



УДК: 616-004:616.831-004.8

Л.А. Калашникова (проф.)¹, Б.Д. Джамантаева (к.м.н.)²

Научный центр неврологии РАМН, г. Москва, Россия¹

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан²

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА, ИМИТИРУЮЩИЕ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся тромбозами различной локализации и выработкой антифосфолипидных антител (аФЛ). Его основным неврологическим проявлением являются нарушения мозгового кровообращения, к нечастым проявлениям относится синдром, имитирующий рассеянный склероз (АФС-ИРС). С целью разработки дифференциально-диагностических критериев проведено сравнительное клинико-лабораторное обследование 16 больных АФС-ИРС и 30 больных РС сходных по возрасту и полу. Клиническое сходство определялось рецидивирующим развитием различных неврологических расстройств и наличием очагового поражения белого вещества по данным МРТ. Основное дифференциально-диагностическое значение имеет наличие у больных АФС-ИРС типичных клинических проявлений этого аутоиммунного заболевания (тромбозы, невынашивание беременности, цитопении, головные боли, эпилепсия, хорей), тогда как для РС они не характерны. аФЛ (антитела к кардиолипину – аКЛ и/или волчаночный антикоагулянт) имелись у всех больных АФС-ИРС и редко при РС (аКЛ – 14%, низкие титры, ВА слабой активности – 23%). Дополнительное значение при дифференциальном диагнозе имеет менее выраженное и менее распространенное поражение мозга при АФС-ИРС и как следствие – меньшая степень инвалидизации больных. Для АФС-РС нехарактерно поражение спинного мозга, реже поражается ствол, но чаще встречаются симптомы периферической (чаще всего чувствительной) невропатии. Исследование зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов не помогает при дифференциальном диагнозе. Предполагается, что АФС-ИРС обусловлен первичным иммунологически детерминированным повреждением белого вещества головного мозга, однако, патогенетически значимые антитела не уточнены (один из видов аФЛ или антимоноцитарные антитела).

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, синдром, имитирующий рассеянный склероз

Антифосфолипидный синдром (АФС), впервые описанный в 1983 году английским исследователем Hughes [17], представляет собой невоспалительное аутоиммунное заболевание, достоверными критериями диагностики которого являются наличие антифосфолипидных антител (аФЛ) в сочетании с артериальными и венозными тромбозами различной локализации и/или невынашиванием беременности [26]. Основным неврологическим проявлением АФС служат ишемические нарушения мозгового кровообращения (НМК), обусловленные тромбозом артерий мозга, развитие которых патогенетически связано с выработкой антифосфолипидных антител. Наряду с НМК, являющихся критерием достоверного АФС, у части больных с аФЛ наблюдаются другие неврологические проявления, не связанные с тромбозами. К ним относятся эпилепсия, периферическая и зрительная невропатия, хорей, головные боли, синдром, имитирующий рассеянный склероз [1, 2, 9]. Патогенез этих неврологических нарушений и роль в их развитии аФЛ продолжают изучаться, но окончательно остаются невыясненными, в связи с чем они не включены в критерии достоверного АФС [26].

Неврологические проявления АФС, имитирующие рассеянный склероз (АФС-ИРС) недостаточно знакомы неврологам, в связи с чем, нередко ошибочно расцениваются как рассеянный

склероз (РС). Также как и РС они развиваются у лиц молодого возраста, проявляются рецидивирующим возникновением различных неврологических симптомов и очаговым поражением белого вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1, 2, 4, 6, 12, 17].

Впервые внимание на присутствие у некоторых больных с предполагаемым диагнозом рассеянный склероз (РС) нетипичных для него, но характерных для АФС клинических проявлений (тромбозы, невынашивание беременности, тромбоцитопения), было обращено Т.Ф. Scott и соавторами в 1994 году [36]. Обнаружение у этих больных повышенных титров аФЛ (антитела к кардиолипину – аКЛ и/или волчаночный антикоагулянт – ВА) также было нехарактерно для РС и предполагало наличие у них АФС. В последующем описания больных с первоначальным диагнозом РС, у которых имелись аФЛ и клинические проявления, характерные для АФС или диффузных заболеваний соединительной ткани, были представлены и другими исследователями [1, 6, 14, 17, 20, 33].

Проблема дифференциального диагноза АФС-ИРС и РС – двух самостоятельных аутоиммунных заболеваний – имеет большое практическое значение, учитывая различные подходы к лечению [12]. Работы, посвященные их сравнительной характеристике, немногочисленны

и опубликованы за рубежом [12, 14, 20, 27, 28]. В них рассматриваются отдельные клинические, лабораторные, нейровизуализационные и электрофизиологические особенности этих заболеваний. В нашей стране специальные сравнительные исследования не проводились, в отечественной литературе имеются лишь сделанные нами ранее краткие описания отдельных клинических и лабораторных проявлений АФС-ИРС.

Целью настоящей работы явилось сравнение клинических, нейрофизиологических (зрительные вызванные потенциалы – ЗВП, соматосенсорные вызванные потенциалы – ССП) и иммунологических (аКЛ, ВА) характеристик у больных АФС-ИРС и больных РС.

