

Клинико-лабораторные особенности системной красной волчанки у пациентов с нейропсихическими нарушениями (Евразийский регистр РЕНЕССАНС)

Койлубаева Г.М.¹, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Никишина Н.Ю.², Насонов Е.Л.^{2,3}, Ткаченко Н.П.¹, Каримова Э.Р.¹, Жумакадырова А.Ж.¹, Молдобаева А.А.¹, Джишамбаев Э.Ж.¹

¹Национальный Центр кардиологии и терапии (НЦКТ) им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Academician M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²N.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³I.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; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:
Гулазык Маликовна Койлубаева;
makmal@rambler.ru

Contact:
Gulazik Koilubaeva;
makmal@rambler.ru

Поступила 18.06.19

Цель исследования — изучение клинико-лабораторных проявлений системной красной волчанки (СКВ) с поражением нервной системы в киргизской когорте.

Материал и методы. В проспективное исследование включены 460 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, верифицированным согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. и SLICC 2012 г., наблюдавшихся в клинике Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова (НЦКТ) с января 2012 г. по декабрь 2017 г. по программе Евразийского регистра РЕНЕССАНС. 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 г. 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 НПСКВ были выявлены у 103 (22,39%) из 460 пациентов. Согласно критериям ACR 1999 г. у 103 пациентов было диагностировано 155 различных НПСКВ, в том числе 123 (79,35%) — нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и 32 (20,65%) — периферической нервной системы (ПНС). Число очаговых и диффузных расстройств ЦНС составило 76 (61,79%) и 47 (38,21%) соответственно. У большинства больных с диффузными НПСКВ наблюдался психоз, основными проявлениями которого были зрительные и слуховые галлюцинации (72,34%), а с очаговыми НПСКВ — цереброваскулярная болезнь (43,42%), с высокой частотой иммунологических нарушений с повышением уровня антинуклеарных антител к двуспиральной ДНК и гипоккомплементемией (95,56; 86,52 и 73,85% соответственно). У пациентов с поражением ЦНС достоверно чаще, чем при поражении ПНС, выявлялись волчаночный нефрит и гематологические нарушения (лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения), а также высокая иммунологическая активность.

Заключение. У большинства больных с диффузными НПСКВ наблюдался психоз, в виде зрительных и слуховых галлюцинаций (72,34%), а с очаговыми НПСКВ — цереброваскулярная болезнь (43,42%) с высокой частотой иммунологических нарушений. У пациентов с поражением ЦНС достоверно чаще встречались волчаночный нефрит и гематологические нарушения с высокой иммунологической активностью по сравнению с больными, имевшими поражение ПНС.

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

Для ссылки: Койлубаева Г.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К. и др. Клинико-лабораторные особенности системной красной волчанки у пациентов с нейропсихическими нарушениями (Евразийский регистр РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):532–538.

CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN PATIENTS WITH NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS (EURASIAN RENAISSANCE REGISTER)

Koilubaeva G.M.¹, Aseeva E.A.², Solovyev S.K.², Nikishina N.Yu.², Nasonov E.L.^{2,3}, Tkachenko N.P.¹, Karimova E.R.¹, Zhumakadyrova A.Zh.¹, Moldobaeva A.A.¹, Dzhishambaev E.Zh.¹

Objective: to investigate the clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) with nervous system lesions in a Kyrgyz cohort.

Subjects and methods. The prospective study enrolled 460 patients with SLE who fulfilled American College of Rheumatology (ACR) 1987 and SLICC 2012 criteria, and had been followed up at Academician M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy, from January 2012 to December 2017 according to the Eurasian RENAISSANCE Register program. The 1999 ACR classification criteria were used to evaluate the neuropsychiatric manifestations of SLE (NPSLE). A psychiatrist diagnosed neuropsychiatric disorders according to the ICD-10. A psychologist identified cognitive impairment, by using the specific Mini-Mental State Examination (MMSE) (a mini-scheme for examining a patient's mental status).

