

Нейропсихические проявления в киргизской когорте больных системной красной волчанкой

Койлубаева Г.М.¹, Решетняк Т.М.^{2,3}, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Джумагулова А.С.¹, Ткаченко Н.П.¹, Каримова Э.Р.¹, Жумакадырова А.Ж.¹, Джишамбаев Э.Ж.¹, Джайлобаева К.А.¹, Насонов Е.Л.^{2,4}

¹Национальный Центр кардиологии и терапии (НЦКТ) им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Academician M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³2/1, Barrikadnaya St., Build 1, Moscow 125993; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Гулазик Маликовна Койлубаева; makmal@rambler.ru

Contact: Gulazik Koylubayeva; makmal@rambler.ru

Поступила 01.10.18

Цель исследования — изучить нейропсихические проявления системной красной волчанки (СКВ) в киргизской когорте больных.

Материал и методы. В проспективное исследование включены 460 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, верифицированным согласно диагностическим критериям ACR (1997) и SLICC (2012), наблюдавшихся в клинике Национального Центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова (НЦКТ) с января 2012 г. по декабрь 2017 г. Признаки поражения нервной системы были выявлены у 103 (22,39%) из 460 пациентов с СКВ. С целью оценки нейропсихических проявлений СКВ (НПСКВ) использовались классификационные критерии ACR (1999). Нейропсихические нарушения диагностировались психиатром по МКБ-10. Когнитивные расстройства выявлялись психологом с применением специфического теста Mini-Mental State Examination (MMSE; мини-схема исследования психического состояния пациента).

Результаты и обсуждение. Различные признаки НПСКВ были выявлены у 103 (22,39%) из 460 пациентов с СКВ. Группы пациентов с НПСКВ и без них в начале исследования были сопоставимы по возрасту, времени от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза и по значению индекса SLEDAI-2K ($p > 0,05$). Острый вариант течения СКВ достоверно ассоциировался с НПСКВ. Острое течение СКВ отмечалось у 56 (54,38%) из 103 пациентов с НПСКВ и у 109 (30,53%) из 357 больных без НПСКВ [отношение шансов (ОШ) 2,71 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,73–4,24; $p < 0,001$]. Подострое и хроническое течение болезни выявлялось у сходного числа пациентов с НПСКВ — 24 (23,30%) и у 23 (23,33%) без НПСКВ (ОШ 5,75 при 95% ДИ 3,54–9,34; $p < 0,001$).

У большинства больных преобладало поражение центральной нервной системы (ЦНС) — у 71 (68,93%), реже выявлялась патология периферической нервной системы (ПНС) — у 32 (31,07%) из 103, а 4 (3,88%) больных имели сочетанное поражение ЦНС и ПНС. Одно проявление НПСКВ выявлялось у 37 (52,11%) больных, два — у 15 (21,13%), три — у 14 (19,72%) и четыре — у 5 (7,04%) из 71 больного с поражением ЦНС. Согласно критериям ACR (1999) у 103 пациентов было диагностировано 155 различных НПСКВ, из них 123 (79,35%) — нарушения со стороны ЦНС и 32 — ПНС (20,65%). Частота очаговых и диффузных расстройств ЦНС составила 76 (61,79%) и 47 (38,21%) соответственно. Чаще всего диагностировалась цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) — у 33 (43,42%) из 76 случаев очаговых нейропсихических нарушений ЦНС. Клинические проявления ЦВБ в основном характеризовались дисциркуляторной энцефалопатией — у 30 (90,91%), реже — ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева — у 2 (6,06%) и транзиторной ишемической атакой — у 1 (3,03%) из 33 случаев ЦВБ. Одно проявление было у 52,11% пациентов с патологией ЦНС. В остальных случаях отмечалось большее число симптомов ее поражения. Среди 47 диффузных поражений преобладали нейропсихические расстройства по типу психоза, основными проявлениями которого были зрительные и слуховые галлюцинации — у 34 (72,34%).

Заключение. НПСКВ были выявлены у 22,39% пациентов. Острый вариант течения СКВ и очень высокая активность ассоциировались с НПСКВ. Риск развития НПСКВ при очень высокой активности СКВ был повышен в 5,75 раза. В подавляющем большинстве случаев у киргизских пациентов имело место вовлечение ЦНС (68,93%), вдвое реже — ПНС (31,07%), сочетанное поражение ПНС и ЦНС отмечалось реже (3,88%). У 47,89% больных отмечалось более одного проявления НПСКВ. У большинства больных с диффузными НПСКВ наблюдался психоз в виде зрительных и слуховых галлюцинаций (72,34%), а очаговые были представлены ЦВБ (43,42%) обычно в виде дисциркуляторной энцефалопатии (90,91%).

Ключевые слова: системная красная волчанка; нейропсихические проявления; центральная нервная система; периферическая нервная система; киргизская когорта.

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Решетняк ТМ, Асеева ЕА и др. Нейропсихические проявления в киргизской когорте больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):17-27.

NEUROPSYCHIC MANIFESTATIONS IN THE KYRGYZ COHORT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Koylubayeva G.M.¹, Reshetnyak T.M.^{2,3}, Aseeva E.A.², Solovyov K.S.², Dzhumagulova A.S.¹, Tkachenko N.P.¹, Karimova E.R.¹, Zhumakadyrova A.Zh.¹, Dzhashambaev E.Zh.¹, Dzhalabayeva K.A.¹, Nasonov E.L.^{2,4}

The aim of the investigation was to study neuropsychic manifestations (NPM) of systemic lupus erythematosus (SLE) in the Kyrgyz cohort of patients.

Material and methods. The prospective study included 460 patients with a reliable diagnosis of SLE, verified according to the diagnostic criteria ACR (1997) and SLICC (2012), observed in the clinic of the Academician M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy from January 2012 to December 2017. Signs of nervous system damage were revealed in 103 (22.39%) of 460 patients with SLE. Classification criteria of ACR (1999) were used to assess neuropsychic manifestations of SLE, which were diagnosed by the psychiatrist according to ICD-10. Cognitive disorders were detected by a psychologist using a specific test Mini-Mental State Examination (MMSE; mini-scheme study of the mental state of the patient).

Results and discussion. Various signs of NPM SLE were revealed in 103 (22.39%) of 460 patients with SLE. Groups of patients with and without NPM SLE at the beginning of the study were comparable in age, time from the appearance of the first signs of SLE to the verification of the diagnosis and the value of the SLEDAI-2K index ($p > 0.05$). Acute variant of SLE course was significantly associated with NPM SLE. The acute course of SLE was observed in 56 (54.38%) of the 103 patients with NPM SLE and 109 (30.53%) of the 357 patients without NPM SLE [odds ratio (OR) 2.71, 95% confidence interval (CI) of 1.73–4.24; $p < 0.001$]. Subacute and chronic course of the disease was diagnosed in a similar number of patients with NPM SLE – 24 (23.30%) and without NSAIDS – 23 (23.33%) (OR 5.75 95% CI 3.54–9.34; $p < 0.001$).

In the majority of patients the central nervous system (CNS) lesions prevailed. It was present in 71 (68.93%) patients, peripheral nervous system (PNS) pathology was less frequent and revealed in 32 (31.07%) of 103 cases, and 4 (3.88%) patients had combined CNS and PNS lesions. One manifestation of NPM SLE was detected in 37 (52.11%) patients, two – in 15 (21.13%), three – in 14 (19.72%) and four – in 5 (7.04%) of 71 patients with CNS lesions. According to the criteria of ACR (1999) in 103 patients 155 different NPM SLE were diagnosed: CNS disorders – in 123 (79.35%) and PNS pathology – in 32 (20.65%). The frequency of focal and diffuse CNS disorders was 61.79% and 38.21%, respectively. Cerebrovascular disease (CVD) was diagnosed most frequently – in 33 (43.42%) of the 76 cases of focal neuropsychiatric CNS disorders. Clinical manifestations of CVD were mainly characterized by discirculatory encephalopathy – in 30 (90.91%), less often – by ischemic stroke in the middle cerebral artery basin on the left – in 2 (6.06%) and transient ischemic attack – in 1 (3.03%) of 33 CVD cases. One manifestation was present in 52.11% of patients with CNS pathology. In other cases, there were more symptoms of its damage. Among the 47 diffuse lesions, neuropsychic disorders of the psychosis type prevailed, the main manifestations of which were visual and auditory hallucinations – in 34 (72.34%) patients.

