

АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Чуприна Л. А., Полторак М. С.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Чуприна Любовь Алексеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: chuprinalubov@yandex.ru

For correspondence: Chuprina Lubov Alekseevna, PhD, Department of Nervous Diseases with the course of neurology of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: chuprinalubov@yandex.ru

Information about authors:

Chuprina L. A., <https://orcid.org/0000-0001-4892-3934>

Poltorak M. S., <https://orcid.org/0000-0001-9670-4093>

РЕЗЮМЕ

Антифосфолипидный синдром может имитировать многие заболевания, одним из которых является рассеянный склероз. В статье представлены основные аспекты дифференциальной диагностики антифосфолипидного синдрома и рассеянного склероза, а также приведен собственный клинический случай.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, рассеянный склероз, дифференциальная диагностика.

ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND MULTIPLE SCLEROSIS. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

Chuprina L. A., Poltorak M. S.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Antiphospholipid syndrome can mimic many diseases, one of which is multiple sclerosis. The article presents the main aspects of differential diagnosis of antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis, as well as its own clinical case.

Keywords: antiphospholipid syndrome, multiple sclerosis, differential diagnosis.

Проведение ранней дифференциальной диагностики – основополагающий этап курации пациента с демиелинизирующим процессом центральной нервной системы (ЦНС). На сегодняшний день наиболее распространенным диагнозом в случае выявления демиелинизации ЦНС является рассеянный склероз (РС), при этом процент диагностических ошибок в разных странах варьирует от 12 до 35 % [13].

Антифосфолипидный синдром (АФС) с доминированием неврологических симптомов часто имеет клиническое обличие РС. Недостаточная информированность в области этой патологии, а также отсутствие в международных критериях диагностики РС специальных рекомендаций по его дифференциальному диагнозу с АФС [14] требует формирования настороженности у неврологов профильных кабинетов и центров при верификации диагноза.

Антифосфолипидный синдром (МКБ 10 - Д68.8) - симптомокомплекс, включающий следующие клинические и лабораторные маркеры:

1. рецидивирующие артериальные и/или венозные тромбозы мелких сосудов в любых органах и/или тканях без наличия значительного воспаления сосудистой стенки;
2. у женщин - акушерскую патологию, чаще (но не только) синдром потери плода (минимум один случай внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации, минимум один случай преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности, минимум три последовательных случая спонтанных абортов до 10 недель гестации);
3. генетически детерминирован и/или экогеннопотенцирован инфекционными агентами патологический синтез антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипиновых (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к 2-гликопротеину I (анти-b2-ГП I).

Антифосфолипидные антитела выявляются в среднем у 1-5% здоровых людей, однако распространение АФС не превышает 1% населения [1]. АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к тромбофилиям [1; 15]. Выделяют следующие клинические формы АФС: первичная (до 53%), онтогенетически предопределенная; вторичная (до 47%), чаще связанная с системной красной волчанкой (СКВ) (распространенность при СКВ 30-50%); а также катастрофический АФС (1%) [1; 8].

Сходство АФС с РС определяется молодым возрастом больных, преобладанием среди них женщин, ремитирующим возникновением очаговых неврологических симптомов, наличием очагов поражения в белом веществе головного мозга по данным магнитной резонансной томографии (МРТ). Дифференциальная диагностика основывается на присутствии у всех больных АФС с доминированием неврологических симптомов и других клинических признаков АФС (таблица 1) [1; 2; 6] и их отсутствии или очень редкой встречаемости при РС [1-4; 6; 9; 16; 17].