Results and discussion. Various NPSLEs were detected in 103 (22.39%) of the 460 patients. According to the 1999 ACR criteria, 103 patients were diagnosed as having 155 different NPSLEs, including 123 (79.35%) patients who had central nervous system (CNS) disorders and 32 (20.65%) with peripheral nervous system (PNS) damages. There were 76 (61.79%) focal 47 (38.21%) diffuse CNS disorders. Most patients with diffuse NPSLEs were observed to have psychosis, the main manifestations of which were visual and auditory hallucinations (72.34%). The patients with focal NPSLEs had cerebrovascular disease (43.42%) with increase of level of antinuclear antibodies, antibodies against double-stranded DNA and hypocomplementemia (95.56, 86.52, and 73.85%, respectively). Patients with CNS lesions were significantly more likely than those with PNS to have lupus nephritis and hematological disorders (leukopenia, lymphopenia, and thrombocytopenia), as well as high immunological activity.

Conclusion. Most patients with diffuse NPSLEs were observed to have psychosis with visual and auditory hallucinations (72.34%), and those with focal NPSLEs had cerebrovascular disease (43.42%) with a high frequency of immunological disorders. Lupus nephritis and hematological disorders with high immunological activity were significantly more common in patients with CNS lesions than in those with PNS ones.

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

For reference: Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus in patients with neuropsychiatric disorders (Eurasian RENAISSANCE register). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):532-538 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-532-538

Поражение нервной системы различной степени выраженности при системной красной волчанке (СКВ) наблюдается в 25–75% случаев, а у 39–50% больных оно может быть первым проявлением заболевания [1–4]. Некоторые исследования свидетельствуют о высокой вероятности вовлечения нервной системы почти у половины пациентов с СКВ в течение всего периода болезни [5]. Симптомы нейropsychических проявлений (НП), связанных с СКВ (НПСКВ), могут варьировать от легких очаговых или умеренно выраженных диффузных изменений до острых, угрожающих жизни состояний.

Все известные на данный момент НП, встречающиеся при СКВ, сводятся к 19 нозологическим формам, выделенным Американской коллегией ревматологов (ACR) в 1999 г. [6].

Диагностика НПСКВ в реальной клинической практике затруднена из-за отсутствия специфичных лабораторных и инструментальных биомаркеров заболевания [7, 8]. Поэтому комплексное изучение клинико-лабораторных и инструментальных проявлений НПСКВ может способствовать их ранней диагностике и разработке эффективных методов лечения.

Цель исследования – анализ клинико-лабораторных проявлений СКВ с поражением нервной системы в киргизской когорте больных.

Материал и методы

В исследование включено 460 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, соответствующих диагностическим критериям ACR 1997 г. [9] и SLICC 2012 г. [10], госпитализированных в клинику Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова (НЦКТ) в период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. Те или иные НПСКВ были выявлены у 103 (22,39%) пациентов. НП выявлялись при клиническом осмотре психиатром, неврологом и невропатологом и верифицировались согласно классификации нейropsychических расстройств и нарушений по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Для нейровизуализации головного мозга проводили магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) без контрастирования. Признаки периферической невропатии определялись с помощью электромиографии (ЭНМГ) верхних и нижних конечностей.

Когнитивные нарушения (КН) выявлялись при осмотре психологом с применением специфического теста Mini-Mental State Examination (MMSE).

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) [11].