Материал и методы

Было обследовано 16 больных (14 женщин, 2 мужчин, средний возраст – $34,8 \pm 7,2$ лет) с достоверным АФС, неврологические проявления которого имитировали рассеянный склероз. Средняя длительность заболевания, считая от появления неврологических нарушений, равнялась $8,7 \pm 4,9$ лет. Также были обследованы 30 больных (22 женщины, 8 мужчин, средний возраст – $29,0 \pm 7,78$ лет, средняя длительность заболевания – $6,70 \pm 4,61$ лет) с РС, находившихся на лечении в отделении нейроинфекции НИИ неврологии. У всех больных анализировался анамнез заболевания со специальным обращением

внимания на наличие системных проявлений АФС, проводился неврологический осмотр. Степень инвалидизации оценивалась по расширенной шкале функциональных систем J.F. Kurtzke [23]. Исследование аКЛ (16 больных АФС-ИРС и 37 больных РС) проводилось иммуноферментным методом (верхняя граница нормы для аКЛ изотипа G составляла 23 GPL, для изотипа M – 26 MPL). Исследование ВА (АФС-ИРС – 16 больных, РС – 39 больных) осуществлялось с помощью 4 фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов (АЧТВ, каолиновое время свертывания, элаговое время свертывания, время свертывания с ядом гадюки Рассела) и подтверждалось в тестах смешивания с нормальной плазмой. МРТ головного мозга (томограф Magnetom Symphony с величиной магнитной индукции 1,5 тесла) проводилась всем больным. ЗВП и ССП исследовались всем больным АФС-ИРС и 16 больным РС на приборе «Нейро МВП» фирмы Нейрософт (Иваново).

Результаты

Течение АФС-ИРС и РС было сходным и в большинстве случаев (88% и 79%, соответственно) характеризовалось рецидивирующим развитием различных неврологических расстройств, что у некоторых больных сочеталось с вторичным постепенным нарастанием отдельных проявлений. Спектр неврологических расстройств, развивавшихся при АФС-ИРС и РС представлен в таблице 1.

Таблица 1

Неврологические симптомы, развивавшиеся в ходе заболевания

Симптомы	АФС-ИРС N – 16		РС n-30		P
	N	%	N	%	
Парезы*	12	75	7	70%	нз
• гемипарез	10	63%	2	7%	0,0002
• нижний парапарез	1	6%	15	50%	0,0033
• тетрапарез или монопарез	1	6%	4	13%	нз
Вестибуломозжечковые нарушения	7	44%	28	93%	0,0004
Чувствительные нарушения**	8	50%	15	50%	нз
Снижение зрения	9	53%	15	50%	нз
• преходящее, кратковременное	7	41%	0	0	0,0001
• остро развившееся, продолжительное (дни–недели) с полным или частичным восстановлением	0	0	13	43%	0,0016
• постепенно прогрессирующее снижение зрения	2	12%	0	0	
Двоение	4	25%	7	23%	нз
Тазовые нарушения	1	6%	12	40%	0,01
Степень инвалидизации	1,0 ± 0,24		3,0 ± 1,02		0,01

Он включал двигательные, вестибуломозжечковые, чувствительные, зрительные нарушения, двоение, тазовые расстройства. Частота отдельных симптомов и их выраженность статистически значимо отличались. Так, двигательные нарушения при АФС-ИРС чаще всего были представлены легкими или умеренными гемипарезами (63%) и редко нижним парапарезом (6%) при РС –

наоборот (7%, 50%, соответственно, $p < 0,0002$ и $p < 0,0033$). Вестибуломозжечковые и тазовые нарушения чаще наблюдались при РС (93%, 40%, соответственно), чем АФС-ИРС (44% и 6%, $p < 0,0004$ и $p < 0,01$). Частота зрительных нарушений при АФС-ИРС (53%) и РС (43%) статистически значимо не отличалась, однако их выраженность была различной: при АФС они



чаще всего характеризовались рецидивирующим кратковременным односторонним снижением зрения, тогда как при РС снижение зрения (одно- или двустороннее) продолжалось несколько дней или недель и нередко регрессировало или уменьшалось только после ретробульбарного введения стероидов. Значительно реже (12%) зрение у больных АФС-ИРС снижалось постепенно, в одном случае – до слепоты, что не наблюдалось у обследованных больных с РС.

Характерной чертой очаговых неврологических симптомов при АФС-ИРС был их хороший регресс с течением времени, в связи с чем при неврологическом осмотре обычно выявлялась негрубая симптоматика, а степень инвалидизации больных, рассчитанная по шкале Kurtzke была небольшой и составляла $1,0 \pm 0,24$ баллов. В отличие от этого при РС степень инвалидизации была больше ($3,0 \pm 1,02$ балла), хотя длительность заболевания при нем была меньше ($6,70 \pm 4,61$ лет), чем при АФС-ИРС ($8,6 \pm 4,9$ лет). При неврологическом осмотре у больных с АФС-ИРС

по сравнению с РС реже выявлялся нистагм (25% против 70%, $p < 0,002$), координаторные нарушения (25% против 77%, $p < 0,001$), двустороннее повышение сухожильных рефлексов (31% против 60%, $p > 0,05$), патологические стопные рефлексы (25% против 53%, $p > 0,05$), не было проводниковых нарушений чувствительности, тогда как при РС они обнаруживались в 47% случаев ($p < 0,001$). В отличие от этого при АФС-ИРС чаще (25%), чем при РС (3%, $p < 0,04$) определялись симптомы периферической невропатии, чаще всего чувствительной.

