2]. Тромбоз венозных синусов может развиваться в детстве (12–14 лет), являясь первым проявлением АФС, или в более позднем возрасте, когда уже имеются другие проявления АФС.

Чаще всего тромбируются верхний сагиттальный и поперечный синусы мозга. Клиническая картина обычно представлена синдромом внутричерепной гипертензии: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, снижение и двоение зрения, эпилептические припадки (редко), отек дисков зрительных нервов на глазном дне, повышение ликворного давления при нормальном клеточном составе ликвора и существенно не измененном уровне белка.

Признаки внутричерепной гипертензии иногда сочетаются с легкими очаговыми неврологическими симптомами, в основе которых лежат микрокровоизлияния и некрозы, обусловленные разрывом тромбированных вен и затруднением венозного оттока. Симптомы тромбоза венозных синусов мозга возникают или достаточно остро, или нарастают на протяжении нескольких часов или даже недель. Большое значение в диагностике тромбоза синусов головного мозга в настоящее время принадлежит неинвазивному методу — МРТ головного мозга, выполненной в режиме веносинусографии.

Лечение и профилактика НМК при АФС связаны с основными механизмами действия аФЛ — их вмешательством в коагуляционный каскад. Основой лечения и профилактики повторных ишемий мозга служит применение антикоагулянтов непрямого действия, аспирина и гепарина [2, 4, 7, 23, 28, 33]. В остром периоде инсульта применяются антикоагулянты прямого действия — гепарин, фраксипарин, клексан. Для профилактики повторных НМК и ПНМК используются антикоагулянты непрямого действия (варфарин, фенилин, синкумар, кумадин), небольшие дозы аспирина (тромбо-АСС, кардиомагнил) или их комбинация. При этом эффективность антикоагулянтов значительно выше, чем аспирина.

Лечение антикоагулянтами непрямого действия проводится под контролем международного нормализованного отношения (МНО), которое рекомендуется поддерживать на уровне

2–3 [16, 18]. Наличие сопутствующей аФЛ-ассоциированной тромбоцитопении не является противопоказанием для вторичной профилактики НМК, однако клинический и лабораторный контроль за больными должен быть более тщательным [33]. В отдельных случаях, при наличии побочных эффектов от приема указанных препаратов, эффективным было лечение плавиксом. Профилактическое антитромботическое лечение проводится постоянно и его отмена сопряжена с развитием повторных НМК.

Необходимо специально подчеркнуть: несмотря на то, что АФС является иммунологической патологией, связанной с выработкой аФЛ, кортикостероиды не применяются для снижения их выработки [2, 23]. Более того, назначение препарата, по нашим данным, может спровоцировать тромбоз.

С целью иммунокоррекции мы используем плаквенил (200–400 мг перед сном) длительный прием которого позволяет снизить уровень аФЛ, а иногда и повысить число тромбоцитов. В острой ситуации применяется иммуноглобулин внутривенно [2, 23]. В литературе появились сообщения об успешном применении ритуксимаба, особенно при наличии аФЛ-ассоциированной тромбоцитопении и катастрофического АФС, об использовании статинов — новых препаратов с антитромбоцитарным действием, а также препаратов, направленных против некроза опухолей тромбоцитов [23, 33].

В заключении еще раз отметим, что АФС является одной из причин ишемических НМК, ПНМК, мультиинфарктной деменции и тромбоза вен и синусов головного мозга у больных молодого возраста. Диагностика основана на комплексной оценке неврологических и системных проявлений заболевания в сочетании с выявлением (не менее чем двукратным) хотя бы одного из диагностически значимых аФЛ. Ранняя диагностика и своевременное назначение антикоагулянтов позволяет предотвратить развитие повторных инсультов и деменции.

Список литературы

1. Добрынина Л.А., Калашикова Л.А., Павлова Л.Н. Причины ишемического инсульта в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. В печати.
2. Калашикова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина, 2003.
3. Калашикова Л.А. Неишемические неврологические проявления у больных с первичным антифосфолипидным синдромом (опыт собственных 16-летних исследований). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 105 (2): 18–23.
4. Калашикова Л.А. Первичный антифосфолипидный синдром и нарушения мозгового кровообращения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 105 (5): 11–16.
5. Калашикова Л.А., Бодарева Э.А., Кашина Е.М. и др. Нарушение высших психических функций и деменция при синдроме Снеддона. Неврологический журнал 1998; 4: 15–18.
6. Калашикова Л.А., Добрынина Л.А., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и синдром Снеддона. Нейроиммунология. Материалы XII Всероссийской конференции. Санкт-Петербург 2003; 63.
7. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового

кровообращения в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997; 6: 59–65.

8. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и поражения клапанов сердца при первичном антифосфолипидном синдроме. Клини. мед. 1996; 6: 46–49.

9. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Кушекбаева А.Е., Грачева Л.А. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). Клини. мед. 1988; 10: 32–37.