Скрининговое иммунологическое исследование с иммуноблотом «ЛИА-Мах 17» было проведено у 59 (57,28%)

из 103 больных с НПСКВ. Антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) методом иммуноферментного анализа (ИФА) исследованы у 89 (86,41%), компоненты комплемента (С3, С4) методом иммунонефелометрического анализа (ИНФА) – у 65 (63,11%) из 103 пациентов с НПСКВ. Антифосфолипидные антитела (аФЛ) с определением волчаночного антикоагулянта (ВА), ложноположительной реакции Вассермана (ЛПВРЛ), уровней антител к кардиолипину (аКЛ) IgG-, IgM-изотипов, антител к β 2-гликопротеину I (анти- β 2-ГПИ) IgG-, IgM-изотипов исследовались всего у 39 (37,86%) пациентов. Определение антиядерных антител (АНА) на клеточной линии Hep2 методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) проводилось у 45 (43,69%) из 103 больных. Всем пациентам также выполнялось стандартное лабораторное и инструментальное обследование: клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, исследование функции почек, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, рентгенография.

В связи с отсутствием в республике возможности проведения биопсии почек с определением морфологического типа волчаночного нефрита (ВН) была использована клиническая классификация вариантов ВН по И.Е. Тареевой [12]. Для выявления степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и выраженности протеинурии применялась классификация хронической болезни почек (ХБП) по KDIGO (2013), согласно которой выделяют 6 стадий ХБП [13]. Градации СКФ рассчитывались в мл/мин/1,73 м²: С1 (>90 мл/мин/1,73 м²) – нормальная, С2 (60–89 мл/мин/1,73 м²) – незначительно сниженная, С3а (45–59 мл/мин/1,73 м²) – умеренно сниженная, С3б (30–44 мл/мин/1,73 м²) – существенно сниженная, С4 (15–29 мл/мин/1,73 м²) – резко сниженная, С5 (<15 мл/мин/1,73 м²) – терминальная почечная недостаточность. Оценка протеинурии в суточном анализе мочи проводилась по следующим критериям: А1 (<150 мг/сут) – норма или незначительное повышение, А2 (150–300 мг/сут) – значительно повышенная, А3 (>500 мг/сут) – высокая и очень высокая.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США), критерия нормальности Лиллиефорса. Переменные с параметрическим распределением представлены в виде $M \pm SD$. Переменные с непараметрическим распределением представлены в виде медианы с интерквартильным разбросом [25-й; 75-й перцентили]. Достоверность различий между группами определялось с помощью непараметрического Z-критерия. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов были женщины – 91 (88,35%) из 103, в возрасте от 25 до 40 лет (медиана – 30 [25; 40] лет), преимущественно киргизской национальности – 83 (80,58%), с небольшой давностью заболевания (медиана

на – 2,0 [0,6; 7,0] года). У 54 (52,4%) больных длительность СКВ не превышала 2 лет. Острый вариант течения СКВ был у 56 (54,37%) пациентов, причем в 31 случае (30%) поражение НС приходилось на дебют заболевания (30%). Подострое и хроническое течение болезни выявлялось у 24 (23,30%) и у 23 (23,33%) больных соответственно. Наиболее часто регистрировалась очень высокая и высокая активность заболевания – у 51 (49,52%) и 36 (34,95%) пациентов соответственно, о чем свидетельствует высокое среднее значение индекса активности SLEDAI-2K (20,32±9,48), который варьировал от 2 до 42 баллов. У 11 (10,68%) больных была умеренная и у 5 (4,85%) – низкая активность СКВ; с ремиссией не было ни одного больного.

На момент обследования иммунологические нарушения были выявлены у 99 (96,12%) из 103 больных. Скрининговое иммунологическое исследование с использованием «ЛИА-Мах 17» выявило повышение уровней антител к Sm-антигену с полипептидом D1 у 35 (59,32%) и SS-A/Ro52kD, SS-A/Ro60kD, SS-B/La-антигенам у 30 (50,85%) из 59 обследованных пациентов. У 28 (80%) из 35 позитивных по антителам к SmD1-антигену больных отмечалось поражение центральной (ЦНС), а у 7 (20%) – периферической (ПНС) нервной системы. Высокий уровень анти-ДНК выявлен у 77 (86,52%) из 89 пациентов, дефицит С3-, С4-компонентов комплемента – у 48 (73,85%) из 65 обследованных больных. Прямая реакция Кумбса была положительной у 11 (35,48%) из 31 обследованного больного (у 9 из них было поражение ЦНС и у двух – ПНС).

АНА выявлены у 43 (95,56%) из 45 обследованных больных с НПСКВ; 12 (30,77%) из 39 обследованных пациентов с НПСКВ были позитивны по аФЛ, наличие которых ассоциировалось с АФС; 9 (75%) из 12 больных с аФЛ имели поражение ЦНС, а остальные 3 (25%) – ПНС.

У 71 (68,93%) из 103 больных с НПСКВ наблюдалось поражение ЦНС, у 32 (31,07%) – ПНС и у 4 (3,88%) выявлялось сочетанное поражение ЦНС и ПНС.

Согласно критериям ACR (табл. 1) у 103 пациентов было диагностировано 155 различных НПСКВ, из них 123 (79,35%) – со стороны ЦНС и 32 – ПНС (20,65%). Число очаговых и диффузных расстройств ЦНС составило 76 (61,79%) и 47 (38,21%) соответственно; 33 из 76 (43,4%) очаговых НП были связаны с цереброваскулярной болезнью (ЦВБ), которая была чаще представлена дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) – у 30 (90,91%), реже – ишемическим инсультом в бассейне (СМА) слева (n=2) и транзиторной ишемической атакой (n=1). Среди 47 диффузных НПСКВ преобладали нейропсихические расстройства по типу психоза, наблюдавшегося в 34 случаях (72,3%), его основными проявлениями были зрительные и слуховые галлюцинации.

Анализ клинико-лабораторных проявлений СКВ выявил следующие

особенности течения заболевания у наблюдавшихся пациентов с НПСКВ (табл. 2).

Таблица 1 Частота НПСКВ у пациентов с поражением ЦНС

| НПСКВ по критериям ACR (1999) | Число больных, n (%) |
|--|----------------------|
| Очаговые НПСКВ | 76 (61,79) |
| 1. Асептический менингоэнцефалит | 1 (1,32) |
| 2. Цереброваскулярная болезнь: | 33 (43,42) |
| ДЭП | 30 (90,91) |
| ишемический инсульт в бассейне СМА слева | 2 (6,06) |
| транзиторная ишемическая атака | 1 (3,03) |
| 3. Демиелинизирующий синдром | 15 (19,74) |
| 4. Головные боли, не купирующиеся наркотическими анальгетиками | 0 |
| 5. Двигательные нарушения (хорея) | 0 |
| 6. Миелопатия | 7 (9,21) |
| 7. Судороги и судорожные расстройства | 20 (26,31) |
| Диффузные НПСКВ | 47 (38,21) |
| 8. Острое нарушение сознания (делирий) | 2 (4,26) |
| 9. Тревожные состояния | 2 (4,26) |
| 10. КН | 6 (12,76) |
| 11. Расстройства настроения | 3 (6,38) |
| 12. Психоз: | 34 (72,34) |
| зрительный | 10 (29,41) |
| слуховой | 8 (23,53) |
| слуховой + зрительный | 16 (47,06) |

Примечание. Процент очаговых и диффузных НП у пациентов с СКВ высчитывался из всех 123 случаев, процент отдельных видов очаговых и диффузных НП – из 76 и 47 случаев соответственно, процент отдельных проявлений – из общего количества соответствующих НП.

Таблица 2 Клинико-иммунологические особенности СКВ у больных с поражением нервной системы

| Вариант поражения нервной системы | n (%) | Другие проявления СКВ (%) | Иммунологические нарушения (%) |
|-----------------------------------|---------|--|---|
| Менингоэнцефалит | 1 (0,9) | Эритема, стоматит, серозит, алопеция | Анти-ДНК, снижение уровней С3/С4, анти-Sm |
| Цереброваскулярная болезнь | 33 (43) | Эритема (70); нефрит (67); серозит (64); стоматит (36); алопеция (45); лихорадка (70); лейкопения, лимфопения (51) | Анти-ДНК (79); снижение уровня С3/С4 (51); анти-Sm (43) |
| Демиелинизирующий синдром | 15 (20) | Уртикарные высыпания (67); нефрит (80); серозит (67); лихорадка (67) | Анти-ДНК, снижение уровня С3/С4 (67) |
| Эписиндром | 20 (26) | Эритема (60); стоматит (45); нефрит (45) | Анти-ДНК (60); снижение уровня С3/С4 (45); анти-Sm (30) |
| Психоз | 34 (45) | Лихорадка (70); эритема (76); стоматит (59); нефрит (30) | Анти-ДНК (82); снижение уровня С3/С4 (62); анти-Sm (26) |
| КН | 6 (13) | Нефрит (100); артрит (67); серозит (83) | Анти-ДНК (100); снижение уровня С3/С4 (50) |
| Мононевропатия | 8 (25) | Эритема (63); полиартрит (50); неактивный нефрит (50); стоматит (50) | Анти-ДНК, снижение уровня С3/С4 (63) |
| Полиневропатия | 15 (56) | Алопеция (78); артрит, лихорадка (50); эритема (50); серозит (61); нефрит (22) | Анти-ДНК; снижение уровня С3/С4 (50) |

Признаки асептического менингоэнцефалита выявлялись только в одном случае и сочетались с поражением кожи, язвенным стоматитом, диффузной алопецией, выпотным перикардитом и выраженными иммунологическими нарушениями. Проявления ЦВБ отмечались у 33 (43,42%) из 76 больных с очаговыми НПСКВ, которые ассоциировались с поражением кожи, почек, из них у 9 пациентов — с минимальным мочевым синдромом, у 10 — с нефротическим синдромом и у двоих — с активным мочевым синдромом, серозитом, диффузной алопецией и язвенным стоматитом, сопровождавшимися в большинстве случаев фебрильной лихорадкой и высокой иммунологической активностью. Признаки демиелинизирующего синдрома (ДС) были выявлены у 20% из 76 больных с очаговыми НПСКВ. У 12 из них (80%) обнаруживались участки демиелинизации в белом веществе головного мозга в виде единичных очагов глиоза преимущественно в субкортикальных и перивентрикулярных отделах. У троих из этих пациентов отмечались КН, еще у троих выявлялись очаги лейкомаляции с элементами субатрофии извилин коры головного мозга. В данной группе у большинства пациентов выявлялось своеобразное поражение кожи в виде уртикарных высыпаний в сочетании с нефритом с активным мочевым синдромом и адгезивным перикардитом, достаточно часто сопровождавшимися фебрильной лихорадкой и высокой иммунологической активностью.

У 5 из 7 больных миелопатия с вовлечением шейного и грудного отделов спинного мозга характеризовалась нижним парапарезом, у остальных двух диагностировался поперечный миелит (ПМ). У 6 из 7 пациентов симптомы миелопатии ассоциировались с нефритом с нефротическим синдромом и высокой иммунологической активностью.

У трех больных наблюдались очаговые НПСКВ в виде генерализованных эпилептических приступов, осложнившихся у двух из них мозговой комой. Эпилептические приступы чаще сочетались с поражением кожи, язвенным стоматитом и нефритом с нефротическим синдромом, с преобладанием тяжелой ХБП. Более чем в половине случаев выявлена высокая иммунологическая активность. Своеобразие группы больных с развитием психоза заключалось в сочетании фебрильной лихорадки со значительным снижением массы тела, наличием эритематозных высыпаний, стоматита и реже поражением почек (30%), ха-

актерным был высокий уровень анти-ДНК, выявленный у большинства больных.