Conclusion. NPM SLE was identified in 22.39% of patients. Acute variant of SLE and very high activity was associated with NPM SLE. The risk of NPM SLE developing in very high activity of SLE was increased by 5.75 times. In the vast majority of cases in Kyrgyz patients there was CNS involvement (68.93%), twice less – PNS damage (31.07%), combined lesion of PNS and CNS was noted less frequently (3.88%). 47.89% of patients had more than one manifestation of NPM SLE. In most patients with diffuse NPM SLE, psychosis was observed in the form of visual and auditory hallucinations (72.34%), and focal ones were presented by CVD (43.42%), usually in the form of discirculatory encephalopathy (90.91%).

Keywords: systemic lupus erythematosus; neuropsychic manifestations; central nervous system; peripheral nervous system; Kyrgyz cohort.

For reference: Koylubaeva GM, Reshetnyak TM, Aseeva EA, et al. Neuropsychic manifestations in the Kyrgyz cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):17-27 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-17-27

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов [1].

Поражение нервной системы при СКВ отличается многообразием клинических проявлений в виде неспецифических, гетерогенных, а в некоторых случаях – редких нейропсихических нарушений со стороны центральной, периферической и автономной нервной системы [2]. Термин «нейропсихические проявления СКВ» (НПСКВ) носит общий характер и относится к серии неврологических и психических симптомов, непосредственно связанных с СКВ. В связи с отсутствием «золотого стандарта» диагностики НПСКВ в ряде случаев необходимо исключить другие потенциальные причины подобных нарушений, поскольку они ничем не отличаются от нейропсихических расстройств у больных без СКВ [3, 4].

К сожалению, весь спектр неврологических проявлений не нашел полного отражения в классификационных критериях СКВ, разработанных Международной организацией сотрудничества клиник по СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC) [5]. Поэтому все известные на данный момент нейропсихиатрические синдромы, встречающиеся при СКВ, сводятся всего к 19 нозологическим формам, которые были предложены Американской коллегией ревматологов (ACR) в 1999 г. [6]. Согласно данной классификации выделяют 12 НПСКВ со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и 7 – со стороны периферической нервной системы (ПНС). Нейропсихические проявления, связанные с поражением ЦНС, были подразделены на диффузные и очаговые расстройства, включающие 4 психических и 8 неврологических синдромов (табл. 1).

Потенциальными мишенями для иммунной агрессии могут быть самые разные компоненты нервной ткани [7, 8]. Большое значение в развитии неврологических нарушений при СКВ придается поликлональной В-клеточной активации и стимуляции рецепторов Т-лимфоцитов [9]. Оча-

говые и диффузные НПСКВ имеют различный механизм развития [10]. Очаговые НПСКВ ассоциированы с тромбообразованием, обусловленным продукцией антител к фосфолипидам (аФЛ) на фоне васкулопатии. Диффузные НПСКВ развиваются при участии аутоантител, индуцирующих повреждение самих нейронов вследствие дисфункции гематоэнцефалического барьера и пассивной диффузии антител в цереброспинальную жидкость либо активации ряда провоспалительных цитокинов *in situ* и каскада интерферона α [11–15].

Долгое время считалось, что в основе поражения ЦНС лежит иммунокомплексный васкулит. Однако, по данным некоторых морфологических исследований, истинный васкулит выявляется лишь в 10–15% случаев [2, 16–18].

Трудности ведения больных с НПСКВ в реальной клинической практике обусловлены отсутствием специфических лабораторных и морфологических маркеров поражения нервной системы, а также четких определений иммунокомплексного поражения ЦНС и истинного васкулита [19]. Учитывая данный факт, при ведении этой категории больных используется индивидуальный диагностический и терапевтический подход для выявления и лечения предполагаемой причины нейропсихических нарушений [20]. По данным некоторых исследований, НПСКВ от легких неврологических реакций до тяжелых нейропсихических расстройств наблюдаются у 25–75% пациентов с СКВ и в 39–50% случаев могут быть первым ее проявлением [21–23]. Развитие неврологических расстройств при СКВ сопровождается в большей степени астенией и тревогой и в меньшей степени – депрессией и ипохондрией, которые коррелируют с длительностью заболевания и возрастом больных [24].

Вовлечение ЦНС в период высокой активности заболевания является прогностически неблагоприятным признаком и по частоте смертельных исходов сопоставимо с поражением почек [25, 26]. Вовлечение в патологический процесс ЦНС в дебюте СКВ и отсутствие своевременной диагностики и лечения могут значительно ухудшить состояние больного и осложнить его прогноз.

Поражение ЦНС наблюдалось у 38,9% киргизских пациентов с СКВ по результатам ретроспективного анализа, преимущественно в виде эпилептических приступов (17%) и психоза (9,8%), проявившегося зрительными и слуховыми галлюцинациями, в том числе в трех случаях – галлюцинаторно-бредовым синдромом с переходом в делирий, в одном – стволовыми проявлениями в виде бульбарных нарушений [27].

Цель настоящего исследования – изучение НПСКВ в киргизской когорте больных в проспективном наблюдении.

Материал и методы

В проспективное исследование включены 460 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, верифицированным согласно критериям ACR (1997) [28] и SLICC (2012) [5], наблюдавшихся в клинике Национального Центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова (НЦКТ) с января 2012 г. по декабрь 2017 г.

Различные проявления поражения нервной системы были выявлены у 103 (22,39%) из 460 пациентов.

Психические нарушения диагностировались психиатром по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Неврологические проявления СКВ верифицировались неврологом с использованием электроэнцефалографии (ЭЭГ), эхоэнцефалографии (ЭхоЭГ), электронейромиографии верхних и нижних конечностей (ЭНМГ), игольчатой электронейромиографии верхних и нижних конечностей (ИЭНМГ). Для нейровизуализации головного мозга проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) без контрастирования.

Когнитивные нарушения (КН) выявлялись психологом с применением специфического теста Mini-Mental State Examination (MMSE; мини-схема исследования психического состояния пациента). Это краткий опросник из 30 пунктов, используемый для выявления возможных КН, в частности деменции. Результаты теста могут иметь следующие значения: 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24–27 баллов – преддементные КН; 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов – тяжелая деменция.

Вариант дебюта заболевания верифицировался по классификации В.А. Насоновой (1972): острый, подострый или хронический. Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K (0 – нет активности, 1–5 – низкая, 6–10 – средняя, 11–19 – высокая и >20 баллов – очень высокая активность) [29].

Скрининговое иммунологическое исследование с помощью иммуноблота «ЛИА-Мах 17» для выявления антител к Sm-антигену с полипептидом D1, а также SS-A/Ro52kD и SS-A/Ro60kD, SS-B/La антигенам было проведено 59 (57,28%) из 103 больных с НПСКВ и 243 (68,08%) из 357 пациентов без НПСКВ.

С целью определения иммунологической активности СКВ исследовались антитела к двуспиральной ДНК (а-дсДНК) методом иммуноферментного анализа (ИФА) – у 89 (86,41%) и компоненты комплемента (С3, С4) методом иммунонефелометрического анализа (ИНФА) – у 65 (63,11%) из 103 больных с НПСКВ. С3-, С4-компоненты комплемента определялись у 225 (63,02%) и а-дсДНК – у 339 (94,96%) из 357 пациентов без НПСКВ.

Выявление антиядерных антител (АНА) к различным компонентам ядра на клеточной линии Нер2 методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) с разведением сыворотки крови больных с титром более 1:320 проводилось у 45 (43,69%) из 103 пациентов с НПСКВ и у 183 (51,26%) – в группе без НПСКВ. аФЛ с определением волчаночного антикоагулянта (ВА), ложноположительной реакции Вассермана, уровней антител к кардиолипину (аКЛ) IgG, IgM-изотипов, антител к β 2-гликопротеину I (анти- β 2-ГПИ) IgG-, IgM-изотипов проводилось у 39 (37,86%) из 103 больных с НПСКВ и у 22 (6,16%) из 357 пациентов без НПСКВ.

Прямая реакция Кумбса была выполнена у 31 (30,09%) из 103 больных с НПСКВ (из них с поражением ЦНС – 22 и ПНС – 9) и у 36 (10,08%) из 357 пациентов без НПСКВ.

Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое и лабораторное обследование. Обязательные инструментальные исследования включали проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) с визуализацией перикарда, клапанного аппарата сердца, определением систолического артериального давления. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) верифицировалась по результатам ЭхоКГ, если систолическое давление в легочной артерии превышало 50 мм рт. ст.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировался с помощью критерия нормальности Лиллиефорса. Переменные с параметрическим распределением представлены в виде $M \pm SD$, переменные с непараметрическим распределением – в виде медианы с интерквартильным разбросом [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении качественных показателей между группами использовались критерии χ^2 . Учитывая эффект множественности сравнений, применялась поправка Бонферрони. В последующем для выявленных таким методом риск-факторов поражения нервной системы оценивалась сила их влияния с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Достоверность различий между группами определялась с помощью непараметрического Z-критерия. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1 НПСКВ согласно критериям ACR (1999)

	ЦНС	ПНС
	<i>Очаговые НПСКВ:</i>	1 ОВДП (синдром Гийена-Барре)
1.	Асептический менингоэнцефалит	2. Автономные расстройства
2.	Цереброваскулярная болезнь	3. Мононевропатия
3.	Демиелинизирующий синдром	4. Миастения гравис
4.	Головные боли	5. Невропатия черепно-мозговых нервов
5.	Двигательные нарушения (хорея)	6. Плексопатия
6.	Миелопатия	7. Полиневропатия
7.	Судороги и судорожные расстройства	
	<i>Диффузные НПСКВ:</i>	
8.	Острое нарушение сознания (делирий)	
9.	Чувство страха (тревожные расстройства)	
10.	КН	
11.	Расстройства настроения	
12.	Психоз	

Примечание. ОВДП – острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия.

Результаты

Различные проявления поражения нервной системы были выявлены у 103 (22,39%) из 460 пациентов с СКВ (табл. 2). Большинство из них были женщины – 91 (88,35%) из 103, в возрасте от 25 до 40 лет (медиана – 30 [25; 40 лет]), преимущественно киргизской национальности – 83 (80,52%), с небольшой давностью заболевания (медиана длительности болезни – 2,0 [0,6; 7,0] года). Группы пациентов, имевших и не имевших при включении в исследование проявления поражения нервной системы, были сопоставимы по возрасту, времени от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, по значению индекса SLEDAI-2K. Острый вариант течения СКВ достоверно ассоциировался с НПСКВ. Острое течение СКВ отмечалось у 56 (54,38%) из 103 пациентов с НПСКВ (см. табл. 2) и у 109 (30,53%) из 357 – без НПСКВ (ОШ 2,71; 95% ДИ 1,73–4,24; $p < 0,001$). Подострое и хроническое течение болезни у пациентов с НПСКВ и без них выявлялось примерно с одинаковой частотой – 24 (23,30%) и 23 (23,33%) случая соответственно.

Наиболее часто у пациентов с НПСКВ регистрировалась очень высокая ($n=51$) и высокая ($n=36$) активность патологического процесса, о чем свидетельствует высокое среднее значение индекса активности SLEDAI-2K – $20,32 \pm 9,48$ балла (см. табл. 2). В то же время частота высокой активности СКВ в обеих группах была сопоставима. С умеренной активностью было 11 (10,68%), с низкой – всего 5 (4,85%) пациентов; ремиссии не было ни у одного больного. Низкая и умеренная активность СКВ достоверно чаще наблюдалась у пациентов без НПСКВ. Очень высокая активность СКВ достоверно чаще выявлялась при НПСКВ (ОШ 5,75; 95% ДИ 3,54–9,34; $p < 0,001$).

Иммунологические нарушения были выявлены у 99 (96,12%) из 103 больных НПСКВ. Как видно из табл. 3,

при иммунологическом исследовании антитела к Sm-антигену с полипептидом D1 были обнаружены у 35 (59,32%) и к SS-A/Ro52kD, SS-A/Ro60kD, SS-B/La антигенам – у 30 (50,85%) из 59 обследованных пациентов. У 28 (80%) из 35 больных, позитивных по антителам к Sm-D1-антигену, было выявлено поражение ЦНС, а у 7 (20%) – ПНС. Частота иммунологических нарушений, имевших и не имевших НПСКВ, была сопоставима (96 и 90% соответственно). У 112 (46,09%) из 243 обследованных больных без НПСКВ были обнаружены антитела к Sm-D1-антигену и у 108 (44,44%) – к SS-A/Ro52kD, SS-A/Ro60kD, SS-B/La антигенам.

Иммунологическая активность заболевания проявлялась повышением уровня а-дсДНК у 77 (86,52%) из 89 и дефицитом С3-, С4-компонентов комплемента у 48 (73,85%) из 65 больных с НПСКВ. У 53 (69%) из 77 пациентов с НПСКВ с повышенными уровнями а-дсДНК отмечалось поражение ЦНС, а у остальных 24 (31%) – ПНС. Сходная иммунологическая активность отмечалась и у пациентов без НПСКВ: у 247 (72,86%) из 339 обследованных выявлялось повышение уровня а-дсДНК и у 151 (67,11%) из 225 обследованных – дефицит С3-, С4-компонентов комплемента.

Прямая реакция Кумбса была положительной у 11 (35,48%) из 31 обследованного больного с НПСКВ (9 из них – с поражением ЦНС и 2 – ПНС) и у 20 (55,56%) из 36 обследованных пациентов без НПСКВ.

Позитивны по АНА были 43 (95,56%) из 45 обследованных больных с НПСКВ: гомогенный тип свечения – у 16 (37,21%), крапчатый – у 14 (32,56%) и периферический – у 10 (23,26%), реже цитоплазматический – у 2 (4,65%) и нуклеолярный – у 1 (2,32%). Только у 2 (4,44%) из 45 пациентов с НПСКВ АНА не были обнаружены, что может быть связано с большей длительностью заболевания и проводимой терапией. В группе без НПСКВ АНА

были выявлены у 171 (93,44%) из 183 обследованных пациентов: у 74 (43,27%) – крапчатое, у 52 (30,41%) – гомогенное, у 27 (15,79%) – периферическое и у 18 (10,53%) – нуклеолярное свечение

аФЛ были обнаружены у 12 (30,77%) из 39 обследованных пациентов с НПСКВ и у 16 (72,73%) из 22 – без НПСКВ. Позитивность по этим антителам ассоциировалась с АФС. Как следует из табл. 3, наиболее частым серологическим маркером АФС в обеих группах пациентов были аКЛ.

У 103 пациентов было диагностировано 155 различных НПСКВ, 123 (79,35%) со стороны ЦНС и 32 (20,65%) – ПНС. Частота очаговых и диффузных расстройств ЦНС составила соответственно 76 (61,79%) и 49 (38,21%; табл. 4).

У 33 (43,42%) из 76 больных с очаговыми и нейропсихическими нарушениями была диагностирована цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Ее клиническая картина была представлена в основном дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП; $n=30$),

Таблица 2 Клинико-демографическая характеристика больных

Параметры	Пациенты с НПСКВ (n=103)	Пациенты без НПСКВ (n=357)	p
Пол: женщины/мужчины, n (%)	91 (88,35) / 12 (11,65)	337 (94,40) / 20 (5,60)	<0,05
Расовая принадлежность, киргизы/азиаты/европеоиды, n	83/14/6	313/29/15	<0,05
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [25; 40]	27 [26; 43]	нд
Время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,4; 3,0]	1,0 [0,3; 4,0]	нд
Длительность СКВ при первичном обращении, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2 [0,6; 7,0]	3,0 [0,8; 8,0]	<0,05
Варианты течения СКВ, n (%):			
острое	56 (54,37)	109 (30,53)	<0,0001
подострое	24 (23,30)	123 (34,45)	<0,05
хроническое	23 (22,33)	125 (35,02)	<0,05
SLEDAI-2K, баллы, M±SD	20,32±9,48	12,77±6,68	нд
Активность СКВ по SLEDAI-2K, n (%):			
ремиссия (0)	0	8 (2,24)	<0,05
низкая (1–5)	5 (4,85)	32 (8,96)	<0,05
умеренная (6–10)	11 (10,68)	112 (31,37)	<0,05
высокая (11–19)	36 (34,95)	153 (42,86)	нд
очень высокая (20 и более)	51 (49,52)	52 (14,57)	<0,001

Примечание. нд – различия не достоверны.

кроме того, у двух больных развился ишемический инсульт (ИИ) средней мозговой артерии (СМА) слева и у одного – транзиторная ишемическая атака (ТИА). У пациентов с диффузными НПСКВ обычно наблюдались нейропсихические расстройства по типу психоза, основными проявлениями которого были зрительные и слуховые галлюцинации, отмечавшиеся у 34 (72,34%) из 47 больных с диффузными НПСКВ.

Одно проявление НПСКВ выявлялось у 37 (52,11%), два – у 15 (21,13%), три – у 14 (19,72%) и четыре – у 5 (7,04%) из 71 больного с поражением ЦНС (табл. 5).

Среди пациентов с одним проявлением поражения ЦНС у 17 был психоз в виде зрительных и слуховых галлюцинаций и у 12 – генерализованные тонико-клонические приступы, у 4 – ЦВБ, проявлявшаяся ДЭП, у одного – расстройство настроения, у одного – асептический менингоэнцефалит и у одного – демиелинизирующий процесс.

Два проявления НПСКВ наблюдались у 15 (21,13%) из 71 больного, у 7 из них – с преобладанием психоза с ДЭП. У 12 больных наряду с ДЭП диагностировались два различных НПСКВ, в большинстве случаев в сочетании с психозом (n=6) и/или с демиелинизирующим синдромом (n=8), реже – с миелопатией (n=5) или КН (n=4).

Три различных НПСКВ регистрировались у 14 (19,72%) из 71 больного. В основном это были пациенты с ДЭП и с острым психозом (зрительными и слуховыми галлюцинациями), у которых кроме этого выявлялись симптомы миелопатии с явлениями тетрапареза и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи (n=3).

Четыре проявления НПСКВ наблюдались у 5 больных, имевших признаки демиелинизирующего процесса, выявленные при МРТ головного мозга в виде единичных очагов глиоза преимущественно в субкортикальных и перивентрикулярных отделах. Так, у одной пациентки, 22 лет, в первые дни госпитализации на фоне выраженной ДЭП отмечались эпизоды зрительных и слуховых галлюцинаций, в последующие дни, несмотря на стандартную терапию, развились генерализованные приступы, осложнившиеся мозговой комой. На МРТ головного мозга у данной больной определялись единичные перивентрикулярные билатеральные очаги глиоза в лобных долях, расширение III желудочка и субарахноидального пространства. У второй пациентки, 26 лет, с выраженной ДЭП и тревожным расстройством в виде панических атак, наблюдались смешанные приступы (генерализованные

Таблица 3 Иммунологическая характеристика пациентов

Иммунологические показатели	Пациенты с НПСКВ, n (%)	Пациенты без НПСКВ, n (%)
Скрининговое иммунологическое исследование СКВ		
Иммуноблот «ЛИА-Мах 17»	n=59	n=243
Антитела к Sm-D1-антигену (+)	35 (59,32)	112 (46,09)
Антитела к Sm-D1-антигену (-)	24 (40,68)	131 (53,91)
Антитела к U1sn-RNP-антигену (+)	16 (27,12)	60 (24,69)
Антитела к U1sn-RNP-антигену (-)	43 (72,88)	183 (75,31)
Антитела к SS-A/Ro52kD, SS-A/Ro60kD, SS-B/La (+)	30 (50,85)	108 (44,44)
Антитела к SS-A/Ro52kD, SS-A/Ro60kD, SS-B/La (-)	29 (49,15)	135 (55,56)
Определение уровня а-дсДНК	n=89	n=339
Повышение уровня	77 (86,52)	247 (72,86)
Нормальные значения	12 (13,48)	92 (27,14)
Исследование С3- и С4-компонентов комплемента	n=65	n=225
Дефицит комплемента	48 (73,85)	151 (67,11)
Нормальные значения	17 (26,15)	74 (32,89)
аФЛ	n=39	n=22
Позитивность по аКЛ IgG- и IgM-изотипов	7 (17,95)	10 (45,45)
Позитивность по анти-β2-ГП1 IgG- и IgM-изотипов	3 (7,69)	2 (9,09)
ВА	1 (2,56)	0
Ложноположительная реакция Вассермана	1 (2,56)	4 (18,18)
Определение АНФ	n=45	n=183
АНФ (+)	43 (95,56)	171 (93,44)
АНФ (-)	2 (4,44)	12 (6,56)
Прямая реакция Кумбса	n=31	n=36
	11 (35,48)	20 (55,56)

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор, «ЛИА-Мах 17» – линейный иммунный анализ с максимальным определением 17 антиядерных антител.

Таблица 4 Частота НПСКВ у пациентов с поражением ЦНС, n (%)

Признаки НПСКВ по критериям ACR (1999)	НПСКВ (n=123)
<i>Очаговые НПСКВ</i>	
1. Асептический менингоэнцефалит	76 (61,79)
2. ЦВБ (васкулопатия):	1 (1,32)
ДЭП	33 (43,42)
ИИ в бассейне СМА слева	30 (90,91)
ТИА	2 (6,06)
3. Демиелинизирующий синдром по данным МРТ головного мозга:	1 (3,03)
очаги глиоза в субкортикальных и перивентрикулярных отделах	15 (19,74)
перивентрикулярные очаги лейкомаляции	12 (80,0)
4. Головные боли, не купирующиеся наркотическими анальгетиками	3 (20)
5. Двигательные нарушения (хорея)	0
6. Миелопатия с нарушением функции тазовых органов	0
7. Судороги и судорожные расстройства	7 (9,21)
<i>Диффузные НПСКВ</i>	
8. Острое нарушение сознания (делирий)	20 (26,31)
9. Тревожные состояния (чувство страха)	47 (38,21)
10. КН	2 (4,26)
11. Расстройства настроения (депрессивные состояния)	2 (4,26)
12. Психоз	6 (12,76)
12.1. Волчаночный психоз:	3 (6,38)
– зрительный	34 (72,34)
– слуховой	10 (29,41)
– слуховой + зрительный	8 (23,53)
12.2. Обусловленный приемом ГК	16 (47,06)
	0

Примечание. Процент очаговых и диффузных нейропсихиатрических нарушений у пациентов с СКВ высчитывался из всех 123 случаев, процент отдельных случаев очаговых и диффузных нейропсихиатрических проявлений рассчитывался из 76 и 47 случаев соответственно, процент отдельных проявлений – из числа общего количества этих проявлений. ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 5 Клиническая характеристика сочетанных НПСКВ у 71 больного СКВ с поражением ЦНС, n (%)

Показатель	Значение
<i>Одно проявление НПСКВ</i>	37 (52,11)
1. Судороги и судорожные расстройства	12 (32,43)
2. ЦВБ:	5 (13,51)
ДЭП	1 (2,70)
ДЭП с двусторонней пирамидной недостаточностью	1 (2,70)
ДЭП с бульбарным синдромом	1 (2,70)
ДЭП с атаксическим синдромом	1 (2,70)
ТИА	1 (2,70)
3. Психоз (зрительные и слуховые галлюцинации)	17 (45,94)
4. Расстройство настроения (депрессивное расстройство)	1 (2,70)
5. Асептический менингоэнцефалит	1 (2,70)
6. ДС на фоне перенесенного ИИ в бассейне СМА справа с легким верхним монопарезом	1 (2,70)
<i>Два проявления НПСКВ</i>	15 (21,13)
1. ДЭП + психоз (зрительные и слуховые галлюцинации)	7 (46,67)
2. ДЭП + судороги и судорожные расстройства	2 (13,33)
3. Психоз (зрительные и слуховые галлюцинации) + расстройство настроения (депрессивное расстройство)	2 (13,33)
4. ИИ в бассейне СМА слева с правосторонней гемиплегией и смешанной афазией + ДС	1 (6,67)
5. ДЭП + ДС (на фоне перенесенного ИИ в бассейне СМА справа с левосторонним гемипарезом)	1 (6,67)
6. ДЭП с тетрапарезом по центральному типу + ДС	1 (6,67)
7. Судороги и судорожные расстройства с развитием мозговой комы + ДС	1 (6,67)
<i>Три проявления НПСКВ</i>	14 (19,72)
1. ДЭП + психоз (слуховые галлюцинации) + миелопатия с нижним вялым парапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи	1 (7,1)
2. ДЭП + психоз (зрительные галлюцинации) + миелопатия с нижним вялым парапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи	1 (7,1)
3. ДЭП с тетрапарезом + психоз (зрительные галлюцинации) + выраженные КН	1 (7,1)
4. ДЭП + психоз (зрительные галлюцинации) + КН	1 (7,1)
5. ДЭП + миелопатия с грубым тетрапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи + психоз (зрительные галлюцинации)	1 (7,1)
6. ДЭП с атаксическим синдромом + миелопатия грудного отдела с нижним парапарезом + КН	1 (7,1)
7. ИИ в бассейне СМА слева с грубым левосторонним гемипарезом, с элементами моторной афазии + КН + ДС	1 (7,1)
8. ДЭП + ДС (на фоне перенесенного ИИ в бассейне СМА слева с минимальным правосторонним гемипарезом) + судороги и судорожные расстройства	1 (7,1)
9. ДЭП с атаксическим синдромом + ДС (на фоне перенесенного ИИ в бассейне СМА справа с левосторонним грубым гемипарезом) + КН	1 (7,1)
10. ДЭП + делирий + ДС	1 (7,1)
11. ДЭП с бульбарным синдромом, двусторонней пирамидной недостаточностью и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи + делирий + ДС	1 (7,1)
12. ДЭП с атаксическим синдромом + психоз (зрительные и слуховые галлюцинации) + ДС	1 (7,1)
13. ДЭП с центральным тетрапарезом и бульбарным синдромом + психоз (зрительные и слуховые галлюцинации) + ДС	1 (7,1)
14. Острый поперечный миелит с выраженным тетрапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу императивных позывов к мочеиспусканию и задержки мочи + судороги и судорожные расстройства + ДС	1 (7,1)
<i>Четыре проявления НПСКВ</i>	5 (7,04)
1. ДЭП + психоз (зрительные и слуховые галлюцинации) + судороги и судорожные расстройства + ДС	1 (20)
2. ДЭП + тревожное расстройство в виде панических атак + судороги и судорожные расстройства + ДС	1 (20)
3. Миелопатия грудного отдела с нижним центральным парапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи + тревожное состояние + расстройство настроения (депрессивное расстройство) + ДС	1 (20)
4. ДЭП + ДС (на фоне перенесенного ИИ в бассейне ПМА справа с левосторонней пирамидной недостаточностью) + психоз (зрительные галлюцинации) + судороги и судорожные расстройства	1 (20)
5. ДЭП + рецидивирующий поперечный миелит с нижним парапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи и недержания кала + органическая деменция + ДС	1 (20)

Примечание. ДС – демиелинизирующий синдром, ПМА – передняя мозговая артерия.

и по типу абсансов) с выявлением единичных очагов глиоза в субкортикальных и перивентрикулярных отделах размером от 3 до 7 мм. В третьем случае, у больной 35 лет с ДЭП и клинической картиной рецидивирующего попе-

речного миелита с тетрапарезом и нарушением функции тазовых органов, была диагностирована органическая деменция. На МРТ головного мозга были обнаружены неспецифические изменения в виде расширения тел боко-

вых желудочков, субарахноидального пространства, сylvиевых и кортикальных борозд с признаками субатрофии извилин, с единичными очагами глиоза до 8,0 мм в проекции базальных ядер, субкортикальных и перивентрикулярных отделах. У четвертой пациентки, 23 лет, с перенесенным ИИ в бассейне правой СМА с левосторонней пирамидной недостаточностью и ДЭП, наблюдались зрительные галлюцинации с однократным эпизодом генерализованного эпилептического приступа. На МРТ были выявлены линейная лейкомаляция белого вещества головного мозга, умеренное расширение субарахноидального и периваскулярного пространства Вирхова–Робина, с очагом кистозно-глиозной дегенерации размером 18×11 мм. У пятого пациента, 26 лет, с миелопатией грудного отдела спинного мозга и нижним центральным парезом и нарушением функции тазовых органов, отмечались явления тревожного и депрессивного синдромов. При МРТ были обнаружены единичные перивентрикулярные очаги глиоза размером от 3 до 5 мм.

В табл. 6 приведена частота поражения ПНС у пациентов с СКВ. ОВДП по типу Гийена–Барре была выявлена у одного пациента 32 лет; она клинически проявлялась периферическим тетрапарезом, подтвержденным при ЭНМГ в виде аксонопатии большеберцовых, малоберцовых, подошвенных, срединных, локтевых и лучевых нервов с обеих сторон, сопровождавшимся повышением содержания белка в спинномозговой жидкости до 0,6 г/л.

Автономные расстройства, характеризовавшиеся синкопальными состояниями и артериальной гипотензией, выявлялись всего у 3 (9,38%) из 32 больных.

У 8 пациентов выявлялись мононевриты. У пяти из них наблюдались признаки мононеврита одной локализации (у двоих – неврит малоберцового нерва, у двоих – подошвенного нерва и у одного – большеберцового нерва). У трех больных была множественная мононевропатия: у одного – с поражением локтевого, срединного и лучевого нервов, у одного – локтевого, срединного и большеберцового нервов, у одного – срединного и локтевого нервов.

Поражение черепно-мозговых нервов встречалось у двух больных в виде невропатии тройничного (n=1) и лицевого (n=1) нервов.

У 18 (56,25%) из 32 больных с поражением ПНС преимущественно наблюдалась клиническая картина дистальной полиневропатии нижних конечностей, сенсорно-моторной формы.

Сравнительный анализ критериальных признаков СКВ у пациентов с поражением ЦНС, ПНС и без НПСКВ с применением классификационных критериев заболевания по SLICC (2012) представлен в табл. 7. Язвы слизистой оболочки полости рта достоверно чаще встречались у пациентов без НПСКВ, чем у больных, имевших поражение ЦНС и ПНС. Полисерозит с большей частотой наблюдался у больных без НПСКВ, чем у пациентов с поражением ПНС. Лейкопения чаще выявлялась у больных без НПСКВ по сравнению с пациентами, имевшими поражение ЦНС, а у последних лимфопения наблюдалась чаще, чем у пациентов с поражением ПНС, и значительно реже, чем у больных без НПСКВ.

Иммунологические нарушения в виде гипокомплементемии и положительной прямой реакции Кумбса ассоциировались с поражением ЦНС, а позитивность по аФЛ – с отсутствием НПСКВ.

Обсуждение

НПСКВ, по данным разных исследований, наблюдаются у 14–80% взрослых пациентов, страдающих СКВ [30]. Они могут встречаться в дебюте СКВ как единственное проявление заболевания, особенно часто это бывает у детей и подростков [23, 31, 32]. Наличие у больных НПСКВ приводит к значительному снижению качества жизни и ассоциируется с неблагоприятным жизненным прогнозом [33]. Так, частота смертельных исходов у больных с НПСКВ значительно выше, по сравнению с общей популяцией, в большинстве случаев они связаны с инфекционными и сердечно-сосудистыми осложнениями, а также тяжелым течением самих нейропсихических нарушений [34, 35]. При этом значительное число пациентов с СКВ без явных нейропсихических проявлений могут иметь субклинические когнитивные и цереброваскулярные нарушения, депрессию и тревогу [36].

Изучение НПСКВ в течение длительного времени носило исключительно описательный характер. Только в 1999 г. АСР предложила классификацию НПСКВ, согласно которой выделенные 19 нейропсихических синдромов подразделяются на две категории: поражение ЦНС и ПНС. Кроме этого, выделяют диффузный и очаговый характер поражения ЦНС. Однако использование данной классификации в реальной клинической практике несколько ограничено из-за неспецифичности некоторых неврологических синдромов. Например, головные боли, тревожное состояние, расстройство настроения, КН могут быть отнесены к СКВ только в отдельных случаях при соответствующей клинической картине [37, 38]. А другие симптомы поражения ЦНС, не включенные в критерии НПСКВ по АСР, такие как оптикомиелит

Таблица 6 Частота поражения ПНС у пациентов с НПСКВ (n=32), n (%)

Показатель	Значение
Одно проявление:	
1. ОВДП (синдром Гийена–Барре)	1 (3,12)
2. Автономные расстройства (вегетативные нарушения):	3 (9,38)
– синкопальные состояния	2
– колебания АД (артериальная гипотензия)	1
3. Мононевропатии	8 (25,0)
3.1. Единственного нерва:	5
– большеберцового нерва	1
– малоберцового нерва	2
– подошвенного нерва	2
3.2. Множественная:	3
ЛСЛН	1
ЛСБН	1
СЛН	1
4. Миастения гравис	0
5. Черепно-мозговые невропатии:	2 (6,25)
– тройничного нерва	1
– лицевого нерва	1
6. Плексопатия	0
7. Полиневропатии:	18 (56,25)
– ВК	4
– НК	9
– ВК + НК	5

Примечание. АД – артериальное давление, ВК – верхняя конечность, ЛСЛН – локтевой, срединный и лучевой нервы, ЛСБН – локтевой, срединный и большеберцовый нервы, НК – нижняя конечность, СЛН – срединный и локтевой нервы.

Таблица 7 Критериальные проявления СКВ у пациентов с поражением ЦНС, ПНС и без НПСКВ (n=460)

Критериальные признаки СКВ (SLIIC, 2012)	Пациенты с поражением ЦНС (1-я группа; n=71, n (%))	Пациенты с поражением ПНС (2-я группа; n=32, n (%))	Всего пациентов с НПСКВ (3-я группа; n=103, n (%))	Пациенты без НПСКВ (4-я группа; n=357, n (%))	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₃₋₄
<i>Клинические критерии СКВ по SLIIC</i>								
ОКВ	37 (52,11)	14 (43,75)	51 (49,51)	205 (57,42)	нд	нд	нд	нд
ХКВ	2 (2,82)	3 (9,37)	5 (4,85)	20 (5,60)	нд	нд	нд	нд
Язвы слизистой оболочки ротовой полости	34 (47,89)	10 (31,25)	44 (42,72)	261 (73,11)	нд	<0,05	<0,05	<0,00001
Алопеция	46 (64,79)	19 (59,37)	65 (63,11)	213 (59,66)	нд	нд	нд	нд
Синовиты	40 (56,34)	12 (37,5)	52 (50,48)	187 (52,38)	нд	нд	нд	нд
Серозиты	44 (61,97)	14 (43,75)	58 (56,31)	236 (66,11)	нд	нд	<0,033	нд
Поражение почек	44 (61,97)	14 (43,75)	58 (56,31)	172 (48,18)	нд	нд	нд	нд
Гемолитическая анемия	2 (2,82)	0	2 (1,94)	2 (0,56)	нд	нд	нд	нд
Лейкопения	10 (14,08)	2 (6,25)	12 (11,65)	12 (3,36)	нд	<0,05	нд	0,0027
Лимфопения	35 (49,29)	6 (18,75)	41 (39,81)	75 (21,01)	<0,05	<0,05	нд	0,0003
Тромбоцитопения	6 (8,45)	0	6 (5,82)	14 (3,92)	нд	нд	нд	нд
<i>Иммунологические критерии СКВ по SLIIC</i>								
АНА	31 (43,66)	12 (37,5)	43 (95,56)	171 (93,44)	нд	нд	нд	нд
а-дсДНК	53 (74,65)	24 (75)	77 (86,52)	247 (72,86)	нд	нд	нд	нд
Анти-Sm-D1	28 (39,44)	7 (21,87)	35 (59,32)	112 (46,09)	нд	нд	нд	нд
аФЛ	7 (9,86)	5 (15,62)	12 (30,77)	16 (72,73)	нд	нд	0,225	0,022
Низкий уровень комплемента	48 (67,61)	10 (31,25)	58 (89,24)	151 (67,11)	нд	<0,02	нд	0,033
Положительный результат реакции Кумбса	9 (41)	2 (22,22)	11 (35,48)	20 (55,56)	нд	<0,02	нд	нд

Примечание. Процент позитивности иммунологических показателей рассчитывался из числа пациентов, которым проводилось исследование: анти-Sm-D1 – у 59 с НПСКВ и 243 без НПСКВ, АНА – у 45 с НПСКВ и 183 без НПСКВ, а-дсДНК – у 89 с НПСКВ и у 339 без НПСКВ, аФЛ – у 39 с НПСКВ и у 22 без НПСКВ, уровень комплемента и его компонентов – у 65 с НПСКВ и у 225 без НПСКВ, прямая реакция Кумбса – у 31 с НПСКВ (из них с поражением ЦНС – 22 и ПНС – 9) и у 36 без НПСКВ. ОКВ – острая кожная волчанка, ХКВ – хроническая кожная волчанка; сравнение пациентов групп 1 и 2; 1 и 3; 2 и 3; 3 и 4.

(болезнь Девика), в последнее время все чаще признают связанными с СКВ [39, 40].

Поражение ЦНС встречается гораздо чаще, чем ПНС. Так, по данным одного крупного международного исследования, включавшего 890 больных СКВ, у 271 пациента было диагностировано 407 различных проявлений НПСКВ. Поражение ЦНС отмечалось в 93%, а вовлечение ПНС – только в 7% случаев. При этом частота диффузных и очаговых расстройств ЦНС составляла 78 и 22% соответственно [23].

В нашей когорте у 103 больных с поражением нервной системы было диагностировано 155 различных НПСКВ, в том числе 123 (79,35%) проявлений со стороны ЦНС и 32 (20,65%) – ПНС. Частота очаговых и диффузных расстройств ЦНС составила 61,79 и 38,21% соответственно. Из очаговых НПСКВ наиболее часто диагностировалась ЦВБ (в 43,42% случаев). Вторыми по частоте были эпилептические приступы (26,31%), характеризовавшиеся генерализованными тонико-клоническими судорогами, осложнившимися у трех больных мозговой комой. На третьем месте был демиелинизирующий синдром (19,74%), который характеризовался наличием очагов глиоза, выявлявшихся при проведении МРТ головного мозга преимущественно в субкортикальных и перивентрикулярных отделах.

Психоз, связанный с СКВ, – редкое (2,5–8%), но в большинстве случаев очень яркое НПСКВ. Чаще всего психоз сопровождается развитием бреда, паранойи, слуховых и зрительных галлюцинаций. Психоз может наблюдаться на любой стадии развития СКВ, однако, по данным нескольких исследований, чаще всего отмечается как пер-

вый и единственный синдром СКВ уже в первый год болезни [41, 42]. Психоз может быть как проявлением основного заболевания, часто ассоциируясь с повышением титра антител к рибосомальному протеину Р, так и следствием назначения ГК [43]. Предикторами развития психоза у пациентов с СКВ могут быть высокая иммунологическая активность, волчаночный дерматит и поражение слизистых оболочек [44].

Клиническая картина психоза у 34 (72,34%) наблюдавшихся нами пациентов проявлялась зрительными и слуховыми галлюцинациями, которые были купированы приемом высоких пероральных доз ГК, пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфаном, в одном случае – ритуксимабом, что свидетельствовало о волчаночном генезе наблюдавшихся психотических расстройств.

По данным литературы, наиболее часто встречающимися нейropsychическими расстройствами являются тревожно-депрессивные (28–40%), тревожные состояния (24–70%) и расстройства адаптации с тревожной и депрессивной симптоматикой (19–46% пациентов) [45–47]. У наших пациентов тревожно-депрессивные расстройства были выявлены всего в пяти случаях. Расстройства настроения наблюдались у трех пациентов в виде умеренно выраженного депрессивного синдрома и проявлялись на фоне нефрита с нефротическим синдромом, а тревожные расстройства у остальных двух пациентов были связаны с поражением различных отделов ЦНС.

По данным некоторых исследований, наиболее частым психическим расстройством у больных СКВ служат КН, выявляющиеся у 75–80% и коррелирующие с активностью заболевания, длительностью вовлечения ЦНС;

при своевременной терапии КН могут быть обратимыми [48, 49]. Часто они обусловлены наличием депрессии, адекватная терапия которой приводит к восстановлению когнитивных функций [50]. Однако в случаях очагового поражения и/или атрофии коры головного мозга КН необратимы и неуклонно прогрессируют. КН, как правило, ассоциируется с высоким уровнем аФЛ и наличием острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе [51–53].

В нашей когорте КН были диагностированы у 6 (12,76%) больных. У двух пациентов они развились на фоне затяжного психотического расстройства, у двух – энцефаломиелопатии и у двух – ИИ.

ЦВБ – достаточно редкое проявление НПСКВ, его частота, по разным данным, колеблется от 7 до 12% [54–57]. Клиническими проявлениями цереброваскулярной васкулопатии могут быть инсульт, очаговая ишемия, тромбоз венозного синуса. Патоморфология ЦВБ при СКВ заключается в поражении сосудов мелкого калибра с локализацией в коре и стволовых структурах головного мозга. У наших пациентов ЦВБ проявлялась преимущественно ДЭП (90,91%), редко – ИИ в бассейне СМА слева (6,06%) и ТИА (3,03%).

Миелопатия – редкий синдром поражения нервной системы при СКВ, частота его выявления не превышает 3% [58]. Наиболее распространенным ее вариантом является острый поперечный миелит (ПМ). Клиническая картина ПМ может быть изолированной или сочетаться с невритом зрительного нерва, судорогами, депрессией, психозом, асептическим менингитом. Рецидивы ПМ могут наблюдаться через несколько месяцев после первой атаки у 21–55% больных, чаще – у нелеченых или получавших неадекватно низкие дозы ГК пациентов. При ПМ демиелинизация спинного мозга может быть связана с проявлениями антинейрональных и антифосфолипидных антител [59]. Прогноз во многом зависит от ранней диагностики, сроков начала агрессивной терапии, локализации и протяженности поражения спинного мозга.

Синдром миелопатии у наблюдавшихся нами больных диагностировался в небольшом проценте случаев (9,21%), проявлялся тетра- и парапарезами с нарушением функции тазовых органов (71,43 и 28,57% соответственно). У двоих из этих больных выявлялся ПМ. В одном случае при остром течении СКВ он проявился тетрапарезом и тазовыми нарушениями по типу задержки мочи, в другом – при рецидивирующем течении – нижним вялым парапарезом, с задержкой мочи и недержанием кала.

Частота поражения ПНС при СКВ колеблется, по данным разных авторов, от 7,4 до 91% [60–62]. В этих случаях описаны хроническая или подострая симметричная дистальная сенсорная (40,3%), сенсорно-моторная (34,3%) полиневропатия или полирадикулоневропатия по типу синдрома Гийена–Барре (2,7%), острая или подострая мононевропатия (3%), туннельные синдромы (23–30%), множественная невропатия, отдельные случаи плексопатий, поражения черепно-мозговых нервов (61%), в том числе бульбарный парез (4%) [63, 64].

В нашей когорте поражение ПНС встречалось у трети больных (31,07%), в половине случаев – по типу дистальной полиневропатии нижних конечностей сенсорно-моторной формы (56,25%), реже – мононевропатии верхних и нижних конечностей (25,0%). В одном случае (3,12%) была выявлена ОВДП по типу синдрома Гийе-

на–Барре у пациента 32 лет, клинически проявившаяся периферическим тетрапарезом, подтвержденным на ЭНМГ в виде аксонопатии большеберцовых, малоберцовых, подошвенных, срединных, локтевых и лучевых нервов. Автономные расстройства, характеризовавшиеся синкопальными состояниями и артериальной гипотензией, наблюдались всего в 9,38% случаев. Черепно-мозговая невропатия в виде неврита тройничного и лицевого нервов диагностирована у ограниченного числа пациентов (6,25%). Следует отметить, что в киргизской когорте больных СКВ с поражением ПНС не было ни одного случая с плексопатией и патологической мышечной утомляемостью (миастения гравис).

Таким образом, НПСКВ встречались чуть меньше чем у четверти киргизских пациентов.

Результаты настоящего исследования показали, что классификация нейропсихических нарушений по АСР (1999) позволяет систематизировать поражения нервной системы. В то же время при наличии клинической картины тяжелых нейропсихических расстройств у наблюдавшихся нами пациентов отсутствовали надежные лабораторные и инструментальные маркеры поражения нервной системы, позволяющие полноценно оценивать иммунные процессы в структурах головного и спинного мозга, что значительно затрудняло своевременную диагностику данных нарушений и определение тактики введения этой категории больных.

Заключение

Частота поражения различных отделов нервной системы в киргизской когорте больных СКВ составила 22,39%. Острый вариант течения СКВ и очень высокая активность ассоциировались с НПСКВ. Риск развития НПСКВ при очень высокой активности СКВ был повышен в 5,75 раза. В подавляющем большинстве случаев у киргизских пациентов НПСКВ были связаны с поражением ЦНС (68,93%), реже – ПНС (31,07%). Частота диффузных и очаговых НПСКВ со стороны ЦНС составила 38,21 и 61,79% соответственно. У большинства пациентов с диффузными НПСКВ наблюдались психотические расстройства в виде зрительных и слуховых галлюцинаций (72,34%), сопровождавшихся высокой иммунологической активностью. Из очаговых НПСКВ в основном выявлялась ЦВБ (43,42%), в преобладающем большинстве случаев – в виде ДЭП (90,91%). Поражение ПНС отмечалось у трети больных (31,07%), в половине случаев – по типу дистальной полиневропатии нижних конечностей (56,25%), реже – мононевропатии верхних и нижних конечностей (25,0%). Иммунологические нарушения в виде гипокомплементемии и положительной реакции Кумбса ассоциировались преимущественно с поражением ЦНС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429-81 [Nasonov EL. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical guidelines for rheumatology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429-81 (In Russ.)].
- Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(10):579-96. doi: 10.1038/nrneurol.2014.148 PMID:25201240
- Zhang X. A study of effects of estrogen receptor and contrasuppressor T cell subtype in pathogenesis of SLE. *Rev Esp Rheum*. 1993;20:420.
- Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, et al. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016;76:459-83. doi: 10.1007/s40265-015-0534-3 PMID: 26809245
- Petri M, Orbai A, Alarson G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
- The American of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;4:599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
- Мотовилов АА, Травина ИВ, Проказова НВ. Антитела к нейтральным гликофинголипидам и ганглиозидам у больных системной красной волчанкой с поражением центральной нервной системы. Клиническая ревматология. 1995;(1):36-8 [Motovilov AA, Travina IV, Prokazova NV. Antibodies to neutral glycosphingolipids and gangliosides in patients with systemic lupus erythematosus with central nervous system damage. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1995;(1):36-8 (In Russ.)].
- Насонова ВА, Сперанский АИ. Клинико-иммунологические субтипы системной красной волчанки. В кн.: Современные проблемы ревматологии. 1-й Съезд ревматологов России. Тезисы докладов. Оренбург; 1993. С. 121-2 [Nasonova VA, Speranskii AI. Clinical and immunological subtypes of systemic lupus erythematosus. In: *Sovremennyye problemy revmatologii. 1-i S'ezd revmatologov Rossii. Tezisy dokladov* [Current problems of rheumatology. 1st Congress of Rheumatologists of Russia. Abstracts]. Orenburg; 1993. P. 121-2 (In Russ.)].
- Пизова НВ, Шилкина НП, Спиринов НН. Иммунные повреждения нервной системы при некоторых формах ревматических заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии. 2005;(2):73-8 [Pizova NV, Shilkina NP, Spirin NN. Immune damage to the nervous system in some forms of rheumatic diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii*. 2005;(2):73-8 (In Russ.)].
- Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:338-47. doi: 10.1038/nrrheum.2014.15. PMID:24514913
- Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016;74:41-72. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.013. PMID:27427403
- Stock AD, Wen J, Putterman C. Neuropsychiatric lupus, the blood brain barrier, and the TWEAK/Fn14 pathway. *Front Immunol*. 2013;4:484. doi: 10.3389/fimmu.2013.00484
- Fanouriakis A, Pamfil C, Rednic S, et al. Is it primary neuropsychiatric systemic lupus erythematosus? Performance of existing attribution models using physician judgment as the gold standard. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):910-7. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27463840.
- Ho RC, Thiaghu C, Ong H, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2016;15:124-38. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003
- Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, et al. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med*. 2015;13:43. doi: 10.1186/s12916-015-0269-8. PMID:25858312
- Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Раденска-Лоповок СГ. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. Терапевтический архив. 1995;(5):41-4 [Alekberova ZS, Reshetnyak TM, Radenska-Lopovok SG. Vasculopathy in patients with systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1995;(5):41-4 (In Russ.)].
- Hirohata S, Sakuma Y, Matsueda Y, et al. Role of serum autoantibodies in blood brain barrier damages in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;24. PMID: 29846157.
- Cohen D, Rijnink EC, Nabuurs RJ, et al. Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):77-86. doi: 10.1093/rheumatology/kew341. Epub 2016 Oct 25.
- Иванова ММ, Близнак ОИ, Щекутъев ГА, Пушкова ОВ. Диагностика поражения центральной нервной системы у больных системной красной волчанкой. Клиническая ревматология. 1991;(4):6-8 [Ivanova MM, Bliznyuk OI, Shchekut'ev GA, Pushkova OV. Diagnosis of central nervous system lesions in patients with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1991;(4):6-8 (In Russ.)].
- Zirkzee EJ, Steup-Beekman GM, van der Mast RC, et al. Prospective study of clinical phenotypes in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; multidisciplinary approach to diagnosis and therapy. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2118-26. doi: 10.3899/jrheum.120545
- Vivaldo JF, de Amorim JC, Julio PR, et al. Definition of NPSLE: Does the ACR Nomenclature Still Hold? *Front Med (Lausanne)*. 2018 May 31;5:138. doi: 10.3389/fmed.2018.00138
- Иванова ММ, Близнак ОИ, Тодау ФИ, Туманова АА. Поражение центральной нервной системы при системной красной волчанке. Клиническая медицина. 1989;(2):93-7 [Ivanova MM, Bliznyuk OI, Todau FI, Tumanova AA. Central nervous system damage in systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Meditsina*. 1989;(2):93-7 (In Russ.)].
- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):265-73. doi: 10.1002/art.22305
- Иванова ММ. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего – клинико-инструментального исследования). Терапевтический архив. 2001;(6):25-9 [Ivanova MM. CNS-lupus: problems and achievements (results of a 10-year clinical and instrumental study). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2001;(6):25-9 (In Russ.)].
- Харченко СА, Грехов РА, Сулейманова ГП и др. Психологические особенности больных системной красной волчанкой. Современные проблемы науки и образования. 2015;(5) [Kharchenko SA, Grekhov RA, Suleimanova GP, et al. Psychological features of patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2015;(5) (In Russ.)].
- Husseini MA, Elsabagh YA, Hosny A, Elgendy H. Silent cerebral MRI findings in lupus nephritis patients: is it clinically significant? *J Adv Res*. 2017 Nov;20(9):63-7. doi: 10.1016/j.jare.2017.10.011
- Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Клинические проявления, варианты течения и исходы системной красной волчанки у жителей Кыргызстана. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):432-41 [Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Clinical mani-