Таблица 1

Клинические симптомокомплексы АФС

Скомпрометированная система органов/ткань (тромбозы)	Клинические симптомокомплексы	Частота	
		АФС	РС
Акушерская патология	Синдром потери плода	70-85 %	0-3 %
	Эклампсия	1-10 %	<0,5 %
	HELLP-синдром	<1 %	0,85 %
	Послеродовой кардиопульмональный синдром	<1 %	0 %
Нефропатии	Умеренная протеинурия, гематурия, мочевого синдром, нефритический синдром, инфаркт почки, острая почечная недостаточность	4-67 %	<1 %
Патология сердечно-сосудистой системы	Инфаркт миокарда	5 %	<0,5 %
	Внутрисердечный тромбоз	<1 %	<0,5 %
	Поражение клапанов сердца	30-80 %	<0,5 %
	Артериальная гипертония	30 %	<0,5 %
Поражение кожи	Сетчатое ливедо	20-30 %	<0,5 %
	Некротические поражения кожи	1-10 %	<0,5 %
	Псевдоваскулитные и васкулитные поражения	1-10 %	<0,5 %
	Множественные кровоизлияния в ногтевое ложе	<1 %	<0,5 %
Патология опорно-двигательного аппарата	Асептический некроз костей	1-10 %	0 %
	Артриты	27 %	0 %
Гемопении	Тромбоцитопения, анемия	20-33 %	0-7 %
Патология дыхательной системы	ТЭЛА	14 %	0 %
	Легочная гипертензия	2 %	0 %

Неврологические симптомы при АФС встречаются у 0,2-20% пациентов, имеют ряд клинических особенностей (таблица 2) [1; 2; 11] и более доброкачественное по сравнению с РС течение, что отмечают и другие авторы [12].

При дифференциальном диагнозе АФС и РС ведущее значение имеет лабораторная доказательная база: верификация персистирующих аФЛ (аКЛ, ВА). Их присутствие в умеренном или высоком титре характерно для АФС [2]. При оценке результатов исследования ВА необходимо иметь в виду, что низкая активность не является диагно-

стически значимой, часто выявляется при РС и свидетельствует о дизиммунном состоянии [1, 4]. Также возможно исследование генетической базы клинических событий: фолатный цикл; исследование полиморфизмов в генах: MTHFR (A222V, C>T), MTHFR (E429A, A>C), MTR (D919G, A>G), MTRR (I22M, A>G), SLC19A1 (H27R, A>G).

Скрининг данных магнитной резонансной томографии (МРТ) позволяет говорить о схожести очагов поражения белого вещества головного мозга при АФС и РС [5]. Однако при детальном изучении вопроса представляется возможным

Таблица 2

Характерные неврологические проявления АФС

Неврологические проявления	АФС	Частота	РС
Головная боль	82-98 %		40-52 %
Клинический акцент	мигреноподобная, длительный стаж до развития очаговых неврологических расстройств		невротического генеза, связанная с установкой диагноза или формированием инвалидизации, по типу головной боли напряжения
Эпиприступы	18-20 %		0-1 %
Хорея Сиденгама в анамнезе	18-20 %		0 %
Гемипарезы	63 %		7-10 %
Снижение зрения	45-50 %		42-57 %
Клинический акцент	кратковременное, одностороннее, рецидивирующее, спонтанно восстанавливающееся, лишь у 12 % - стойкое, постепенно прогрессирующее, крайне редко (0,2 %) до слепоты		длительное (дни-недели), регрессирующее полностью или частично после лечения
Нижний парапарез	0-6 %		50-70 %
Нарушения ФТО	6 %		40 %
Атактический синдром	44-50 %		до 93 %
Миелопатия	0,4-3 %		50 %

определить особенности МРТ-картины при АФС (таблица 3) [3; 5; 7; 18].

Клиническая мимикрия АФС предполагает неоднократную повторную оценку полученных клинических, лабораторных, нейровизуализационных данных.

Приводим описание собственного клинического случая.

Пациентка Н, 38 лет.

При обращении предъявляла жалобы на выраженную утомляемость при умеренных физических нагрузках, необходимость делать паузы с целью отдыха во время ходьбы, уборки в квартире, эпизоды пульсирующей и/или ноющей головной боли без четкой локализации с частотой 2-4 раза в месяц длительностью до трех суток.

