Демиелинизирующий процесс при системных ревматических заболеваниях (обзор литературы)

Н.В. ПИЗОВА

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии Ярославской государственной медицинской академии, Ярославль

Demyelinating process in systemic rheumatoid diseases (review)

N.V. PIZOVA

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

Рассеянный склероз (РС), системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), болезнь Бехчета (ББ) и синдром Шегрена (СШ) — это хронические, поражающие лиц молодого возраста, иммуно-опосредованные заболевания, патогенез которых до конца еще не изучен. РС и другие демиелинизирующие процессы, такие как поперечный миелит и оптический неврит, нередко представляют трудности в дифференциальном диагнозе с поражением ЦНС при системных ревматических заболеваниях. Остро развившийся клинически изолированный синдром представляет наибольшие диагностические проблемы, поскольку встречается не только при РС, но может быть первым клиническим проявлением при СКВ, АФС, СШ и ББ. Неврологические проявления и изменения на магнитно-резонансных томограммах могут быть схожими и не специфичны.

Ключевые слова: *системные ревматические заболевания, демиелинизация, оптический неврит, поперечный миелит.*

Multiple sclerosis (MS), systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndrome (APS) Sjogren's syndrome (SS) and Behcet disease (BD) are chronic, immune-mediated disorders affecting young adults, the pathogenesis of which is still largely unknown. MS and other demyelinating processes are sometimes difficult to differentiate from the CNS involvement in systemic rheumatic diseases (SRD). An acute isolated neurological syndrome presents the greatest diagnostic problem, since it is common not only in MS, but can also be the only feature or first manifestation in SLE, APS, SS, and BD. Neurological manifestations and magnetic resonance imaging (MRI) can be indistinguishable and no specific diagnostic tools are available.

Key words: *systemic rheumatic diseases, demyelination, optic neuritis, transverse myelitis.*

Системные ревматические заболевания (СРЗ), основные из которых представлены в **таблице**, являются мультифакториальными болезнями. В их развитии определенную роль играют наследственная предрасположенность, неблагоприятные воздействия окружающей среды, нарушения иммунитета, а среди этиологических факторов основное место занимают генетическая предрасположенность и инфекционные агенты, а также географические, климатические, токсические и другие факторы [1, 8, 9]. Наиболее общими неврологическими проявлениями при СРЗ считаются церебральная ишемия, когнитивные расстройства, головная боль, эпилептические припадки, полинейропатия и психические расстройства **(см. таблицу)** [152]. Среди других клинических проявлений встречаются поражение спинного мозга и нейропатия зрительного нерва, что нередко требует проведения дифференциального диагноза с другими неврологическими заболеваниями ввиду схожести клинических и нейровизуализационных данных.

Демиелинизирующий процесс при СРЗ может проявляться в виде оптического неврита (ОН), поперечного миелита (ПМ), синдрома Девика, связанных с очаговой демиелинизацией головного мозга синдромов, синдрома Гийена—Барре, демиелинизирующей полинейропатии. ПМ и ОН часто являются также проявлением рассеянного склероза (РС) и клинически изолированного синдрома (КИС) [92, 105], о котором пойдет речь ниже. В то же время ПМ, неврит зрительного нерва (в качестве КИС) и РС представляют иногда значительные трудности в проведении дифференциальной диагностики от поражения ЦНС при ревматических заболеваниях. Действительно, клинические проявления и выявляемые изменения на МРТ могут быть сходными. Используемые методы диагностики — неспецифичными: МРТ головного и спинного мозга, исследование

© Н.В. Пизова, 2012

e-mail: pizova@yandex.ru

Неврологические проявления при системных ревматических заболеваниях

Заболевание	Неврологические проявления
Антифосфолипидный синдром	Инсульт, мигрень, когнитивные расстройства, демиелинизация, хорея, поперечная миелопатия
Болезнь Бехчета	Поражение ствола головного мозга, инсульт, судороги, поражение черепных нервов, менингоэнцефалит, головная боль, тромбозы церебральных венозных синусов
Синдром Чарг—Стросса	Периферические или краниальные нейропатии, энцефалопатия, множественные мононевриты
Дерматомиозит/полимиозит	Проксимальная миопатия
Смешанные заболевания соединительной ткани	Проксимальная миопатия
Системная красная волчанка	Асептический менингит, инсульт, демиелинизирующий синдром, головная боль, хорея, миелопатия, эпилептические припадки, тревога, психозы, синдром Гийена—Барре, плексопатия, краниальные/периферические нейропатии, миастения, мигрень
Системная склеродермия	Проксимальная миелопатия, брахиальная плексопатия
Синдром Шегрена	Полинейропатия, миелопатия, мононейропатия, когнитивные расстройства
Системные васкулиты	Периферическая нейропатия, множественные мононевриты, полимиозит, менингоэнцефалит, демиелинизирующий синдром
Болезнь Такаясу	Инсульт, преходящая слепота, потеря зрения, головная боль
Височный артериит/гигантоклеточный артериит	Головная боль, потеря зрения вследствие оптического неврита или ретинита, отек зрительного нерва, инсульт

цереброспинальной жидкости — ЦСЖ (общее количество клеток, уровень белка, тесты на *Borrelia burgdorferi* и другие антимикробные агенты, индекс IgG и иммуноэлектрофорез ЦСЖ), вызванные зрительные потенциалы (ЗВП) и аутоантитела в сыворотке [34, 52, 72, 73, 97, 102, 103, 132, 136, 137]. МРТ — важный диагностический метод, но мелкие инсульты в белом веществе могут вызывать патологические изменения, похожие на очаги демиелинизации в головном мозге. Сходные множественные очаги в белом веществе могут встречаться при РС, нейро-СКВ (системная красная волчанка) и антифосфолипидном синдроме — АФС) (30—70%) [29, 31, 62, 63, 107, 109, 130, 132, 136, 137], и они часто бывают клинически «немыми» [38, 83, 132]. Накопление гадолиния в большинстве случаев предполагает воспаление, но иммунные комплексы также могут индуцировать нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), и МРТ не в состоянии установить воспалительную природу заболевания [29, 62, 78, 102, 107]. W. McDonald и соавт. [102] выделили диагностические критерии РС, но они недостаточны для различения РС от ревматических заболеваний, включая СКВ с поражением ЦНС.

