

# Системний червоний вовчак та розсіяний склероз: два захворювання чи одне?

Л.В. Хіміон, І.В. Климась

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

*Моє глибоке убеждение состоит в том, что СКВ – прежде всего неврологическая болезнь, при которой могут быть вовлечены другие органы.*

Graham R.V. Hughes (1998)

У статті наведені сучасні літературні дані щодо діагностики уражень нервової системи у хворих на системний червоний вовчак, диференційна діагностика нейролопуса та розсіяного склерозу, наведені спільні риси та відмінності проявів уражень нервової системи у пацієнтів із системним червоним вовчаком та розсіяним склерозом, тактика лікування обох захворювань. Також представлено власні дані двох клінічних випадків, один з яких демонструє клінічну та діагностичну схожість нейролопуса та розсіяного склерозу, другий клінічний випадок свідчить про можливість поєднання двох описаних захворювань в одного пацієнта.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, розсіяний склероз, нейролопус, ураження нервової системи.

Аутоімунні захворювання є справжнім стихійним лихом сучасного суспільства. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила XXI століття століттям аутоімунних захворювань, частота виникнення яких прискорюється з подвійною силою кожні 5–10 років. За даними різних авторів сьогодні в світі зустрічається більше 100 видів різних аутоімунних захворювань, і цей список збільшується. За останні 20 років зареєстровано різке збільшення кількості аутоімунних захворювань, а також зниження віку, в якому з'являються перші симптоми, що можуть свідчити про наявність аутоімунних захворювань. Спектр аутоімунних захворювань досить широкий і виникнення, характеристики, симптоматика і розвиток хвороб вражає своєю різноманітністю. Залежно від того, які органи чи системи будуть уражені, в лікування пацієнтів з аутоімунними захворювання залучаються лікарі багатьох спеціальностей.

Етіологія аутоімунних захворювань невідома, сьогодні продовжується активний пошук етіологічних факторів. Ми припускаємо, що причиною можуть бути генетичні фактори,

порушення імунної відповіді організму, чинники навколишнього середовища чи їхнє певне поєднання.

**Системний червоний вовчак (СЧВ)** – це системне захворювання сполучної тканини, що розвивається на підставі генетично зумовленої недосконалої імунорегуляторних процесів, що спричиняє утворення безлічі антитіл до власних клітин та їхніх компонентів і виникнення імунокомплексного запалення, наслідком якого є ураження багатьох органів і систем [4].

## Епідеміологія.

Системний червоний вовчак є одним із найбільш тяжких та поширених захворювань сполучної тканини. Поширеність СЧВ у різних регіонах світу значно коливається: від 12,5 випадків на 100 тис. населення в Англії до 39 і 40 на 100 тис. населення в Швеції та США відповідно. Серед осіб жіночої статі віком від 18 до 65 років СЧВ спостерігається в 200 випадків на 100 тис. осіб. За даними різних авторів, поширеність захворювання на СЧВ за останні три-чотири десятиліття збільшилася більш ніж у 3 рази. У віковій групі від 15 до 64 років захворюваність на СЧВ у жінок у 6–10 разів переважає таку у чоловіків. У той самий час, в осіб менше 15 років і в осіб старше 65 років статеві різниця в захворюваності нівельована [2].

Характерною особливістю СЧВ є розмаїття клінічних проявів (полісиндромність) і варіантів перебігу. Найбільш важкими і прогностично несприятливими проявами захворювання є ураження нирок і нервової системи. За даними різних авторів, ураження нервової системи у хворих СЧВ виявляється в 14–89% випадків [25]. Таке коливання зумовлене відсутністю чіткого визначення стандартів обстеження для виявлення ураження нервової системи, складністю визначення активного і хронічного процесів, психічних розладів [7]. Клінічні прояви можуть бути ледь помітними і розцінюватися як невротичні реакції або бути різко вираженими, практично до проявів тяжкого синдрому енцефало-мієло-полірадікуло-невропатії. Ураження центральної нервової системи в період високої активності СЧВ є прогностично несприятливим і за частотою смертності порівнюється з ураженням нирок. Діагностика неврологічних порушень дуже складна, особливо

Таблиця 1

**Діагностичні критерії ураження нервової системи при СЧВ, запропоновані Американською Ревматологічною Асоціацією – АРА (ACR, 1999)**

Великі критерії	Малі критерії
<p>1. Неврологічні прояви:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– судомні напади;</li> <li>– вогнищеві рухові або чутливі порушення (геміпарези, паралічі черепних нервів, порушення ходи, поперечний мієліт, нейропатія);</li> <li>– генералізовані розлади (порушення свідомості, енцефаліт, органічні мозкові синдроми)</li> </ul>	<p>1. Неврологічні ознаки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– парестезії без об'єктивних розладів чутливості;</li> <li>– головний біль;</li> <li>– псевдонабряк диска зорового нерву і доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія</li> </ul>
<p>2. Психічні зміни:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– психоз (ендогенна депресія, циклічні афективні порушення, шизофреноподібні порушення);</li> <li>– психоорганічні синдроми</li> </ul>	<p>2. Психічні відхилення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– реактивна депресія;</li> <li>– перепади настрою;</li> <li>– порушення розумових здібностей;</li> <li>– тривожність;</li> <li>– порушення поведінки</li> </ul>

