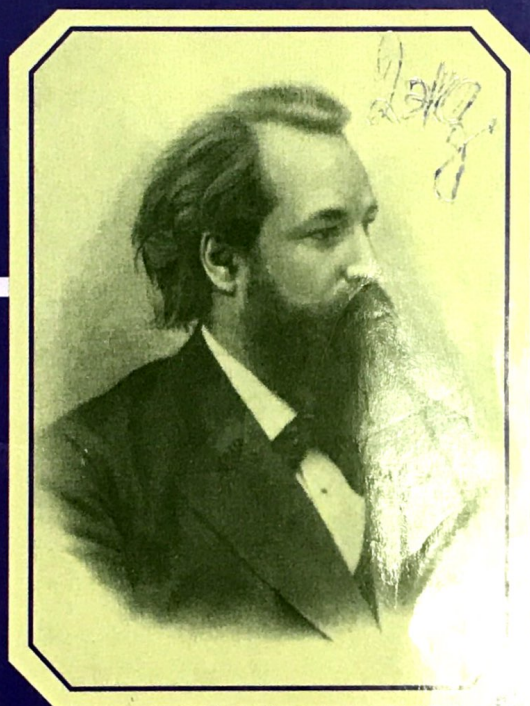


ISSN 0044-4588

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

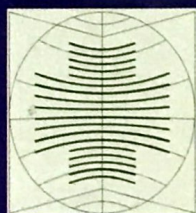
Выпуск 4



2007

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

приложение к журналу



МедиаСфера

Антифосфолипидный синдром с неврологическими проявлениями, имитирующими рассеянный склероз

Л.А. КАЛАШНИКОВА, Б.Д. ДЖАМАНТАЕВА, О.С. КОРЕПИНА, В.В. ГНЕЗДИЦКИЙ, А.В. ПЕРЕСЕДОВА, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, А.А. НОВИКОВ, И.А. ЗАВАЛИШИН, М.В. КРОТЕНКОВА

Antiphospholipid syndrome with neurological manifestations imitating multiple sclerosis

L.A. KALASHNIKOVA, B.D. DZHAMANTAIEVA, O.S. KOREPINA, V.V. GNEZDITSKY, A.V. PERESEDOVA, E.N. ALEXANDROVA, A.A. NOVIKOV, I.A. ZAVALISHIN, M.V. KROTENKOVA

ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва

Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся тромбозами различной локализации и выработкой антифосфолипидных антител (аФЛ). Его основным неврологическим признаком являются нарушения мозгового кровообращения, к нечастым проявлениям относится синдром, имитирующий рассеянный склероз (РС), — АФС-ИРС. С целью разработки дифференциально-диагностических критериев проведено сравнительное клинико-лабораторное обследование 16 больных с АФС-ИРС и 30 больных РС аналогичного возраста и пола. Клиническое сходство определялось рецидивирующим развитием различных неврологических расстройств и очаговым поражением белого вещества головного мозга по данным МРТ. Основное дифференциально-диагностическое значение имеет наличие у больных с АФС-ИРС типичных клинических проявлений этого аутоиммунного заболевания (тромбозы, невынашивание беременности, цитопении, головные боли, эпилепсия, хорей), тогда как для РС они нехарактерны. Антитела к кардиолипину (аКЛ) и/или волчаночный антикоагулянт (ВА) имелись у всех больных с АФС-ИРС и редко при РС (аКЛ — 14%, низкие титры, ВА слабой активности — 23%). Дополнительное значение при дифференциальной диагностике 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 (прежде всего чувствительной) невропатии. Исследование зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов не помогает при дифференциальной диагностике. Предполагается, что АФС-ИРС обусловлен первичным иммунным детерминированным повреждением белого вещества головного мозга, однако патогенетически значимые антитела не уточнены (один из видов антифосфолипидных или антимозговые антитела).