Анамнез заболевания: с 15-ти лет (1996 г.) страдает мигреноподобной головной болью. В дебюте типичные мигренозные приступы (с сильной пульсирующей болью с одной стороны, фото- и фонофобией) с аурой в виде фотопсий, длительность приступов от суток до трех, без достаточной эффективности НПВС, с 2001 г. оптимально купировались суматриптаном. В 2003 г. первая беременность, протекала нормально, естественные роды в срок, без осложнений. В 2014 г. вторая беремен-

ность, на сроке 28 недель развилась фебрильная лихорадка, озноб, общая слабость, катаральные явления. На 3 сутки на коже конечностей появились эритематозные высыпания размером 1-1,5 см, с последующим распространением по всему телу, с тенденцией к слиянию, самостоятельно разрешившиеся без следов в течение недели. До января 2019 г., кроме привычных мигреноподобных головных болей, жалоб не отмечала. 01.01.2019 г. на фоне симптомов ОРВИ возникли высыпания на коже туловища, имеющие вышеописанные характеристики, сохранялись в течении 5 дней. 11.02.2019 почувствовала головную боль, отличную от привычных болей, потеряла сознание, развился генерализованный тонико-клонический эпилептический приступ, бригадой СМП доставлена в неврологическое отделение по месту жительства, где находилась до 25.02.2019 с диагнозом «Острый рассеянный энцефаломиелит». Из данных предоставленной медицинской документации: рефрактерный спастический тетрапарез, вестибулярный атактический синдром с умеренными дискоординационными нарушениями, грубая туловищная атаксия. Обращают на себя внимание лабораторные данные: тромбоциты - $98 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 22 мм/ч., бактерии в разовой порции мочи, эритроциты в моче - 0,8

Таблица 3

Визуализационные аспекты МРТ-картины при АФС в сравнении с РС

Критерий	АФС	РС
Типичное расположение очагов поражения	Субкортикально, периферические отделы полушарий мозжечка	Перивентрикулярно, юстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге
Изменения очагов во времени	Характерна статичность, более слабое контрастирование гадолинием, возможно улучшение при приеме антикоагулянтов	Характерно появление новых T2 и/или контрастируемых гадолинием очагов
Наличие территориальных инфарктов	Чаще субкортикальное расположение, снижение интенсивности МР сигнала на T1-ВИ	Не характерно
Степень поражения вещества головного мозга	Повреждения ограничиваются участками инфарктов	Значительное увеличение объемов T1- и T2 поврежденных (низкая паренхиматозная фракция мозга (BPF) и фракция серого вещества (GMF), более высокая средняя паренхиматозная диффузность (MPD)
Поражение зрительного нерва (ретробульбарный неврит)	Не характерно	Стушеванность или полная потеря изображения интраорбитальной порции зрительного нерва на T2-ВИ и накопление контрастного вещества на T1-ВИ

мк/мкл. Данные МРТ головного мозга с в/в контрастированием от 20.02.2019 г.: МР-картина очаговых изменений в правой, левой гемисферах ГМ - могут быть обусловлены демиелизирующим процессом - SD - активная стадия. МР-признаки проявлений энцефалопатии сосудистого генеза. Неравномерное расширение наружных ликворных пространств. Акцентирует внимание наличие множества субкортикальных очагов. Проводилось парентеральное лечение дексаметазоном, пентоксифиллином. Выписана в удовлетворительном состоянии. После выписки по направлению невролога по месту жительства обратилась в кабинет демиелинизирующей патологии нервной системы ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» с целью верификации диагноза и определения дальнейшей терапевтической тактики. С февраля 2019 г. наблюдалась в кабинете демиелинизирующей патологии с диагнозом: Демиелинизирующее заболевание головного мозга неуточненное, G 37.9. В неврологическом статусе отмечались гиперрефлексия сухожильных рефлексов с нижних конечностей, положительный симптом Бабинского справа. Учитывая наличие мигренеподобных головных болей с длительным стажем, тромбоцитопении с двумя клиническими эпизодами по типу синдрома Шенлейна - Геноха

в анамнезе, в том числе во время беременности, демиелинизирующим процессом с признаками активности наряду с сосудистыми проявлениями по данным визуализации, нетипичным для РС дебютом неврологических симптомов в виде эпилептиформной инициации дифференциальная диагностика с вектором на антифосфолипидный синдром.