Діагностична тактика оцінювання ураження нервової системи у пацієнтів із СЧВ

Усім пацієнтам	Оцінювання активності захворювання	
	Медикаментозна терапія	СЧВ-специфічна терапія / психоактивні препарати
	Лабораторні дослідження	aCL та LAC / комплемент / густина сечі / виключення метаболічних аномалій / профіль аутоантитіл
Асептичний менінгіт	ЛП	Виключити інфекцію
	МРТ ГМ	Виключити інфекцію / виключити субарахноїдальний крововилив
	Додаткові лабораторні дослідження	Серологічні тести на інфекційні хвороби / бактерії
Цереброваскулярне захворювання (ТІА / інсульт)	МРТ ГМ Ехокардіограма Допплерівське УЗД сонних артерій	Виявлення наявності інфарктів
	МРТ ГМ та ЛП	При підозрі на мозковий васкуліт
Демієлінізуючий синдром	МРТ ГМ	Виключити інфекцію / виключити злоскісні утворення / ознаки РС
	ЛП	Виключити інфекцію / олігоклональні полоси
	Додаткові лабораторні дослідження	Вітамін В <sub>12</sub> / серологічні тести на інфекційні хвороби
Головний біль (якщо хронічний та стійкий)	МРТ ГМ	Виключити інфекцію / виключити інфаркт / виключити злоскісні новоутворення / виключити PRES
	ЛП	Виключити інфекцію та / або краніальну гіпертензію
Рухові розлади	МРТ ГМ	Виключити інсульт / виключити інфекцію / виключити злоскісні новоутворення
	Додаткові лабораторні дослідження	Дослідження рівня міді в сироватці крові (хвороба Вільсона)
Мієлопатія	МРТ ГМ	Виключити інфекцію / виключити злоскісні новоутворення / ознаки РС / ознаки невриту зорового нерву
	МРТ спинного мозку	Виключити інфекцію / виключити злоскісні новоутворення / виключити AVM / підтвердити LETM
	ЛП	Виключити інфекцію / олігоклональні полоси
	Додаткові лабораторні дослідження	Серологічні тести на інфекційні захворювання / анти-NMO-антитіла
Напади (епілептичні напади)	МРТ ГМ	Виключити інфекцію / виключити злоскісні новоутворення
	ЕЕГ	Підтвердження нападу
	ЛП	Виключити інфекцію
	Додаткові лабораторні дослідження	Серологічні тести на інфекційні хвороби
Гострий незрозумілий (сплутаний) стан	МРТ ГМ	Виключити інфекцію / виключити злоскісні новоутворення / виключити інші неврологічні захворювання
	ЛП	Виключити інфекцію
	Додаткові лабораторні дослідження	Серологічні тести на інфекційні хвороби / бактерії
Тривожні розлади	Додаткові лабораторні дослідження	Виключити захворювання щитоподібної залози та феохромоцитоми
Когнітивна дисфункція	МРТ ГМ	Виключити інфекцію / виключити інфаркт / виключити злоскісні новоутворення / виключити інші неврологічні захворювання
	Додаткові лабораторні дослідження	Вітамін В <sub>12</sub> , виключити ЦД, захворювання щитоподібної залози / серологічні тести на інфекційні хвороби
Розлади настрою, психоз	Спеціальних лабораторних аналізів не потрібно. Нейровізуалізацію необхідно проводити лише тоді, коли є додаткові неврологічні симптоми чи ознаки	
Синдром Гієна-Барре	МРТ спинного мозку	Виключити мієлопатії
	Додаткові лабораторні дослідження	Серологічні тести на інфекційні хвороби
Веgetативні розлади	Оцінка вегетативної нервової системи	Оцінка тяжкості та залучення частин вегетативної нервової системи
	ЕМГ та NCS	Характеристика невропатії
	Додаткові лабораторні дослідження	Виключити ЦД, уремичну нейропатію та дефіцити вітамінів / рівень норадреналіну в плазмі / серологічні тести на інфекційні хвороби / виключити целіакію / AChR
Мононейропатія	Додаткові лабораторні дослідження	Виключити ЦД / ANCA / серологічні тести на інфекційні хвороби
	МРТ ГМ	Виключити компресію черепних нервів / ознаки РС
Міастенія гравіс	КТ-сканування	Виключити захворювання щитоподібної залози
	Додаткові лабораторні дослідження	Специфічні антитіла (AChR, MuSK, LRP4) / виключити захворювання щитоподібної залози
Черепно-мозкова (краніальна) нейропатія	МРТ ГМ	Виключити інфекцію / виключити злоскісні новоутворення
	Викликані потенціали	Характеристика нейропатії
	МРТ спинного мозку	Виключити компресію, пов'язану із злоскісним новоутворенням
Плексопатія	Електродіагностика	Характеристика плексопатії
	Додаткові лабораторні дослідження	Вітамін В <sub>12</sub> , виключити ЦД, захворювання щитоподібної залози / серологічні тести на інфекційні хвороби
Полінейропатія	ЕМГ	Характеристика нейропатії
	Панч-біопсія шкіри	Виключити нейропатію дрібних волокон, якщо ЕМГ нормальна
	Додаткові лабораторні дослідження	Вітамін В <sub>12</sub> , виключити ЦД

Примітки до табл.: AChR – гангліонарний ацетилхоліновий рецептор аутоантитіл; aCL – антитіла до кардіоліпіну; ANCA – антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; AVM – артеріовенозна мальформація; КТ – комп'ютерна томографія; ЦД – цукровий діабет; ЕЕГ – електроенцефалограма; ЕМГ – електроміографія; LAC – вочаковий антикоагулянт; ЛП – люмбальна пункція; LETM – поздовжній обширний поперечний мієліт; LRP4 – рецептор білків, пов'язаних з ліпопротеїном низької щільності 4; МРА – магнітно-резонансна ангіографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія; РС – розсіяний склероз; MuSK – м'язово-специфічна тирозинкіназа; NCS – дослідження нервової провідності; NMO – нейромієліт зорового нерву; NPSLE – ураження нервової системи при СЧВ; PRES – синдром задньої реверсивної енцефалопатії; СЧВ – системний червоний вовчак; ТІА – транзиторна ішемічна атака.

при маскуванні цих проявів іншими ознаками СЧВ, а також через широкий спектр нейропсихічних розладів, відсутність діагностичних критеріїв, специфічних лабораторних тестів та неможливість досліджувати тканину мозку прижиттєво [8].

Діагностичні критерії ураження нервової системи при СЧВ наведені в табл. 1.

Вважається, що для підтвердження залучення в патологічний процес ЦНС достатньо одного великого і одного малого критеріїв у поєднанні з даними електроенцефалографії, церебральної ангиографії, інших методів дослідження головного мозку або цереброспінальної рідини, яка може містити підвищені титри антинуклеарного фактора (АНФ), антитіла до ДНК, a-Sm, a-La, A-RNP, антинейрональні антитіла, лімфоцитотоксичні антитіла [8].