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

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease which is characterized by thrombosis of different localization and antiphospholipid antibodies (aPL) production. The main neurological APS manifestation is ischemic stroke but sometimes APS can mimic multiple sclerosis. To compare clinical and laboratory features of APS-MS and MS, 16 patients with APS-MS and 30 age- and sex-matched patients with MS were studied. The clinical similarity of APS-MS and MS was determined by remittent neurological symptoms and the presence of multiple lesions in white hemisphere 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 patients 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 spinal cord and brain stem damage than APS-MS patients while the latter oftener showed signs of sensory neuropathy. The MRT and visual evoked potentials study did not help to distinguish between APS-MS and MS. In 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. It is suggested that white matter damage in APS-MS is primary immunological mediated but not the result of brain ischemia. However the pathogenetically significant antibodies are not yet defined and should be elucidated.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, syndrome imitating multiple sclerosis.

Антифосфолипидный синдром (АФС), впервые описанный в 1983 г. английским исследователем G. Hughes [16], представляет собой невоспалительное аутоиммунное заболевание, достоверными критерия-

ми диагностики которого является наличие антифосфолипидных антител (аФЛ) в сочетании с артериальными и венозными тромбозами различной локализации и/или невынашиванием беременности [25]. Основным неврологическим проявлением АФС служат ишемические нарушения мозгового кровообращения, обусловленные тромбозом артерий мозга,

развитие которых патогенетически связано с выработкой аФЛ. Наряду с нарушениями мозгового кровообращения, являющимися критерием достоверного АФС, у части больных с аФЛ наблюдаются другие неврологические проявления, не связанные с тромбозами. К ним относятся эпилепсия, периферическая и зрительная невралгия, хорей, головные боли, синдром, имитирующий рассеянный склероз (АФС-ИРС) [3, 6, 9]. Патогенез этих неврологических нарушений и роль в их развитии аФЛ продолжают изучаться, но окончательно не выяснены, в связи с чем они не включены в критерии достоверного АФС [25].

Неврологические проявления АФС-ИРС недостаточно знакомы неврологам, в связи с чем нередко ошибочно расцениваются как рассеянный склероз (РС). Как и РС, они развиваются у лиц молодого возраста, характеризуются рецидивирующим возникновением различных неврологических симптомов и очаговым поражением белого вещества головного мозга по данным МРТ [1, 3, 5, 6, 11, 16].

Впервые на наличие у некоторых больных с предполагаемым диагнозом РС нетипичных для него, но характерных для АФС клинических проявлений (тромбозы, невынашивание беременности, тромбоцитопения) обратили Т. Scott и соавт. [35]. Обнаружение у этих больных повышенных титров аФЛ (антител к кардиолипину — аКЛ и/или волчаночного антикоагулянта — 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, 3, 13, 16, 19, 32].

Проблема дифференциальной диагностики АФС-ИРС и РС — двух самостоятельных аутоиммунных заболеваний имеет большое практическое значение, если учесть различия в подходах к лечению [11]. Работы, посвященные их сравнительной характеристике, немногочисленны и опубликованы за рубежом [11, 13, 19, 26, 27]. 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 представленные 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 — ССВП) и иммунологических (аКЛ, ВА) характеристик у больных с АФС-ИРС и больных РС.

Материал и методы

Обследовали 16 больных (14 женщин, 2 мужчин, возраст $34,8 \pm 7,2$ года) с достоверным АФС, неврологические проявления которого имитировали РС. Средняя длительность заболевания, считая от появления неврологических нарушений составляла $8,7 \pm 4,9$ года. Кроме того, обследовали 30 больных РС (22

женщины, 8 мужчин, возраст $29,0 \pm 7,78$ года, средняя длительность заболевания $6,70 \pm 4,61$ года), находившихся на лечении в отделении нейроинфекции НИИ неврологии. У всех больных анализировали анамнез заболевания, обращая особое внимание на наличие системных проявлений АФС, проводили неврологический осмотр.