- festations, courses, and outcomes of systemic lupus erythematosus in the dwellers of Kyrgyzstan. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):432-41. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2016-432-441].
28. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
 29. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-91.
 30. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):1-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.001
 31. Benseler S, Silverman E. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:564-71. doi: 10.1177/0961203307078971
 32. Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Neuopharmacol*. 2011;9(3):449-57. doi: 10.2174/157015911796557984
 33. Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):194-9.
 34. Zirkzee EJ, Huizinga TW, Bollen EL, et al. Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus*. 2014;23(1):31-8. doi: 10.1177/0961203313512540
 35. Döndü Üskü daz Cansu, Hava Üskü dar Teke, Gengiz Korkmaz. Survival analysis of Turkish patients with systemic lupus erythematosus: older age of diagnosis affects mortality. *Arch Rheumatol*. 2017;32(2):141-8. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6173
 36. Morad CS, Mansour HE, Ibrahim SE, et al. Subclinical neuropsychiatric dysfunctions in female patients with systemic lupus erythematosus. *Egyptian Rheumatol Rehabil*. 2018;45:49-56. doi: 10.4103/err.err_46_17
 37. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum*. 2001;45(5):419-23. doi: 10.1002/1529-0131(200110)45:5<419::AID-ART360>3.0.CO;2-X
 38. Hanly JG. ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: limitations and revisions to neuropsychiatric variables. *Lupus*. 2004;13(11):861-4. doi: 10.1191/0961203304lu2024oa
 39. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, et al. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3378-87. doi: 10.1002/art.24937
 40. Barber CE, Leclerc R, Gladman DD, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: an emerging disease manifestation in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):353-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.001
 41. Ahn GY, Kim D, Won S, et al. Prevalence, risk factors, and impact on mortality of neuropsychiatric lupus: a prospective, single-center study. *Lupus*. 2018 Jul;27(8):1338-47. doi: 10.1177/0961203318772021
 42. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology*. 2008;47:1498-502. doi: 10.1093/rheumatology/ken260
 43. Rowshani AT, Remans P, Rozemuller A, Tak PP. Cerebral vasculitis as a primary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:784-6. doi: 10.1136/ard.2004.026542
 44. Gerli R, Caponi L, Tincani A, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: Prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*. 2002;41:1357-66. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1357
 45. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(2):229-44. doi: 10.1053/berh.2001.0223
 46. Purandare KN, Wagle AC, Parker SR. Psychiatric morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1999;92:283-6. doi: 10.1093/qjmed/92.5.283
 47. Kakati S, Barman B, Ahmed SU, Hussain M. Neurological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Centre Study from North East India. *J Clin Diagn Res Intern Med Sect*. 2017;11(01):0C05-OC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/23773.9280
 48. Khajezadeh MA, Zamani G, Moazzami B, et al. Neuropsychiatric Involvement in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Neurol Res Int*. 2018 May 29:2548142. doi: 10.1155/2018/2548142
 49. Szymrka M, Pokryszko-Dragan A, Slotwinski K, et al. Cognitive impairment, event-related potentials and immunological status in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Jul 2. doi: 10.17219/acem/76711
 50. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. *Neurology*. 2002;58:1214-20. doi: 10.1212/WNL.58.8.1214PMID:11971089
 51. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *J Rheumatol*. 2004;43:1555-60. doi: 10.1093/rheumatology/keh384
 52. Mok CC, Mak A, Chu WP, et al. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:218-24. doi: 10.1097/01.md.0000170022.44998.d1
 53. Whitelaw DA, Spangenberg JJ, Rickman R, et al. Association between the antiphospholipid antibody syndrome and neuropsychological impairment in SLE. *Lupus*. 1999;8:444-8. doi: 10.1177/096120339900800606
 54. Everett CM, Graves TD, Lad S, et al. Aggressive CNS lupus vasculitis in the absence of systemic disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:107-9. doi: 10.1093/rheumatology/kem264
 55. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1968;47:337-69. doi: 10.1097/00005792-196807000-00002
 56. Kleinig TJ, Koszyca B. Fulminant leucocytoclastic brainstem vasculitis in a patient with otherwise indolent systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:486-90. doi: 10.1177/0961203308101548
 57. Rizos T, Siegelin M, Hähnel S, et al. Fulminant onset of cerebral immunocomplex vasculitis as first manifestation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus*. 2009;18:361-3. doi: 10.1177/0961203308097448
 58. Lukjanowicz M, Brzosko M. Myelitis in the course of systemic lupus erythematosus. *Polskie Arch Med Wew*. 2009;119(1-2):67-72.
 59. Krishnan C, Kaplin AI, Deshpande DM, et al. Transverse myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Front Biosci*. 2004;9:1483-99. doi: 10.2741/1351
 60. Toledano P, Orueta R, Rodriguez-Pinto I, et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre. *Autoimmun Rev*. 2017 Jul;16(7):750-5. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.011
 61. Saigal R, Bhargava R, Goyal L, et al. Peripheral Neuropathy in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Electrophysiological Properties and their Association with Disease Activity Parameters. *J Assoc Physicians India*. 2015 Dec;63(12):15-9.
 62. Huynh C, Ho SL, Fong KY, et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Neurophysiol*. 1999;16(2):164-8. doi: 10.1097/00004691-199903000-00010
 63. Лайсэк РП, Левинсон АИ. Невропатии при заболеваниях соединительной ткани. Заболевания периферической нервной системы. Москва: Медицина; 1987. 280 с. [Laisek RP, Levinson AI. *Nevropatii pri zabolevaniyakh soedinitel'noi tkani. Zabolevaniya perifericheskoi nervnoi sistemy* [Neuropathy in connective tissue diseases. Peripheral nervous system diseases]. Moscow: Meditsina; 1987. 280 p. (In Russ.).]
 64. Mondelli M, Romano C, Porta P, Rossi A. Electrophysiological evidence of «nerve entrapment syndromes» and subclinical peripheral neuropathy in progressive systemic sclerosis. *J Neurol*.