В настоящее время РС считается хроническим воспалительным заболеванием ЦНС, характеризующимся множественными очагами демиелинизации в белом веществе головного и спинного мозга и гибелью аксонов [99]. Причина РС неизвестна, считается, что определенную роль играют вирусная инфекция и аутоиммунные процессы, поэтому РС длительное время принимался за аутоиммунное заболевание. Сегодня диагноз РС может быть поставлен только при наличии всех указанных критериев. Поэтому достоверный диагноз иногда выставляется через длительное время от манифестации заболевания [28, 32, 64, 98, 118, 163]. Признаком РС являются очаги демиелинизации, состоящие из гипоинтенсивных участков с олигодентроцитами и потерей миелина, дегенерацией аксонов, глиотическими изменениями и периваскулярной воспалительной инфильтрацией, состоящей в основном из лимфоцитов и макрофагов [32, 64, 118, 163]. Также показано, что гипоксическое метаболическое повреждение может в некоторых случаях способствовать воспалительному повреждению белого вещества, но формирование мелких сосудистых инфарктов при РС не описано [12, 32]. Существующие данные позволяют считать РС мультифакториальным заболеванием.

КИС представляет не менее сложную диагностическую проблему, так как может быть не только манифестным проявлением РС, но встречаться и при некоторых СРЗ: АФС, СКВ, болезни Бехчета (ББ), синдроме Шегрена (СШ). Иммунологическая природа этих заболеваний, поражаемая популяция, рецидивирующее или ремиттирующее течение, неврологические проявления и наличие множественных очагов в белом веществе на МРТ делают их трудноразличимыми [46, 72, 73, 78, 84, 132, 143, 147].

ОН, ПМ, синдром Девика могут быть первым дебютным проявлением различных аутоиммунных заболеваний. При ошибочной постановке диагноза РС пациентам с ревматическими заболеваниями последствия могут оказаться трагическими, так как назначенное лечение (например, интерферон-β)

для предполагаемого РС может вызвать обострение СРЗ [34, 46, 52, 73, 132].

Большинство клинических проявлений при СКВ (головная боль, эпилептические приступы), симптомы поражения периферической нервной системы и психические расстройства встречаются и у пациентов с РС [52]. Поэтому столь важно использование МРТ, которая стала одной из часто выполняемых диагностических процедур. F. Barkhof и соавт. [31] представили МРТ-критерии, специфичные и чувствительные для РС. Важны и нейроморфологические исследования, которые позволяют выявить мелкие множественные очаги демиелинизации. Но они могут определяться как при РС, так и быть результатом мелких инфарктов, которые случаются при СКВ и АФС. При этом в последних случаях они могут быть клинически «немыми». Такие феномены, как «пальцы Доусона» и «черные дыры», наиболее характерны для РС, но не патогномоничны [22, 29, 31, 52]. Поэтому многие исследователи считают, что все пациенты с ПМ должны быть осмотрены для исключения СКВ и/или АФС с учетом анамнеза, клинической картины и наличия антител к фосфолипидам (АФЛ) в крови.

Патофизиология РС, СКВ и АФС остается в большинстве своем неизвестной. Иммунологические механизмы у генетически предрасположенных лиц, климато-экологические условия как триггерные факторы считаются сходными при этих заболеваниях [118, 142]. АФЛ нередко выявляются у больных РС, особенно при миелитическом типе [30, 45, 46, 54, 69, 72, 73, 78, 84, 126, 129, 132, 139, 143, 154, 162]. Тромбозы — основной признак АФС, причем сосуды ЦНС поражаются наиболее часто [72, 73, 94, 132, 137, 140]. Патогенетическая роль АФЛ в развитии тромбозов подтверждена на экспериментальных моделях [122, 124]. Возможное влияние АФЛ вероятно не только для тромботических состояний, но и для развития перекрестно-реагирующих реакций с церебральными структурами. Воспаление, васкулопатия и ускоренный атеросклероз являются потенциальными механизмами [76, 142].

Остановимся более подробно на отдельных системных ревматических заболеваниях.

СКВ входит в группу аутоиммунных ревматических заболеваний. Она развивается на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием этого является повреждение многих органов и систем [2, 3, 9]. Диагноз СКВ требует клинического и серологического подтверждения, и пациенты должны соответствовать критериям, разработанным Американской коллегией ревматологов [156]. Должно определяться наличие не менее 4 из 11 критериев.

В литературе описано около 30 различных неврологических синдромов при СКВ. Клиника неврологических расстройств при СКВ включает в себя поражения нервной системы — периферической (ПНС) и центральной (ЦНС), а также вегетативные нарушения. По данным J. Hanly и соавт., ЦНС вовлекается в патологический процесс в 92% случаев, а ПНС — в 8% [65, 66]. Психические проявления встречаются у большинства пациентов с СКВ.

СКВ — это В-клеточно-опосредованное заболевание, при котором эти клетки становятся гиперактивными и спонтанно продуцируют ряд иммуноглобулинов против собственных антигенов. Поражение нервной системы при СКВ является мультифакториальным, но считается, что АФЛ играют главную роль. Это прямое повреждение нейронов или глии (иммунными комплексами или комплемент-опосредованное повреждение) и антитело-индуцированные реологические нарушения, лежащие в основе инфарктов и возможной микроваскулопатии [15, 76, 83, 142, 160]. E. Toubi и соавт. [160] обследовали 340 пациентов с СКВ и обнаружили значимые различия в уровнях АФЛ между пациентами с поражением и без поражения ЦНС (55% против 20%, $p<0,001$). Наличие АФЛ также коррелирует с меньшей активностью заболевания и выявлением мелких гиперинтенсивных очагов в головном мозге на МРТ. При АФС и СКВ среди патологических изменений преобладают некроз сосудистой стенки и тромбоз [46, 142], но описана и демиелинизация [162].

Демиелинизирующие расстройства (ПМ, ОН) включены Американской коллегией ревматологов в номенклатуру расстройств при СКВ [156]. Обратимое и рецидивирующее течение некоторых синдромов поражения ЦНС у пациентов с СКВ имеет сходство с течением ремиттирующего РС, являющегося первично демиелинизирующим заболеванием [101, 157]. Волчаночный склероз — это термин, который может быть использован для описания клинических проявлений при СКВ, когда имеется множественная неврологическая симптоматика, напоминающая картину РС [37].

ПМ при СКВ в литературе впервые был описан в 1968 г. у 9 больных [120]. СКВ — одна из редких причин развития ПМ, частота развития которого составляет 1—2% [89] (несколько чаще он выявляется в специализированных центрах [127]). B. Kovacs и соавт. [89] установили, что ПМ как дебютное проявление СКВ встречается в 39% и в течение первых 5 лет развивается в 42% случаев.

Развитие ПМ при СКВ связывают с васкулитом, артериальным тромбозом и наличием АФЛ [44, 49, 86, 92, 141, 151]. Но при этом X. Lu и соавт. [96] выявили относительно низкий уровень АФЛ в сыворотке.

Несмотря на наличие сосудистой патологии при СКВ (заболевание мелких сосудов, васкулит), не ис-

ключают и другие причины ее развития [76]. В некоторых работах [25, 33, 51, 55, 60, 95] обращено внимание на наличие спинальных нетравматических субдуральной или эпидуральной гематом. Описан [161] случай развития продольного миелита и ишемического инсульта как редко встречаемое проявление при СКВ в присутствии гомозиготного протромбина G20210A, гетерозиготной MTHFR 677T мутации и в отсутствие АФЛ.

Наиболее общими на МРТ у пациентов с СКВ и миелопатией являются изменения интенсивности сигнала в режимах Т1 и Т2. Кроме того, определяется утолщение спинного мозга [123]. Патологические очаги при миелопатии у пациентов с СКВ более продолжительные (длинные) по сравнению со случаями РС и более сходные с таковыми при синдроме Девика. Они могут распространяться по всему длиннику спинного мозга [27, 49, 116, 123].

Исходы болезни при наличии ПМ и ОН прогностически неблагоприятны [27, 85, 89, 158]. Однако при рано начатой терапии ПМ прогноз может быть более благоприятным [67, 117, 146].

Аутоиммунная оптическая нейропатия (АОН) при СКВ встречается в 1% случаев. Она часто сочетается с поражением ЦНС, особенно спинного мозга [56, 74]. При СКВ нарушение полей зрения может возникать в результате снижения остроты зрения. ОН у пациентов с СКВ в некоторых случаях ассоциируется с миелопатией [56]. Данных МРТ при СКВ с ОН еще не достаточно. Различная степень набухания зрительного нерва и соответствующее повышение сигнала на Т2-томограммах описаны у пациентов с СКВ [150]. Недостаточно и гистологических данных [27]. ОН, ассоциирующийся с ПМ у пациентов с СКВ, описан во многих работах [58, 59, 86, 89]. Приблизительно у 25% пациентов с миелопатией развивается нейропатия зрительного нерва, обычно двусторонняя (синдром Девика) [89]. Считают [59], что для изучения поражения зрительного нерва при СКВ может быть использован метод ЗВП.

Оптический нейромиелит Девика — это заболевание ЦНС, при котором зрительные расстройства (ОН или отек зрительного нерва) ассоциируются с миелитом. Диагностические критерии этого заболевания описаны D. Wingerchuk и соавт. [169]. В них обращено внимание на выраженное прогрессирование патологии, отсутствие повышения температуры в начале заболевания, очаговых изменений на МРТ в области полушарий головного мозга и мозжечка, а также отсутствие повышения содержания белка в ЦСЖ [169]. Патофизиологически синдром Девика — это васкулит мелких сосудов, демиелинизация белого вещества и некроз [58, 76]. Миелопатия при синдроме Девика распространяется на 2 и более сегмента и гистологически характеризуется некрозом и образованием полостей. Течение синдрома может быть монофазным, рецидивирующим или хроническим [76]. Прогноз часто неблагоприятный. Синдром Девика может быть первым дебютным проявлением различных аутоиммунных заболеваний. Так, C. Jacobi и соавт. [75] наблюдали 37-летнюю пациентку с миелитом и ОН и подтвержденным на основании клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных синдромом Девика, у которой через 7 лет после этого была диагностирована СКВ.

СШ — хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоплазмоклеточной инфильтрацией секретирующих эпителиальных желез с наиболее частым поражением слюнных и слезных желез и вовлечением в патологический процесс разных органов, чему соответствует появление различных антител. Однако отсутствие последних не исключает диагноз СШ. У 20—55% пациентов с СШ выявляется патология ЦНС [21, 22, 43, 71, 125]. Тем не менее некоторые авторы [26, 36, 47, 80, 108] не выявили связи между степенью поражения ЦНС и особенностями течения заболевания.

Неврологические проявления нередко предшествуют появлению типичных проявлений СШ [91]. РС и миелит являются редкими проявлениями при СШ. Поэтому связь между СШ и РС остается неоднозначной, хотя СШ сходен с РС как клинически, так и по данным нейровизуализации [18, 19, 77, 135]. Неврологические проявления при СШ также могут быть сходными с РС [121, 166]. Известны случаи постановки диагноза РС до того, как был диагностирован СШ [18, 91].

Анти-Ro-антитела могут выявляться у больных РС в 2—15% случаев [18, 47, 162]. Некоторые авторы полагают, что эти антитела представляют результат перекрестных реакций антител против миелина или вирусных антигенов с Ro-SSA молекулами и другими аутоантигенами [80]. Если анти-Ro, антинуклеарные антитела, анти-н-ДНК и антитела к кардиолипинам обнаруживаются у пациентов с достоверным РС, то эти пациенты должны быть повторно обследованы на предмет ревматического заболевания, которое может быть излечимо при применении иммуносупрессивной терапии (цитостатики, глюкокортикостероиды).

Частота развития миелопатии у пациентов с СШ невысока (менее 1%) [170], причем ПМ описан у больных как с первичным, так и вторичным СШ (на фоне биллиарного цирроза) [17—19, 22, 24, 77, 110, 115, 133, 135, 153, 164, 165, 170]. Поражение спинного мозга проявляется развитием миелопатии, часто рецидивирующего или хронически прогрессирующего, нарушениями функций тазовых органов, реже встречаются синдром Броун—Секара и болезнь двигательного мотонейрона. S. Delalande и соавт. [48], проведя ретроспективное исследование 82 пациентов (65 женщин и 17 мужчин) с первичным СШ, у 29 больных выявили повреждение спинного мозга (острая миелопатия у 12, хроническая миелопатия у

16 и болезнь двигательного мотонейрона у 1 пациента) и у 13 больных — нейропатию зрительного нерва. Подострая или острая поперечная миелопатия является следствием воспалительной ишемический васкулопатии с развитием ангиита мелких сосудов [16, 20, 164].

Y. Manabe и соавт. [100] описали пациента с острой поперечной миелопатией как инициальным проявлением первичного СШ, у которого в течение 6 дней развились тетрапарез и чувствительные нарушения, а на МРТ спинного мозга определялись обширные интрапаренхиматозные очаги, гиперинтенсивные в Т2-режиме, накапливающие гадолиний, и отек спинного мозга. Эти проявления регрессировали после лечения преднизолоном. В другой работе [50] среди 11 пациентов с миелопатией на фоне СШ у 7 наблюдался острый и у 4 — хронический варианты течения, причем в 7 случаях одновременно был неврит зрительного нерва, который у 4 больных полностью соответствовал критериям синдрома Девика. Возможными этиологическими факторами миелита при СШ считают васкулит, иммунологическое повреждение сосудов и ткани спинного мозга Т-клетками или антинейрональными антителами [18, 24, 115, 164, 165].

В некоторых случаях у пациентов с СШ определяется оптическая нейропатия [17, 18, 22, 110, 170]. В одной из работ [113] у части больных с СШ обнаружены вызывающие демиелинизацию нервных волокон антинейронные антитела в сыворотке крови, в другой [128] — при ишемической невропатии оптического нерва выявлялось повышение антикардиолипиновых IgM-антител.

ББ — воспалительное аутоиммунное мультисистемное заболевание, характеризующееся вовлечением артерий и вен, а также развитием увеита, узловатой эритемы, поражением кожи и рецидивирующими язвами полости рта и гениталий. Неврологические проявления при ББ, которые не были включены в международные классификационные критерии, впервые были описаны в 1941 г. P. Knapp [87]. В дальнейшем был предложен [40] термин «нейробехчет». Частота вовлечения нервной системы при ББ варьирует от 4 до 49% [23, 81, 88, 104, 144, 148, 159]. ЦНС поражается у 10—49% пациентов. Клинические проявления и изменения на МРТ могут быть схожими с таковыми при РС [13, 14, 61, 70, 106, 111, 112, 119, 148, 149]. При развитии нейро-бехчета течение заболевания может быть рецидивирующе-ремиттирующим, вторично-прогредиентным или с бессимптомным началом и последующим первично-прогрессирующим течением. В отдельных случаях симптомы поражения ЦНС отражают проявления внутричерепной гипертензии, связанной с тромбозом венозных синусов [68, 134, 167].

У некоторых пациентов с ББ выявляются множественные полушарные очаги в белом веществе и очаги в спинном мозге, которые могут быть обнаружены, если МРТ будет выполнена в начале заболевания. На более поздних стадиях болезни выявляется атрофия ствола головного мозга (без корковой атрофии), что более характерно для нейро-бехчета, чем для РС [81, 104, 144, 155, 159].

У пациентов с ББ и вовлечением ЦНС определяются в сыворотке и ЦСЖ цитокины и хемокины, что позволяет проводить дифференциальный диагноз с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как РС. Это служит признаком низкой Т1-связанной цитокиновой активности при нейро-бехчете и паттерном похожего неспецифического воспаления, предполагающего, что в настоящее время неизвестная инфекция может вызывать развитие васкулита ЦНС [138]. ЦСЖ при нейро-бехчете может быть как нормальным, так и измененным. Уровень IgG обычно повышен и иногда выявляются олигоклональные полосы. Обратимость этих изменений при ББ, не характерная для РС, описана в литературе [144]. Вместе с тем течение РС более полифазное, в то время как для нейро-бехчета свойственно постепенное прогрессирование заболевания [112]. Для РС наиболее характерными считаются ОН, острый ПМ и межъядерная офтальмоплегия, в то время как для нейро-бехчета основным неврологическим проявлением является прогрессирующий псевдобульбарный парез [42, 112].

Офтальмологическая патология при ББ хорошо известна и отражает вовлечение в патологический процесс ЦНС. В этом случае развиваются фокальные некрозы и периваскулярная демиелинизация с инфильтрацией лимфоцитами, а также ишемическая демиелинизация оптического нерва с вовлечением ЦНС. Оптическая нейропатия — редкое проявление при нейро-бехчете [57, 82]. N. Koçer и соавт. наблюдали пациента, у которого только МРТ позволила обнаружить изменения в оптическом нерве [88].

АФС — клинико-иммунологический симптомокомплекс [4—7, 10, 11, 114, 131, 168]. Он включает в себя рецидивирующие венозные и артериальные тромбозы в разных участках сосудистого русла. Он может развиваться при акушерской патологии, в первую очередь в виде привычного невынашивания беременности и внутриутробной гибели плода, гематологических нарушениях (тромбоцитопения, реже гемолитическая анемия), неврологических, кожных и сердечно-сосудистых заболеваниях. У некоторых пациентов с АФС могут иметь место наряду с инсультами, такие двигательные и чувствительные расстройства, как неврит зрительного нерва и ПМ. При МРТ в этих случаях часто выявляются множественные гиперинтенсивные очаги в головном мозге. Комбинация этих изменений на МРТ с рецидивирующими/ремиттирующими множественными неврологическими симптомами делают сходными АФС и РС.

ПМ встречается в 1—3% случаев у пациентов с АФС [41, 79, 93, 145], чаще у женщин, и может являться первым клиническим проявлением АФС. Эта патология может быть результатом как ишемического повреждения, так и антитело-опосредованного воздействия.

Клиническая картина АФС определяется уровнем повреждения спинного мозга (чаще поражаются средний и верхний уровни грудного отдела или шейный отдел) и распространенностью по поперечнику. Симптомы развиваются остро или подостро в течение 2—3 дней, реже постепенно (до 3 мес).

В ЦСЖ выявляются плеоцитоз, повышение уровня белка, снижение содержания сахара, повышение IgG. На МРТ у большинства пациентов отмечаются очаговые изменения. Тем не менее патогенетическая роль АФЛ при ПМ до сих пор не установлена. Сосудистые нарушения и ишемический некроз, вызванные иммунокомплексным васкулитом или сосудистым тромбозом, считаются предполагаемыми механизмами. Однако другие исследователи [25, 92] показали, что АФЛ могут напрямую взаимодействовать с фосфолипидами нейронов спинного мозга. Частота выявления АФЛ в сыворотке у пациентов с РС варьирует от 4,8 до 44% в различных исследованиях [46, 73, 78, 84, 129, 143], и более высокие титры выявляются у пациентов с ПМ и ОН. D. Karussis и соавт. [84] обнаружили ассоциацию АФЛ при РС со специфическими клиническими проявлениями — хронической, медленно прогрессирующей миелопатией и оптической нейропатией и сделали заключение, что пациенты с вероятным или достоверным диагнозом РС и повышенным уровнем аКЛ отличаются медленным прогрессированием. В то же время V. Roussel и соавт. [129] не обнаружили таких клинических корреляций. Механизмами, при которых АФЛ могут индуцировать схожее с РС заболевание, могут быть микрососудистые тромбозы, васкулопатия, аутоиммунный васкулит, аналогичный таковому при СКВ [84, 101, 126]. Применение SPECT у пациентов с АФС показало локальные участки гипоперфузии, которые восстанавливались на фоне применения антикоагулянтов [46]. Согласно M. Rovaris и соавт. [130], комбинация методики с переносом намагниченности со стандартной МРТ позволяет различить РС от АФС (но нет от СКВ).

Основываясь на положительном терапевтическом действии варфарина [46, 73, 78, 143], G. Ruiz-Irastoza и M. Khamashta [132] рекомендуют применение курса антикоагулянтной терапии пациентам, у которых определяются позитивные антифосфолипидные антитела в средних или высоких титрах, и особенно тем, у кого имеются атипичные проявления самого заболевания (нетипичная локализация очагов, отсутствие признаков патологии головного мозга при МРТ и др.). АОН была охарактеризована вначале M. Kupersmith и соавт. [90], а затем и другими авторами [35, 53]. Она относительно редко (1%) встречается у европейских пациентов с первичным и вторичным АФС [41]. ОН при АФС обычно односторонний, в отличие от СКВ и РС, при которых он может быть двусторонним [59].

Приведенные в настоящем обзоре данные делают необходимым подчеркнуть, что каждый пациент с демиелинизирующим заболеванием должен быть обследован на наличие СРЗ, особенно, если выявляются симптомы, атипичные для РС или проявления КИС. В таких случаях исследование всего спектра диагностически важных аутоантител должно проводиться на протяжении нескольких лет (даже если первый результат был отрицательным), что повышает возможность своевременного уточнения диагностики СРЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз. М 1997; 464.
2. *Иванова М.М.* Системная красная волчанка. Клиника, диагностика и лечение. Клин ревматол 1995; 1: 2—19.
3. *Иванова М.М.* ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования) (лекция). Тер арх 2001; 5: 25—29.
4. *Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. и др.* Синдром «рассеянного склероза» при антифосфолипидном синдроме. Материалы X конференции «Нейроиммунология». СПб 2001; 124—127.
5. *Калашникова Л.А.* Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. Тезисы III съезда ревматологов России. Рязань 2001; 3: 444.
6. *Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Александрова Е.Н. и др.* Антитела к фосфолипидам и неврологические нарушения. Материалы XI конференции «Нейроиммунология». СПб 2002; 118—119.
7. *Калашникова Л.А.* Неврология антифосфолипидного синдрома. М: Медицина 2003; 256.
8. *Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П.* Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга 1999; 616.
9. Ревматологические болезни. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М: Медицина 1997; 520.
10. *Решетняк Т.М., Алекберова З.С.* Антифосфолипидный синдром: серологические маркеры, диагностические критерии, клинические проявления, классификация, прогноз. Тер арх 1998;12:74—78.
11. *Решетняк Т., Алекберова З.* Антифосфолипидный синдром — уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии. Врач 2000; 9: 5—8.
12. *Aboul-Enein F., Rauschka H., Kornek B. et al.* Preferential loss of myelin-associated glycoprotein reflects hypoxia-like white matter damage in stroke and inflammatory brain diseases. J Neuropatol Exp Neurol 2003; 62: 25—33.
13. *Akman-Demir G., Serdaroglu P., Tasci B. et al.* Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. Brain 1999; 122: 2171—2182.

14. *Al-Araji A., Sharquie K., Al-Rawi Z.* Prevalence and patterns of neurological involvement in Behcet's disease: a prospective study from Iraq. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 608—613.
15. *Alarcon-Segovia D., Delize M., Oria C.V. et al.* Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. Medicine 1989; 68: 353—365.
16. *Alexander E.L., Craft C., Dorsch C. et al.* Necrotizing arteritis and spinal subarachnoid hemorrhage in Sjogren syndrome. Ann Neurol 1982; 11: 632—635.
17. *Alexander E.L., Provost T.T., Stevens M.B. et al.* Neurologic complications of primary Sjoegren's syndrome. Medicine 1982; 61: 247—257.
18. *Alexander E.L., Malinow K., Lejewski J.E. et al.* Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. Ann Intern Med 1986; 104: 323—330.
19. *Alexander E.L., Beal S.S., Gordon B. et al.* Magnetic resonance imaging of cerebral lesions in patients with the Sjögren's syndrome. Ann Intern Med 1988; 108: 815—823.
20. *Alexander E.* Central nervous system disease in Sjögren's syndrome: new insights into immunopathogenesis. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18: 637—672.
21. *Alexander E.* MS and Sjögren's syndrome. Neurology 1993; 43: 455—456.
22. *Alexander G.E., Provost T.T., Stevens M.B. et al.* Sjögren's syndrome: central nervous system manifestations. Neurology 1981; 31: 1391—1396.
23. *Al Kawi M.Z., Bohlega S., Banna M.* MRI findings in neuro-Behcet's disease. Neurology 1991; 41: 405—408.
24. *Anantharaju A., Baluch M., Van Thiel D.H.* Transverse myelitis occurring in association with primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome. Dig Dis Sci 2003; 48: 4: 830—833.
25. *Andrianakos A.A., Duffy J., Suzuki J., Sharp J.T.* Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus. Report of three cases and review of the literature. Ann Intern Med 1975; 83: 616—624.
26. *Andrianopoulos A.P., Lagos G., Drosos A.A. et al.* Neurological involvement in primary Sjögren's syndrome: a preliminary report. J Autoimmun 1989; 2: 485—488.
27. *April R.S., Vansonnenberg E.* A case of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus. Neurology 1976; 26: 1066—1070.
28. *Archelos J.J., Storch M.K., Hartung H.P.* The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. Ann Neurol 2000; 47: 694—706.
29. *Arnold D.L., Matthews P.M.* MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. Neurology 2002; 58: 4: 23—31.
30. *Baraczka K., Lakos G., Sipka S.* Immunoserological changes in the cerebrospinal fluid and serum in systemic lupus erythematosus patients with demyelinating syndrome and multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2002; 105: 378—383.
31. *Barkhof F., Filippi M., Miller D.H. et al.* Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain 1997; 120: 2059—2069.
32. *Barnett M.H., Prineas J.* Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. Ann Neurol 2004; 55: 458—468.
33. *Beatty R.M., Winston K.R.* Spontaneous cervical epidural hematoma. A consideration of etiology. J Neurosurg 1984; 61: 143—148.
34. *Berman M., Feldman S., Alter M. et al.* Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. Neurology 1981; 31: 966—971.
35. *Bielory L., Kupersmith M.J., Warren F. et al.* Skin biopsies in the evaluation of atypical optic neuropathies. Ocul Immunol Inflamm 1993; 1: 231—241.
36. *Binder A., Snaith M.L., Isenberg D.* Sjögren's syndrome: a study of its neurological complications. Br J Rheum 1988; 27: 275—280.
37. *Bluestein H.G.* Neuropsychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. In: R.G. Lahita, ed. Systemic lupus erythematosus. New York: Wiley 1987; 593—614.
38. *Brey R., Gharavi A.E., Locksin M.D.* Neurologic complications of antiphospholipid syndrome. Rheum Dis North Am 1993; 19: 833—850.
39. *Brey R.L., Escalante A.* Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. Lupus 1998; 7: 67—74.
40. *Cavara V., D'Ermo E.* A case of neuro-Behcet's syndrome. Acta XVII Concili Ophtalmologici 1954; 3: 1489.
41. *Cervera R., Piette J.C., Font J. et al.* Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Arthritis Rheum 2002; 46: 1019—1027.
42. *Chavis P.S., Tabbara K.F.* Demyelination of retinal myelinated nerve fibers in Behcet's disease. Doc Ophthalmol 1998; 95: 157—164.
43. *Chu K., Kang D.-W., Song Y.-W., Yoon B.-W.* Trochlear nerve palsy in Sjögren's syndrome. J Neurol Sci 2001; 184: 2: 131—137.
44. *Cordeiro M.F., Lloyd M.E., Spalton D.J. et al.* Ischemic optic neuropathy, transverse myelitis and epilepsy in an antiphospholipid positive patient with systemic lupus erythematosus [letter]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 1142—1143.
45. *Cordoliani M.A., Michon-Pasturel U., Perat K. et al.* Scléroses en plaques et anticorps antiphospholipides: étude consécutive de 62 patients. Rev Med Interne 1998; 19: 635—639.
46. *Cuadrado M.J., Khamashta M.A., Ballesteros A. et al.* 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.
47. *De Andres C., Guillem A., Rodriquez-Mahou M. et al.* Frequency and significance of anti-Ro (SS-A) antibodies in multiple sclerosis patients. Acta Neurol Scand 2001; 104: 83—87.
48. *Delalande S., de Seze J., Fauchais A.L. et al.* Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. Rev Med Interne 2004; 25: 1: 8—15.
49. *Deodhar A.A., Hochenedel T., Bennett R.M.* Longitudinal involvement of the entire spinal cord and the medulla oblongata in acute catastrophic onset transverse myelitis in SLED. J Rheumatol 1999; 26: 446—449.
50. *De Seze J., Stojkovic T., Hachulla E. et al.* Myelopathy — Sjögren's syndrome association: analysis of clinical and radiological findings and clinical course. Rev Neurol (Paris) 2001; 157: 6—7: 669—678.
51. *Devinsky O., Petito C.K., Alonso D.R.* Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli and thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann Neurol 1988; 23: 380—384.
52. *Ferreira S., D'Cruz D.P., Hughes G.R.V.* Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? Rheumatology (Oxford) 2005; 44: 4: 434—442.
53. *Frohman L., Turbin R., Bielory L. et al.* Autoimmune optic neuropathy with anticardiolipin antibody mimicking multiple sclerosis in a child. Am J Ophthalmol 2003; 136: 358—360.
54. *Fukazawa T., Moriwaka F., Mukai M. et al.* Anticardiolipin antibodies in Japanese patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1993; 88: 184—189.
55. *Futran J., Shore A., Urowitz M.B., Grossman H.* Subdural hematoma in systemic lupus erythematosus: report and review of the literature. J Rheumatol 1987; 14: 378—381.
56. *Galindo-Rodriguez G., Avina-Zubieta J.A., Pizarro S. et al.* Cyclophosphamide pulse therapy in optic neuritis due to systemic lupus erythematosus: an open trial. Am J Med 1999; 106: 65—69.
57. *Gerasimos M.V., Sukhpal S.S., Ranjeet P.* Acute optic neuropathy in patients with behcet's disease report of two cases. Ophthalmologica 2006; 220: 400—405.
58. *Gibbs A.N., Moroney J., Foley-Nolan D. et al.* Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus: a case report. Rheumatology 2002; 41: 470—471.
59. *Giorgi D., Balacco G.C.* Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (APS): clinical features, pathogenesis, review of the literature and proposed ophthalmological criteria for APS diagnosis. Clin Rheumatol 1999; 18: 124—131.
60. *Goker B., Block J.A.* Spinal epidural hematoma complicating active systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999; 42: 577—584.
61. *Gold R., Fontana A., Zierz S.* Therapy of neurological disorders in systemic vasculitis. Semin Neurol 2003; 23: 207—214.
62. *Graham J.W., Jan W.* MRI and the brain in systemic lupus erythematosus. Lupus 2003; 12: 891—896.
63. *Hachulla E., Michon-Pasturel U., Leys D. et al.* Cerebral MRI in patients with or without antiphospholipid antibodies. Lupus 1998; 7: 124—131.
64. *Hafler D.* Multiple sclerosis. J Clin Invest 2004; 113: 788—794.
65. *Hanly J.G., McCurdy G., Fougere L.* Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. J Rheumatol 2004; 31: 11: 2093—2098.
66. *Hanly J.G., Fisk J.D., McCurdy G. et al.* Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32: 8: 1459—1456.
67. *Harisdangkul V., Doorenbos D., Subramony S.H.* Lupus transverse myelopathy: better outcome with early recognition and aggressive high-dose intravenous corticosteroid pulse treatment. J Neurol 1995; 242: 326—331.