Степень инвалидизации оценивали по расширенной шкале функциональных систем Куртцке [22]. Исследование аКЛ (16 больных с АФС-ИРС и 30 больных РС) проводили иммуноферментным методом (верхняя граница нормы для аКЛ изотипа G составляла 23 GPL, для изотипа M — 26 MPL). ВА исследовали (АФС-ИРС — 16 больных, РС — 30) с помощью четырех фосфолипидзависимых коагуляционных тестов (активированное частичное тромбопластиновое время, каолиновое время свертывания, элаговое время свертывания, время свертывания с ядом гадюки Рассела) и подтверждали в тестах смешивания с нормальной плазмой. МРТ головного мозга (томограф Magnetom Symphony, 1,5 Тл) проводили всем больным. ЗВП и ССВП исследовали у всех больных с АФС-ИРС и 16 больных 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 разных неврологических расстройств, что у некоторых больных сочеталось со вторичным постепенным нарастанием отдельных проявлений. Спектр неврологических расстройств, развивавшихся при АФС-ИРС и РС, включал двигательные, вестибуломожжечковые, чувствительные, зрительные нарушения, двоение, тазовые расстройства (табл. 1). Частота отдельных симптомов и их выраженность статистически значимо различались. Так, двигательные нарушения при АФС-ИРС чаще всего были представлены легкими или умеренными гемипарезами (63%) и редко нижним парапарезом (6%), при РС, напротив, 7 и 50% соответственно ($p < 0,0002$ и $< 0,0033$). Вестибуломожжечковые и тазовые нарушения чаще наблюдались при РС (93 и 40% соответственно), чем при АФС-ИРС (44 и 6%; $p < 0,0004$ и $< 0,01$). Частота зрительных нарушений при АФС-ИРС (53%) и РС (43%) статистически значимо не отличалась, однако их выраженность была разной: 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 с АФС-ИРС снижалось постепенно, в одном случае до слепоты, чего не наблюдалось у обследованных с РС.

Характерной чертой очаговых неврологических симптомов при АФС-ИРС был хороший регресс с течением времени, в связи с чем при неврологическом осмотре обычно выявлялась негрубая симптоматика, а степень инвалидизации больных по Куртцке

Таблица 1. Неврологические симптомы, развивавшиеся в ходе заболевания

Симптомы	АФС-ИРС (n=16)		РС (n=30)		p
	количество больных				
	абс.	%	абс.	%	
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	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

Примечание. Здесь и в табл. 3: НЗ — незначительно.

Таблица 2. Системные и неврологические проявления АФС

Симптомы	АФС-ИРС (n=16)		РС (n=30)		p
	количество больных				
	абс.	%	абс.	%	
Системные проявления 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

Примечание. * — Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии, ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда.

ке была незначительной — $1,0 \pm 0,24$ балла. При РС степень инвалидизации была выше ($3,0 \pm 1,02$ балла), хотя длительность заболевания меньше ($6,70 \pm 4,61$ года), чем при АФС-ИРС ($8,6 \pm 4,9$ года). При неврологическом осмотре у больных с АФС-ИРС реже, чем при РС выявлялись 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, в основном 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% ($p > 0,05$, $< 0,009$ и $< 0,001$ соответственно).

Сравнительная характеристика системных и неврологических проявлений АФС у больных с АФС-ИРС и РС представлена в табл. 2. У 94% больных с АФС-ИРС имелись системные проявления АФС, относящиеся к разряду достоверных (тромбозы у 50%, невынашивание беременности у 85%), тогда как при РС они встречались очень редко (3% или отсутствовали). Различия были высокозначимы ($p < 0,00001$). Другие системные или неврологические проявления, характерные для АФС, также наблюдались только или чаще при АФС-ИРС, чем при РС: тромбоцитопения менее 100 тыс. (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% против 3 и 10% соответственно ($p < 0,001$ и $< 0,0002$)).

Результаты исследования аКЛ приведены в табл. 3. аКЛ (изотип G или M) чаще выявлялись при АФС-ИРС (75%), чем при РС (14%; $p < 0,000013$). Статистически значимыми были отличия 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 обнаружен у 69% больных с АФС-ИРС, слабой активности — у 23% больных РС ($p < 0,0022$).

