



В помощь практическому врачу / Practical guidelines

© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК 616.8-097

Н. А. Неофидов*, В. С. Краснов, О. В. Родионова, Е. В. Бубнова, Н. А. Тотолян

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННОЕ С АНТИ-RO/SS-A- И АНТИ-LA/SS-B-АНТИТЕЛАМИ: клинические наблюдения и обзор литературы

РЕЗЮМЕ

За последние годы увеличилось число публикаций о поражениях центральной нервной системы (ЦНС), ассоциированных с анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антителами, что может отражать увеличение частоты нейроиммунопатологических состояний. В статье представлены два клинических наблюдения с изолированным поражением ЦНС у пациентов, при обследовании которых выявлены антинуклеарные антитела анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B. В первом случае поражение ЦНС с повышенными титрами анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антител предшествовало развитию клинических и патоморфологических признаков, соответствующих критериям синдрома Шегрена (СШ). Во втором случае после периода флюктуирующего течения воспалительного процесса подтверждено отсроченное онкологическое поражение ЦНС, которое сопровождалось увеличением титров антител, что расценено как паранеопластическое аутоиммунное состояние. Описанные наблюдения демонстрируют возможную гетерогенность неврологических проявлений иммунопатологического процесса и актуальность изучения как иммунологических мишеней анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антител, так и патофизиологических механизмов, ассоциированных с ними заболеваний.

Ключевые слова: анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, синдром Шегрена, церебральный васкулит

Неофидов Н. А., Краснов В. С., Родионова О. В., Бубнова Е. В., Тотолян Н. А. Поражение нервной системы, ассоциированное с анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антителами: клинические наблюдения и обзор литературы. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 82–91. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-82-91.

* Автор для связи: Николай Александрович Неофидов, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: neofidoff@yandex.ru.

© Composite authors, 2017
UDC 616.8-097

N. A. Neofidov*, V. S. Krasnov, O. V. Rodionova, E. V. Bubnova, N. A. Totolyan

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

THE NEUROLOGICAL DISORDERS ASSOCIATED WITH THE ANTI-RO/SS-A AND ANTI-LA/SS-B ANTIBODIES: case presentations with the literature review

ABSTRACT

Over the recent years, a number of publications on the central nervous system (CNS) damages associated with anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies has increased, which can signify an increase in the incidence of neuroimmunopathological conditions. Two cases with isolated central nervous system (CNS) impairment and anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antinuclear antibodies are discussed in the article. In the first case, the CNS impairment with increased rates of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies preceded the clinical manifestations and pathomorphological signs corresponding to the diagnostic criteria of Sjogren's syndrome (SS). In the second case, the paraneoplastic CNS disorder was associated with an increase in the rate of such antibodies and was followed by the oncological process dissemination. The described studies demonstrate possible heterogeneity of neurologic manifestations of immunopathologic processes. Further research is needed for the immunological targets of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies, as well as for the pathophysiological mechanisms of associated neurological disorders.

Keywords: anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, Sjogren's syndrome, cerebral vasculitis

Neofidov N. A., Krasnov V. S., Rodionova O. V., Bubnova E. V., Totolyan N. A. The neurological disorders associated with the anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies: case presentations with the literature review. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):82–91. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-82-91.

* Corresponding author: Nikolay A. Neofidov, FSBEI HE «I. P. Pavlov SPbSMU» MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: neofidoff@yandex.ru.

Антинуклеарные анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антитела впервые описаны в 1961 г. как серологические маркеры болезни Шегрена [1]. Эти антитела могут также выявляться у больных с системной красной волчанкой, при других системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), включая склеродермию, полимиозит/дерматомиозит, смешанную болезнь соединительной ткани и ревматоидный артрит [2, 3]. Недавние исследования продемонстрировали ведущую роль эпителия слюнных и слезных желез, а также легких, почек и печени в развитии аутоиммунных реакций, ассоциированных с анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антителами, на основании чего был предложен термин «аутоиммунный эпителиит» [4–6]. Также была обнаружена корреляция между степенью повреждения сосудов по результатам ангиографии и наличием анти-Ro-антител [7, 8], что указывает на возможное участие этих антител в развитии васкулопатии. С появлением современных методов иммунодиагностики проблема обнаружения анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антител при неврологических заболеваниях становится все более актуальной. Поражение центральной нервной системы, ассоциированное с анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антителами, во многих случаях опережает развитие типичной клинической картины СЗСТ, а в некоторых случаях выявление этих антител является случайной находкой, и требуется дальнейшее уточнение их роли в развитии патологического процесса. В статье приведены два клинических наблюдения с изолированным поражением центральной нервной системы у пациентов, при обследовании которых обнаружены антинуклеарные антитела анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациент Н., 37 лет, поступил в неврологическое отделение в июле 2015 г. с жалобами на нарушение зрения в виде «пелены» перед левым глазом, ощущение дискомфорта и боль за левым глазным яблоком, повышенную чувствительность при восприятии яркого света левым глазом. Из анамнеза заболевания: жалобы появились остро в декабре 2014 г. По данным зрительных вызванных потенциалов, выявлены признаки страдания аксонов III нейрона левого зрительного пути. Магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит в январе 2015 г. патологии не выявила. Осмотрен офтальмологом, диагноз: «Неврит зрительного нерва OS». Проведена терапия дексаметазоном субконъюнктивально с положительным эффектом, сохранялось едва заметное ощущение «пелены» перед левым глазом. В июле 2015 г. вновь отметил появление «пелены» перед левым глазом, ощущение дискомфорта и боль за левым глазным яблоком, повышенную чувствительность при восприятии яркого света. Госпитализирован в неврологическое отделение

для исключения демиелинизирующего заболевания нервной системы.

Сопутствующие заболевания не выявлены. Эпидемиологический и аллергологический анамнез спокойный, наследственность не отягощена. Соматический статус — без объективных признаков патологии. В неврологическом статусе очаговых и проводниковых симптомов не выявлено. Осмотрен офтальмологом, диагноз: «Неврит зрительного нерва OS».

Спектр дифференциальной диагностики у пациента включал заболевания, для которых характерна рецидивирующая невропатия зрительного нерва (рассеянный склероз, заболевание спектра оптиконейромиелита, СЗСТ, нейросаркоидоз), а также другие воспалительные, инфекционные и дисметаболические поражения ЦНС.

Лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови — без особенностей. Не выявлено данных за ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис. Показатели коагулограммы в пределах нормы. Антитела к аквапорину-4 в сыворотке не обнаружены. Уровни фолиевой кислоты, витамина B₁₂, тиреотропного гормона в сыворотке — в пределах нормы. АНЦА, антитела к протениназе-3, антитела к миелопероксидазе (лабораторные маркеры гранулематозного васкулита), ревматоидный фактор в сыворотке крови — в норме. Выявлена повышенная активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке — до 88,5 единиц (норма: 20–70), минимально повышенный уровень АНФ на клеточной линии НEr-2: 1:160 (норма: <1:160) с определением мелкогранулярного типа свечения ядра, обнаружены антитела к ENA. Существенно повышен уровень антител к SS-B-антигену (+ +). Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ): прозрачная, бесцветная, белок незначительно повышен — 482,0 мг/л (норма: 150–450 мг/л), цитоз в пределах нормы — 1,6×10⁶/л, преимущественно мононуклеары. В ЦСЖ и сыворотке — поликлональный паттерн IgG (норма). Концентрация основного белка миелина и легких цепей Ig в ЦСЖ — в норме.

Рентгенограмма грудной полости, август 2015 г.: очаговых и инфильтративных изменений нет. МРТ шейного отдела спинного мозга с контрастированием, август 2015 г.: без патологии. МРТ головного мозга с контрастированием, август 2015 г.: в области левого зрительного нерва в его орбитальной части — признаки периневрального отека; очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено, признаков накопления контрастного вещества визуализируемыми структурами нет (рис. 1, а; б).

Консультация ревматолога по результатам клинико-лабораторного обследования: критериально данных за СЗСТ не получено.

Установлен клинический диагноз: «Идиопатическая рецидивирующая воспалительная невропатия левого зрительного нерва на фоне недиф-

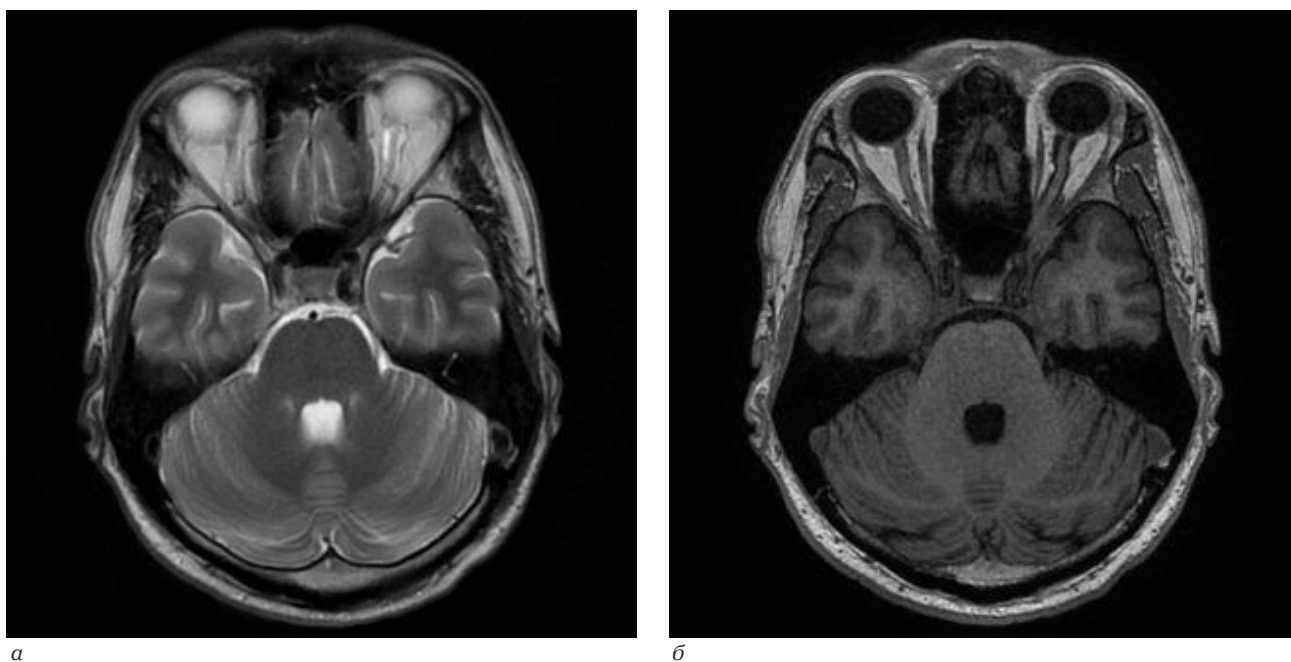


Рис. 1. МРТ головного мозга. Август 2015 г.: *а* – Т2 ВИ, аксиальная проекция: вокруг левого зрительного нерва в дистальных отделах определяются линейные зоны гиперинтенсивного сигнала; *б* – Т1 ВИ, аксиальная проекция: патологическим изменениям, обнаруженным на Т2 ВИ, соответствуют зоны гипоинтенсивного сигнала вокруг левого зрительного нерва

Fig. 1. MRI of the brain. August 2015: *a* – axial T2-weighted image: around the left optic nerve in the distal part are determined the linear zones of the hyperintense signal; *b* – axial T1-weighted image: pathological changes found on T2-weighted image correspond to areas of the hypointense signal around the left optic nerve

ференцированного системного аутоиммунного заболевания». Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг ежедневно внутривенно капельно в течение трех дней, на фоне которой жалобы полностью регрессировали.

При динамическом наблюдении показатели АПФ, АНФ оставались повышенными, сохранялись повышенные уровни антител к ENA, SS-B-антигену.

В ноябре 2015 г. вновь появились вышеописанные жалобы, осмотрен офтальмологом: выявлены признаки частичной атрофии левого зрительного нерва, диагностирован синдром «сухого глаза» I степени OU. На МРТ головного мозга с контрастным усилением, декабрь 2015г. – отрицательная динамика: признаки периневрального отека в орбитальной части зрительных нервов OU, больше слева, по всей их протяженности (рис. 2, *а*; *б*). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном по прежней схеме с полным регрессом жалоб.

Выполнена биопсия и гистологическое исследование ткани малой слюнной железы: фрагмент 0,2×0,2 см, светло-желтого цвета, в строме – лимфоцитарный фокус с концентрацией > 50 лимфоцитов в 4 мм², что соответствует критериям гистологических изменений при СШ.

Установлен диагноз: «Болезнь Шегрена с поражением нервной системы с синдромами ксерофтальмии, субклинического поражения слюнных желез, рецидивирующей невралгией зрительных нервов». Назначена иммуносупрессивная терапия

(циклофосфан, азатиоприн) по стандартной схеме. В течение 12 месяцев рецидивов не отмечалось.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациентка Л., 30 лет, поступила в отделение неврологии в феврале 2016 г. с жалобами на общую слабость, сонливость, трудности при подборе слов, шаткость при ходьбе, слабость и тремор в левой руке, учащенное мочеиспускание.

Из анамнеза известно, что в возрасте 12 лет пациентке выполнены радикальное хирургическое вмешательство и курс лучевой терапии (60 Гр) по поводу медуллобластомы правой гемисферы мозжечка с метастазами в правую лобную и теменную доли мозга. В последующем наблюдалась у нейрохирурга без признаков рецидива, отмечался полный регресс неврологического дефицита. В возрасте 17 лет перенесла вентрикуло-перитонеальное шунтирование по поводу клинически значимой тривентрикулярной гидроцефалии, без признаков рецидива опухоли, с последующим полным регрессом симптомов внутричерепной гипертензии. В дальнейшем, по данным МРТ головного мозга, выявлена хроническая субдуральная гематома. В возрасте 20 лет развился аутоиммунный тиреоидит, пациентка получает заместительную гормональную терапию. Продолжала наблюдаться у нейрохирурга с регулярным МРТ-исследованием головного мозга – без признаков рецидива опухоли. С апреля 2015 г. появилась выраженная со-

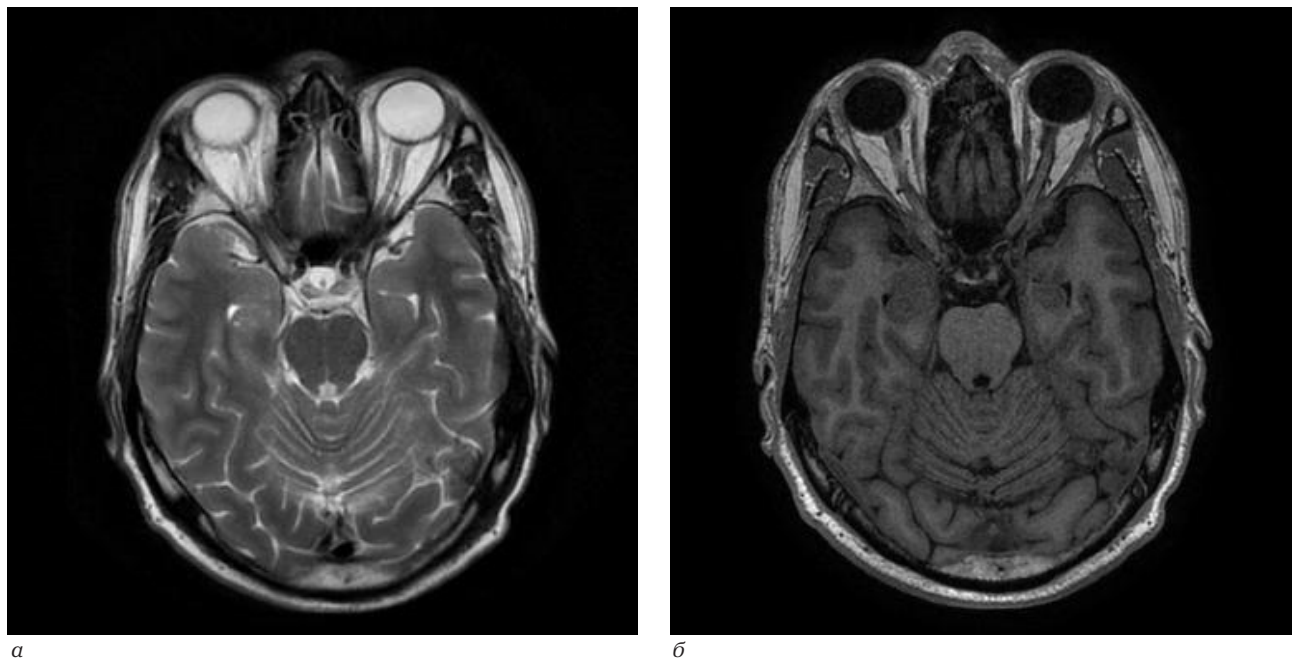


Рис. 2. МРТ головного мозга. Декабрь 2015 г.: *а* – Т2ВИ, аксиальная проекция: вдоль зрительного нерва слева определяются циркулярно распространенные линейные зоны гиперинтенсивного сигнала, подобные изменения прослеживаются с контралатеральной стороны; *б* – Т1ВИ, аксиальная проекция: патологическим изменениям, обнаруженным на Т2ВИ, соответствуют зоны гипоинтенсивного сигнала вокруг зрительных нервов

Fig. 2. MRI of the brain. December 2015: *a* – axial T2-weighted image: circularly distributed linear zones of the hyperintense signal are determined along the optic nerve on the left, similar changes can be traced from the contralateral side; *b* – axial T1-weighted image: pathological changes found on T2-weighted image correspond to zones of the hypointense signal around the optic nerves

нливость. 03.09.2015 г. плановое МРТ-исследование головного мозга выявило очаги патологического сигнала. Нарастала общая слабость. В конце октября 2015 г. на фоне стрессовой ситуации возникло онемение левой половины туловища и левых конечностей, нечеткость речи. Состояние длилось 10–15 мин, после чего развилась выраженная сонливость. На следующее утро повторилось аналогичное состояние, с последующей сонливостью. Затем постепенно присоединились нарушение ходьбы, слабость в левой руке, тремор в левой руке, эпизоды дезориентировки. 15.12.2015 г. консультация нейрохирурга: данных за рецидив объемного образования не получено, рекомендовано дополнительное обследование.

Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреоидит. Аллергия на антибиотики пенициллинового ряда, новокаин. Эпидемиологический анамнез спокойный. Наследственность не отягощена.

Соматический статус – без особенностей. В неврологическом статусе: нарушение зрительно-пространственной ориентировки, элементы семантической афазии, 2-сторонняя пирамидная недостаточность с легким левосторонним центральным гемипарезом, атетоз в левой руке, умеренная статико-локомоторная и динамическая атаксия.

В спектр дифференциального диагноза были включены метастазирование медуллобластомы, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, другие нейроинфекции, рассеянный

склероз, изолированный церебральный васкулит (первичный или вследствие системного заболевания), энцефалопатия Хашимото, паранеопластический энцефалит, нейросаркоидоз, отсроченная постлучевая энцефалопатия, первичная лимфома ЦНС.

Данные лабораторных исследований: в клиническом и биохимическом анализе крови – повышенная СОЭ до 38 мм/ч, в остальном – без особенностей. Показатели коагулограммы – в пределах нормы. Анализ ЦСЖ: прозрачная, желтая после центрифугирования, значительно повышен уровень белка – 9346 мг/л (норма: 150–450 мг/л), преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз 59×10^6 /л. Цитологическое исследование ЦСЖ не выявило атипичных клеток. Рост при посеве ЦСЖ не обнаружен. Исследование ЦСЖ на нейроинфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР): отсутствует ДНК туберкулезных микобактерий, наличие ДНК вирусов полиомы ВК и Эпштейн – Барр. Серологических данных за активность герпетических инфекций не получено. Иммунологическое исследование крови выявило повышение уровня антинуклеарного фактора – 1:320 (норма: $\leq 1:160$), цитоплазматический тип свечения. Других отклонений, включая такие показатели, как АНЦА, РФ, антитела к эндотелиальным клеткам, активность АПФ, ЕНА, олигоклональные иммуноглобулины в ликворе и сыворотке, антинеурональные антитела, скрининг парапротеинемий, не выявлено.

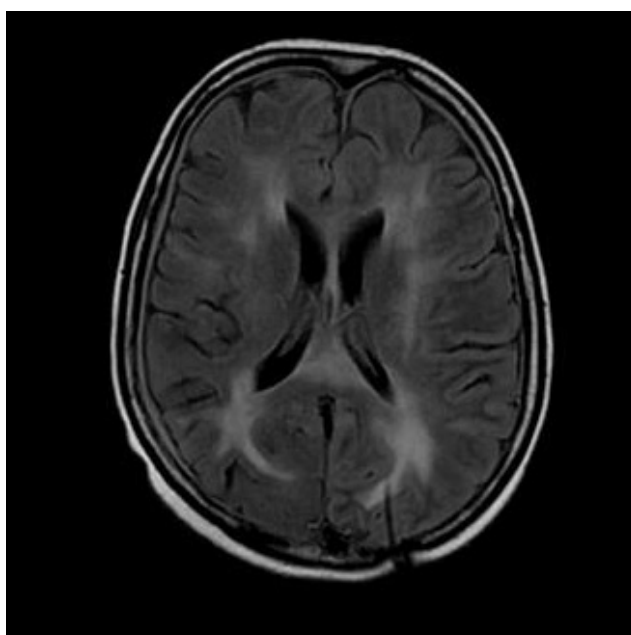
Иммуноблот антинуклеарных антител выявил высокий уровень антител к SS-A-антигену (+ + +).

Данные инструментальных исследований: на МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлено накопление контрастного вещества по ходу оболочек мозга, диффузно-очаговое поражение белого вещества мозга, с накоплением контрастного вещества отдельными очагами (рис. 3, а–в), слабое симметричное повышение МР-сигнала на T1 ВИ в области базальных ядер. По сравнению с более ранними МРТ — отрицательная динамика в виде увеличения количества очагов, вовлечения в патологический процесс оболочек головного мозга. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки патологии не выявила. По данным электроэнцефалографии — фо-

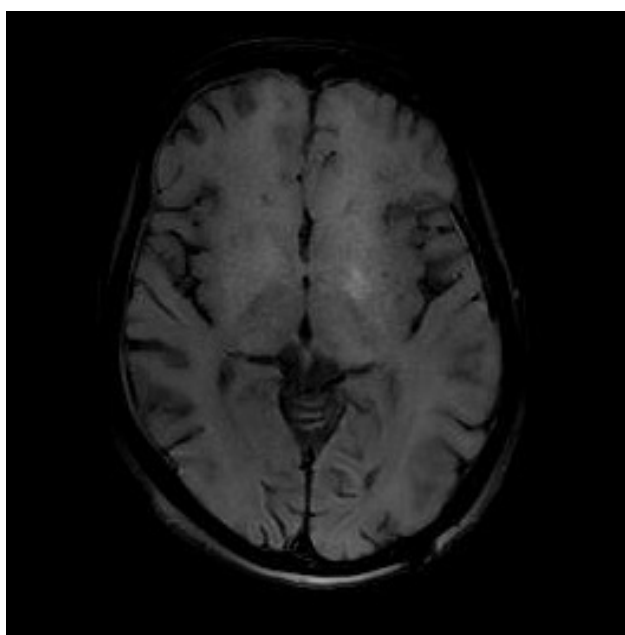
кальная патологическая активность в глубоких отделах правого полушария. От выполнения биопсии мозговых оболочек пациентка отказалась. Консультация ревматолога: данных за системное заболевание соединительной ткани не получено.

За время пребывания в стационаре в течение 2-х недель — выраженное нарастание неврологических симптомов. Пациентка стала дезориентирована в пространстве, времени, собственной личности, развилась тотальная афазия, центральная тетраплегия, выросла выраженность сложного гиперкинеза (атетоз, хорей, тремор) в конечностях, не могла самостоятельно передвигаться, обслуживать себя.

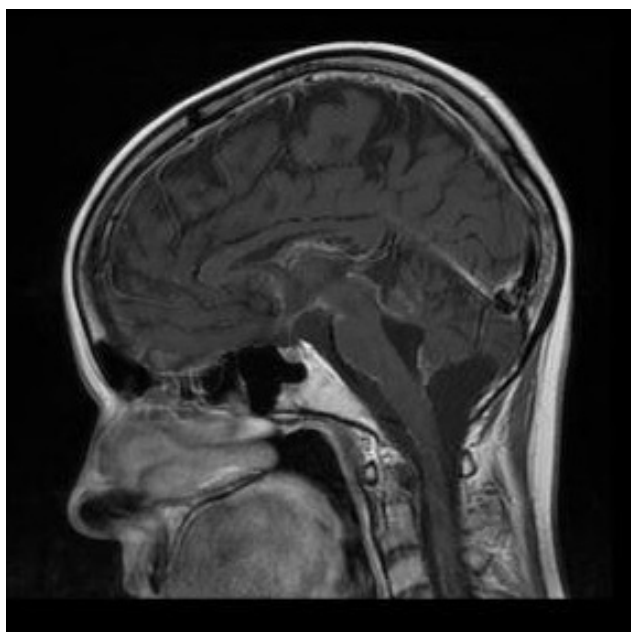
По результатам обследования установлен диагноз: «Вероятный церебральный васкулит с многоочаговым поражением белого вещества и оболоч-



а



б



в

Рис. 3. МРТ головного мозга. Февраль 2016 г. (до лечения глюкокортикостероидами): а — T2 FLAIR, аксиальная проекция: разнокалиберные очаги и относительно симметричные зоны гиперинтенсивного сигнала в перивентрикулярном и субкортикальном белом веществе головного мозга; по конвексальной поверхности справа — признаки хронической субдуральной гематомы; б — T1 ВИ, аксиальная проекция: локальный участок гиперинтенсивного сигнала в области бледного шара слева; в — T1ВИ с контрастным усилением, сагиттальная проекция: зоны накопления парамагнитного контрастного вещества по ходу оболочек головного мозга в области передних отделов мозжечка, моста, ножек мозга, пластинки четверохолмия, мозгового паруса

Fig. 3. MRI of the brain. February 2016 (before treatment with glucocorticosteroids): а — axial T2-weighted image: different-caliber foci and relatively symmetric zones of a hyperintensive signal in periventricular and subcortical white matter of the brain; on the convexal surface to the right- signs of chronic subdural hematoma; б — axial T1-weighted image: the local focus of the hyperintense signal in the region of the pale sphere on the left; в — sagittal T1-weighted post-contrast: zones of accumulation of the paramagnetic contrast of meninges of the brain in the region of the anterior parts of the cerebellum, the pons, the cerebral peduncles, the tectal plate, the medullary velums

чек головного мозга. Состояние после комбинированного лечения медуллобластомы мозжечка с метастатическим поражением правой лобной и теменной доли от 2007 г. (оперативного и лучевого лечения 60 Гр). От октября 2012 г., состояние после вентрикуло-перитонеального шунтирования 05.10.2012 г. по поводу тривентрикулярной окклюзионной гидроцефалии, ревизии шунта от 23.10.2012 г. Хроническая субдуральная гематома правого полушария головного мозга с 2012 г. Аутоиммунный тиреоидит Хашимото».

С учетом тяжести состояния проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с переводом на пероральный прием в дозе 1 мг/кг в течение 6 недель. На фоне высокодозной гормональной терапии — быстрая выраженная положительная динамика, минимальный неврологический дефицит, восстановление ориентировки и речи. На контрольном МРТ-исследовании, выполненном через 7 дней после первого МРТ-исследования и через 1 день после завершения пульс-терапии метилпреднизолоном, — значительное уменьшение накопления контрастного вещества оболочками, паренхимой головного мозга, небольшое увеличение размеров очагов и зон измененного сигнала в перивентрикулярном и субкортикальном белом веществе обоих полушарий головного мозга, в базальных ядрах справа, появление аналогичных участков в мозолистом теле (рис. 4).

Через два месяца состояние пациентки ухудшилось, с быстрым нарастанием общемозговых и очаговых неврологических симптомов. Повторно выполнена люмбальная пункция, при цитологическом исследовании ликвора обнаружены клетки медуллобластомы. Выполнено ПЭТ/КТ с радиолигандом 18-фтордезоксиглюкозой, полученные данные соответствовали вторичному (метастатическому) поражению оболочек головного мозга. Лечение паллиативное. Прогноз крайне неблагоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антитела описаны в 1961 г. как антитела, реагирующие с антигенами, содержащимися в экстрактах из слюнных и слезных желез у пациентов с СШ [1]. Наиболее часто анти-Ro/SSA-антитела выявляются у больных с СШ и системной красной волчанкой, а также иногда обнаруживаются при других системных аутоиммунных заболеваниях, включая склеродермию, полимиозит/дерматомиозит, смешанную болезнь соединительной ткани и ревматоидный артрит [2, 3]. Примечательно, что Анти-Ro- и анти-La-антитела при СШ являются маркерами более быстрого развития экстрагангулярных проявлений аутоиммунного процесса и более высокой иммунопатологической активности по сравнению с серонегативными случаями СШ [9]. Поражение нервной системы при СШ описывают часто: от 17

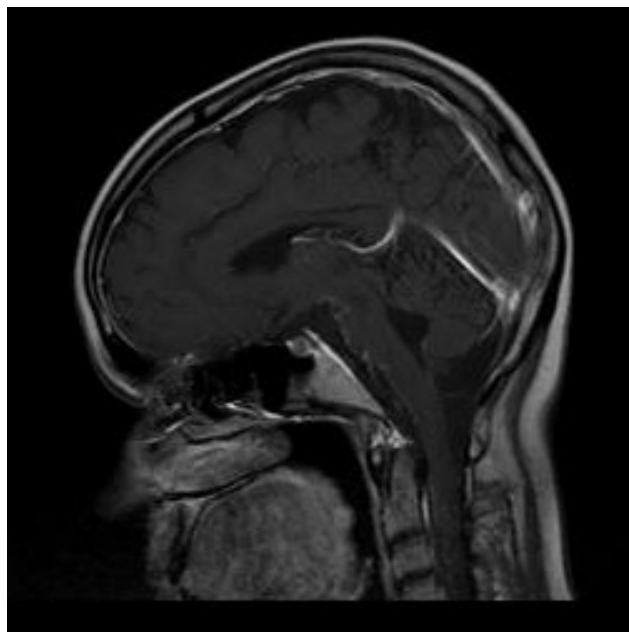


Рис. 4. МРТ головного мозга. Февраль 2016 г. (после лечения глюкокортикостероидами): Т1ВИ с контрастным усилением, сагиттальная проекция — значительно менее выраженные фокусы накопления парамагнитного контрастного вещества по ходу оболочек головного мозга в тех же областях

Fig. 4. MRI of the brain. February 2016 (after treatment with glucocorticosteroids): sagittal T1-weighted post-contrast: significantly less focused foci of accumulation of paramagnetic contrast of meninges of the brain in the same areas

до 60 % случаев [10, 11]. Неврологические проявления разнообразны и включают поперечный миелит, болезнь двигательного нейрона, эпилептические приступы, поражение пирамидной системы, синдромы, характерные для рассеянного склероза, неврит зрительного нерва, мигрень, асептический менингит, инсульт, невропатию лицевого нерва [12]. Неизвестно, какие из приводимых в литературе поражений нервной системы отражают проявления коморбидности, в том числе случайной, а какие являются частью спектра закономерных, патогенетических проявлений СШ. Частота начала СШ с неврологических проявлений варьирует от 3,2 до 17 % [10, 11]. Такой большой разброс по частоте встречаемости и манифестации в основном связан с включением или невключением в выборку пациентов с психиатрическими проявлениями поражения ЦНС, а также с особенностями оценки критериев достоверности диагноза СШ. Так, некоторые авторы используют термин «вероятный СШ», когда заболевание не соответствует требуемым диагностическим критериям (таблица).

По данным одного из недавних масштабных исследований (2016 г., французская когорта — 392 пациента), у 18,9 % пациентов с СШ выявлено поражение нервной системы: у 16,1 % — периферической нервной системы, у 3,6 % — центральной нервной системы. Самыми частыми синдромами были сен-

сорная полиневропатия, сенсомоторная полиневропатия, церебральный васкулит, миелит [13].

Механизмы влияния Анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B антител на развитие патологического процесса в нервной системе остаются не до конца изученными. При СШ, вероятно, определенная доля продукции этих антител осуществляется при участии плазмочитов в пораженных железистых тканях (слезные и слюнные железы). Продемонстрировано наличие анти-Ro- и анти-La-продуцирующих клеток в биопсийном материале слюнной железы пациентов с СШ [14]. Основными антигенами для SS-антител являются соответствующие белки Ro и La. В настоящее время сообщают о новых маркерах СШ, таких как антитела к SP1, CA6 и PSP, однако

роль этих маркеров не определена и требует дополнительных исследований [15]. Ro-антиген является белком, представленным в двух вариантах: с молекулярной массой 60 и 52 кДа. Ro52 представляет собой интерферон-индуцируемый белок [16–24], который также может индуцироваться вирусной инфекцией, в том числе через Toll-подобные рецепторы (TLR) [19, 22, 25, 26]. По данным исследований, опубликованных в 2017 г., у пациентов с первичным СШ выявлено повышение уровня мРНКTLR8 и снижением РНКTLR9 по сравнению с группой контроля [27]. РольTLRв развитии СШ и других СЗСТ продолжает изучаться. Недавние генетические исследования позволяют предположить, что Ro52 является негативным регулятором

Диагностические критерии синдрома Шегрена

Criteria for diagnosis of Sjogren's syndrome

Американо-европейские критерии диагностики синдрома Шегрена, 2002 г.	Классификационные критерии синдрома Шегрена Американского колледжа ревматологии 2012 г. (не менее 2 из 3 критериев)
I. Офтальмологические признаки присутствуют, если имеется положительный ответ, по крайней мере, на один из следующих вопросов: – имеете ли вы ежедневное, устойчивое ощущение сухости глаз в течение 3 месяцев?; – имеете ли вы рецидивирующее ощущение «песка» или «соринки» в глазах?; – используете ли вы заменители слез более чем 3 раза в сутки?	1. Положительный результат исследования сыворотки крови на анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B-антитела или положительный РФ и АНФ в титре более 1:320
II. Стоматологические признаки присутствуют, если имеется положительный ответ, по крайней мере, на один из следующих вопросов: – имеете ли вы ежедневное ощущение сухости рта в течение >3 месяцев?; – имеете ли вы рецидивирующую или постоянную припухлость слюнных желез?; – часто ли вы употребляете жидкость для смачивания сухой пищи?	2. Выявление при биопсии слюнных желез губы фокального лимфоцитарного сиалоаденита с размерами фокального очага не менее 4 мм ²
III. Объективные признаки офтальмологического поражения определяются как положительные при наличии, как минимум, одного из следующих тестов: – тест Ширмера, выполненный без анестезии (= 5 мм за 5 мин); – бенгальская роза или другие офтальмологические окраски (>4 согласно Bijsterveld's количественной оценке)	3. Подтвержденный тестом синдром «сухого глаза», при условии, что пациент не использует глазные капли и за последние пять лет не выполнялись операции на роговице и веках
IV. Гистопатология: – очаговый лимфоцитарный сиалоаденит в малых слюнных железах, оцененный экспертом-гистопатологом с количеством фокусов = или >1, определяемым как количество лимфоидных фокусов, содержащих 50 лимфоцитов и > в 4 мм ² ткани железы	
V. Объективные признаки поражения слюнных желез определяются как положительный результат, по крайней мере, одним из следующих диагностических тестов: – нестимулированная общая саливация (= или <1,5 мл за 15 мин); – сиалография околоушных слюнных желез диффузных сиалоэктазов (точечных, полости или деструктивный образец) без признаков обструкции в главных протоках; – сцинтиграфия слюнных желез, показывающая задержку поглощения, сниженную концентрацию и/или сниженную экскрецию индикатора	
VI. Наличие аутоантител к Ro/SS – А- или La/SS – В-антигенам, или оба в сыворотке	
У больного без какого-либо связанного заболевания БШ может быть определена при наличии любых 4 из 6 диагностических критериев и обязательного присутствия V или VI критерия или при наличии 3 из 4 объективных критериев (III, IV, V, VI). У больного с потенциально связанным заболеванием (для примера, другое хорошо определяемое соединительнотканное заболевание), наличие I или II плюс любые два из критериев III, IV, V могут рассматриваться как указывающие на наличие СШ	

продукции провоспалительных цитокинов [23, 24]. Белок Ro60 является маркером дефектных РНК в ядре клетки [28, 29]. В эксперименте при дефиците Ro60 развиваются гетерогенные аутоиммунные синдромы [30–32]. Не исключена триггерная роль инфекции вирусом Эпштейн – Барр, которая, предположительно, заключается в повышении уровня антител к белку Ro60 через механизм мимикрии эпитопов антигенов вируса и белка Ro60 [33, 34]. Недавние исследования продемонстрировали ведущую роль эпителия в развитии аутоиммунной реакции, на основании чего для определения этиологии заболевания был предложен термин «аутоиммунный эпителиит» [4–6].

Некоторые данные указывают на иммунопосредованные механизмы поражения ЦНС. В ЦСЖ у пациентов с СШ и поражением нервной системы может наблюдаться лимфоцитарный плеоцитоз и повышенный уровень IgG, что не исключает интратекальную продукцию антител [35], также в ЦСЖ выявлена интратекальная активация комплекса комплемента [36]. Данные биопсии мозга при синдроме Шегрена с поражением ЦНС свидетельствуют о наличии воспалительной васкулопатии с инфильтрацией мононуклеарами, у некоторых пациентов с повышенными уровнями Ro-антител выявлен некротизирующий васкулит [37]. Признаки церебрального ангиита были продемонстрированы при СШ с поражением ЦНС по данным церебральной ангиографии, при этом выявлена выраженная корреляция между степенью повреждения сосудов по результатам ангиографии и наличием анти-Ro-антител [7]. Результаты приведенных исследований указывают на церебральную васкулопатию как возможный механизм поражения ЦНС при СШ. Участие анти-Ro/SS-A-антител в развитии васкулопатии также показано в иммуногистохимическом исследовании, в котором содержащая анти-Ro/SS-A антитела сыворотка крови пациентов с СШ и поражением ЦНС окрашивала цитоплазму и клеточные мембраны клеток HUVEC [8]. Поражение церебральных сосудов, ассоциированное с СШ, достаточно часто описывают в литературе [38–41]. Так, в 2016 г. опубликован клинический случай женщины с множественными аневризматическими дилатациями сосудов головного мозга и внутричерепным кровоизлиянием, ассоциированными с первичным СШ [42]. По данным других исследователей, было выявлено 14 случаев некротизирующего васкулита по результатам биопсии периферических нервов у пациентов с первичным СШ, соответствующим современным критериям диагностики [43]. Таким образом, имеется значительный пул данных, указывающих на связь анти-Ro/SS-A-антител с развитием васкулопатии нервной системы.

В первом клиническом наблюдении представлена неврологическая манифестация СШ в виде ре-

цидивирующей невропатии зрительного нерва – синдрома, являющегося частым проявлением других воспалительных неврологических заболеваний. Данные о широком разнообразии неврологических проявлений СШ диктуют необходимость включения его в список дифференциального диагноза при неясном неврологическом дефиците. Анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антитела обнаруживаются, соответственно, в 70–100 % и 40–90 % случаев у пациентов с СШ [44]. Присутствие этих аутоантител является одним из классификационных критериев диагностики СШ [45]. Чувствительность исследования Анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антител при СШ составляет 83,7 %, специфичность – 91,5 %.

Согласно критериям Американского колледжа ревматологии от 2012 г. [45], СШ может быть установлен пациентам, имеющим, по крайней мере, 2 из 3 следующий критериев: 1) положительный результат исследования сыворотки крови на анти-Ro/SS-A- и/или анти-La/SS-B-антитела или положительный РФ и АНФ в титре более 1:320; 2) выявление при биопсии слюнных желез губы фокального лимфоцитарного сиалоаденита с размерами фокального очага не менее 4 мм²; 3) подтвержденный тестом синдром «сухого глаза», при условии, что пациент не использует глазные капли и за последние пять лет не выполнялись операции на роговице и веках.

Рассматриваемый в первом клиническом случае пациент полностью соответствует международным критериям. На его примере демонстрируется начало развития синдрома Шегрена с поражения нервной системы, которое за год предшествовало развитию характерной клинической картины заболевания.

Во втором клиническом случае представлен вариант вероятного паранеопластического васкулита головного мозга, ассоциированного с анти-Ro/SS-A-антителами, на фоне отсроченного рецидива онкологического заболевания. В этом наблюдении с учетом данных анамнеза можно предполагать влияние коморбидности. Лучевая терапия в анамнезе не исключает радиоцинно-индуцированную церебральную васкулопатию. Сроки развития васкулопатии варьируются в широких пределах – от 2 до 25 лет, а уязвимость мелких сосудов и капилляров при воздействии радиации объясняется высокой чувствительностью эндотелиальных клеток, что широко освещено в литературе [46]. Активным фоновым заболеванием у пациентки является аутоиммунный тиреоидит с заместительной гормональной терапией, что могло послужить причиной развития лейкоэнцефалопатии, но не объясняло вовлечение в патологический процесс мозговых оболочек [47]. Показатели активного воспаления в рутинных лабораторных исследованиях, наличие воспалительного патологического процесса с вовлечением как паренхимы, так и оболочек головного мозга, высокий уровень антител к SS-A-антигену

позволили предположить у пациентки церебральный васкулит, ассоциированный с антителами к SS-A-антигену.

За период обследования пациентки, охватывавший несколько месяцев и включавший две госпитализации, основной диагностический поиск был направлен на исключение метастазирования медуллобластомы, несмотря на более чем десятилетний безрецидивный период. В последующем рецидив онкологического процесса был подтвержден. Однако ряд проявлений неврологического заболевания не соответствовал последующему диагнозу. Флюктуирующее течение с длительным эффектом стероидной терапии, очагово-диффузные симметричные изменения сигнала на МРТ головного мозга, без структурных признаков, характерных для метастазов, данные ПЭТ/КТ, выявившие характерные признаки метастазирования только по ходу оболочек мозга, воспалительные изменения по данным лабораторных тестов крови и ЦСЖ — все это позволило обосновывать аутоиммунный, паранеопластический по временным характеристикам процесс, ассоциированный с анти-SS-A-антителами.

Таким образом, в статье представлен случай достоверного синдрома Шегрена с неврологической манифестацией и вероятный васкулит ЦНС, ассоциированный с анти-Ro/SS-A-антителами и развившийся на фоне отсроченного рецидива онкологического заболевания. В обоих случаях анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антитела выявлены при расширенном обследовании, что в дальнейшем послужило основанием для диагностики разных нозологических категорий. Эти данные указывают на множественные механизмы действия анти-Ro/SS-A- и анти-La/SS-B-антител в ЦНС, которые требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Precipitating autoantibodies in Sjogren's disease / J. R. Anderson, K. Gray, J. S. Beck, W. F. Kinnear // *The Lancet*. — 1961. — № 278 (7200). — P. 456–460.
2. Schulte-Pelkum J., Fritzler M., Mahler M. Latest update on the Ro/SS-a autoantibody system // *Autoimmunity Reviews*. — 2009. — № 8 (7). — P. 632–637. doi: 10.1016/j.autrev.2009.02.010.
3. Ghillani P., Andr'e C., Toly C. et al. Clinical significance of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies non-associated with anti-SSA 60kDa antibodies: results of a multicentric study // *Autoimmunity Reviews*. — 2011. — № 10 (9). — P. 509–513. doi: 10.1016/j.autrev.2011.03.004.
4. Tzioufas A. G., Kapsogeorgou E. K., Moutsopoulos H. M. Pathogenesis of Sjogren's syndrome: what we know and what we should learn // *J. Autoimmun.* — 2012. — № 39 (1–2). — P. 4–8. doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.002.
5. Mitsias D. I., Kapsogeorgou E. K., Moutsopoulos H. M. The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesions: lessons from Sjogren's syndrome (autoimmune epithelitis) // *Lupus*. — 2006. — № 12 (6). — P. 523–532. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01292.x.
6. Mavragani C. P., Moutsopoulos H. M. The geoepidemiology of Sjogren's syndrome // *Autoimmun. Rev.* — 2010. — № 9 (5). — P. A305–A310. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.004.
7. Alexander E. L., Ranzenbach M. R., Kumar A. J. et al. Anti-Ro (SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates // *Neurology*. — 1994. — № 44. — P. 899–908.
8. Alexander E. L., Ranzenbach M. R., Kumar A. J. et al. Anti-Ro (SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates // *Neurology*. — 1994. — № 44. — P. 899–908.
9. Hernández-Molina G., Leal-Alegre G., Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjogren's syndrome // *Autoimmun. Reviews*. — 2011. — № 10. — P. 123–125. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.001.
10. Lafitte C., Amoura Z., Cacoub P. et al. Neurological complications of primary Sjogren's syndrome // *J. Neurol.* — 2001. — № 248 (7). — P. 577–584.
11. Malinow K. L., Molina R., Gordon B. et al. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1985. — № 103. — P. 344–350.
12. Soliotis F. C., Mavragani C. P., Moutsopoulos H. M. Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — № 63 (6). — P. 616–620. doi: 10.1136/ard.2003.019497.
13. Guillermo Carvajal Alegria, Dewi Guellec, Xavier Mariette et al. on behalf of the Assessment of Systemic Signs and Evolution in Sjogren's Syndrome (ASSESS) group. 14. Epidemiology of neurological manifestations in Sjogren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort // *Rheumatic and Musculoskeletal Diseases*. — 2016. — № 2 (1). — P. e000179. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000179.
15. Tengner P., Halse A.-K., Haga H.-J. et al. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjogren's syndrome // *Arthritis & Rheumatism*. — 1998. — № 41 (12). — P. 2238–2248. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2238::AID-ART20>3.0.CO;2-V.
16. Ellen De Langhe, Xavier Bossuyt, Long Shen et al. Evaluation of Autoantibodies in Patients with Primary and Secondary Sjogren's Syndrome // *Open Rheumatol. J.* — 2017. — № 11. — P. 10–15. doi: 10.2174/1874312901711010010.
17. Rhodes D. A., Ihrke G., Reinicke A. T. et al. The 52 000 MW Ro/SS-A autoantigen in Sjogren's syndrome/systemic lupus erythematosus (Ro52) is an interferon- γ inducible tripartite motif protein associated with membrane proximal structures // *Immunology*. — 2002. — № 106 (2). — P. 246–256. doi: 10.1046/j.1365-2567.2002.01417.x.
18. Kong H. J., Anderson D. E., Lee C. H. et al. Cutting edge: autoantigen Ro52 is an interferon inducible E3 ligase that ubiquitinates IRF-8 and enhances cytokine expression in macrophages // *The Journal of Immunology*. — 2007. — № 179 (1). — P. 26–30. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.1.26.
19. Identification of genes differentially regulated by interferon α , β , or γ using oligonucleotide arrays / S. D. Der, A. Zhou, B. R. G. Williams and R. H. Silverman // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 1998. — № 95 (26). — P. 15623–15628.
20. Strandberg L., Ambrosi A., Espinosa A. et al. Interferon- α induces up-regulation and nuclear translocation of the Ro52 autoantigen as detected by a panel of novel Ro52-specific monoclonal antibodies // *Journal of Clinical Immunology*.

gy. — 2008. — № 28 (3). — P. 220–231. doi:10.1007/s10875-007-9157-0.

21. Geiss G. K., Salvatore M., Tumpey T. M. et al. Cellular transcriptional profiling in influenza A virus-infected lung epithelial cells: the role of the nonstructural NS1 protein in the evasion of the host innate defense and its potential contribution to pandemic influenza // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2002. — № 99 (16). — P. 10736–10741. doi: 10.3201/eid1201.051186.