10. Калашикова Л.А., Стоянович Л.З., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. Дифференциальный диагноз синдрома Снеддона и системной красной волчанки с проявлениями антифосфолипидного синдрома. Клини. ревматология 1993; 1: 22–26.

11. Ложникова С.М., Сахарова Л.В., Калашикова Л.А., Людковская И.Г. Морфологические изменения в коже и поверхностных височных артериях при синдроме Снеддона. Архив пат. 1991; 1: 47–52.

12. Asherson R.A., Mercey D., Phillips G. et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. Ann. Rheum. Dis. 1987; 46: 605–611.

13. Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B., Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185–90.
14. Brey R., Hart R., Sherman D. et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40: 1190–1196.
15. Cervera R., Boffa M.-C., Khamashta M.A., Hughes G.R.U. The Euro-Phospholipid Project epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18 (Spec No): 889–893.
16. Crowther M.A., Ginsberg J.S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1133–1138.
17. Del Papa N., Guidali L., Sala A. et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti-beta 2-glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta 2-glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 551–561.
18. Finazzi G., Marchioli R., Branchaccio V. et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J. Thromb Haemost.* 2005; 3: 848–853.
19. Gharavi A.E., Harris E.N., Asherson R.A., Hughes G.R.V. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann. Rheumatol. Dis.* 1987; 46: 1–6.
20. Harris E.N., Gharavi A.E., Boey M.L. et al. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211–1213.
21. Hoppensteadt D.A., Fabbrini N., Bick R.L. et al. Laboratory evaluation of the antiphospholipid syndrome. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2008; 22: 19–32.
22. Hughes G.R. Migraine, memory loss, and “multiple sclerosis.” Neurological features of the antiphospholipid (Hughes’) syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2003; 79: 81–83.
23. Hughes G.R.V. Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome) ten clinical lessons. *Autoimmun Rev.* 2008; 7: 262–266.
24. Kalashnikova L.A., Dobrynina 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. Autoimmunity* 2000; 15(2): 11.
25. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Kushebaeva A.E., Gracheva L.A. Anticardiolipin antibodies in Sneddon’s syndrome. *Neurology* 1990; 40: 464–467.
26. 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.
27. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31: 1283–1288.
28. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 993–997.
29. Kitagawa Y. Antiphospholipid syndrome and stroke. *Rinsho Shinkeigaku* 2005; 45: 852–855.
30. Levine S.R., Deegan M.J., Futrell N., Welch K.M.A. Cerebrovascular and neurological disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40: 1181–1189.
31. Levine S.R., Langer S.L., Albers J.W., Welch K.M.A. Sneddon’s syndrome: an antiphospholipid antibody syndrome? *Neurology* 1988; 38: 798–800.
32. Loizou S., McCrea J.D., Rudge A.C. et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin. Exp. Immunol.* 1985; 62: 738–745.
33. Mehdi A.A., Uthman I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010; 40: 451–464.
34. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J. Thromb Haemost.* 2006; 4: 295–306.
35. Pierangeli S.S., Chen P.P., Raschi E. et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin. Thromb Hemost.* 2008; 34: 236–250.
36. Rodrigues C.E.M., Carvalho J.F., Shoefeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur. J. Clin. Invest* 2010; 40: 350–359.
37. Shoefeld Y., Nahum A., Korczyn A.D. et al. Neuronal-binding antibodies from patients with antiphospholipid syndrome induce cognitive deficits following intrathecal passive transfer. *J. Lupus* 2003; 12: 436–442.
38. Sinharay R. Sneddon’s syndrome: additional neurological feature in antiphospholipid (Hughes’) syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2003; 79: 550.
39. Sitzer M., Sohngen D., Siebler M. et al. Cerebral microembolism in patients with Sneddon’s syndrome. *Arch. Neurol.* 1995; 52: 271–275.
40. Sneddon I.B. Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. *Br. J. Dermatol.* 1965; 77: 180–185.
41. Toschi V., Motta C., Castelli C. et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in young patients with cerebral ischemia of undetermined cause. *Stroke* 1998; 29: 1759–1764.
42. Wisloff F., Jacobsen E.M., Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2002; 108: 263–271.
43. Woimant F., Dosquet C., Kubis N. et al. Anticardiolipin antibodies and ischemic stroke in young adults. *Cerebrovasc. Dis.* 1996; 6: 97.
44. Zelger B., Sepp N., Stockhammer G. et al. Sneddon’s syndrome. A long term follow up of 25 patients. *Arch. Dermatol.* 1993; 129: 437–447.

Cerebrovascular disorders in antiphospholipid syndrome

L.A. Kalashnikova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, ischemic stroke, young adults, Sneddon’s syndrome

Контактный адрес: Калашникова Людмила Андреевна — докт. мед. наук, проф., главн. науч. сотр. 3-го неврологического отделения НЦН РАМН.

Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-17; e-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru