

РАЗВИВАЮЩИЕСЯ КОНЦЕПЦИИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА.
ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ НЕВРОЛОГИИЛяйли Дияверовна Зубairoва¹, Диявер Мирзаабдуллович Зубairoв²ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»,
¹кафедра патофизиологии, ²кафедра биохимии, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49,
e-mail: zubairovalaily@gmail.com

Реферат. Освещены краткая история и современные патогенетические гипотезы антифосфолипидного синдрома — патологического состояния, характеризующегося тромботическими осложнениями. Акцентирована роль антифосфолипидных антител в развитии несвязанных с тромбозами аутоиммунных заболеваний, в том числе сопровождающихся повреждениями нервной системы.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, кофакторы антифосфолипидных антител, тромбоз, аутоиммунная патология, демиелинизирующие заболевания.

АНТИФОСФОРОЛИПИД СИНДРОМЫНЫ•
ҮСЕШТ•ГЕ КОНЦЕПЦИЯЛ•РЕ: АЛАРНЫ•
НЕВРОЛОГИЯ ӨЧЕН •••МИЯТЕЛяйли Дил•вер кызы Зәб•ерова¹,
Дил•вер Мирзаабдулла улы Зәб•еров²Казан дәүләт медицина университеты, ¹патофизиология
кафедрасы, ²биохимия кафедрасы, 420012, Казан ш•һ•ре,
Бутлеров ур., 49, e-mail: zubairovalaily@gmail.com

Антифосфолипид синдромы — тромботик өзлегүләр күз•тел• торган патологик х•л•тне• кыскача тарихы һ•м х•зерге заман патогенетик гипотезалары яктыртыла. Аутоиммун авырулар (шул ис•пт•н нерв системасы зарарланулар да) тромбозларны б•йле булмаган антифосфолипид антит•нчекл•рне• роле ассысызыклар күрс•тел•.

Төп төшенч•л•р: антифосфолипид синдромы, антифосфолипид антит•нчекл•ре, антифосфолипид антит•нчек кофакторлары, тромбоз, аутоиммун патология, демиелинизациял•уче авырулар.

DEVELOPING CONCEPTIONS OF ANTIPHOSPHOLIPID
SYNDROME AND THEIR MEANING FOR NEUROLOGYLaily D. Zubairova¹, Dilyaver M. Zubairov²Kazan State Medical University of the Russian health ministry,
¹chair of pathophysiology, ² chair of biochemistry, 420012,
Kazan, Butlerov Street, 49, e-mail: zubairovalaily@gmail.com

There were covered a short history and modern pathogenetic hypothesis of antiphospholipid syndrome — a pathological state, characterized by thrombotic complications. Role of antiphospholipid antibodies in development of non-thrombotic autoimmune diseases including those, accompanied by nervous system lesions, was considered.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, cofactors of antiphospholipid antibodies, thrombosis, autoimmune pathology, demyelination diseases.

Клиницистам хорошо известны проявления антифосфолипидного синдрома (АФС) — артериальные и венозные тромбозы, а также привычное невынашивание беременности, сочетающиеся с повторными положительными тестами на антифосфолипидные антитела (аФЛ) и/или волчаночный антикоагулянт (ВА). АФС также сопровождается эпизодическими неврологическими расстройствами: чаще всего ишемическими нарушениями мозгового кровообращения, а также мигренью; синдромом, имитирующим рассеянный склероз (СИРС); снижением памяти; эпилептическим синдромом. Кроме того, отмечаются синюшные пятна на коже (сетчатое ливедо), тромбоцитопения, артериальная гипертензия, кардио- и нефропатии. При определении АФС обычно акцентируется первичное поражение сосудов: невоспалительная тромботическая васкулопатия аутоиммунной природы с эпизодами артериального или венозного тромбоза.

АФС обнаруживают у 2—5% населения. Треть всех случаев острых нарушений мозгового кровообращения у молодых людей обусловлена АФС и протекает в виде ишемического инсульта (чаще тромботического, реже гемодинамического характера). Инсульт при АФС наблюдается в основном у женщин, склонен к рецидивированию, ему часто предшествуют транзиторные ишемические атаки (ТИА). Хотя только формально диагностическими критериями являются инсульты и ТИА, поражения нервной системы при АФС более разнообразны. На МРТ при АФС часто обнаруживаются мультифокальные повреждения белого вещества мозга [6, 31].

В 1941 г. В. Пангборн впервые идентифицировал кислый фосфолипид — кардиолипин как антиген-мишень при исследовании ложноположительных результатов нетрепонемных тестов на сифилис: ложноположительные результаты

реакции Вассермана выявлялись у людей без клинических проявлений заболевания. Кардиолипин получил название по сердечной мышце, где он в большом количестве определяется в митохондриях. В 1952 г. Л. Конли и Р. Хартман впервые описали антикоагулянт, позже названный волчаночным (ВА), поскольку его часто обнаруживали у пациентов, страдающих системной красной волчанкой (СКВ). В дальнейшем антикоагулянтный эффект ВА связывали с аФЛ [20]. Однако эти ранние клинические наблюдения были впоследствии пересмотрены, поскольку положительный антикардиолипиновый тест чаще сопровождался тромбозами, описанными в 80-е гг. G. Hughes et al. и E.N. Harris et al. [28, 29]. Для данного патологического процесса было введено наименование «антифосфолипидный синдром», сменивший ранее фигурировавший термин «антикардиолипиновый синдром». В 1994 г. АФС было предложено называть синдромом Хьюза — по имени Грэхема Хьюза, внесшего наибольший вклад в изучение этой проблемы.

В настоящее время АФС, сопутствующий СКВ, опухолям и инфекциям, расценивают как вторичный, а развивающийся изолированно от какого-либо другого заболевания, т.е. являющийся самостоятельной нозологической формой, — как первичный. На долю первичного АФС приходится 53% выявленных наблюдений, вторичного — 47%. Особым вариантом АФС считают катастрофический, обусловленный острым диссеминированным тромбозом мелких сосудов и полиорганной недостаточностью.

Первоначально аФЛ были определены как антитела против кардиолипина, однако на сегодня единая, признанная всеми сущность этих антител не установлена. аФЛ обнаруживаются двумя различными методами: во-первых, путем использования твердофазного иммуноферментного теста, во-вторых, гемокоагуляционными методами по удлинению времени свертывания плазмы пациента в сравнении с контролем. Обычно прибегают к тесту АЧТВ, коалиновому времени свертывания или к тесту с ядом гадюки Рассела. Отечественным аналогом является тест с ядом гюрзы [1]. Полагают, что удлинение времени свертывания обусловлено аФЛ, занимающими участки на фосфолипидах, необходимых для связывания факторов коагуляции. Не существует определенных доказательств того, что в этих тестах

обнаруживаются одни и те же антитела, так как почти у 30% обследованных положительным является только один из них [10].

В 1990 г. было показано, что положительный антикардиолипиновый тест зависит от присутствия белкового кофактора — β_2 -гликопротеина 1 (β_2 ГП1). В дальнейшем установлено существование еще несколько белковых кофакторов, что привело к появлению широко известной ныне концепции, согласно которой не конкретный фосфолипид, а связанные с ним белки выступают мишенью аФЛ [8]. Таким образом, дефиниция «антифосфолипидные антитела» рассматривается некоторыми авторами как некорректная и потому заключается ими в кавычки [35]. аФЛ могут взаимодействовать со связанной с фосфолипидами формой антигена или со свободной плазменной, образуя циркулирующие иммунные комплексы, потенцирующие связывание с фосфолипидами.

Фосфолипидная поверхность является ключевым компонентом для активации реакций с участием витамин К-зависимых проферментов свертывающей системы крови. Со связывания фактора VII с тканевым фактором, находящимся в комплексе с фосфолипидами, начинается инициация коагуляции. Мембраны, экспонирующие фосфатидилсерины, предоставляют каталитическую поверхность для внутренней «теназы» и протромбиназного комплекса. Комплекс тканевого фактора с фосфолипидами и фактором VIIa активирует факторы IX и X; последний, кроме того, активируется комплексом факторов IXa, VIIa и фосфолипидов. Многокомпонентный комплекс фIXa, Ca²⁺, фVIIIa и фосфолипидов носит название «внутренняя теназа». Функцией комплекса активированного фактора Xa с фактором Va и фосфолипидами, названного протромбиназой, является протеолитическое расщепление пептидных связей в специфических субстратах — протромбине, фV, фVII и самом фX [4,5].

К настоящему времени описана большая группа антигенов-мишеней или кофакторов аФЛ. Для тестирования аФЛ широко применяется антиген β_2 -гликопротеин 1 (аполипопротеин H) [21], однако в ряде исследований показаны низкая аффинность аФЛ антител к β_2 ГП1 и слабая ассоциация анти- β_2 ГП1 с тромбозами, что является основанием для отказа от антикардиолипинового или анти- β_2 ГП1 теста как критерия АФС [26]. Естественная функция β_2 ГП1 не вполне расшифрована. Сущность основной теории,

объясняющей тромбогенность β_2 ГП1, состоит в том, что последний, связываясь с анионной фосфолипидной поверхностью, вмешивается в систему протеина С [42].

аФЛ против компонентов важной антикоагулянтной системы протеина С — антипротеин С (аПС) и антипротеин S (аПС) — также вовлечены в патогенез тромбоза при АФС [40]: они подавляют деградацию фактора V протеином С [13], IgG пациентов с ВА ингибируют активность тромбомодулина [19]. J. Nojima et al. в большой группе пациентов обнаружили ассоциацию аПС с венозными тромбозами, в то же время у них отсутствовала корреляция с анти- β_2 ГП1 [38]. Снижение активности протеина С под влиянием аФЛ не только нарушает контроль уровня прокоагулянтов, но и отражается на деградации фибрина, поскольку протеин С подавляет активность ингибитора активатора плазминогена (ПАИ 1) в эндотелиоцитах.

В значительном числе исследований показана клиническая значимость при АФС оценки антипротромбиновых (аПТ) антител [25], коррелирующих с тромботическими осложнениями. Интересно, что ассоциации также выявлены между обнаружением аПТ, аПС, аПС. Впрочем, аПТ антитела, вероятно, являются иммунологически гетерогенной группой, как и другие аФЛ. У многих пациентов с аПТ определяются и антитела к тромбину, которые предотвращают инактивацию этого центрального компонента гемокоагуляции антитромбином III [30].

Еще один фосфолипид-связанный белок, которому придается особое значение как патогенетическому фактору невынашивания беременности, — это аннексин V, экспрессия которого наиболее высока в эндотелии плаценты и трофобласте, где он выполняет роль физиологического антикоагулянта [23].

К числу менее подробно исследованных антител, выявляемых при АФС, относятся антикининогены, антитела к фактору H системы комплемента [9], к фактору VII [11], плазмину [47], тканевому активатору плазминогена, ингибитору пути тканевого фактора [24], антитромбину III [33].

Наряду с клеточными и плазменными компонентами в реакциях гемостаза участвуют субклеточные элементы — микровезикулы, формирующиеся и отделяющиеся в ходе мембранного ремоделирования при активации и апоптозе клеток. Интенсивность микровезикуляции характеризует как коагуляционный, так и

тромбоцитарный гемостаз, совпадая со временем генерации прокоагулянтной активности тромбоцитов. Мембраны микровезикул с экспонированными анионными фосфолипидами представляют каталитическую поверхность для внутренней «теназы» и протромбиназного комплекса [3]. Повышение уровня микровезикул крови обнаруживается при целом ряде заболеваний, сопровождающихся гиперкоагулемией. Поскольку микровезикулы экспонируют анионные фосфолипиды в большей мере, чем клетки, они могут быть мишенью аФЛ. Эта гипотеза нашла ряд подтверждений: было выявлено связывание аФЛ с тромбоцитарными микровезикулами [39]. Повышенный уровень эндотелиальных микровезикул наблюдали у пациентов с положительным тестом на ВА [18]. Количество эндотелиальных микровезикул было увеличено у аФЛ позитивных пациентов с АФС и у аФЛ позитивных пациентов с СКВ, причем только у первых (т.е. с АФС) плазма вызывала образование эндотелиальных микровезикул с прокоагулянтными свойствами *in vitro* [22]. При исследовании взаимодействия β_2 ГП1 с тромбоцитарными микровезикулами выявлены Са-зависимый механизм этого взаимодействия, а также вмешательство β_2 ГП1 в реактивность тромбоцитарного интегрин ГПШб/Ша [46].

Таким образом, аФЛ, атакуя различные компоненты системы гемостаза, вмешиваются во все ключевые события коагуляции (см. рис.). Однако их роль этим, вероятно, не ограничивается, и тромботические осложнения клинически, ярко проявляясь ишемией, выступают лишь надводной частью айсберга. аФЛ обнаруживают не только при АФС и СКВ, но и при других заболеваниях, имеющих иммуно-опосредованный патогенез (иммунная тромбоцитопеническая пурпура, рассеянный склероз, ревматоидный артрит). Важность аФЛ в этих случаях обычно недооценивается; они рассматриваются как неспецифические или эпифеноменологические, вероятно, потому, что их обнаружение при этих заболеваниях часто не связано с симптоматикой и противоречит парадигме, согласно которой патогенетическое значение этих антител ограничено тромбозами.

Как указывает Л.А. Калашникова, в ряде случаев неврологические нарушения при АФС связаны не с ишемией, а с первичным иммуно-опосредованным повреждением мозга и периферической нервной системы: головные боли (67%),

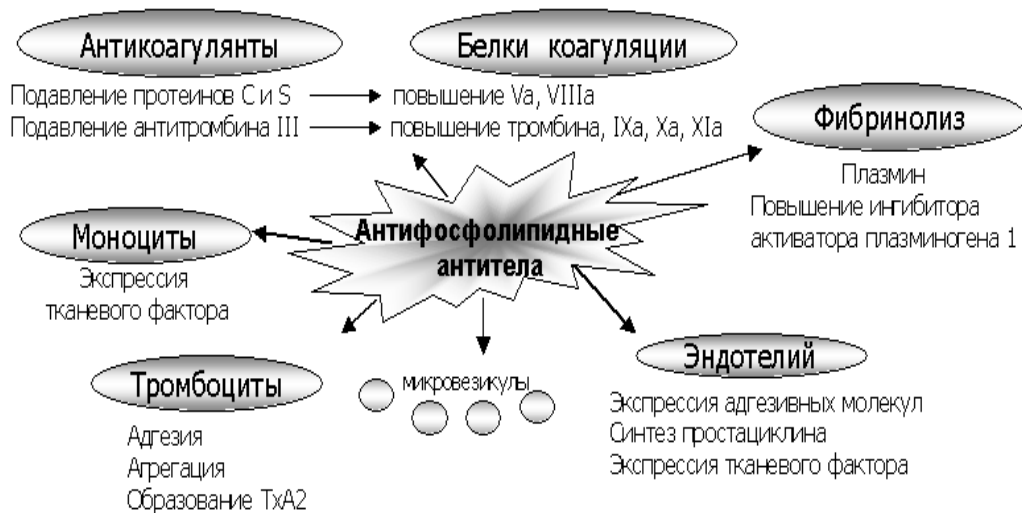


Рис. Компоненты гемостаза — мишени антифосфолипидных антител.

эпилептические припадки (23%), хорея (15%), зрительная невропатия (9%), периферическая невропатия (6%), СИРС (8%), острые психозы (2%), миастенический синдром (1%), несудистый паркинсонизм (1%). В генезе перечисленного могут иметь значение как аФЛ, так и другие виды антител, вырабатываемых параллельно вследствие иммунной дисрегуляции. У больных с первичным АФС обнаружены антитела к нейроспецифическим белкам — основному белку миелина, глиофибрилярному кислому белку, нейроспецифической энolahе. В сыворотке крови больных первичным АФС, страдающих эпилептическими припадками, выявлены антитела, реагирующие со структурными компонентами мозга кролика [7].

Одна из патогенетических гипотез, описывающая повреждения нервной системы при АФС, предложена А. Katzav et al. [31]. Связывание аФЛ с эндотелием сосудов мозга провоцирует появление микротромбозов и дисфункцию эндотелия. IgG, проскальзывающие сквозь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также вторичная экстравазальная инфильтрация клетками воспаления, вырабатывающими цитокины, инициируют дальнейшее повышение проницаемости ГЭБ. Порочный круг замыкается развитием диффузной эндотелиальной дисфункции сосудов мозга с утечкой плазменных белков, включая аФЛ и тромбин [31]. Логика подобных событий подтверждается в эксперименте, а также данными об обнаружении аФЛ в спинномозговой жидкости пациентов с АФС в сочетании с неврологическими проявлениями и психическими нарушениями [45].

Признаками, напоминающими АФС, может проявляться рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное заболевание, обусловленное развитием демиелинизирующих очагов. Эти случаи обозначены термином СИРС [2]. Механизм развития РС, вероятно, не включает острую ишемию, однако некоторые компоненты каскада коагуляции в него вовлечены. Исследование уникальных белков активных хронических бляшек при РС выявило наличие в них тканевого фактора (ТФ) и ингибитора протеина С, блокада которых в экспериментальной модели РС — аутоиммунном энцефаломиелите — сопровождалась снижением уровня Th1- и Th17-цитокинов [27]. По результатам этого исследования обсуждается сигнальная, а не коагуляционная роль этих белков в патогенезе РС. Основной инициатор коагуляции трансмембранный гликопротеин-тканевой фактор, относящийся к семейству цитокиновых рецепторов, экспрессируется на моноцитах и эндотелиальных клетках под влиянием аФЛ [34]. В то же время формирование на активированных клетках комплекса ТФ-фVIIa обеспечивает передачу внутриклеточного сигнала и ведет к усилению провоспалительных функций макрофагов (образование активных форм кислорода, экспрессия молекул МНС II, адгезивных молекул) и эндотелиальных клеток [41].

Прямым доказательством повреждения эндотелия при РС является определение уровня эндотелиальных миковезикул. Трехкратное повышение количества этих субклеточных образований в крови наблюдалось при обострении РС, в ремиссии их уровень нормализовывался [36].

Поскольку отделение микровезикул происходит вследствие активации или апоптоза клеток, была необходима оценка аФЛ как возможного активатора эндотелия при РС. В 2007 г. при тестировании пациентов с РС, подтвержденным неврологически и результатами МРТ, было выявлено достоверное повышение уровня аФЛ в рецидиве по сравнению с таковым в ремиссии, тесно коррелировавшее с данными МРТ [12]. В качестве антигенов тестировались β_2 ГП1, фактор VII и четыре фосфолипида (фосфатидил-серин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин и кардиолипин), причем антитела к β_2 ГП1 и фактор VII обнаруживались не в стадии ремиссии, а только при рецидиве. Все антитела были IgM класса. Поскольку аФЛ коррелировали с клинической картиной, авторы предполагают, что они участвуют в патогенезе РС.

По всей видимости, аФЛ могут непосредственно повреждать нейроны. Антитела к анионному фосфолипиду — фосфатидилсерину связываются с тканью мозга, как и антитела к β_2 ГП1 [16, 32]. В эксперименте показано, что следствием этого связывания являются функциональные нарушения в нейронах, в частности аФЛ повышают проницаемость и вызывают деполяризацию синаптеросом, т.е. способны прерывать активность нервных терминалий [17]. После введения очищенных IgG от пациентов с АФС в желудочки мозга подопытных животных у них нарушались память и обучаемость, что также демонстрирует прямой антинейрональный эффект аФЛ [44].

Участие аФЛ в прямом повреждении ткани мозга, в частности при демиелинизирующей патологии, требует более подробных клинических исследований. Отдельные сообщения об этой проблеме позволяют рассматривать их как один из видов аутоантител, атакующих компоненты нервной ткани. При хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии аФЛ позитивные пациенты, имевшие характерные сенсорно-моторные нарушения, относились к старшей возрастной группе с более осложненным течением заболевания. Титр антинуCLEARных антител у аФЛ позитивных пациентов был достоверно выше, чем у аФЛ отрицательных и, что важно отметить, в анамнезе у них не было ни тромбозов, ни спонтанных аборт, т.е. аФЛ — это лишь часть аутоантител, вовлеченных в патогенез демиелинизирующей полинейропатии [37]. По одной из концепций, систематизирующей

механизм функционирования аФЛ, возможные нарушения рассматриваются в системе антиидиотипического контроля. аФЛ являются естественными компонентами плазмы, циркулирующими у здоровых людей в зашифрованной форме, что доказано их получением из плазмы доноров при нагревании, очистке, воздействии кислот, гипермолярных буферов, фосфолипаз [14]. Для предотвращения взаимодействия с антигеном естественные антитела связываются с антиидиотипом. Нарушение антиидиотипического контроля демаскирует антитела, приводя к аутоиммунной атаке тканей [15, 43]. Этот механизм действий может быть справедливым и для аФЛ.

Таким образом, новые данные о природе аФЛ, полученные в последние годы, позволяют заключить, что они представляют собой широкий и, возможно, индивидуальный для отдельных пациентов спектр аутоантител, вовлеченных не только в формирование гиперкоагуляционного состояния, но и в процесс прямого повреждения тканей, в частности при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган, З.С. Принципы лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома / З.С. Баркаган, А.П. Момот, Л.П. Цыпкина и др. // Клини. лабор. диагностика. — 2000. — №3. — С. 47—51.
2. Джамантаева, Б.Д. Первичный антифосфолипидный синдром, имитирующий рассеянный склероз: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 29 с.
3. Зубаиров, Д.М. Патологическое и клинико-диагностическое значение микровезикуляции в крови / Д.М. Зубаиров, И.А. Андрушко, Л.Д. Зубаирова // Гематол. и трансфузиол. — 1999. — Т. 44, №5. — С. 24—30.
4. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань: ФЭН, 2000. — 367 с.
5. Зубаиров, Д.М. Пертурбация эндотелия — причина острой гиперкоагулемии / Д.М. Зубаиров, И.А. Андрушко, Л.Д. Зубаирова, Г.Ю. Свинтенко // Казанский мед. ж. — 2002. — Т.83, №5. — С. 327—333.
6. Калашикова, Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. — М: Медицина, 2003. — 256 с.
7. Калашикова, Л.А. Неишемические неврологические проявления у больных первичным антифосфолипидным синдромом // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т. 105, №2. — С. 18—23.
8. Киселев, С.В. Влияние волчаночноподобного антикоагулянта на взаимодействие протромбина и тромбоцитов / С.В. Киселев, Д.М. Зубаиров, И.А. Андрушко, Ю.Л. Кацадзе // Булл. эксп. биол. — 2004. — Т.136, №6. — С. 614—617.

9. *Arnout, J.* Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease / J. Arnout, J. Vermynen // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1, №5. — P. 931—942.
10. *Atanassova, P.A.* Antiphospholipid syndrome and vascular ischemic (occlusive) diseases: An overview // *Yonsei Med. J.* — 2007. — Vol. 48, №6. — P. 901—926.
11. *Bidot, C.J.* Factor VII/VIIIa: A new antigen in the antiphospholipid antibody syndrome / Bidot C.J., Jy W., Horstman L.L. et al. // *Br. J. Haematol.* — 2003. — Vol. 120, №4. — P. 618—626.
12. *Bidot C.J.* Clinical and neuroimaging correlates of antiphospholipid antibodies in multiple sclerosis / C.J. Bidot, L.L. Horstman, W. Jy et al. // *BMC Neurol.* — 2007. — Vol. 7, №36. — P. 36—42.
13. *Borrell, E.M.* Immunoglobulin fractions isolated from patients with antiphospholipid antibodies prevent the inactivation of factor Va by activated protein C on human endothelial cells / E.M. Borrell, N. Sala, C. de Castellarnau et al. // *J. Thromb. Haemost.* — 1992. — Vol. 68, №3. — P. 268—272.
14. *Cabiedes, J.* Hidden anti-phospholipid antibodies in normal human sera circulate as immune complexes whose antigen can be removed by heat, acid, hypermolar buffers or phospholipase treatment / J. Cabiedes, A.R. Cabral, D. Alarcon-Segovia // *Eur. J. Immunol.* — 1998. — Vol. 28, №7. — P. 2108—2114.
15. *Cabiedes, J.* Characterization of anti-phosphatidylcholine polyreactive natural autoantibodies from normal human subjects / J. Cabiedes, A.R. Cabral, A.T. Lopez-Mendoza et al. // *J. Autoimm.* — 2002. — Vol. 18, №2. — P. 181—190.
16. *Caronti, B.* Serum anti-beta2-glycoprotein I antibodies from patients with antiphospholipid antibody syndrome bind central nervous system cells / B. Caronti, C. Calderaro, C. Alessandri et al. // *J. Autoimmun.* — 1998. — Vol. 11, №5. — P. 425—429.
17. *Chapman, J.* Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes / J. Chapman, M. Cohen-Armon, Y. Shoenfeld, A.D. Korczyn // *Lupus.* — 1999. — Vol. 8, №2. — P. 127—133.
18. *Combes, V.* In vitro generation of endothelial micro-particles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant / V. Combes, A.C. Simon, G.E. Grau et al. // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104, №1. — P. 93—102.
19. *Comp, P.C.* Human thrombomodulin is inhibited by IgG from two patients with non-specific anticoagulants / P.C. Comp, L.E. DeBault, N.L. Esmon, C.T. Esmon // *Blood.* — 1983. — Vol. 62. — P. 299—309.
20. *Conley, C.L.* A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus / C.L. Conley, R.C. Hartman // *J. Clin. Invest.* — 1952. — Vol. 31. — P. 621—622.
21. *Day, H.M.* Autoantibodies to β 2-glycoprotein 1 in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid antibody syndrome: clinical correlations in comparison with other antiphospholipid antibody tests / H.M. Day, P. Thiagarajan, C. Ahn et al. // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 25, №4. — P. 667—674.
22. *Dignat-George, F.* Endothelial microparticles: a potential contribution to the thrombotic complications of the antiphospholipid syndrome / F. Dignat-George, L. Camoin-Jau, F. Sabatier et al. // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 91, №4. — P. 667—673.
23. *Donohoe, S.* Ontogeny of β 2 glycoprotein 1 and annexin V in villous placenta of normal and antiphospholipid syndrome pregnancies / S. Donohoe, J.C.P. Kingdom, I.J. Mackie et al. // *J. Thromb. Haemost.* — 2000. — Vol. 84, №1. — P. 32—38.
24. *Forastiero, R.R.* High titers of autoantibodies to tissue factor pathway inhibitor are associated with the antiphospholipid syndrome / R.R. Forastiero, M.E. Maetinuazzo, G.J. Jr. Broze // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1, №4. — P. 718—724.
25. *Galli, M.* Anti-beta-2-glycoprotein 1, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome / M. Galli, D. Luciani, G. Bertolini, T. Barbui // *Blood.* — 2003. — Vol. 102, №8. — P. 2717—2713.
26. *Galli, M.* Clinical utility of laboratory tests used to identify antiphospholipid antibodies and to diagnose the antiphospholipid syndrome // *Sem. Thromb. Hemost.* — 2008. — Vol. 34, №4. — P. 329—334.
27. *Han, M.H.* Proteomic analysis of active multiple sclerosis lesions reveals therapeutic targets / M.H. Han, S.U. Hwang, D.B. Roy et al. // *Nature.* — 2008. — Vol. 451, №7182. — P. 1076—1080.
28. *Harris, E.N.* Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus / E.N. Harris, A.E. Charavi, M.L. Boey et al. // *Lancet.* — 1983. — Vol. 2. — P. 1211—1214.
29. *Hughes, G.R.V.* The anticardiolipin syndrome / G.R.V. Hughes, E.N. Harris, A.E. Gharavi // *J. Rheumatol.* — 1985. — Vol. 13, №5. — P. 486—489.
30. *Hwang, K-K.* Identification of anti-thrombin antibodies in the antiphospholipid syndrome that interfere with the inactivation of thrombin by antithrombin / K-K. Hwang, J.M. Grossman, S. Visvanathan et al. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167, №12. — P. 7192—7198.
31. *Katzav, A.* The pathogenesis of neural injury in animal models of the antiphospholipid syndrome / A. Katzav, Y. Shoenfeld, J. Chapman // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — DOI10.1007/s12016-009-8154-x. — Published online: 26 June 2009.
32. *Kent, M.* Monoclonal antiphosphatidylserine antibodies react directly with feline and murine central nervous system / M. Kent, E. Vogt, N.S. Rote // *J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 24, №9. — P. 1725—1733.
33. *Kolev, K.* Impaired inactivation by antithrombin and hirudin and preserved fibrinogen-clotting activity of thrombin in complex with antithrombin antibody from a patient with antiphospholipid syndrome / K. Kolev, I. Lerant, J. Skopal et al. // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 94, №1. — P. 82—87.
34. *Kornberg, A.* Induction of tissue factor-like activity in monocytes by anti-cardiolipin antibodies / A. Kornberg, M. Blank, S. Kaufman, Y. Shoenfeld // *J. Immunol.* — 1994. — Vol. 153, №3. — P. 1328—1332.
35. *McIntyre, J.A.* Phospholipid binding plasma proteins required for antiphospholipid antibody detection: an overview / J.A. McIntyre, D.R. Wagenknecht, T. Sugi // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1997. — Vol. 37, №1. — P. 101—110.