Топически очаговые неврологические симптомы при АФС-ИРС соответствовали поражению полушарий головного мозга (81%), ствола (63%) и спинного мозга (6%), при РС частота вовлечения указанных структур составила соответственно 70%, 93% и 50% ($p > 0,05$, $p < 0,009$, $p < 0,001$, соответственно).

Сравнительная характеристика системных и неврологических проявлений АФС у больных АФС-ИРС и РС представлена в таблице 2.

Таблица 2

Системные и неврологические проявления АФС

Симптомы	АФС-ИРС n-16		РС n-30		P
	N	%	N	%	
Наличие системных проявлений достоверного АФС:	15	94%	1	3%	<0,00001
• Венозные или артериальные тромбозы*	8	50%	1	3%	<0,00017
• Невынашивание беременности	11/13	85%	0/15	0	<0,00001
Тромбоцитопения (менее 100 тыс.)	3/15	20%	0	0	<0,05
Анемия	5/15	33%	2	7%	<0,03
Головная боль	13	81%	12	40%	<0,006
Эпилептические припадки	3	19%	0	0	<0,05
Хорея в анамнезе	3	19%	0	0	<0,05

* тромбоз периферических вен, тромбозомболия легочной артерии, ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда)

У 94% больных АФС-ИРС имелись системные проявления АФС, относящиеся к разряду достоверных (тромбозы – 50%, невынашивание беременности – 85%), тогда как при РС они встречались очень редко или отсутствовали (3%, 0%). Различия были высоко статистически значимы ($p < 0,00001$). Другие системные или неврологические проявления, характерные для АФС, также наблюдались только или чаще при АФС-ИРС, чем при РС: тромбоцитопения менее 100

тысяч (20% против 0%, $p < 0,05$), анемия (33% против 7%, $p < 0,03$), головная боль (81% против 40%, $p < 0,006$) эпилептические припадки (19% против 0%, $p < 0,05$), хорея в анамнезе (19% против 0%, $p < 0,05$). Кроме того, при АФС-ИРС чаще, чем при РС отмечались артралгии и боль в позвоночнике: 38% и 63% по сравнению с 3% и 10%, соответственно ($P < 0,001$ и $< 0,0002$).

Результаты исследования аКЛ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт при АФС-ИРС и при РС

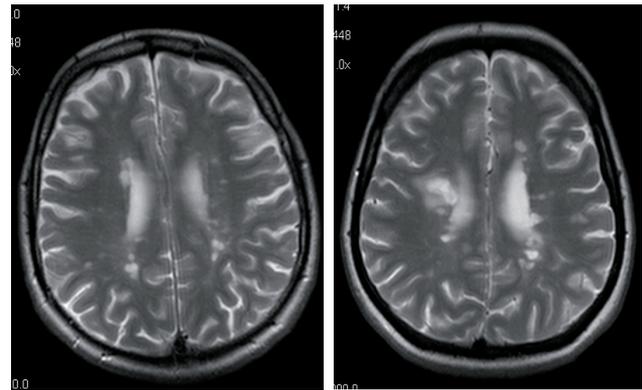
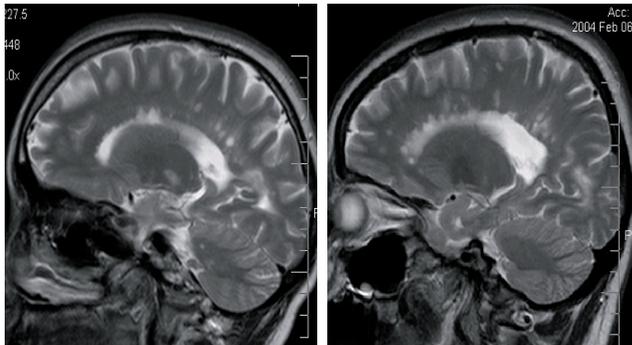
	АФС-ИРС N -16		РС n- 37		P
аКЛ IgG-или IgM	12	75%	5	14%	0,000013
• аКЛ IgG-изотип	11	69%	1	3%	<0.00001
• Средние титры (GPL)	$90,2 \pm 43,9$	28,45	< 0.05		
• аКЛ IgM-изотип	5	31%	4	11%	Нз
• Средние титры (MPL)	$58,1 \pm 12,8$	$34,85 \pm 12,2$	нз		
ВА	11	69%	9/39	23%	0,0022

АКЛ (изотип G или M) чаще выявлялись при АФС-ИРС (75%), чем при РС (14% $p < 0,000013$). Статистически значимые отличия касались аКЛ изотипа G: при АФС-ИРС они обнаруживались у 69% больных, средний титр – $90,2 \pm 43,9$ GPL, при РС – у 3% больных и в низком титре ($28,45$ GPL) ($p < 0,00001$). АКЛ изотипа M также чаще (31%) и в более высоком титре ($58,1 \pm 12,8$ MPL) выявлялись при АФС-РС, чем при РС (11%, $34,85 \pm 12,2$ MPL), однако отличия были статистически незначимы. ВА умеренной или высокой активности был найден у 69% больных АФС-ИРС и ВА слабой активности у 23% больных РС ($p < 0,0022$).