При исследовании ЗВП увеличение латентности коркового пика P100 (более 105 мс) определялось у 63% больных с АФС-ИРС и 69% больных РС, степень увеличения латентности статистически значимо не различались (соответственно $122,8 \pm 14,7$ и $135,3 \pm 25,0$ мс). Снижение амплитуды пика N75/P100, оцененное по асимметрии правого и левого глаза более 50% или по отсутствию ответа, выявлялось у 13% больных с АФС-ИРС и 25% больных РС. Различия были статистически незначимы. В целом изменения ЗВП достаточно часто встречались при обоих заболеваниях: АФС-ИРС — 63%, РС — 81% ($p > 0,05$).

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

значимые изменения ССВП с рук были обнаружены у 20% обследованных с АФС-ИРС и 53% больных РС ($p > 0,05$).

Проведение МРТ головного мозга во всех случаях как при АФС-ИРС, так и при РС позволило выявить очаги поражения в белом веществе полушарий (см. рисунок).

Обсуждение

Неврологические симптомы АФС, имитирующие РС, являются одной из «масок» РС, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику. Актуальность проблемы обусловлена слабым знакомством неврологов с этой патологией, которая часто ошибочно расценивается как РС, а также отсутствием в международных критериях диагностики РС специальных рекомендаций по его дифференциации с АФС [24]. Частота АФС-ИРС среди разных неврологических проявлений АФС в настоящем исследовании составила 11% (16 из 142 «аФЛ-положительных» больных с неврологическими проявлениями), что соответствует данным I. Ijdo и соав. [19] — 12% и несколько превышает его частоту (4%), установленную в наших предыдущих исследованиях [3]. Среди больных с диагнозом РС атипичные клинические проявления, позволяющие предполагать наличие АФС, встречаются, по данным D. Karussis и соавт. (1998) [21], у 20%.

Сходство АФС-ИРС с РС, как показала проведенная работа, определяется в основном молодым возрастом больных, преобладанием среди них женщин (более характерно для АФС-ИРС), ремиттирующим возникновением очаговых неврологических симптомов, включая характерные для РС двоение, снижение зрения, вестибуломозжечковые и двигательные нарушения, наличием очагов поражения в бе-