36. *Minagar, A.* Elevated plasma endothelial microparticles in multiple sclerosis / A. Minagar, W. Jy, J.J. Jimenez et al. // *Neurology*. — 2001. — Vol. 56, №10. — P. 1319—1324.

37. *Nakajima, H.* Clinical manifestations of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-cardiolipin antibodies / H. Nakajima, K. Shinoda, Y. Doi et al. // *Acta neurol. Scan.* — 2005. — Vol. 111, №4. — P. 58—63.

38. *Nojima, J.* Association between the prevalence of antibodies to β 2-glycoprotein 1, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications [with editorial, p985] / J. Nojima, H. Kuratsu, E. Suehisa et al. // *Clin. Chem.* — 2001. — Vol. 47. — P. 1008—1015.

39. *Nomura, S.* Anti-phospholipid antibodies bind to platelet microparticles in idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura / S. Nomura, M. Yanabu, T. Fukuroi et al. // *Ann. Hematol.* — 1992. — Vol. 65, №1. — P. 46—49.

40. *Oosting, J.* Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: An explanation for their pathogenic mechanisms? / J. Oosting, R.H. Derkson, I.W.G. Bobbink et al. // *Blood*. — 1993. — Vol. 81. — P. 2618—2625.

41. *Rao, L.V.M.* Tissue Factor–Factor VIIa Signaling / L.V.M. Rao, U.R. Pendurthi // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25, №1. — P. 47—56.

42. *Roubey, R.A.* Autoantibodies to phospholipid binding proteins: a new view of lupus anticoagulants and other “antiphospholipid” autoantibodies // *Blood*. — 1994. — Vol. 84, №9. — P. 2854—2867.

43. *Sherer, Y.* The idiotypic network in antinuclear-antibody-associated diseases / Y. Sherer, Y. Shoenfeld // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2000. — Vol. 123, №1. — P. 10—15.

44. *Shoenfeld, Y.* Neuronal-binding antibodies from patients with antiphospholipid syndrome induce cognitive deficits following intrathecal passive transfer / Y. Shoenfeld, A. Nahum, A.D. Korczyn et al. // *Lupus*. — 2003. — Vol. 12, №6. — P. 436—442.

45. *Sokol D.K.* Testing for Antiphospholipid Antibody (aPL) Specificities in Retrospective “Normal” Cerebral Spinal Fluid (CSF) / D.K. Sokol, D.R. Wagenknecht, J.A. McIntyre // *Clin. Dev. Immunol.* — 2004. — Vol. 11, №1. — P. 7—12.

46. *Vallar, L.* Beta 2-glycoprotein I binding to platelet microparticle membrane specifically reduces immunoreactivity of glycoproteins IIb/IIIa / L. Vallar, V. Regnault, V. Latger-Cannard, T. Lecompte // *Thromb. Haemost.* — 2001. — Vol. 85, №2. — P. 314—319.

47. *Yang, C.D.* Identification of anti-plasmin antibodies in the antiphospholipid syndrome that inhibit degradation of fibrin / C.D. Yang, K.K. Hwang, W. Yan et al. // *Immunol.* — 2004. — Vol. 172, №9. — P. 5765—5773.

Поступила 17.02.10.