При исследовании ЗВП удлинение латентности коркового пика P100 (более 105 мсек) было найдено у 63% больных АФС-ИРС и 69% РС, степень удлинения латентности статистически значимо не отличались (АФС-ИРС – $122,8 \pm 14,7$ мсек, РС – $135,3 \pm 25,0$ мсек). Снижение амплитуды пика N75/P100, оцененное по асимметрии более 50% между правым и левым глазом, или по отсутствию ответа выявлялось у 13% больных АФС-ИРС и 25% больных РС. Различия были статистически не значимы. В целом, изменения ЗВП достаточно часто встречались при обоих заболеваниях: АФС-ИРС – 63%, РС – 81% ($p > 0,05$).

При исследовании ССВП с рук статистически значимых различий между больными с АФС-ИРС и больными с РС найдено не было. Удлинение латентности пика N20 (более 21 секунды) было отмечено у 13% больных с АФС-ИРС и 41% больных с РС ($p > 0,05$); степень удлинения латентности коркового пика N 20 также была сходной (АФС-ИРС – 22 мсек, РС – $22,9 \pm 1,8$ мсек). Снижение или отсутствие амплитуды коркового ответа N20/P23 выявлено у 20% больных АФС-ИРС и у 18% больных РС; выраженность снижения амплитуды была сходной: $1,2 \pm 0,08$ и $1,15 \pm 0,17$ мсек, соответственно. В целом, значимые изменения ССВП с рук были обнаружены у 20% больных с АФС-ИРС и 53% больных РС ($p > 0,05$).

МРТ головного мозга во всех случаях, как при АФС-ИРС, так и при РС показала очаги поражения в белом веществе полушарий головного мозга (рис. 1).



АФС ИРС

Рассеянный склероз

Рисунок 1

Обсуждение

Неврологические проявления АФС, имитирующие рассеянный склероз, являются одной из «масок» рассеянного склероза, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз. Актуальность проблемы обусловлена малым знакомством неврологов с этой патологией, которая часто ошибочно расценивается как РС, а также отсутствием в международных критериях диагностики РС специальных рекомендаций по его дифференциальному диагнозу с АФС [25]. Частота АФС-ИРС среди различных неврологических проявлений АФС, отмеченная в настоящем исследовании, составила 11% (16 из 142 аФЛ-положительных больных с неврологическими проявлениями), что аналогично данным I. Ijdo и соавторов (1999) – 12% [20], и несколько превышает частоту (4%), найденную в наших предыдущих (2003 год) исследованиях [1]. Среди больных с диагнозом РС атипичные клинические проявления, позволяющие предполагать наличие АФС, встречаются по данным D. Karussis (1998) [21] в 20% случаев.

Сходство АФС-ИРС с РС, как показала проведенная работа, определяется в основном молодым возрастом больных, преобладанием среди них женщин (более характерно для АФС-ИРС), ремитирующим возникновением очаговых неврологических симптомов, включая характерные для РС двоение, снижение зрения, вестибуломожжечковые и двигательные нарушения, наличием очагов поражения в белом веществе головного мозга по данным МРТ. Другие исследователи также отмечают эти сходные черты АФС-ИРС и РС. [9, 15, 21, 33-36].

В настоящей работе впервые в России проведена комплексная сравнительная оценка клинических, иммунологических и электрофизиологических данных при АФС-ИРС и РС, позволившая выделить ряд дифференциально-диагностических признаков.

Дифференциальная диагностика, в первую очередь основывается на наличии у всех больных АФС-ИРС клинических признаков АФС и их



отсутствию или очень редкой встречаемости при РС. У 94% наших больных АФС-ИРС имелись клинические проявления достоверного АФС (тромбозы – 50%, невынашивание беременности – 85%), тогда как при РС они наблюдались соответственно в 3% и 0% случаев. Другие исследователи также подчеркивают дифференциально-диагностическое значение этих клинических проявлений [1, 14, 15, 18-20, 33]. Уместно отметить, что именно наличие системных тромбозов и невынашивания беременности у некоторых больных с диагнозом РС, заставило D. Scott и соавторов (1994) [36] впервые усомниться в правильности этого диагноза и рассматривать возможность альтернативного диагноза – АФС. Дополнительное дифференциально-диагностическое значение имеют другие неврологические и системные проявления, часто ассоциирующиеся с аФЛ, и достоверно чаще или только встречавшиеся при АФС-РС. К ним относятся тромбоцитопения (20%), анемия (33%), головная боль (82%), эпилепсия (18%), хорея в анамнезе (18%), которые при РС отмечались соответственно у 0%, 7%, 40%, 0% и 0% больных. Другие исследователи также придают значение этим проявлениям при дифференциальном диагнозе между АФС-ИРС и РС [15, 20, 21]. Кроме того, следует обращать внимание на артралгии и боли в позвоночнике, которые достоверно чаще отмечались при АФС-ИРС (41% и 65%), чем РС (3% и 10%, соответственно). Другие исследователи также указывают на присутствие у части больных АФС-ИРС «ревматических проявлений», что не характерно для РС [14, 15, 20].