У 2012 році в діагностичні критерії ураження нервової системи при СЧВ (SLICC) були включені наступні клінічні прояви: епілептичні напади, гострий психоз, полі/мононеврити, мієліт, периферична нейропатія, патологія черепних нервів [24].

Клінічні прояви ураження нервової системи можуть бути явними, наприклад психози, інсульти, епілепсія, або прихованими – головний біль, нейрокогнітивна дисфункція. Усі психічні порушення, що розвиваються у пацієнтів із СЧВ, можна розподілити на дифузні (епілепсія, психічні розлади) і локальні (інсульт), а також на первинні і вторинні. Первинні – це ознаки ураження ЦНС, які є симптомами захворювання і мають зв'язок з активністю захворювання на СЧВ. Вторинні порушення пов'язані із взаємодією лікарських засобів (інтракраніальний крововилив при вживанні антикоагулянтів), приєднання інфекції, гіпофункцією або дисфункцією інших органів.

Синдроми ураження нервової системи і психічні розлади при СЧВ [6]:

- головний біль, частіше мігренозного характеру, резистентний до ненаркотичних і навіть наркотичних анальгетиків; особливістю цефалгії при СЧВ є її частий зв'язок зі скотоמוю (сліпа пляма або пляма Маріотта) та зменшенням інтенсивності у разі застосування кортикостероїдних препаратів. Водночас типовими є нейровізуалізаційні знахідки, такі, як вогнища інфарктів і розширення шлуночків мозку;
- судомні (епілептичні) напади (великі, малі, за типом скроневої епілепсії);
- ураження черепних нервів (у тому числі зорових);
- інсульти, поперечний мієліт (зрідка);
- периферична нейропатія (симетрична чутливість і/або рухова полінейропатія) – у 10% хворих СЧВ;
- множинний мононеврит (зрідка);
- синдром Гієна-Барре (нечасто);
- гострий психоз;
- емоційна лабільність, епізоди депресії, порушення пам'яті, слабоумство.

Більшість проявів ураження нервової системи зустрічаються за шість місяців до або протягом перших двох років з моменту встановлення діагнозу, але можуть виникати і через 15 років захворювання на СЧВ [16]. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного і спинного мозку дозволяє визначити структурні (анатомічні) ознаки ураження нервової системи; позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) – порушення метаболізму та перфузії. За даними МРТ, різний ступінь вираженості може бути у здорових осіб і у хворих на СЧВ, які не мають ознак ураження нервової системи. Водночас у 40% пацієнтів з ознаками ураження нервової системи при СЧВ картина МРТ абсолютно нормальна [19].

Необхідно виокремити два патогенетичних фенотипи ураження нервової системи при СЧВ: запальний (нейротоксичний) та ішемічний (тромботичний або васкулопатичний).

Ішемічний фенотип ураження нервової системи при СЧВ характеризується вогнищевими ураженням нервової системи, змінами на МРТ, високим рівнем АФС, перенесеними транзиторними ішемічними атаками в анамнезі. Для запального фенотипу ураження нервової системи при СЧВ характерними є дифузне ураження нервової системи, нормальні дані МРТ, загальна висока активність СЧВ, наявність антирибосомальних і анти-NR2-антитіл, асоціація з когнітивними розладами, головним болем, зміною настрою. Терапія даних фенотипів різна: при ішемічному типі ураження нервової системи необхідним є використання низьких доз аспірину, антикоагулянтів; при запальному – терапія високими дозами глюкокортикоїдів, імуносупресорів [16].

Враховуючи відсутність золотого стандарту в діагностичній тактиці при підозрі на ураження нервової системи у хворих на СЧВ, діагноз нейрон-лопуса залишається діагнозом виключення, в основному базується на експертній думці, спираючись на клінічну картину, дані лабораторних та інструментальних досліджень та неврологічного статусу в динаміці. У всіх пацієнтів спочатку обов'язково необхідно виключати інші причини, такі, як інфекція, супутні захворювання, метаболічні аномалії або побічні ефекти лікарських засобів. У пацієнтів із СЧВ, у яких є нез'ясовані симптоми або ознаки, що можуть вказувати на ураження нервової системи, першим кроком повинні бути оцінювання та характеристика симптомів ураження нервової системи, подібно до оцінювання та характеристик симптомів ураження нервової системи у пацієнтів без СЧВ [10].

У табл. 2 представлена діагностична тактика оцінювання неврологічних симптомів у пацієнтів з СЧВ. У клінічній практиці діагностика ураження нервової системи у пацієнтів з СЧВ проводиться індивідуально, використовуючи клінічні, лабораторні, інструментальні та електрофізіологічні дані залежно від клінічної картини [21].

МРТ – метод нейровізуалізації уражень головного та спинного мозку, який використовується в клінічній практиці. Ця методика здатна локалізувати зміни головного та спинного мозку, дозволяючи ідентифікувати патологію, пов'язану з ураженням нервової системи (наприклад, інфаркти або мієлопатію) та багато диференційних розладів (наприклад, пухлини або інфекції). Проте МРТ є неспецифічним методом, у значній кількості пацієнтів не виявлено специфічних ознак чи симптомів ураження головного чи спинного мозку, які були б характерними та/або вказували на тяжкість ураження нервової системи у хворих на СЧВ [19].

Сучасні методи нейровізуалізації на підставі МРТ (дифузійно-зважених зображень, протон-магнітно-резонансна спектроскопія, магнітної передачі зображень) і дослідження ядерної томографії (позитронно-емісійної томографії та емісійної комп'ютерної томографії) було запропоновано, щоб допомогти у визначенні залучення нервової системи у пацієнтів з СЧВ. Проте клінічна значущість цих тестів для окремих пацієнтів потребує додаткових доказів та підтвердження. Оскільки немає жодного візуалізаційного тесту, який охоплює різні механізми, що призводять до ураження нервової системи у пацієнтів із СЧВ, було запропоновано мультимодальне нейровізуалізаційне дослідження як майбутній потенційний стандарт діагностики ураження нервової системи у пацієнтів з СЧВ [12].