68. *Harper C.M., O'Neill B.P., O'Duffy J.D., Forbes G.S.* Intracranial hypertension in Behcet's disease: demonstration of sinus occlusion with use of digital subtraction angiography. Mayo Clin Proc 1985; 60: 419—422.

69. *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 Psychiatry 2002; 72: 647—649.

70. *Herskovits S., Lipton R., Lantos G.* Neuro-Behcet's disease: CT and clinical correlates. Neurology 1988; 38: 1714—1720.

71. *Hietaharju A., Yli-Kerttula U., Hakkinen V., Frey H.* Nervous system manifestations in Sjögren's syndrome. Acta Neurol Scand 1990; 81: 144—152.

72. *Hughes G.R.V.* The antiphospholipid syndrome and «multiple sclerosis». Lupus 1999; 8: 89.

73. *Hughes G.R.V.* Migraine, memory loss, and «multiple sclerosis». Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome. Postgrad Med J 2003; 79: 81—83.

74. *Jabs D.A., Miller N.R., Newman S.A. et al.* Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. Arch Ophthalmol 1986; 104: 564—568.

75. *Jacobi C., Stingele K., Kretz R. et al.* Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) as first manifestation of systemic lupus erythematosus. Lupus 2006; 15: 2: 107—109.

76. *Jennekens F.G., Kater L.* The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. Rheumatology 2002; 41: 619—630.

77. *Jung S.M., Lee B.G., Joh G.Y. et al.* Primary Sjögren's syndrome manifested as multiple sclerosis and cutaneous erythematous lesions: a case report. J Korean Med Sci 2000; 15: 115—118.

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

79. *Inslicht D.V., Stein A.B., Pomerantz F. et al.* Three women with lupus transverse myelitis: case reports and differential diagnosis. Arch Phys Med Rehabil 1998; 79: 456—459.

80. *Ioannidis J.P.A., Moutsopoulos H.M.* Sjögren's syndrome: too many associations, too limited evidence. The enigmatic example of CNS involvement. Semin Arthritis Rheum 1999; 29: 1: 1—3.

81. *Ishino H., Higashi H., Otsuki S.* Neuro-Behcet's syndrome: case report with pathological findings. Folia Psychiatry Neurol Jpn 1971; 25: 27—36.

82. *Kansu T., Kansu E., Zileli T., Kirkali P.* Neuro-ophthalmologic manifestations of Behcet's disease. Neuro-ophthalmology 1991; 11: 7—11.

83. *Karassa F.B., Ioannidis J.P., Touloumi G. et al.* Risk factors for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Q J Med 2000; 93: 169—174.

84. *Karussis D., Leker R.R., Ashkenazi A. et al.* 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.

85. *Kenik J.G., Krohn K., Kelly R.B. et al.* Transverse myelitis and optic neuritis in systemic lupus erythematosus: a case report with magnetic resonance imaging findings. Arthritis Rheum 1987; 30: 947—950.