При дифференциальном диагнозе АФС-ИРС и РС большое значение имеет исследование аФЛ (аКЛ, ВА). Их присутствие в умеренном или высоком титре характерно для АФС. аКЛ имелись у 75% больных АФС-ИРС и лишь у 14% больных с РС. При этом основное дифференциально-диагностическое значение принадлежит аКЛ изотипа G, которые очень редко (3%) и в низком титре обнаруживались при РС, тогда как при АФС-ИРС выявлялись часто (69%) и в высоком титре. Исследование аКЛ изотипа M согласно проведенной работе не имеет значения при дифференциальном диагнозе: они нечасто обнаруживались при обоих заболеваниях (АФС-ИРС – 31%, РС – 11%), хотя титры в первом случае были выше. Большинство литературных данных также указывает на редкость обнаружения (4-9%) и низкие титры аКЛ при РС [13, 16, 21, 38]. Хотя некоторые исследователи находили аКЛ при РС несколько чаще (32-44%), однако они были патогенетически незначимыми, так как являлись кофактор-независимыми или принадлежали к изотипу M [12, 37]. На клиническую незначимость аКЛ при РС указывает тот факт, что клинические проявления заболевания у больных с повышенным и нормальным уровнем аКЛ не отличаются [32, 37]. Повышение аКЛ у некоторых больных с РС O. Heinzlef и соавторы [16] связывают с

аутоиммунной активацией, поскольку у этих больных чаще, чем у больных РС без аКЛ встречаются органонеспецифические антитела. При оценке результатов исследования ВА необходимо иметь в виду, что низкая активность не является диагностически значимой. Именно таковой она была у 23% больных РС, тогда как ВА, выявлявшийся у 69% больных АФС-ИРС, имел умеренную или высокую активность.

Определенное дифференциально-диагностическое значение между АФС-ИРС и РС имеет разная выраженность неврологических расстройств. В целом, поражение мозга при АФС-ИРС было менее выраженным, чем при РС: на это указывала меньшая степень инвалидизации больных (по шкале J.F. Kurtzke $1,0 \pm 0,24$ и $3,0 \pm 1,02$ баллов, соответственно), несмотря на то, что длительность заболевания при АФС-ИРС была больше, чем при РС ($8,6 \pm 4,9$ лет по сравнению с $6,70 \pm 4,61$ лет). В свою очередь, это было связано с тем, что очаговые неврологические симптомы при АФС-ИРС нередко носили преходящий характер или подвергались хорошему обратному регрессу. Эту особенность неврологических симптомов при АФС-ИРС, а также его более доброкачественное по сравнению с РС течение отмечают и другие авторы [12, 21].

Дифференциально-диагностическое значение имеет особенность неврологических симптомов и топика поражения мозга при АФС-ИРС и РС. Гемипарезы чаще развивались при АФС-ИРС (63%) чем при РС (7%), тогда как нижний парапарез, тазовые и вестибуломожечковые нарушения – наоборот (РС – 50%, 40%, 93%, АФС-ИРС – 6%, 6%, 44%, соответственно). Снижение зрения хотя и встречалось одинаково часто – практически у половины больных АФС-ИРС и РС, но отличалось по выраженности. При АФС-ИРС оно обычно было кратковременным, односторонним, рецидивирующим, а при РС – более длительным (дни-недели), регрессирующим полностью или частично после лечения. Лишь у 12% больных АФС-ИРС отмечалось стойкое, постепенно прогрессирующее ухудшение зрения, в одном случае – до слепоты. В основе большинства указанных отличий лежит менее распространенное и менее тяжелое поражение мозга при АФС-ИРС по сравнению с РС, что отмечается и в литературе [31, 32]. Симптомы поражения спинного мозга по нашим данным нехарактерны для АФС-ИРС (3%), но часто наблюдаются при РС (50%), на что указывают и другие авторы [8, 31]. Согласно Европейскому исследованию, включавшему 1000 больных АФС, миелопатия встречается в 0,4% случаев [10]. В отличие от этого некоторые авторы [14, 20, 21] часто отмечали миелопатию у аФЛ-положительных больных с неврологическими проявлениями, имитирующими РС. Очевидно, это связано с наличием у их пациентов не только первичного, но и вторичного АФС, развившегося на фоне системной красной волчанки, одним из



неврологических проявлений которой может быть миелопатия, не связанная с выработкой аФЛ [1]. В то время как поражение мозга при АФС-ИРС менее выражено, чем при РС, при нем чаще развивается периферическая невропатия, в основном чувствительная (25%), чем при РС (3%), что также может учитываться при дифференциальном диагнозе. Эту клиническую особенность АФС-ИРС отмечают и S. Ferreira и соавторы (2005) [15].