При СЧВ типові прояви ураження нервової системи зустрічаються у 60% хворих, однак така ознака як мієліт зустрічається значно рідше [29, 30]. Водночас спінальний синдром може стати першим проявом захворювання. Так, наприклад, за даними досліджень Gerard Espinosa при оцінюванні 22 випадків поперечного мієліту при СЧВ у клініці Барселони (Іспанія), мієліт спостерігався як перша маніфестація хвороби в 23% випадків; переважали жінки молодого віку (77%) [13].

Диференціальний діагноз між СЧВ та РС

	СЧВ	РС
<i>Клінічні ознаки</i>		
Судоми	можуть бути	частіше відсутні
Висип	зазвичай присутній	частіше відсутні
Залучення периферичної НС	може бути	частіше відсутні
Неврит зорового нерва	зазвичай двобічний	може бути двобічний
<i>Лабораторні критерії</i>		
aPL	50–60%	± (2–44%)
ANA	98%	± (2,5–25%) низький титр
Анти-ДНК	60%	зазвичай негативний
Олігоклональні полоси IgG у спинномозковій рідині	15–50%	98%
Антитіла до аквапорину 4 (NMO-IgG, anti-AQP4)	частіше відсутні	1–2%
Антитіла до основного білка мієліну в сироватці	частіше відсутні	23–47%
MPT головного мозку	ураження, що дають високоінтенсивний сигнал	ураження, що дають високоінтенсивний сигнал
	підкоркові	перивентрикулярні, порожнистий корпус, стовбуровий мозок
	без динаміки	динамічні зміни
MPT спинного мозку	> 4 сегментів по довжині	<2 сегментів; лише частина поперечного розрізу
	більша частина грудного відділу	частіше зустрічається в шийному відділі
	набряк та атрофія спинного мозку	немає набряку спинного мозку
Викликані потенціали	нормальні або затримка провідності	затримка провідності, але з добре збереженою формою хвиль

За даними В. Kovacs, ураження спинного мозку є першою ознакою при СЧВ в 39% випадків, спостерігається протягом перших 5 років захворювання у 42% пацієнтів; прогноз щодо відновлення функцій поганий і не залежить від активності СЧВ [18]. У дослідженні Saison J. та співавторів, серед 20 обстежених хворих на СЧВ поперечний мієліт був першим симптомом СЧВ у 12 пацієнтів; у 8 інших це сталося через 8,6 року (середня затримка) після початку СЧВ [26].

Багато авторів приходять до висновку, що за наявності поперечного мієліту пацієнт в обов'язковому порядку повинен бути обстежений на предмет виключення СЧВ і спостерігатися кілька років з метою своєчасного виявлення захворювання [13, 18]. Патогенетичними факторами розвитку поперечного мієліту при СЧВ, ймовірно, є васкуліт і тромбоз. МРТ спинного мозку при СЧВ-мієліті виявляє патологічний сигнал у T1 і T2 режимах, розширення спинного мозку. Вогнища частіше локалізуються в грудному відділі, супроводжуються набряком і атрофією спинного мозку [13].

Неврологічна симптоматика і МРТ – ознаки ураження головного і спинного мозку у хворих на СЧВ, часто схожі з вогнищами ураження головного і спинного мозку при розсіяному склерозі (РС) [44]. Існує навіть термін «вовчаковий склероз» або «люпоїдний склероз», який використовують для опису схожих на РС клінічних випадків [11, 29].

Розсіяний склероз (РС) – хронічне прогресуюче демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи з аутоімунним патогенезом, що має в більшості випадків хвилеподібний перебіг із чергуванням загострень і ремісій на ранніх

стадіях захворювання, рідше – одразу неухильно прогресуючий перебіг [2, 5].

Сьогодні в світі кількість хворих РС перевищує 2,5 млн осіб. Число нових випадків захворювання збільшується в середньому на 2,0–3,4 випадку на 100 тис. населення в рік [2].

У випадку ураження нервової системи клініка СЧВ і РС практично не відрізняється. Найбільші труднощі виникають за наявності комбінації зорового невриту і мієлопатії.

Що стосується ліквору, то загальний рівень білка і кількість клітин у даному випадку не є діагностично цінними, але при СЧВ рівень IgG підвищений у 69% випадків. МРТ-картина головного мозку у 30% хворих на СЧВ цілком відповідає специфічним томографічним критеріям діагностики РС.

Як правило, діагноз СЧВ встановлюють на підставі лабораторних тестів оцінювання стану імунної системи. Але їх слід інтерпретувати обережно, оскільки, наприклад, антиядерний фактор виявляється в сироватці у 25% (в низьких титрах – у 81%) пацієнтів із РС [3].

Клінічно ізольований неврологічний синдром може бути єдиною ознакою до появи інших симптомів СЧВ або встановлення діагнозу РС. Демієлінізуючий синдром і мієлопатія є важливими питаннями в діагностиці СЧВ, оскільки спираючись на них, можна легко помилково діагностувати інші демієлінізуючі розлади центральної нервової системи, як-от РС [20].

РС та СЧВ мають схожі клінічні ознаки та лабораторні дані. Навіть було висунуто гіпотезу про те, що РС та СЧВ мають спільну етіологію. Відомо, що РС і СЧВ мають аутоімунний патогенез, обидва є хронічними захворюваннями,

які можуть реагувати на лікування кортикостероїдними препаратами. У деяких хворих діагностують РС або СЧВ, але згодом у них розвивається інше захворювання. J.V. Sloan та співавторами було описано сім'ю, де кілька членів одного покоління мають СЧВ, а два представники попереднього покоління мають РС. Причому типізація гістосумісності не виявила жодного зв'язку між успадкуванням генів HLA та вираженістю тяжкості перебігу захворювання [27].

Також описані випадки співіснування в одного хворого одночасно СЧВ та РС. Так, A. Fanourgiakis та співавтори дослідили 728 хворих на СЧВ та 819 хворих на РС [14]. Дев'ять хворих повністю відповідали критеріям і СЧВ, і РС (показник поширеності 1,0–1,2% у кожній когорті). Діагноз СЧВ передував розвитку РС у п'яти пацієнтів, причому в чотирьох з них відставання становило  $\leq 5$  років. Первинно встановлений діагноз РС був у семи з усіх обстежених пацієнтів, яким у подальшому встановлено діагноз СЧВ [14].

РС та інші процеси демієлінізації, такі, як поперечний мієліт і неврит зорового нерву (які можуть бути клінічно ізольовані або бути частиною клінічного спектра РС) іноді важко відрізнити від участі ЦНС у системних аутоімунних захворюваннях (наприклад СЧВ). Гострий ізольований неврологічний синдром є найбільшою діагностичною проблемою, оскільки він часто зустрічається при РС, але також може бути єдиною ознакою або першим проявом при СЧВ, до появи інших симптомів даного захворювання. Неврит зорового нерва зазвичай проявляється як гострий або підгострий одно- або двосторонній біль в оці, що підсилюється рухами ока, а згодом розвитком скотоми переважно центрального зору. Поперечний мієліт є гострим запальним процесом, що впливає на фокальну ділянку спинного мозку та характеризується клінічно гострим або підгострим розвитком симптомів та ознак неврологічної дисфункції в моторних, сенсорних та вегетативних нервах та нервових шляхах спинного мозку [29, 30].

Найбільш поширені неврологічні прояви СЧВ (головний біль, судоми), симптоми, що свідчать про залучення периферичної нервової системи та психічні розлади, рідше спостерігаються при РС. МРТ є найважливішим діагностичним інструментом, а критерії МРТ за Barkhof та співавторами мають найкраще поєднання специфічності та чутливості для діагностики РС. Важливо відзначити морфологію уражень, оскільки відсутність мультифокальних уражень на МРТ мозку має позитивне значення для подальшого розвитку РС. СЧВ є одним з найрідкісніших причин поперечного мієліту. Зі свого боку поперечний мієліт зустрічається зрідка, проте є серйозним психоневрологічним проявом у пацієнтів із СЧВ (1–2%) та в осіб з невизначеною патофізіологією. За даними V. Kovacs, поперечний мієліт був першою ознакою при СЧВ у 39% випадків [18].

У табл. 3 наведені відмінності в клінічних проявах, результатах лабораторних та інструментальних досліджень у пацієнтів із СЧВ та РС.

### Схожість між СЧВ та РС

СЧВ та РС – хронічні аутоімунні захворювання. При СЧВ імунна система може атакувати різні органи в організмі: шкіру, суглоби, нирки, серце, легені або нервову систему. При РС імунна система безпосередньо атакує мієлінову оболонку нервових волокон головного та спинного мозку. Сьогодні науковці ще не дійшли кінцевого рішення про те, чи слід вважати РС аутоімунним захворюванням. Дослідники ще не виявили антигену РС або речовини, яка викликає імунну відповідь організму. Тому РС іноді називається «імунно-опосередкованим» станом, а не аутоімунним захворюванням.

Спільні клініко-патогенетичні ознаки СЧВ та РС:

- Обидва захворювання аутоімунні.

- Це клінічні діагнози. Немає лабораторного тесту чи інструментального дослідження, які можуть підтвердити діагноз зі 100% впевненістю. СЧВ і РС мають комплекс характерних симптомів і лабораторних критеріїв, які не можуть бути пояснені іншим діагнозом.

- Вражають осіб однієї вікової групи. Обидві хвороби частіше вражають одну і ту саму популяцію – молоді жінки, хоча діагностуються й в іншій популяції.

- Мають періоди загострення і ремісії, є рецидивуючими захворюваннями.

- Мають подібні МРТ ознаки ураження ЦНС.

- Обидва захворювання можуть бути генетично обумовленими і можуть спостерігатися в сім'ях.

- Обидва захворювання можуть бути помилково діагностовані або не діагностовані на початку.

- Обидва захворювання спричиняють проблеми з втомою, головним болем, порушеннями зору, м'язовою слабкістю та порушеннями пам'яті.

### Відмінності між СЧВ та РС

Хоча СЧВ і РС впливають на стан центральної нервової системи, вони, як правило, мають різні ознаки, крім того при СЧВ симптоми та скарги є більш загальними, ніж при РС.

Відповідно до даних Національного товариства розсіяного склерозу, з нервовою системою пов'язані такі поширені патологічні ефекти СЧВ, як головний біль, мігрень, зміни особистості, когнітивні порушення, епілептичні напади. Інсульт не зустрічається, або рідко зустрічається у людей з РС. Найпоширенішими симптомами СЧВ є висип і артрит, на відміну від цього висип є незвичним при РС. Найбільш поширеними симптомами при РС є подвоєння зображення, оніміння, поколювання або слабкість в одній з кінцівок, а також проблеми з рівновагою та координацією.

Лабораторна діагностика може значно допомогти при диференціації між СЧВ та РС.

Антиядерні антитіла можуть зустрічатися у деяких хворих з РС, однак їхня присутність набагато рідша, ніж у при СЧВ. У хворих на СЧВ рідко не виявляються антинуклеарні антитіла (ANA-негативний вовчак). Такі лабораторні дослідження, як виявлення олігоклональних полос IgG у спинномозковій рідині та антитіл до основного білка мієліну в сироватці крові більш характерні для РС, хоча можуть зустрічатися і при СЧВ.

Як було зазначено, при СЧВ нечасто зустрічається поперечний мієліт. Цей стан імітує РС і є іноді єдиним симптомом СЧВ. Дослідження продемонстрували, що аналіз антиядерних і антиаквапорін-4 антитіл (anti-aquaporin-4) може допомогти в диференціальній діагностиці зорового нейромієліту при СЧВ від РС.