Проведены следующие исследования:

1. Лабораторный скрининг: общие клинические анализы: персистирующие (повторная верификация через три месяца) тромбоцитопения – $98 - 136 \cdot 10^9/\text{л}$ ($150-390 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ – 22 – 27 мм/час (0–20 мм/ч), эритроцитурия 0,8 – 1,1 кл/мкл (0,0-5,0 кл/мкл), АТ к фосфолипидам IgG-516 МЕ/мл (0,0-10,0 МЕ/мл), аКЛ суммарные 626,0 МЕ/мл (0,0 - 20,0 МЕ/мл), АТ к В2ГП-1 суммарные 502 МЕ/мл (0,0 - 20,0 МЕ/мл). Генотипирование - полиморфизм гена MTHFR: C677T в гетерозиготной форме (проведено в виду раннего дебюта жалоб (15 лет) и отсутствием инфекционного анамнеза). Боррелиоз IgG <5,0 МЕ/мл (<10,0 МЕ/мл); Боррелиоз IgM 20,1 МЕ/мл (<18,0 МЕ/мл). Повторные и дополнительные исследования через 3 месяца: IgA и IgG ANCA <1:40 (<1:10), АНФ (HEp-2) 1:1280 (<1/160), тип свечения ядерный гранулярный (AC-2,4), АТ к В2ГП-1 - 133,41 Ед/мл (0,0 - 20,0 МЕ/мл), АТ к КЛ IgM-12,00 Ед/мл (0,0 - 10,0 МЕ/

2020, том 23, № 3

мл), АТ к КЛ IgG - 182,0 ЕД/мл (0,0 - 10,0 МЕ/мл), ВА (скрин) - 66,40 с.(31-44 с.), ВА (подтверждающий) - 38,20 с.(30-38 с.). Соотношение 1,74 (0 - 1,2).

2. Нейровизуализация: МРТ шейного и грудного отделов позвоночника и спинного мозга с в/в усилением: МР-картина остеохондроза позвоночника, данных за очаговое поражение спинного мозга не получено.

3. ЭхоКГ: клапаны интактны. Признаков легочной гипертензии не выявлено. Камеры сердца не расширены. Стенки не уплотнены. Диастолическая функция сохранена. Дополнительная хорда полости левого желудочка. Локальная и глобальная скорость не снижена, ФВ 65%.

4. Дуплексное сканирование брахицефальных артерий: внутрисосудистые образования и аномалии не обнаружены, гемодинамических значимых препятствий кровотоку не выявлено, показатели кровотока, геометрия сосудов в пределах нормы, умеренное снижение индекса резистентности по всем внутри черепным артериям.

До июля 2019 г существенных изменений в состоянии не отмечала, в неврологическом статусе сохранялась гиперрефлексия сухожильных рефлексов с нижних конечностей, положительный симптом Бабинского справа. 02.07.2019 ночью случился повторный генерализованный тонико-клонический приступ, бригадой СМП была транспортирована в неврологический стационар по месту жительства, где находилась до 05.07.2019 г. с диагнозом: «Состояние после генерализованного эпилептического приступа. Демиелинизирующее заболевание головного мозга неуточненное». Проведен контроль МРТ головного мозга с в/в контрастированием: МР-картина очаговых изменений в правой, левой гемисферах ГМ - может быть обусловлены демиелинизирующим процессом - SD, с учетом паттерна в/в контрастирования - стадия ремиссии. МР-признаки проявлений энцефалопатии сосудистого генеза. Неравномерное расширение наружных ликворных пространств. Проведена симптоматическая терапия. Выписана в удовлетворительном состоянии. Неврологический статус прежний. В виду повторного эпилептического приступа совместно с эпилептологом принято решение о целесообразности постоянной противосудорожной терапии. Назначен топирамат 50 мг утром, 100 мг вечером. В виду выполнения доказательной базы АФС пациентка направлена на консультацию, в последующем госпитализирована, в НИИР им. В.А. Насоновой, где проводился дальнейший клинико-диагностический скрининг и разрабатывалась терапевтическая тактика.