Исследование ЗВП согласно нашим данным не имеет дифференциально-диагностического значения. Изменение ЗВП, оцененное по удлинению латентного периода и снижению амплитуды пика P100, а также по изменению амплитуды пика N75/P100 встречалось достаточно часто при АФС-ИРС (63%) и РС (81%). Это отличается от данных D. Rapin и соавторов [28, 29] выявивших изменение ЗВП у 58% больных РС и только у 10% больных АФС. При этом статистически значимые отличия в их исследовании касались только латентного периода, но не амплитуды. Несовпадение наших и литературных данных, по-видимому, связано с тем, что авторы обследовали не только пациентов с АФС-ИРС, но и больных АФС с инсультами, у которых согласно нашим неопубликованным данным изменение ЗВП обнаруживается редко. Исследование ССВП с рук также не выявило достоверного отличия: при АФС-ИРС изменения имелись у 25% больных, при РС – у 18%. Это также не согласуется с данными D. Rapin и соавторов [29], согласно которым изменения чаще обнаруживаются при РС (33%), чем при АФС-ИРС (6%). Отличия наших и литературных данных, как уже отмечалось, предположительно обусловлено обследованием разного контингента больных АФС: мы не обследовали пациентов АФС с типичными нарушениями мозгового кровообращения, тогда как они вошли в исследование D. Rapin и соавторов.

Патогенез очагового поражения мозга при АФС-ИРС окончательно не установлен. Допускается как его ишемическое поражение за счет васкулопатии и микротромбозов, индуцированных аФЛ, так и первичное иммунологически опосредованное повреждение миелина или миелин-продуцирующих структур [21, 24]. Решающее значение в уточнении генеза очагового поражения головного мозга при АФС-ИРС принадлежит экспериментальному и морфологическому исследованиям. Однако некоторые клинические и инструментальные данные позволяют предположить, что первичное иммунологически опосредованное поражение имеет определенное значение. Об этом косвенно свидетельствует практически избирательное повреждение белого вещества головного мозга при

отсутствии в нем по данным нейровизуализации типичных инфарктов, наличие у некоторых больных АФС-ИРС периферической невропатии, не связанной, как было показано нами ранее, с ишемией [7], сходные изменения ЗВП и ССВП, предполагающие демиелинизацию, а также постепенное, а не инсультообразное развитие некоторых симптомов и эффективность лечения кортикостероидами в некоторых случаях. Вопрос о том, почему в одних случаях у больных АФС развиваются типичные нарушения мозгового кровообращения, а в других случаях – неврологические проявления, имитирующие рассеянный склероз нуждается в дальнейшем исследовании. По-видимому, имеет значение различие профиля аФЛ, представляющих, как известно, гетерогенную группу. Недавно нами было показано, что при АФС-ИРС часто (69%) вырабатываются антитела к нейтральному фосфолипиду – фосфатидилэтаноламину, тогда как у больных АФС с нарушениями мозгового кровообращения они обнаруживаются реже (29%), что может предполагать их патогенетическую роль в повреждении белого вещества головного мозга при АФС-ИРС [5]. Кроме того, ранее нами было показано, что в генезе повреждения белого вещества при АФС-ИРС могут иметь значение нейроспецифические антитела (антитела основному белку миелина, глиофибрилярному кислом белку и нейроспецифической энolahе [3, 22].