МРТ головного мозку виявляє більш поширені та виразні ураження при РС («чорні діри та яскраві плями»), але іноді ураження головного мозку, виявлені при СЧВ або РС, можуть бути невиразними.

Усім пацієнтам, яким вперше виставлений діагноз СЧВ, необхідно проводити МРТ головного мозку, незалежно від того, є ознаки ураження нервової системи чи ні. Надалі при виникненні симптомів ураження нервової системи при СЧВ буде можлива порівняльна оцінка даних дослідження [9, 16, 22].

Методи обстеження пацієнтів з підозрою на ураження нервової системи при СЧВ повинні включати:

- дослідження спинномозкової рідини (для виключення інфекційного ураження ЦНС),
- електроенцефалографію,
- проведення нейропсихологічних тестів,
- огляд психіатра,
- електронейрографію (при периферичній нейропатії),
- МРТ головного і спинного мозку.

Якщо за даними МРТ відсутні ознаки ураження нервової системи, додатково проводиться ПЕТ [9, 16, 22].

### Схожість та відмінності в лікуванні СЧВ та РС

Обидва захворювання, як СЧВ, так і РС, є невилковними. Медикаментозні засоби можуть допомогти контролювати симптоми. Існують рекомендації щодо зміни способу життя, які можуть допомогти при обох захворюваннях.

1. Дотримання режиму праці та відпочинку. Відпочинок часто допомагає зменшити симптоми загострення та подолати симптоми слабкості та втоми.

2. Регулярні фізичні навантаження. Може допомогти швидше пройти через період загострення при СЧВ та підвищити силу та координацію хворого при РС.

3. Вживання здорової їжі. Здорова дієта рекомендується для всіх. Але хворі з СЧВ можуть мати певні дієтичні обмеження. Пацієнтам з РС можуть також рекомендувати отримувати більше вітаміну D у своїй дієті.

4. Практики для зменшення стресу. Медитація та/або техніки релаксації допоможуть справитися з хронічним захворюванням. Причому навчитися методам зменшення стресу може бути більш важливим для пацієнтів СЧВ, оскільки стрес може бути причиною загострень.

До вибору медикаментозних засобів необхідно підходити з особливою обережністю та уважністю. Особливо за відсутності чітких критеріїв для встановлення діагнозу, оскільки лікування СЧВ та РС є досить різним. При встановленні помилкового діагнозу пацієнт не лише не отримує найбільш ефективного лікування, але і може мати негативні наслідки, оскільки деякі лікарські засоби для лікування РС можуть посилювати симптоми СЧВ.

Найбільш поширеними медикаментозними засобами для лікування СЧВ є імуносупресивні засоби, кортикостероїдні препарати (ГК) та нестероїдні протизапальні засоби. Імуносупресивні препарати (DMARDS, або препарати, що модифікують ревматичні захворювання), можуть застосовуватися при тяжкому перебігу захворювань, особливо в разі залучення нирок.

Лікування високими дозами ГК та імуносупресантами проводиться при підозрі на запальний тип ураження нервової системи при СЧВ (неврит зорового нерва, рефрактерна епіактивність, поперечений мієліт, периферична нейропатія, психоз) на тлі високої генералізованої активності СЧВ. Антитромботична / антикоагулянтна терапія призначається при вогнищевих проявах, асоційованих з високим титром АФЛ і / або тромботичними ускладненнями при супутніх серцево-судинних захворюваннях, хорей.

Симптоматична терапія: анальгетики, антидепресанти, антипсихотики [9, 16, 22].

Найбільш поширеними медичними засобами, що застосовуються для лікування РС, є інтерферони, ГК, імуносупресивні засоби, імуномодулятори, препарати, які стимулюють процеси ремієлінізації та покращують нервово-м'язову провідність.

Сьогодні відзначено позитивний ефект та є перспективним у лікуванні, і СЧВ, і РС, використання імунобіологічної терапії та лікування аутологічними гемопоетичними стовбуровими клітинами.

### Прогноз при СЧВ та РС

Прогноз при СЧВ сьогодні змінився. У 1955 році лише половина хворих на СЧВ прожила п'ять років від початку захворювання. Сьогодні 95% хворих на СЧВ живуть більше 10 років від початку захворювання. Від 80 до 90 відсотків хворих на СЧВ ведуть нормальний спосіб життя. Очікувана тривалість життя при РС в середньому на сім років коротша, ніж у яких не діагностовано РС, але цей показник може суттєво відрізнятись у різних хворих на РС. Деякі хворі на РС з дуже агресивним перебігом захворювання можуть померти

через відносно короткий час від початку захворювання, тоді як більшість хворих з РС живуть нормальним життям.

### Клінічний випадок № 1

#### Пацієнтка М., жінка, 37 років

Діагноз: СЧВ, активність 2, хронічний перебіг з ознаками ураження шкіри, суглобів, волосся, слизових оболонок, травного тракту, печінки, персистуюча панцитопенія середньої важкості було встановлено у віці 8 років.

Враховуючи непереносимість метотрексату, в схемі лікування використовували низькі та середні дози ГК, гідроксихлорохіну.

У віці 30 років гостро розвинулися тетрапарез та тетраплегія, тазові розлади за типом імперативних позивів. Попередньо стан пацієнтки було розцінено як розвиток васкуліту на тлі основного захворювання.

Під час проведення МРТ головного мозку з контрастним підсиленням виявлені вогнища, що не накопичують контраст. Спостерігалася дисемінація в часі. На останньому МРТ ГМ з контрастним посиленням від 2017 року виявлені ознаки вогнищевих змін білої речовини півкуль головного мозку та мозочка, атрофічні зміни кори. Порівняно з попередніми МРТ ГМ від 2014 року відзначено зникнення вогнища в проекції правої середньої нижки мозочка в правій половині Варолієвого моста, однак виявлені вогнища в проекції лівої півкулі мозочка. Враховуючи зафіксовану МРТ динаміку, картина відповідає розсіяному демієлінізуючому процесу. Була проведена диференційна діагностика між РС і оптикомієлітом Девіка. Однак наявність нормальних показників аквапорину А-4 та відсутність вогнищ мієліту, за даними МРТ, не дозволило підтвердити діагноз оптиконеїромієліту.