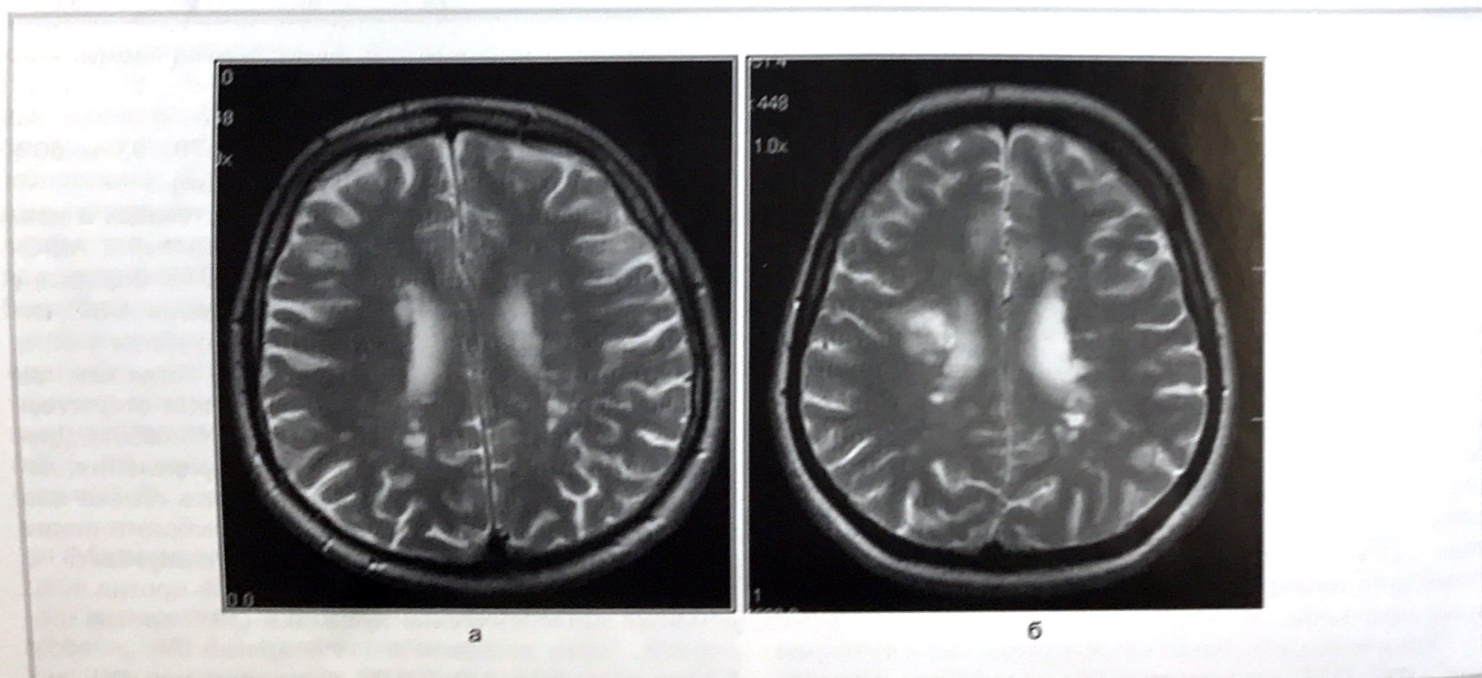


Рисунок. МРТ головного мозга (T2-режим) больного с АФС, имитирующим РС (а), и больного РС (б). Множественные очаги повышенной интенсивности сигнала в белом веществе полушарий головного мозга.

Таблица 3. Антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт при АФС-ИРС и при РС

Параметр	АФС-ИРС (n=16)		РС (n=37)		p
	количество больных				
	абс.	%	абс.	%	
аКЛ IgG или IgM	12	75	5	14	0,000013
аКЛ IgG-изотип	11	69	1	3	<0,00001
средние титры (GPL)	90,2±43,9		28,45		<0,05
аКЛ IgM-изотип	5	31	4	11	НЗ
средние титры (MPL)	58,1±12,8		34,85±12,2		НЗ
ВА	11	69	9/39	23	0,0022

лом веществе головного мозга по данным МРТ. Другие исследователи также отмечают эти сходные черты АФС-ИРС и РС. [9, 14, 21, 32—35].

В настоящей работе 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 с АФС-ИРС клинических признаков АФС и их отсутствии или очень редкой встречаемости при РС. У 94% наших больных с АФС-ИРС имелись клинические проявления достоверного АФС (тромбозы у 50%, невынашивание беременности у 85%), тогда как при РС они наблюдались соответственно в 3 и 0% случаев. Другие исследователи также подчеркивают дифференциально-диагностическое значение этих клинических проявлений [3, 13, 14, 17—19, 32]. Уместно отметить, что именно наличие системных тромбозов и невынашивание беременности у некоторых больных с диагнозом РС заставили D. Scott и соавт. [35] 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 исключительно 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 дифференциальной диагностике АФС-ИРС и РС [14, 19, 21]. Кроме того, следует обращать внимание на артралгии и боли в позвоночнике, которые достоверно чаще отмечались при АФС-ИРС (41 и 65%), чем при РС (3 и 10% соответственно). Другие исследователи также указывают на наличие у части больных с АФС-ИРС «ревматических проявлений», что не характерно для РС [13, 14, 19].

При дифференциальной диагностике АФС-ИРС и РС большое значение имеет исследование аФЛ (аКЛ, ВА). Их присутствие в умеренном или высоком титре характерно для АФС. В нашей выборке аКЛ имелись у 75% больных с АФС-ИРС и лишь у 14% больных 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 результатам проведенной нами работы, не имеет значения при дифференциальной диагностике: 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 [12, 15, 21, 37]. Хотя некоторые исследователи выявляли аКЛ при РС несколько чаще (32—44%), они были патогенетически незначимыми, так как являлись кофакторнезависимыми или принадлежали к изотипу M [11, 36]. На клиническую незначимость аКЛ при РС указывает тот факт, что клинические проявления заболевания у больных с повышенным и с нормальным уровнем аКЛ аналогичны [31, 36]. Повышение титра аКЛ у некоторых больных с РС O. Heinzlef и соавт. [15] связывают с аутоиммунной активацией, поскольку у них 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 такой она была у 23% больных РС, тогда как ВА, выявлявшийся у 69% больных с АФС-ИРС, имел умеренную или высокую активность.