Дополнительно было проведено.

1. Лабораторные тесты: аКЛ IgG>120,0 ЕД/мл (0,0 - 10,0 МЕ/мл), аВ2ГП-1 IgG>100,0 Ед/мл (0,0 - 20,0 МЕ/мл), С3 0,0627 г/л (0,9 - 1,8 г/л), С4 0,068 г/л (0,1-0,4 г/л). Коагулограмма АЧТВ - 38,5 с.

(26,2-31,2 с.), тромбоциты - $183 \cdot 10^9/\text{л}$ ($150-390 \cdot 10^9/\text{л}$), протромбин по Квинку - 121,0% (70,0-130,0%), МНО - 0,90 (0,83-1,17), фибриноген - 2,26 г/л (1,8-4,0 г/л), тромбиновое время - 15,3 с. (14,0-17,0 с.), РФМК - 6,0 г/л (0,0-0,4 г/л), Анти-Ха - «-» (0,1-1,5 МЕ/мл). Заключение: гипокоагуляция по внутреннему пути протромбинаобразования, не исключено наличие волчаночного антикоагулянта. Повышение концентрации маркера активации. Коагулограмма после назначения непрямого антикоагулянтов: АЧТВ - 39,5 с. (26,2-31,2 с.), тромбоциты - $196 \cdot 10^9/\text{л}$ ($150-390 \cdot 10^9/\text{л}$), протромбин по Квинку - 96,7% (70,0-130,0%), МНО - 1,02 (0,83-1,17), фибриноген - 2,13 г/л (1,8-4,0 г/л), тромбиновое время - 15,5 с. (14,0-17,0 с.), РФМК - 8,0 г/л (0,0-0,4 г/л), Анти-Ха - «0,01» (0,1-1,5 МЕ/мл). Заключение: Гипокоагуляция по внутреннему пути протромбинаобразования. МНО не соответствует норме при терапии непрямыми коагулянтами, рекомендуемая терапевтическая область: протромбин 30-50%, МНО 2-3. Повышение концентрации маркера активации. НsСРБ - 0,3 г/л (до 5,0), С3с - 0,741 г/л (0,9-1,8 г/л), С4 - 0,113 г/л (0,1-0,4 г/л), АТ к dsDNA - 13,2 Ед/мл (0,0 - 20,0 Ед/мл), АНФ (НЕР- 2) - 1/320h+sp (<1/160); ВА-NR-1,42 (0,79-1,2).

2. ЭхоКГ.: при повторном контроле камеры сердца не расширены. Систолическая функция миокарда удовлетворительная. Клапаны структурно не изменены. Митральная недостаточность I-II степень. Дополнительная хорда полости левого желудочка.

3. МСКТ ОГК: единичный очаг Lungs-rads 1 в средней доле правого легкого.

В результате обследования был выставлен диагноз: М32.9. Системная красная волчанка, вероятная, активность низкая: иммунологические нарушения (ВА+, гипокомплементемия С3), в анамнезе поражение ЦНС (эпилептические приступы), гематологические нарушения (тромбоцитопения), АНФ+, ИП SLICC = 1. Антифосфолипидный синдром: поражение ЦНС (мелкоочаговые изменения головного мозга как следствие сосудистых катастроф с развитием очагов глиоза и демиелинизации), симптоматическая эпилепсия, сосудистые головные боли с аурой; высокопозитивные антифосфолипидные антитела (аВ2-ГП, аКЛ, ВА - тройная позитивность), риск тромбоза высокий. Полиморфизм гена MTHFR: С677Т в гетерозиготной форме.