В заключении еще раз следует подчеркнуть, что АФС-ИРС необходимо иметь в виду при дифференциальном диагнозе РС. Дифференциальный диагноз в первую очередь основывается на наличии у больных с АФС-ИРС типичных системных и неврологических проявлений АФС. Дополнительное значение имеет более легкое течение, уменьшая распространенность поражения мозга, находящая отражение в некоторых особенностях очаговых неврологических симптомов, редкость вовлечения спинного мозга, возможность развития периферической невропатии при АФС-ИРС, а также наличие аКЛ изотипа G в диагностически значимом титре и присутствие умеренно или высоко активного ВА. Электрофизиологическое исследование (ЗВП, ССВП) не помогает при дифференциальном диагнозе АФС-ИРС и РС, однако, позволяет предполагать сходство механизмов повреждения нервной системы при этих двух самостоятельных аутоиммунных заболеваниях. В генезе АФС-ИРС, по-видимому, определенное значение принадлежит первичному, иммунологически опосредованному повреждению мозга.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. Москва. Медицина. 2003.
2. Калашникова 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.
3. Калашникова Л.А., Гурина О.И., Чехонин В.П., Джамантаева Б.Д., и др. Антитела к нейроспецифическим белкам при первичном антифосфолипидном синдроме с неврологическими проявлениями. Нейроиммунология 2004, том 2, № 2, стр. 45. Материалы XIII Всероссийской конференции "Нейроиммунология" 24-27 мая 2004 г. Санкт-Петербург.
4. Калашникова Л.А., Джамантаева Б.Д., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н. Магнитнорезонансная томография головного мозга при синдроме, имитирующем рассеянный склероз, у больных с первичным антифосфолипидным синдромом. Нейроиммунология 2004; 2 (2): 44-45. Материалы XIII Всероссийской конференции "Нейроиммунология" 24-27 мая 2004 г. Санкт-Петербург.
5. Калашникова Л.А., Джамантаева Б.Д., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Антитела к фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину при первичном антифосфолипидном синдроме с неврологическими проявлениями. IV Российская конференция по нейроиммунопатологии. Санкт-Петербург, 2006. Патогенез. Научно-практический журнал 2006, 4 (1): 55.
6. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. и др. Синдром «рассеянного склероза» при антифосфолипидном синдроме. – В сборнике: «Неврология. Иммунология». Материалы 10 конференции по «Нейроиммунологии». 28-31 мая 2001 года. Санкт-Петербург 2001: 124-127.
7. Калашникова Л.А., Ложникова С.М., Савицкая Н.Г. и др. Периферическая нейропатия при первичном антифосфолипидном синдроме. Неврологический журнал 2001; 3: 19-23.
8. Bot J.C.J. Barkhof F., Nijeholt G.L. e.a. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. Radiology 2002; 223: 46-56.
9. Brey R. Differential diagnosis of central nervous system manifestations of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun 2000; 15: 133-138.
10. Carlos E. M. Rodrigues*, Joze'lio F. Carvalho* and Yehuda Shoenfeld, Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. You have free access to this content European Journal of Clinical Investigation Volume 40, Issue 4, Article first published online: 19 FEB 2010.
11. Cervera R., Piette J.C., Font J. e.a. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological manifestations and patterns of disease in a cohort of 1000 patients. Arthritis Rheum 2002; 46: 1019-1027.
12. Chapman J. The interface of multiple sclerosis and antiphospholipid antibodies. Thrombosis Res 2004; 114: 477-481.
13. Cordoliani MA, Michon-Pasturel U., Perat K. e.a. Scléroses en plaques et anticorps antiphospholipides: etude consecutive de 62 patients. Rev Med Interne 1998; 19:635-639.
14. Cuadrado M.J., Khamashta M.A., Bellesteros A., Godfrey T. e.a. Can neurological manifestations of Hughes syndrome (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Medicine 2000; 79: 57-68.
15. Ferreira S., D'Cruz D.P., Hughes DRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? Rheumatology 2005; 44:434-42.
16. Heinzlef O., Weill B., Johanet C. e.a. Anticardiolipin antibodies in patients with multiple sclerosis do not represent a subgroup of patients according to clinical? Familial and biological characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 647-649.
17. Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. Br. Med. J 1983; 287: 1088-1089.
18. Hughes GRV The antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis. Lupus 1999; 8: 89.
19. Hughes GRV. Migraine, memory loss and "multiple sclerosis". Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome. Postgrad Med J 2003; 79:81-83.
20. Ijdo I.J.W., Conti-Kelly A.M., Greco P. et al. Antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? Lupus 1999; 8: 109-115.
21. Karussis D., Leker R.R., Ashkenazi A., Abramsky O. A subgroup of multiple sclerosis patients with anticardiolipin antibodies and unusual clinical manifestations: do they represent a new nosological entity? Ann. Neurol 1998; 44: 629-634.
22. L.Kalashnikova, V.Chehonin, O.Gurina, B.Dzhamantaeva, L.Dobrynina, E.Aleksandrova, A.Novikov. Antibodies to myelin basic protein, glial fibrillary acidic protein and neurospecific enolase in patients with primary antiphospholipid syndrome and nervous system involvement. Thrombosis Research. Special issue 11th International Congress on Antiphospholipid antibodies 14-18 November 2004. Sydney, Australia. 2004; 114:644.
23. Kurtzke J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-1452.
24. Marullo S., Clauvel JP, Intrator L., Danon F. e.a. Lupoid sclerosis with antiphospholipid and antimyelin antibodies. J Rheumatol 1993; 20: 747-749.
25. McDonald CM, Compston A., Edan G e.a. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50:121-127.
26. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W. e.a. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.
27. Nikseresht A.R., Rezaeian G.R., Hakim M. Primary antiphospholipid syndrome; differentiation from multiple sclerosis. A study of 22 cases. Irn J. Med Sci 2000; 25: 50-55.

28. Paran D., Drory V., Elkayam O. e.a. An electrophysiological study and brain MRI evolution of patients with CNS manifestations of antiphospholipid syndrome as compared to patients with multiple sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1113
29. Paran D., Chapman J., Korczyn A.D., e.a. Evoked potential studies in the antiphospholipid syndrome: differential diagnosis from multiple sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:525-528.
30. Rodrigues CE1, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010 Apr;40(4):350-9.
31. Rovaris M., Viti B., Ciboddo G., e.a. Cervical cord magnetic resonance imaging findings in systemic immune-mediated diseases. *J. Neurol Sci* 2000; 176:128-130.
32. Rovaris M., Viti B., Ciboddo G. e.a. Brain involvement in systemic immune mediated diseases: magnetic resonance and magnetization transfer imaging study. *J. Neurol, Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68:170-177.
33. Roussel V., Jaubertau M.O., Couderq C., e.a. Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. *J Autoimmun* 2000; 14:259-265
34. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A. Warfarin for multiple sclerosis? *Q J Med* 2000; 93:497-499.
35. Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. e.a. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and associations with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol* 2003a; 30: 985-992.
36. Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J., Khamashta M.A. Hughes GRV. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology* 2003b; 42: 200-213.
37. Scott T.F., Hess D., Brillman J. Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis both clinically and by magnetic resonance imaging. *Arch Intern Med* 1994; 154:917-920.
38. Stojanovich L1, Kontic M, Smiljanic D, Djokovic A, Stamenkovic B, Marisavljevic D. Association between non-thrombotic neurological and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Sep-Oct;31(5):756-60. Epub 2013 Jul 30.
39. Sugiyama Y., Yamamoto T. Characterization of serum anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis// *Tohoku J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 178 (3). – P. 203 – 15.
40. Tourbah A., Piette J.C., Iba-Zizen M.T. et al. The nature course of cerebral lesions in Sneddon syndrome // *Arch. Neurol*. 1997. – V. 54. – P. 53-60.