Определенное дифференциально-диагностическое значение при АФС-ИРС и РС имеет разная выраженность неврологических расстройств. В целом поражение мозга у больных с АФС-ИРС было менее выраженным, чем при РС. На это указывала меньшая степень инвалидизации больных (по Куртцке $1,0 \pm 0,24$ и $3,0 \pm 1,02$ балла соответственно), несмотря на то что длительность заболевания при АФС-ИРС была больше, чем при РС ($8,6 \pm 4,9$ и $6,70 \pm 4,61$ года). Это в свою очередь было связано с тем, что очаговые неврологические симптомы при АФС-ИРС нередко носили преходящий характер или быстро регрессировали. Эту особенность неврологических симптомов при АФС-ИРС, а также его более доброкачественное по сравнению с РС течение отмечают и другие авторы [11, 21].

Дифференциально-диагностическое значение имеет особенность неврологических симптомов и топика поражения мозга при АФС-ИРС и РС. Гемипа-

резы чаще развивались при АФС-ИРС (63%), чем при РС (7%), чего нельзя сказать о нижнем парапарезе, тазовых и вестибулоомозжечковых нарушениях — (при РС соответственно 50, 40 и 93%, при АФС-ИРС — 6, 6, 44%). Снижение остроты зрения хотя и встречалось одинаково часто — практически у половины больных с АФС-ИРС и РС, но различалось выраженностью. При АФС-ИРС оно обычно было кратковременным, односторонним, рецидивирующим, при РС — более длительным (дни—недели), регрессирующим полностью или частично после лечения. Лишь у 12% больных с АФС-ИРС отмечалось стойкое, постепенно прогрессирующее ухудшение зрения, в одном случае, до слепоты. В основе большинства перечисленных различий лежит менее распространенное и менее тяжелое поражение мозга при АФС-ИРС по сравнению с РС, что отмечают и другие авторы [29, 30]. Симптомы поражения спинного мозга, по нашим данным, не характерны для АФС-ИРС (3%), но часто наблюдаются при РС (50%), на что указывается и в других работах [8, 29]. Согласно результатам Европейского исследования, включавшему 1000 больных с АФС, миелопатия встречается у 0,4% из них [10]. В отличие от этого некоторые авторы [13, 19, 21] часто отмечали миелопатию у «аФЛ-положительных» больных с неврологическими проявлениями, имитирующими РС. Очевидно, это объясняется 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 [3]. В то же время поражение мозга при АФС-ИРС менее выражено, чем при РС, при нем чаще (у 25% больных), чем при РС (3%) развивается периферическая невропатия, в основном чувствительная, что также следует учитывать при дифференциальной диагностике. Эту клиническую особенность АФС-ИРС отмечают также S. Ferreira и соавт. [14].

Исследование ЗВП, судя по нашим данным, не имеет дифференциально-диагностического значения. Изменение ЗВП, оцененное на основании удлинения латентного периода и снижения амплитуды пика P100, а также изменения амплитуды пика N75/P100, встречалось достаточно часто при АФС-ИРС (63%) и РС (81%). Это отличается от данных D. Pagan и соавт. [27, 28], выявивших изменение ЗВП у 58% больных РС и только у 10% больных с АФС; при этом статистически значимые отличия в их исследовании касались только латентного периода, но не амплитуды. Несовпадение данных, полученных нами и этими авторами, по-видимому, объясняется тем, что они обследовали не только пациентов с АФС-ИРС, но и больных с АФС и инсультами, у которых, согласно нашим неопубликованным материалам, изменение ЗВП обнаруживается редко. Исследование ССВП с рук тоже не выявило достоверных отличий: при АФС-ИРС изменения имелись у 25% больных, при РС — у 18%. Это опять же не согласуется с данными D. Pagan и соавт. [28], согласно которым изменения чаще обнаруживаются при РС (33%), чем при АФС-ИРС (6%). Перечисленные отличия наших и данных литературы, как уже отмечалось, предположительно обуслов-

лено разным контингентом обследованных: мы не обследовали пациентов с АФС с типичными нарушениями мозгового кровообращения, каковые вошли в исследование D. Pagan и соавт.