86. *Kim J.H., Lee S.I., Park S.I. et al.* Recurrent transverse myelitis in primary antiphospholipid syndrome—case report and literature review. Rheumatol Int 2004; 24: 244—246.

87. *Knapp P.* Beitrag zur Symptomatologie und Therapie der rezidiverenden Hypopyoniritis und der begleitenden apthösen Schleimhauterkrankungen. Shweiz Med Wochenschr 1941; 71: 1288—1290.

88. *Koçer N., Islak C., Siva A. et al.* CNS Involvement in Neuro-Behçet Syndrome: An MR Study. American Journal of Neuroradiology 1999; 20: 1015—1024.

89. *Kovacs B., Lafferty T.L., Brent L.H. et al.* Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. Ann Rheum Dis 2000; 59: 120—124.

90. *Kupersmith M.J., Burde R., Warren F. et al.* Autoimmune optic neuropathy, evaluation and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51: 1381—1386.

91. *Lafitte C., Amoura Z., Cacoub P. et al.* Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. J Neurol 2001; 248: 557—584.

92. *Lavelle C., Pizarro S., Drenkard C. et al.* Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1990; 17: 34—37.

93. *Lee D.M., Jeon H.S., Yoo W.H.* Transverse myelitis in a patient with primary antiphospholipid syndrome. Yonsei Med J 2003; 44: 2: 323—327.

94. *Levine J., Branch W., Rauch J.* The antiphospholipid syndrome. N Eng J Med 2002; 346: 752—763.

95. *Lövblad K.-O., Baumgartner R.W., Zauber B.-D. et al.* Non-traumatic spinal epidural hematomas. MR features. Acta Radiol 1997; 38: 8—13.

96. *Lu X., Gu Y., Wang Y. et al.* Prognostic factors of lupus myelopathy. Lupus 2008; 17: 4: 323—328.

97. *Lublin F.* The diagnosis of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 2002; 15: 253—256.

98. *Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J. et al.* Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 2000; 47: 707—717.

99. *Ludwin S.K.* Understanding multiple sclerosis: lessons from pathology. Ann Neurol 2000; 46: 691—692.

100. *Manabe Y., Sasaki C., Warita H. et al.* Sjögren's syndrome with acute transverse myelopathy as the initial manifestation. Ann Rheum Dis 1989; 48: 12: 1014—1022.

101. *Marullo S., Clauvel J.-P., Intrator L. et al.* Lupoid sclerosis with antiphospholipid and antimyelin antibodies. J Rheumatol 1993; 20: 747—749.

102. *McDonald W.I., 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.

103. *McLean B.N., Luxton R.W., Thompson E.J.* A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the log IgG-index. A comparison and diagnostic applications. Brain 1990; 113: 5: 1269—1289.

104. *McMenemey W.H., Lawrence B.J.* Encephalomyelopathy in Behcet's disease: report of necropsy findings in two cases. Lancet 1957; 24: 353—358.

105. *Medina-Rodriquez F., Garcia E., Fraga A.* Transverse myelitis and antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1990; 17: 1: 34—37.

106. *Miller D.H., Ormerod I.E.C., Gibson A. et al.* MRI brain scanning in patients with vasculitis: differentiation from multiple sclerosis. Neuroradiology 1987; 29: 226—231.

107. *Miller D.H., Buchanan N., Barker G. et al.* Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the central nervous system in systemic lupus erythematosus. J Neurol 1992; 239: 460—464.

108. *Mok C.C., Lau C.S., Chan E.Y. et al.* Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. J Rheumatol 1998; 25: 467—473.

109. *Molad Y., Sidi Y., Gornish M. et al.* Lupus anticoagulant: correlation with magnetic resonance imaging of brain lesions. J Rheumatol 1992; 19: 556—561.

110. *Molina R., Provost T.T., Alexander G.E.* Primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1985; 28: 1341—1347.

111. *Morrisey S.P., Miller D.H., Hermaszewski R. et al.* Magnetic resonance imaging of the central nervous system in Behcet's disease. Eur Neurol 1993; 33: 287—293.

112. *Motomura S., Tabira T., Kuoiwa Y.* A clinical comparative study of multiple sclerosis and neuro-Behcet's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43: 210—213.

113. *Moutsopoulos H.M., Vlachoyiannopoulos P.G.* What would I do if I had Sjögrenes syndrome? Rheumatol Rev 1993; 2: 17—23.

114. *Myuakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thrombosis and Haemostasis 2006; 4: 295—306.

115. *Niemela R.K., Hakala M.* Primary Sjögren's syndrome with severe central nervous system disease. Semin Arthritis Rheum 1999; 29: 1: 4—13.

116. *Nijeholt G.J., van Walderveen M.A., Castelijns J.A. et al.* Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. Brain 1998; 121: 687—697.

117. *Noseworthy J.H., Bass B.H., Vandervoort M.K. et al.* The prevalence of primary Sjögren's syndrome in a multiple sclerosis population. Ann Neurol 1989; 25: 95—98.

118. *Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G.* Multiple sclerosis. N Eng J Med 2000; 343: 938—952.

119. *O'Duffy J.D., Goldstein N.P.* Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. Am J Med 1976; 61: 170—178.

120. *Penn A.S., Rowan A.J.* Myelopathy in systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1968; 18: 337—349.

121. *Pericot I., Brieva L., Tintore M. et al.* Myelopathy in seronegative Sjögren syndrome and/or primary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2003; 9: 256—259.

122. *Pierangeli S.S., Harris E.N.* In vivo models of thrombosis for the antiphospholipid syndrome. Lupus 1996; 5: 451—455.

123. *Provenzale J.M., Barboriak D.P., Gaensler E.H. et al.* Lupus-related myelitis: serial MR findings. Am J Neuroradiol 1994; 15: 1911—1917.

124. *Radway-Bright E.L., Inanc M., Isenberg D.A.* Animal models of the antiphospholipid syndrome. Rheumatology 1999; 38: 591—601.

125. *Rafai M.A., Moutaoukil F., Moutawakkil El. et al.* Neurological manifestations of primitive Gougerot Sjögren's syndrome (nine cases). European Journal of Neurology 2005; 12: 2: 146.

126. *Rombos A., Evangelopoulou-Katsiri E., Leventakou A. et al.* Serum IgG and IgM anticardiolipin antibodies in neurological diseases. Acta Neurol Scand 1990; 81: 43—45.

127. *Rood M.J., Breedveld F.C., Huizinga T.W.* The accuracy of diagnosing neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in a series of 49 hospitalized patients. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 55—61.

128. *Rosler D.H., Conway M.D., Anaya J.M. et al.* Ischemic optic neuropathy and high-level anticardiolipin antibodies in primary Sjögrene's syndrome. Lupus 1995; 4: 2: 155—157.

129. *Roussel V., Yi F., Jauberteau M.O. et al.* Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. J Autoimmun 2000; 14: 259—65.