ТҮЙІНДЕМЕ

Л.А. Калашникова (проф.)¹, Б.Д. Джамантаева (м.ғ.к.)²

РМФА неврология ғылыми орталығы, Мәскеу қ., Ресей¹
«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан²

ШАШЫРАҒҚЫ СКЛЕРОЗДЫ ҰҚСАТУШЫ АНТИФОСФОЛИПИДТІ СИНДРОМНЫҢ НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ КӨРІНІСТЕРІ

Антифосфолипидті синдром (АФС) – антифосфолипидті антиденелерді (аФЛ) өндіруші және әртүрлі локализациялы тромбоздармен сипатталатын аутоиммунды ауру. Оның негізгі неврологиялық көріністері мидағы қан айналымның бұзылыстары болып табылады, оның жиі емес көрінісіне шашыраңқы склерозды ұқсатушы (АФС-ШСҰ) синдром жатады. Дифференциалдық-диагностикалық критерийлерді әзірлеу мақсатында АФС-ШСҰ бар 16 науқасқа және РС бар жасы мен жынысы бойынша ұқсас 30 науқасқа салыстырмалы клиника-зертханалық бақылаулар жүргізілді. Клиникалық ұқсастықтар әртүрлі неврологиялық бұзылыстардың өршіп дамуымен және МРТ мәліметтері бойынша сұр заттың ошақтық зақымдалуының болуымен анықталынды. АФС-ШСҰ бар науқастардағы осы аутоиммунды аурулардың әдеттегі клиникалық көріністерінің (тромбоздар, жүктілікті көтере алмау, цитопениялар, бас аурулары, эпилепсия, хорей) бар болуы негізгі дифференциалдық-диагностикалық маңызға ие, ал РС-ке бұлар тән емес.

АФС-ШСҰ бар науқастардың барлығында аФЛ (кардиолипинге антидене – аКЛ және/немесе жегілік антикоагулянт) бар болып шықты және РС кезінде сирек кездесті (аКЛ – 14%, төменгі титрлар, ВА белсенділігі әлсіз – 23%).

АФС-ШСҰ кезінде айтарлықтай айқындалмаған және айтарлықтай таралмаған мидың зақымдалуы дифференциалдық диагнозда қосымша маңызға ие және нәтижесі – науқастардың мүгедектік деңгейінің төмен болуы.

АФС-РС үшін жұлынның зақымдалуы тән емес, дің сирек зақымдалады, бірақ жиі перифериялық невропатия симптомдары (көбінесе сезімтал) жиі кездеседі. Дифференциалдық диагноз кезінде көру және соматосенсорлық зерттеулер көмектеспейді. АФС-ШСҰ – мидағы сұр заттың бастапқы иммунологиялық детерминделген зақымдалуымен негізделген деп болжанады, алайда патогендік маңызы бар антиденелер нақтыланбаған (аФЛ түрлерінің бірі немесе миға қарсы антиденелер).

Негізгі сөздер: антифосфолипидті синдром, антифосфолипидті антиденелер, шашыраңқы склерозды ұқсатушы синдром.



SUMMARY

L.A. Kalashnikova (Prof.)¹, B.D. Jamantayeva (Ph.D.)²

Research Centre of Neurology of RAMS, Moscow, Russia¹
«National Centre for Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan²

NEUROLOGIC MANIFESTATIONS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME, SIMULATES MULTIPLE SCLEROSIS

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease which is characterized by thrombosis, miscarriages and production of antiphospholipid antibodies (aPL). The main neurological APS manifestation is ischemic stroke, sometimes APS can mimic multiple sclerosis (MS).

The aim – to compare clinical and laboratory features of APS-MS and MS. 16 patients with APS-MS and 30 patients with MS were studied. All patients underwent clinical, MRT, aPL study (anticardiolipin antibodies – aCL, lupus anticoagulant – LA), visual evoked potentials (VEP). Results. The similarity of APS-MS and MS included young patient's age, women predominance, various remittent neurological symptoms and the presence of multiple lesions in white hemispheric matter on MRI. The main distinguishing feature was the presence of typical clinical APS manifestations (thrombosis, miscarriage, thrombocytopenia, anemia, epilepsy, chorea in the past history) in APS-MS patients, while they occurred very rarely in MS (3%, $p < 0.05$). All APS-MS pa-

tients had aPL (aCL – 75%, LA – 69%), in MS they were rarely found (aCL – 14%, low positivity; LA – 23%, weak activity). MS patients were more disabled and more often showed signs of the spinal cord and brain stem damage than APS-MS patients while the latter oftener showed signs of sensory neuropathy. VEP did not help to distinguish APS-MS and MS.

Conclusion. Differential diagnosis between APS-MS and MS is based on the presence of typical clinical and immunological markers of APS in APS-MS patients and some peculiarities of local neurological symptoms. MRT and VEP do not help to differentiate these independent entities. It is suggested that white matter damage in APS-MS is primary immunologically mediated, but not the result of brain ischemia. However, the pathogenetically significant antibodies are not yet defined and should be elucidated).

Key words: anti-phospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, syndrome, mimic multiocular sclerosis.