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 иммуноопосредованное повреждение миелина или миелинпродуцирующих структур [21, 23]. Решающую роль в уточнении генеза очагового поражения головного мозга при АФС-ИРС играют экспериментальное и морфологическое исследования. Однако наличие некоторых клинических и инструментальных данных позволяет предположить определенное значение первичного иммуноопосредованного поражения. Об этом косвенно свидетельствуют практически избирательное повреждение белого вещества головного мозга при отсутствии в нем по данным нейровизуализации типичных инфарктов, наличие у некоторых больных с АФС-ИРС периферической невропатии, не связанной, как было показано нами ранее [2], с ишемией, сходные изменения ЗВП и ССВП, что предполагает демиелинизацию, а также постепенное, а не инсультообразное развитие некоторых симптомов и эффективность лечения кортикостероидами в некоторых наблюдениях. Вопрос, почему у одних больных с АФС развиваются типичные нарушения мозгового кровообращения, а у других — неврологические проявления, имитирующие РС, требует уточнения. По-видимому, имеет значение различие в профиле аФЛ, представляющих, как известно, гетерогенную группу. Как недавно нами было показано [7], при АФС-ИРС часто (69% случаев) вырабатываются антитела к нейтральному фосфолипиду — фосфатидилэтаноламину, тогда как у больных с АФС и нарушениями мозгового кровообращения они обнаруживаются реже (29%), что может предполагать их патогенетическую роль в повреждении белого вещества головного мозга при АФС-ИРС. Кроме того, ранее мы установили, что в генезе повреждения белого вещества при АФС-ИРС могут иметь значение нейроспецифические антитела (антитела к основному белку миелина, глиофибрилярному кислому белку и нейроспецифической энolahе) [4, 20].

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что АФС-ИРС необходимо иметь в виду при дифференциальной диагностике РС. Дифференциальный диагноз в первую очередь основывается на наличии у больных с АФС-ИРС типичных системных и неврологических проявлений АФС. Дополнительное значение имеют более легкое течение, меньшая распространенность поражения мозга, что выражается 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 высокоактивного ВА. Электрофизиологическое исследование (ЗВП, ССВП) не помогает при дифференциальной диагностике АФС-ИРС и РС, однако позволяет предполагать сходство механизмов повреждения нервной системы при этих двух самостоя-

тельных аутоиммунных заболеваниях. В генезе АФС-ИРС, по-видимому, определенное место принадле-