130. *Rovaris M., Viti B., Ciboddo G. et al.* Brain involvement in systemic immune mediated diseases: magnetic resonance and magnetisation transfer imaging study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 170—177.

131. *Ruiz-Arguelles G.J., Guzman-Ramos J., Flores-Flores J., Garay-Martinez J.* Refractory hiccough heralding transverse myelitis in the primary antiphospholipid syndrome. Lupus 1998; 7: 49—50.

132. *Ruiz-Irastoza G., Khamashta M.A.* Warfarin for multiple sclerosis? Q J Med 2000; 93: 497—499.

133. *Rutan G., Martinez A.J., Fieshko J.T. et al.* Primary biliary cirrhosis, Sjögren's syndrome, and transverse myelitis. Gastroenterology 1986; 90: 206—210.

134. *Saip S., Siva A., Basibüyük N. et al.* Neuro-Behçet syndrome (NBS): clinical and MRI features. Neurology 1992; 42: 3: 339.

135. *Sandberg-Wollheim M., Axell T., Hansen B.U. et al.* Primary Sjögren's syndrome in patients with multiple sclerosis. Neurology 1992; 42: 845—847.

136. *Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al.* Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 2003; 30: 985—992.

137. *Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al.* Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. Rheumatology 2003; 42: 200—213.

138. *Saruhan-Direskeneli G., Yentur S.P., Akman-Demir G. et al.* Cytokines and chemokines in neuro-Behcet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. J Neuroimmunol 2003; 145: 127—34.

139. *Sastre-Garriga J., Reverter J.C., Font J. et al.* Anticardiolipin antibodies are not a useful screening tool in a nonselected large group of patients with multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 49: 408—411.

140. *Sastre-Garriga J., Montalban X.* APS and the brain. Lupus 2003; 12: 877—882.

141. *Schantz V., Oestergaard L.L., Junker P.* Shrinking spinal cord following transverse myelopathy in a patient with systemic lupus erythematosus and the phospholipids antibody syndrome. J Rheumatol 1998; 25: 1425—1428.

142. *Scolding N.J., Joseph F.G.* The neuropathology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Neuropathol Appl Neurobiol 2002; 28: 173—179.

143. *Scott T.F., Hess D., Brillman J.* Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by magnetic resonance imaging. Arch Intern Med 1994; 154: 917—920.

144. *Serdaroglu P.* Behcet's disease and the nervous system. J Neurol 1998; 245: 197—205.

145. *Shaharao V., Bartakke S., Muranjan M.N. et al.* Recurrent acute transverse myelopathy: association with antiphospholipid antibody syndrome. Indian J Pediatr 2004; 71: 6: 559—561.

146. *Sherer Y., Hassin S., Shoenfeld Y. et al.* Transverse myelitis in patients with antiphospholipid antibodies — the importance of early diagnosis and treatment. Clin Rheumatol 2002; 21: 207—210.

147. *Siam A.M., Hammoudeh M., Khanjar I.* Multiple sclerosis-like picture in association with Hughes syndrome. Lupus 1998; 7: 367—369.

148. *Siva A., Saip S., Kantarci O. et al.* Neuro-Behçet syndrome (NBS): clinical and imaging correlates. J Neurol 1997; 244: 3: 545.

149. *Siva A., Altintas A., Saip S.* Behcet's syndrome and the nervous system. Curr Opin Neurol 2004; 17: 347—357.

150. *Sklar E.M.L., Schatz N.J., Glaser J.S. et al.* MR of vasculitis-induced optic neuropathy. Am J Neuroradiol 1996; 17: 121—128.

151. *Smyth A.E., Bruce J.N., McMillan S.A. et al.* Transverse myelitis: a complication of systemic lupus erythematosus that is associated with the antiphospholipid syndrome [abstract]. Ulster Med J 1996; 65: 91—94.

152. *Sofat N., Malik O., Higgens C.S.* Neurological involvement in patients with rheumatic disease. QJM 2006; 99: 2: 69—79.

153. *Sugai S.* Sjögren's syndrome associated with liver and neurological disorders, and malignant lymphoma. Intern Med 2000; 39: 193—194.

154. *Sugyama Y., Yamamoto T.* Characterization of serum antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis. Tokohu J Exp Med 1996; 178: 203—215.

155. *Tali E.T., Atilla S., Keskin T. et al.* MRI in neuro-Behcet's disease. Neuroradiology 1997; 39: 2—6.

156. The American College Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999; 42: 599—608.

157. *Tola M.R., Granieri E., Caniatti L. et al.* Systemic lupus erythematosus presenting with neurological disorders. J Neurol 1992; 239: 61—64.

158. *Tola M.R., Casetta J., Granieri E. et al.* Systemic lupus erythematosus related transverse myelitis in a patient with myasthenia gravis and multiple sclerosis. Eur Neurol 1996; 36: 327—328.

159. *Totsuka S., Midorikawa T.* Some clinical and pathological problems in neuro-Behçet's syndrome. Folia Psychiatry Neurol Jpn 1972; 26: 275—284.

160. *Toubi E., Khamashta M.A., Panarra A., Hughes G.R.V.* Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. Am J Med 1995; 9: 397—401.

161. *Touma Z., Atweh S.F., Kibbi L., Arayssi T.* Longitudinal myelitis in patient with systemic lupus erythematosus, homozygous prothrombin G20210A and heterozygous MTHFR 677T. Lupus 2007; 16: 7: 517—520.

162. *Tourbah A., Clapin A., Gout O. et al.* Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. Arch Neurol 1998; 55: 517—521.

163. *Trapp B.D.* Pathogenesis of multiple sclerosis: the eyes only see what the mind is prepared to comprehend. Ann Neurol 2004; 55: 455—457.

164. *Vincent T.L., Richardson M.P., Mackworth-Young C.G. et al.* Sjögren's syndrome-associated myelopathy: response to immunosuppressive treatment. Am J Med 2003; 114: 145—148.

165. *Wakatsuki T., Miyata M., Shishido S. et al.* Sjögren's syndrome with primary biliary cirrhosis, complicated by transverse myelitis and malignant lymphoma. Intern Med 2000; 39: 260—265.

166. *Wang Y.-J., Tsai K.-Y., Fuh J.-L. et al.* High frequency of primary Sjögren's syndrome in Taiwanese patients presenting as relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur Neurol 2004; 51: 21—25.

167. *Wechsler B., Vidailhet N., Piette J.C. et al.* Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: clinical study and long-term follow-up of 25 cases. Neurology 1992; 42: 614—618.

168. *Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999; 42: 1309—1311.

169. *Wingerchuk D.M., Hogancamp W.F., O'Brien P.C. et al.* The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology 1999; 53: 1107—1114.

170. *Wise C.M., Agudelo C.A.* Optic neuropathy as an initial manifestation of Sjögren's syndrome. J Rheumatol 1988; 15: 5: 799—802.