Вторыми по частоте диффузными НПСКВ были выявленные у 6 пациентов КН, которые развились на фоне ишемического инсульта (n=2), затяжного психотического расстройства (n=2) и энцефаломиелопатии (n=2). У всех 6 больных с интеллектуально-мнестическими нарушениями выявлялся нефрит с повышением уровня анти-ДНК. Следует отметить высокую частоту выявления артрита мелких суставов кистей, который наблюдался у 4 из 6 пациентов.

У двух из трех больных с умеренно выраженным депрессивным синдромом диагностирован нефрит с нефротическим синдромом, в стадии ХБП С4А3, сопровождавшийся адгезивным перикардитом и высокими значениями анти-ДНК. В табл. 3 приведен сравнительный анализ клинических проявлений СКВ у пациентов с очаговым и диффузным поражением ЦНС. У пациентов с диффузными НПСКВ достоверно чаще выявлялись артрит и тромбоцитопения по сравнению с больными, имеющими очаговые НПСКВ (p<0,05).

Различные изменения ПНС выявлены у 32 (31,07%) из 103 пациентов с НПСКВ (табл. 4).

У 18 (56,25%) из 32 больных с поражением ПНС преобладали признаки дистальной полиневропатии нижних конечностей сенсорно-моторной формы, чаще, чем в других группах, выявлялась диффузная алопеция; у 9 из 18 больных — сочетание артрита, полисерозита и фебрильной лихорадки. Только у 4 из 18 больных был активный нефрит с нефротическим синдромом. У пациентов с поражением ПНС достоверно более редко, чем при вовлечении ЦНС, выявлялись поражение почек и гематологические нарушения (табл. 5).

Обсуждение

Диагностика и дифференциальная диагностика поражения нервной системы при СКВ является весьма трудной задачей [14, 15]. Поражение ЦНС встречается гораздо чаще, чем ПНС. Так, по данным крупного международного исследования, включавшего 890 больных СКВ, у 271 из них было диагностировано 407 различных НПСКВ, причем 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 [16]. В нашей когорте у 103 больных с поражением нервной системы было диагностировано 155 различных НПСКВ, 123 (79,35%) из них — со стороны ЦНС и 32 — ПНС (20,65%). Частота очаговых и диффузных расстройств ЦНС составила 61,79 и 38,21% соответственно. У пациентов с диффузными НПСКВ достоверно чаще выявлялся артрит с тромбоцитопенией, чем при наличии очаговых НПСКВ. ЦВБ — достаточно редкое проявление НПСКВ, ее частота, по разным данным, колеблется от 7 до 12% [17–20]. Клиническими проявлениями ЦВБ могут быть инсульт, очаговая ишемия, тромбоз венозного синуса. У наблюдаемых нами пациентов ЦВБ

Таблица 3 Сравнительный анализ клинических проявлений СКВ у пациентов с очаговым и диффузным поражением ЦНС

| Клинические проявления СКВ у пациентов с НПСКВ | Очаговые НПСКВ (n=76), n (%) | Диффузные НПСКВ (n=47), n (%) | P |
|--|------------------------------|-------------------------------|--------|
| Поражение кожи | 49 (64,47) | 31 (65,96) | нд |
| Изъязвления полости рта | 27 (35,53) | 23 (48,94) | нд |
| Алопеция | 35 (46,05) | 25 (53,19) | нд |
| Артрит | 24 (31,58) | 24 (51,06) | <0,05 |
| Серозиты | 50 (65,79) | 27 (57,45) | нд |
| Поражение почек | 54 (71,05) | 36 (76,60) | нд |
| Гемолитическая анемия | 2 (2,63) | 2 (4,25) | нд |
| Лейкопения/лимфопения | 40 (52,63) | 30 (63,83) | нд |
| Тромбоцитопения | 6 (7,90) | 11 (23,40) | <0,001 |

Примечание. нд – различия не достоверны.