Лабораторно: АНА позитивні, антиДНК позитивні, АТ до мієліну позитивні, аквапорин А-4 в нормі.

Діагноз: СЧВ, активність 2, хронічний перебіг з ознаками ураження шкіри, нервової системи (нейролопус), суглобів, волосся, слизових оболонок, травного тракту, печінки, персистуюча панцитопенія середньої важкості. Розсіяний склероз ремітуючо-рецидивуючий перебіг хвороби 2 ступеня важкості за Макдональдом (2010), цереброспінальна форма, спастичний тетрапарез, EDSS 5 балів.

Корекція лікування: часті курси пульс-терапія ГК, азатиоприн, плаквеніл.

При сумісному огляді пацієнтки ревматологом та неврологом через 6 міс було відзначено відсутність динаміки.

Проведено корекцію лікування: середні дози ГК, азатиоприн, ритуксимаб 1000 мг внутрішньом'язово крапельно № 4 за 12 міс.

Під час сумісного огляду пацієнтки ревматологом та неврологом через 12 міс констатована клінічна та інструментальна (МРТ ГМ) позитивна динаміка.

### Клінічний випадок №2

#### Хвора Ш., жінка, 45 років

У 2010 році (38 років) встановлено діагноз: Розсіяний склероз ремітуючо-рецидивуючий перебіг хвороби, 2 ступеня тяжкості за Макдональдом (2010), цереброспінально-мозжечкова форма, спастичний тетрапарез до значного в ногах, значні координаторно-мозочкові розлади та дисомічні порушення, тазові розлади за типом імперативних позивів та нетримання сечі. EDSS 5 балів.

Проведено лікування: низькі та середні дози ГК, один курс  $\alpha$ -інтерферону, надалі низькі дози ГК, судинні препарати, транквілізатори.

У 2014 році у пацієнтки додатково з'явилися скарги на виражені артралгії в суглобах кистей, стоп, хребті, ранкова скутість. Проведено лабораторне та інструментальне дообстеження.

Лабораторно: С-РБ підвищений, ШОЕ ↑40 мм/год, РФ підвищений, анти-ЦЦП-АТ підвищені. Рентгенографічне дослідження кистей виявило ознаки помірного остеопорозу, артрозу 2 ступеня.

Діагноз: Ревматоїдний артрит, поліартрит, серопозитивний варіант, активність 2 ступеня, Ro стадія 2. НФС 2.

Проведено корекцію лікування: призначено метотрексат 12,5 мг/тиж, НПЗП, фолієва кислота, судинні препарати.

Під час сумісного огляду пацієнтки ревматологом та неврологом через 6 міс було зафіксовано незначну позитивну динаміку.

У 2015 році у пацієнтки додатково з'явився висип на обличчі «метелик», лімфаденопатія. Проведено додаткове лабораторне обстеження. Лабораторно: АНА-позитивні, антиДНК негативний, anti-SSB позитивний, АТ до мієліну негативні – аквапорін А-4 негативний.

Діагноз: СЧВ, активність 2, хронічний перебіг з ознаками ураження нервової системи (нейролюпус), шкіри, волосся, судин, суглобів, легень, слизових оболонок, м'язів нижніх кінцівок, імунологічним синдромом, гематологічним синдромом, травним трактом, печінкою, персистоючої панцитопенії середньої важкості.

Діагноз РС у пацієнтки було відмінено, вважається, що

СЧВ у даної пацієнтки дебютував саме з ураження нервової системи (нейролюпуса) за типом РС.

Проведено відповідну корекцію лікування: середні дози ГК, азатіоприн, плазмаферез.

Під час огляду пацієнтки ревматологом через 6 міс було відзначено видиму позитивну клінічну динаміку.

## ВИСНОВКИ

Важливо пам'ятати, що і СЧВ, і РС, вражають осіб переважно однієї популяції, тому під час консультування пацієнтки жіночої статі, молодого віку, з неврологічними розладами лікарю необхідно провести обстеження, направлені на діагностику обох захворювань – СЧВ та РС. Немає жодного лабораторного чи інструментального золотого стандарту діагностики СЧВ або РС. СЧВ та РС вимагають обмірковування клінічної картини хвороби, спостереження пацієнта в динаміці. При встановленні діагнозу необхідно спиратись на клінічні прояви захворювання та застосовувати критерії діагностики СЧВ та РС.

Пам'ятайте, що у пацієнта може бути первинно діагностовано РС або СЧВ, та з часом у разі приєднання інші симптоми діагноз може бути змінено навіть на зовсім інший. Також існує вірогідність одночасної наявності у пацієнта двох аутоімунних захворювань – і СЧВ, і РС.

## Системная красная волчанка и рассеянный склероз: два заболевания или одно?

Л.В. Химион, И.В. Клима

В статье представлены современные литературные данные по диагностике поражений нервной системы у пациентов с системной красной волчанкой, описана дифференциальная диагностика нейролюпуса и рассеянного склероза, представлены общие черты и различия проявлений поражений нервной системы у пациентов с системной красной волчанкой и рассеянным склерозом, а также тактика лечения обоих заболеваний. Дополнительно описаны собственные данные двух наблюдаемых клинических случаев, один из которых демонстрирует клиническую и диагностическую схожесть нейролюпуса и рассеянного склероза, второй клинический случай показывает возможность сочетания двух описанных заболеваний у одного пациента.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, рассеянный склероз, нейролюпус, поражение нервной системы.

## Systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis: two diseases or one?

L. Khimion, I. Klimas

The article described modern literature data on the diagnosis of the nervous system lesions in patients with systemic lupus erythematosus. There described the differential diagnosis of neurolypus and multiple sclerosis. There described common features and differences of manifestations of the nervous system lesions in patients with systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis, as well as the treatment strategy of both diseases. Additionally, we described own data from two observable clinical cases. One of which demonstrates the clinical and diagnostic similarity of neurolypus and multiple sclerosis. The second clinical case shows the possibility of combining the two described diseases in one patient.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, neurolypus, nervous system lesions.