22. Zimmerer J. M., Lesinski G. B., Radmacher M. D. et al. STAT1-dependent and STAT1-independent gene expression in murine immune cells following stimulation with interferon- α // Cancer Immunology, Immunotherapy. — 2007. — № 56 (11). — P. 1845–1852.

23. Yoshimi R., Chang T. H., Wang H. et al. Gene disruption study reveals a nonredundant role for TRIM21/Ro52 in NF- κ B-dependent cytokine expression in fibroblasts // The Journal of Immunology. — 2009. — № 182 (12). — P. 7527–7538. doi: 10.4049/jimmunol.0804121.

24. Espinosa A., Dardalhon V., Brauner S. et al. Loss of the lupus autoantigen Ro52/Trim21 induces tissue inflammation and systemic autoimmunity by dysregulating the IL-23-Th17 pathway // Journal of Experimental Medicine. — 2009. — № 206 (8). — P. 1661–1671. doi: 10.1084/jem.20090585.

25. Yoshimi R., Ishigatsubo Y., Ozato K. Autoantigen TRIM21/Ro52 as a possible target for treatment of systemic lupus erythematosus // International Journal of Rheumatology. — 2012. — № 2012(2012). — 11 p. Article ID 718237. doi: 10.1155/2012/718237.

26. Rajsbaum R., Stoye J. P., O'Garra A. Type I interferon-dependent and -independent expression of tripartite motif proteins in immune cells // Eur. Journ. of Immunology. — 2008. — № 38 (3). — P. 619–630.

27. TRIM family proteins and their emerging roles in innate immunity / K. Ozato, D. M. Shin, T. H. Chang, H. C. Morse III // Nature Reviews Immunology. — 2008. — № 8 (11). — P. 849–860. doi: 10.1038/nri2413.

28. Karlson M., Jakobsen K., Jonsson R. et al. Expression of Toll-Like Receptors in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Primary Sjögren's Syndrome // Scand. J. Immunol. — 2017. — № 85 (3). — P. 220–226. doi: 10.1111/sji.12520.

29. Binding of the 60-kDa Ro autoantigen to Y RNAs: evidence for recognition in the major groove of a conserved helix / C. D. Green, K. S. Long, H. Shi, S. L. Wolin // RNA. — 1998. — № 4 (7). — P. 750–765.

30. Belisova A., Semrad K., Mayer O. et al. RNA chaperone activity of protein components of human Ro RNPs // RNA. — 2005. — № 11 (7). — P. 1084–1094. doi: 10.1261/rna.7263905.

31. Wolin S. L., Reinisch K. M. The Ro 60 kDa autoantigen comes into focus: Interpreting epitope mapping experiments on the basis of structure // Autoimmunity Reviews. — 2006. — № 5 (6). — P. 367–372. doi: 10.1016/j.autrev.2005.10.004/

32. O'Brien C. A., Wolin S. L. A possible role for the 60-kDa Ro autoantigen in a discard pathway for defective 5S rRNA precursors // Genes and Development. — 1994. — № 8 (23). — P. 2891–2903. doi: 10.1101/gad.8.23.2891.

33. Chen X., Smith J. D., Shi H. et al. The Ro autoantigen binds misfolded U2 small nuclear RNAs and assists mammalian cell survival after UV irradiation // Current Biology. — 2003. — № 13 (24). — P. 2206–2211. doi: 10.1016/j.cub.2003.11.028.

34. Doria A., Canova M., Tonon M. et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus // Autoimmunity Reviews. — 2008. — № 8 (1). — P. 24–28. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.019.

35. Poole B. D., Templeton A. K., Guthridge J. M. et al. Aberrant Epstein-Barr viral infection in systemic lupus erythe-

matusus // Autoimmunity Reviews. — 2009. — № 8 (4). — P. 337–342. doi: 10.1016/j.autrev.2008.12.008.

36. Evidence of an immunopathogenic basis for central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome / E. L. Alexander, J. E. Lijewski, M. S. Jerdan, G. E. Alexander // Arthritis. Rheum. — 1986. — № 29. — P. 1223–1231. doi: 10.1002/art.1780291007.

37. Sanders M. E., Alexander E. L., Koski C. L. et al. Detection of activated terminal complement (C5b-9) in cerebrospinal fluid from patients with central nervous system involvement of primary Sjögren's syndrome or systemic lupus erythematosus // J. Immunol. — 1987. — № 138. — P. 2095–2099.

38. Alexander E. L. Neurologic disease in Sjögren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 1993. — № 19. — P. 869–908.

39. Alfonso Massara, Sara Bonazza, Gabriella Castellino et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable - clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients // Rheumatology (Oxford). — 2010. — № 49. — P. 1540–1549. doi: 10.1093/rheumatology/keq111.

40. Recurrence of subarachnoid hemorrhage due to the rupture of cerebral aneurysms in a patient with Sjögren's syndrome: case report / K. Hayashi, Y. Morofuji, K. Suyama, I. Nagata // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). — 2010. — № 50. — P. 658–661. doi: 10.2176/nmc.50.658.

41. Giordano M. J., Commins D., Silbergeld D. L. Sjögren's cerebritis complicated by subarachnoid hemorrhage and bilateral superior cerebellar artery occlusion: case report // Surg. Neurol. — 1995. — № 43. — P. 48–51. doi: 10.1016/0090-3019(95)80037-H.

42. Feist E., Hermann K. G., Dankof A. Vasculopathy in Sjögren's syndrome // Z. Rheumatol. — 2009. — № 68. — P. 305–311. doi: 10.1007/s00393-008-0400-8/

43. Primary Sjögren's syndrome presenting with multiple aneurysmal dilatation of cerebral arteries and causing repetitive intracranial hemorrhage / Komatsu T., Mitsumura H, Yuki I, Iguchi Y. // J. Neurol. Sci. — 2016. — № 15 (365). — P. 124–125. doi: 10.1016/j.jns.2016.04.035.

44. Terrier B., Lacroix C., Guillemin L. et al. Diagnostic and prognostic relevance of neuromuscular biopsy in primary Sjögren's syndrome-related neuropathy // Arthritis Rheum. — 2007. — № 57 (8). — P. 1520–1529. doi: 10.1002/art.23102.

45. Wenzel J., Gerdson R., Uerlich M. et al. Antibodies targeting extractable nuclear antigens: historical development and current knowledge // Br. Journ. of Dermatology. — 2001. — № 145 (6). — P. 859–867. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04577.x.

46. Shiboski S. C., Shiboski C. H., Criswell L. A. et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort For The Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (Sicca) Research Groups // Arthritis Care & Research. — 2012. — № 64 (4). — P. 475–487. doi: 10.1002/acr.21591.

47. Penagaricano J. A., Linskey M. E., Ratanatharathorn V. Accelerated cerebral vasculopathy after radiation therapy to the brain // Neurol. India. — 2004. — № 52. — P. 482–486.

48. Kirshner H. S. Hashimoto's encephalopathy: a brief review // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2014. — № 14 (9). — P. 476. doi: 10.1007/s11910-014-0476-2.

Дата поступления статьи 06.09.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017