(43,42%) проявлялась преимущественно ДЭП (90,91%), редко – ишемическим инсультом в бассейне СМА слева (6,06%) и транзиторной ишемической атакой (3,03%). Симптомы ЦВБ чаще ассоциировались с волчаночным дерматитом (69,70%), нефритом (66,67%) и серозитом (63,64%), сопровождавшимися иммунологической активностью с повышением уровня анти-ДНК, антител к SmD1-антигену, гипокомplementемией (78,79; 42,42 и 51,51% соответственно). Вторыми по частоте из очаговых НПСКВ были генерализованные тонико-клонические судороги (26,31%), с развитием мозговой комы у трех пациентов. Эпиприступы чаще сочетались с СКВ (60%), язвенным стоматитом (45%), нефритом с нефротическим синдромом (45%), с повышением уровня анти-ДНК (60%) и антителами к SmD1-антигену (30%), дефицитом С3-, С4-компонентов комплемента (45%); следующим по частоте был ДС (19,74%), при котором выявлялись очаги глиоза преимущественно в субкортикальных и перивентрикулярных отделах. В данной группе больных в 66,67% случаев наблюдались уртикарные высыпания в сочетании с нефритом с активным мочевым синдромом (80%), адгезивный перикардит (66,67%), сопровождавшиеся фебрильной лихорадкой (66,67%) и высокой иммунологической активностью (66,67%). Психоз, связанный с СКВ, – редкое (2,5–8%), но в большинстве случаев очень яркое НПСКВ [21]. Предикторами развития психоза у пациентов с СКВ могут быть высокая иммунологическая активность, волчаночный дерматит и поражение слизистых оболочек [22]. Симптомы психоза в нашей когорте больных наблюдались в 72,34% случаев, в виде слуховых и зрительных галлюцинаций, которые в большей степени ассоциировались с СКВ (76,47%), язвенным стоматитом (58,82%), нефритом с нефротическим синдромом (29,41%), с повышением уровня анти-ДНК (82,35%), антител к SmD1-антигену (26,47%), дефицитом С3-, С4-компонентов комплемента (61,76%). По данным литературы, наиболее часто встречающимися нейропсихическими расстройствами являются тревожно-депрессивные (28–40%), тревожные состояния (24–70%) и расстройства адаптации с тревожной и депрессивной симптоматикой (19–46%) [23–25]. Тревожно-депрессивные расстройства были выявлены всего у 5 наших больных. Расстройства настроения у трех пациентов в виде умеренно выраженного депрессивного синдрома проявлялись на фоне нефрита с нефротическим синдромом, а у остальных двух больных были связаны с поражением различных отделов ЦНС. По данным некоторых исследований, наиболее частым психическим расстройством у больных СКВ являются КН (встречаются у 75–80% больных), которые коррелируют с активностью заболевания, длительностью вовлечения ЦНС и при своевременной терапии могут быть обратимыми [26, 27]. Часто они обусловлены наличием депрессии, адекватная терапия которой приводит к восстановлению когнитивных функций [28]. Однако в случаях очагового поражения и/или атрофии коры головного мозга КН необратимы и неуклонно прогрессируют. Наличие КН, как правило, ассоциируется с высо-

Таблица 4 Варианты поражения ПНС у пациентов с НПСКВ (n=32)

| Признаки поражения ПНС по критериям АСР (1999) | Количество больных, n (%) |
|--|---------------------------|
| 1. ОВДП (синдром Гийена–Барре) | 1 (3,12) |
| 2. Автономные расстройства: | 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 |
| ЛСПН | 1 |
| ЛСБН | 1 |
| СЛН | 1 |
| 4. Миастения гравис | 0 |
| 5. ЧМН: | 2 (6,25) |
| тройничного нерва | 1 |
| лицевого нерва | 1 |
| 6. Плексопатия | 0 |
| 7. Полиневропатии | 18 (56,25) |

Примечание. АД – артериальное давление, ЛСПН – локтевой, срединный и лучевой нервы, ОВДП – острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, ЛСБН – локтевой, срединный и большеберцовый нервы, СЛН – срединный и локтевой нервы, ЧМН – черепно-мозговые невралгии. Только у 4 из 8 пациентов с мононевропатиями выявлялись другие клинические проявления СКВ – неактивный нефрит, поражение кожи, суставов, слизистых оболочек, с повышением уровня анти-ДНК и гипокомplementемией у 5 из 8. Поражение ЧМН выявлено только у двух больных в виде невралгии тройничного и лицевого нервов, с доминированием у них суставного синдрома.