жит первичному, иммуноопосредованному повреждению мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. и др.* Синдром «рассеянного склероза» при антифосфолипидном синдроме. В сб.: Неврология. Иммунология. Материалы 10-й конференции по Нейроиммунологии. Санкт-Петербург 2001;124—127.
2. *Калашникова Л.А., Ложникова С.М., Савицкая Н.Г. и др.* Периферическая нейропатия при первичном антифосфолипидном синдроме. Неврол журн 2001;3:19—23.
3. *Калашникова Л.А.* Неврология антифосфолипидного синдрома. М: Медицина 2003.
4. *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. Всероссийская конференция, 13-я: Материалы. Нейроиммунология 2004;2:2:45.
5. *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. Всероссийская конференция, 13-я: Материалы. Нейроиммунология 2004;2:2:44—45.
6. *Калашникова Л.А.* Неишемические неврологические проявления у больных с первичным антифосфолипидным синдромом (опыт собственных 16-летних исследований). Журн неврол и психиатр 2005;105:2:18—23.
7. *Калашникова Л.А., Джамантаева Б.Д., Александрова Е.Н., Новиков А.А.* Антитела к фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину при первичном антифосфолипидном синдроме с неврологическими проявлениями. Российская конференция по нейроиммунопатологии. Патогенез, 4-я. Научно-практ журн 2006;4:1:55.
8. *Bot J.C.J., Barkhof F., Nijeholt G.L. et al.* 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. *Cervera R., Piette J.C., Font J. et al.* Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological manifestations and patterns of disease in a cohort of 1000 patients. Arth Rheum 2002;46:1019—1027.
11. *Chapman J.* The interface of multiple sclerosis and antiphospholipid antibodies. Thromb Res 2004;114:477—481.
12. *Cordoliani M.A., Michon-Pasturel U., Perat K. et al.* Scleroses en plaques et anticorps antiphospholipides: etude consecutive de 62 patients. Rev Med Int 1998;19:635—639.
13. *Cuadrado M.J., Khamashta M.A., Bellestros A. et al.* Can neurological manifestations of Hughes syndrome (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Medicine 2000;79:57—68.
14. *Ferreira S., D'Cruz D.P., Hughes D.R.V.* Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? Rheumatology 2005;44:434—442.
15. *Heinzlef O., Weill B., Johanet C. et al.* Anticardiolipin antibodies in patients with multiple sclerosis do not represent a subgroup of patients according to clinical? Familial and biological characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiat 2002;72:647—649.
16. *Hughes G.R.V.* Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. Br Med J 1983;287:1088—1089.
17. *Hughes G.R.V.* The antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis. Lupus 1999;8:89.
18. *Hughes G.R.V.* Migraine, memory loss and “multiple sclerosis”. Neurological features of the antiphospholipid (Hughes’) syndrome. Postgrad Med J 2003;79:81—83.
19. *Ijdo I.J.W., Conti-Kelly A.M., Greco P. et al.* Anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? Lupus 1999;8:109—115.
20. *Kalashnikova L., Chehonin V., Gurina O. et al.* 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.
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. *Kurtzke J.F.* Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444—1452.
23. *Marullo S., Clauvel J.P., Intrator L. et al.* Lupoid sclerosis with antiphospholipid and antimyelin antibodies. J Rheumatol 1993;20:747—749.
24. *McDonald C.M., Compston A., Edan G. et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;50:121—127.
25. *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.
26. *Nikseresht A.R., Rezaeian G.R., Hakim M.* Primary antiphospholipid syndrome; differentiation from multiple sclerosis. A study of 22 cases. Iran J Med Sci 2000;25:50—55.
27. *Paran D., Drory V., Elkayam O. et al.* An electrophysiological study and brain MRI evolution of patients with CNS manifestations of antiphospholipid syndrome as compared to patients with multiple sclerosis. Arth Rheum 2003;48:1113.
28. *Paran D., Chapman J., Korczyn A.D. et al.* Evoked potential studies in the antiphospholipid syndrome: differential diagnosis from multiple sclerosis. Ann Rheum Dis 2006;65:525—528.
29. *Rovaris M., Viti B., Ciboddo G. et al.* Cervical cord magnetic resonance imaging findings in systemic immune-mediated diseases. J Neurol Sci 2000;176:128—130.
30. *Rovaris M., Viti B., Ciboddo G. et al.* Brain involvement in systemic immune mediated diseases: magnetic resonance and magnetization transfer imaging study. J Neurol Neurosurg Psychiat 2000;68:170—177.
31. *Roussel V., Jaubertau M.O., Couderq C. et al.* Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. J Autoimmun 2000;14:259—265.
32. *Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A.* Warfarin for multiple sclerosis? Q J Med 2000;93:497—499.
33. *Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al.* Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and associations with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 2003;30:985—992.
34. *Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al.* Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. Rheumatology 2003;42:200—213.
35. *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.
36. *Sugiyama Y., Yamamoto T.* Characterization of serum anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis. Tohoku J Exp Med 1996;178:203—215.
37. *Tourbah A., Piette J.C., Iba-Zizen M.T. et al.* The nature course of cerebral lesions in Sneddon syndrome. Arch Neurol 1997;54:53—60.