## Сведения об авторах

**Химион Людмила Викторовна** – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

**Клима Ирина Валентиновна** – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35. E-mail: gp-ira@bigmir.net

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Алиферова В.М. Сопоставление данных МРТ-исследования головного мозга при рассеянном склерозе и системной красной волчанке / В.М. Алиферова, Ю.Н. Лисицина // Бюлл. сиб. мед. – 2008. – Vol. 5. – P. 228–230.
- Волошина Н.П., Грицай Н.Н., Дыкан И.Н. и др. Рассеянный склероз: актуальность проблемы в Украине, современные аспекты иммунопатогенеза, клиники, диагностики и лечения. Украинский междисциплинарный консенсус // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 215. – С. 20–24.
- Дифференциальная диагностика при рассеянном склерозе. [http://medblock.ru/medicina\\_i\\_dorovje/3656-differencialnaya-diagnostika-pri-rasseyanom-skleroze.html](http://medblock.ru/medicina_i_dorovje/3656-differencialnaya-diagnostika-pri-rasseyanom-skleroze.html)
- Наказ МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія».
- Наказ МОЗ України від 17.08.2007 № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія».
- Национальное руководство. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой. 2008 г., 720 стр.
- Панафидина Т.А. Обзор VI научно-образовательного курса EULAR, посвященного системной красной волчанке (Италия, Пиза, 1–6 сентября 2013 г.).

- Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (2): p.230–237.
- Лизова Н.В. Головная боль, эпилептические припадки, когнитивные расстройства и цереброваскулярные заболевания как самые распространенные нейропсихические синдромы при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (2): с.222–227.
- Bertsias G. EULAR recommendations for neuropsychiatric lupus: pitfalls and challenges. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
- Bertsias G.K., Ioannidis J.P., Aringer M., Bollen E., Bombardieri S., Bruce I.N., et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (12): p.2074–82.
- Bluestein H.G. Neuropsychiatric disorders in systemic lupus erythematosus // Lahita R.G., ed. Systemic lupus erythematosus. – New York: Wiley, 1987. – P. 593–614.
- Ercan E., Ingo C., Tritanon O., Magro-Checa C., Smith A., Smith S., et al. A multimodal MRI approach to identify and characterize microstructural brain changes in neuropsychiatric systemic

- lupus erythematosus. Neuroimage Clin. 2015; 8: p.337–44.
13. Espinosa G. Transverse myelitis affecting more than 4 spinal segments associated with Systemic Lupus Erythematosus: clinical, immunological, and radiological characteristics of 22 Patients / G. Espinosa, A. Mendizábal, S. Mínguez [et al.] // Semin. Arthritis. Rheum. – 2010. – Vol. 39, № 4. – P. 246–256.
  14. Fanouriakis A, Mastorodemos V, Pamfil C, Papadaki E, Sidiropoulos P, Plaitakis A, Amoiridis G, Bertsias G, Boumpas D.T. Coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis: prevalence, clinical characteristics, and natural history. Semin Arthritis Rheum. 2014 Jun; 43 (6): p.751–8.
  15. Gonzalez-Duarte A., Cantu-Brito C.G., Ruano-Calderon L., Garcia-Ramos G. Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. Eur Neurol. 2008; 59 (6): p.320–3.
  16. Govoni M. The clinical picture of neuropsychiatric lupus: challenges and critical issues. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
  17. Jeri Jewett-Tennant What's the Difference Between Lupus and Multiple Sclerosis? Learn What Distinguishes Lupus From Multiple Sclerosis <https://www.verywell.com/lupus-and-ms-whats-the-difference-2249979>
  18. Kovacs B. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature / B. Kovacs, T.L. Lafferty, L.H. Brent [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 120–124.
  19. Luyendijk J., Steens S.C., Ouwendijk W.J., et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum. 2011 Mar; 63 (3): p.722–32.
  20. Magro Checa C., Cohen D., Bollen E.L., van Buchem M.A., Huizinga T.W., Steup-Beekman G.M. Demyelinating disease in SLE: is it multiple sclerosis or lupus? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013 Jun; 27 (3): p.405–24.
  21. Magro-Checa C., Zirkzee E.J., Huizinga T.W., Steup-Beekman G.M. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives Drugs. 2016; 76: p.459–483.
  22. Meroni P.L. Pathogenesis of CNS involvement in SLE. Proceedings of the 6th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa, Italy; 2013.
  23. Multiple Sclerosis or Lupus: Can You Have Both? <https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/ms-and-lupus#treatment>
  24. Petri M., Orbai A.M., Alarcon G.S., et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Aug; 64 (8): p.2677–86.
  25. Popescu A., Kao A.H. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Curr Neuropharmacol. 2011 Sep; 9 (3): p.449–57.
  26. Saison J., Costedoat-Chalumeau N, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Marignier R, Cacoub P, Vital-Durand D, Hot A, Tebib J, Aumaitre O, Schleinitz N, Sarrot-Reynauld F, Broussolle C, Sève P. Systemic lupus erythematosus-associated acute transverse myelitis: manifestations, treatments, outcomes, and prognostic factors in 20 patients. Lupus. 2015 Jan; 24 (1): p.74–81.
  27. Sloan J.B., Berk M.A., Gebel H.M., Fretzin D.F. Multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Occurrence in two generations of the same family. Arch Intern Med. 1987 Jul; 147 (7): p.1317–20.
  28. Tan E.M. Thq 1982 revised criteria for the classification of system lupus erythematosus / E.M. Tan, A.S. Cohen, J.F. Fries [et al.] // Arthritis Rheum. – 1982. – Vol. 25, № 11. – P. 1271–1277.
  29. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. Postgrad Med J. 2008 Mar; 84 (989): p.127–32.
  30. Theodoridou A. Demyelination in rheumatic diseases / A. Theodoridou, L. Settas // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2006. – Vol. 77, № 3. – P. 290–295.

Статья поступила в редакцию 09.09.2018