Наличие полиморфизма гена фолатного цикла является показанием к пожизненному приему антиагрегантов и антикоагулянтов [6]. Назначено лечение: гидроксихлорохин 200 мг 2 таб. 1 р/сут., вечером, прием постоянный, длительный, антикоагулянтная терапия: варфарин 2,5 мг 2 таб. 1р/сут. вечером, подбор дозы амбулаторно под контролем МНО 1 раз в неделю до достижения целевых значений (2,5-3,5) в двух последовательных

анализах, далее контроль МНО 1 раз в 2 недели, по необходимости осуществить подбор дозы. До достижения целевых значений - прием фраксипарина 0,3 мл п/к 1 р/сут, ацетилсалициловая кислота: кардиомагнил 75 мг/сут или тромбо АСС 100 мг/сут., длительно. Указанная терапия проводится под контролем лабораторных показателей: 1 раз в 3 месяца - контроль суточной протеинурии, анализ мочи по Нечипоренко, биохимический анализ крови (глюкоза, холестерин, общий белок и белковые фракции, АЛТ, АСТ, креатинин, общий и прямой билирубин), общий анализ крови и мочи 1 раз в 6 месяцев, иммунологический анализ крови (СРБ, АТ к dsDNA, С3- и С4-компоненты комплемента). Топирамат 50 мг/утром, 100 мг/вечером, принимать постоянно, длительно.

С сентября 2019 г. до марта 2020 г. пациентка жалоб не предъявляла, цефалгический синдром нивелирован, в приеме триптанов не нуждалась, в неврологическом статусе сохранялись гиперрефлексия сухожильных рефлексов с нижних конечностей, положительный симптом Бабинского справа, по текущий период наблюдается ревматологом по месту жительства, показана ежегодная плановая коррекция терапии в НИИР им. В.А. Насоновой.

Антифосфолипидный синдром носит маски различных нозологических единиц. Знание дифференциальных особенностей позволяет своевременно определить диагностическую и терапевтическую стратегию, значимо улучшить отдаленный прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004.
2. Калашникова Л. А. Джамантаева Б. Д. Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома, имитирующие рассеянный склероз. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2015;1(38):15-23.
3. Ferreira S., D'Cruz D. P., Hughes DRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(4):434-42. doi: 10.1093/rheumatology/keh532
4. Roussel V., Jaubertau M. O., Couderq C., e.a. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. *J Autoimmun* 2000; 14:259-265. doi: 10.1006/jaut.2000.0367
5. Stosic M., Ambrus J., Garg N., Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Kalman B., Minagar A., Munschauer F. E., Galey T. M., Hussein S., Bakshi R., Zivadonov R. MRI characteristics of patients with antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009;257(1):63-71. doi:10.1007/s00415-009-5264-6
6. Cuadrado M. J., Khamashta M. A., Ballesteros A., Godfrey T., Simon M. J., Hughes GRV. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:57-68. doi:10.1097/00005792-200001000-00006
7. Джамантаева Б. Т. Первичный антифосфолипидный синдром, имитирующий рассеянный склероз (клиническое, иммунологическое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование): дис. канд.мед. наук. М.: 2007. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/pervichnyy-antifosfolipidnyy-sindrom-imitiruyuschiy-rasseyannyu-skleroz>. Ссылка активна на 16.09.2020.
8. Гомоляко А. В., Новикова И. А. Антифосфолипидный синдром. Диагностика и лечение: учеб. пособие для студентов медицинских вузов. Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»; 2013.
9. Калашникова Л. А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М. Медицина; 2003.
10. Решетняк Т. М. Клинические рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома. М.; 2013.
11. Rodrigues C., Carvalho, J., & Shoenfeld, Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010;40(4):350-359. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02263.x
12. Chapman J. The interface of multiple sclerosis and antiphospholipid antibodies. *Thrombosis Res* 2004;114:477-481. doi: 10.1016/j.thromres.2004.06.016
13. Sicotte, N. L., Kaisey, M., Solomon, A. J., Luu, M., Giesser, B. S., Incidence of multiple sclerosis misdiagnosis in referrals to two academic centers. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;30:51-56. doi:10.1016/j.msard.2019.01.048
14. Digre, K. (2002). McDonald W. I., Compston A., Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Journal Of Neuro-Ophthalmology*. 2002;22(2):143. doi: 10.1097/00041327-200206000-00041
15. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
16. Ijdo I. J. W., Conti-Kelly A. M., Greco P. Antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? *Lupus*. 1999;8:109-115.
17. R Cervera, M-C Boffa, Khamashta M. A. and GRV Hughes. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid

syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18:889–893. doi: 10.1177/0961203309106832

18. Uthman I., Noureldine M., Berjawi A., Skaf M., Haydar A., Merashli M. & Hughes G. Hughes syndrome and Multiple sclerosis. *Lupus*. 2014;24(2):115-121. doi: 10.1177/0961203314555539

REFERENCES

1. Nasonov E.L. Antiphospholipid syndrome. М.: Litterra; 2004. (In Russ).

2. Kalashnikova L. A., Dzhamaeva B. D. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome imitating multiple sclerosis. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2015; 1(38):15-23. (In Russ).

3. Ferreira S., D’Cruz D. P., Hughes DRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(4):434-42. doi:10.1093/rheumatology/keh532

4. Roussel V., Jaubertau M. O., Couderq C. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. *J Autoimmun* 2000; 14:259-265. doi:10.1006/jaut.2000.0367

5. Stosic M., Ambrus J., Garg N., Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Kalman B., Minagar A., Munschauer F. E., Galey T. M., Hussein S., Bakshi R., Zivadinov R. MRI characteristics of patients with antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009;257(1):63-71. doi:10.1007/s00415-009-5264-6

6. Cuadrado M. J., Khamashta M. A., Ballesteros A., Godfrey T., Simon M. J., Hughes GRV. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:57-68. doi:10.1097/00005792-200001000-00006

7. Dzhamaeva BT Primary antiphospholipid syndrome mimicking multiple sclerosis (clinical, immunological, neurophysiological and neuroimaging studies) [dissertation]. М.; 2007. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/pervichnyy-antifosfolipidnyy-sindrom-imitiruyuschiy-rasseyanyy-skleroz>. Accessed 09.16.2020. (In Russ).

8. Gomolyako A. V., Novikova I. A. Antiphospholipid syndrome. Diagnostics and treatment: textbook. manual for students of medical universities. Gomel: educational institution «Gomel State Medical University»; 2013. (In Russ).

9. Kalashnikova L.A. Neurology of antiphospholipid syndrome. М. Medicine; 2003. (In Russ).

10. Reshetnyak TM Clinical guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. М.; 2013. (In Russ).

11. Rodrigues C., Carvalho J., Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010; 40 (4): 350–359. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02263.x

12. Chapman J. The interface of multiple sclerosis and antiphospholipid antibodies. *Thrombosis Res* 2004;114:477-481. doi: 10.1016/j.thromres.2004.06.016

13. Sicotte, N. L., Kaisey M., Solomon, A. J., Luu M., Giesser B. S. Incidence of multiple sclerosis misdiagnosis in referrals to two academic centers. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;30:51–56. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.048

14. Digre K. McDonald W. I., Compston A., Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2002;22(2):143. doi:10.1097/00041327-200206000-00041

15. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

16. Ijdo I. J. W., Conti-Kelly A. M., Greco P. Antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? *Lupus*. 1999;8:109-115.

17. R Cervera, M-C Boffa, Khamashta M. A. and Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18:889–893. doi:10.1177/0961203309106832

18. Uthman I., Noureldine M., Berjawi A., Skaf M., Haydar A., Merashli M., & Hughes, G. Hughes syndrome and Multiple sclerosis. *Lupus*. 2014;24(2):115-121. doi: 10.1177/0961203314555539