ким уровнем аФЛ и наличием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе [29–31]. КН были диагностированы всего у 6 (12,76%) наших пациентов: развивались на фоне острого психоза у двоих, энцефаломиелопатии – у двоих и ишемического инсульта – у двоих больных, имевших также нефрит (100%), экссудативный плеврит (83,34%), артрит (66,67%) с повышением уровня анти-ДНК и снижением содержания С3-, С4-компонентов комплемента (50%). Миелопатия – редкий синдром поражения нервной системы при СКВ, частота ее выявления не превышает 3% [32]. Наиболее распространенное клиническое проявление миелопатии – острый ПМ. Рецидивы ПМ могут наблюдаться через несколько

Таблица 5 Сравнительный анализ клинических проявлений СКВ у пациентов с поражением ЦНС и ПНС, n (%)

| Клинические проявления СКВ | Пациенты с поражением ЦНС (n=123) | Пациенты с поражением ПНС (n=32) | P |
|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------|
| Поражение кожи | 80 (65,04) | 18 (56,25) | нд |
| Поражение слизистых оболочек | 50 (40,65) | 11 (34,38) | нд |
| Алопеция | 60 (48,78) | 20 (62,50) | нд |
| Артрит | 48 (39,02) | 16 (50,0) | нд |
| Серозиты | 77 (62,60) | 18 (56,25) | нд |
| Поражение почек | 90 (73,17) | 15 (46,88) | <0,005 |
| Гемолитическая анемия | 4 (3,25) | 1 (3,12) | нд |
| Лейкопения/лимфопения | 70 (56,91) | 8 (25,0) | <0,001 |
| Тромбоцитопения | 17 (13,82) | 0 | <0,02 |

месяцев после первой атаки у 21–55% больных, чаще у нелеченых пациентов или получавших неадекватно низкие дозы ГК [33]. Синдром миелопатии у наблюдавшихся нами больных диагностировался в небольшом проценте случаев (9,21%). Он проявлялся тетра- и парапарезами с нарушением функции тазовых органов (71,43 и 28,57% соответственно). У двоих из этих больных выявлялся ПМ, остро течения у одного и рецидивирующего – у другого. Симптомы миелопатии в 85,71% случаев ассоциировались с тяжелым поражением почек по типу нефротического синдрома, с высокой иммунологической активностью (повышением уровня анти-ДНК). Частота поражения ПНС при СКВ колеблется, по данным разных авторов, от 7,4 до 91% [34–36]. У этих пациентов описаны хроническая или подострая симметричная дистальная сенсорная (40,3%), сенсорно-моторная (34,3%) полиневропатия или острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП; 2,7%), острая или подострая мононевропатия (3%), множественная невропатия, поражение черепных нервов (61%), в том числе бульбарный парез (4%) [37, 38]. В нашей когорте частота поражения ПНС составила 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 Гийена–Барре. Автономные расстройства, характеризовавшиеся синкопальными состояниями и артериальной

гипотензией, наблюдались всего в 9,38% случаев. Патология черепно-мозговых нервов в виде неврита тройничного и лицевого нервов диагностировалась у ограниченного числа пациентов (6,25%). У пациентов с поражением ПНС достоверно реже наблюдались волчаночный нефрит и гематологические нарушения (лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения), чем у больных с поражением ЦНС.

Заключение

Таким образом, в киргизской когорте НПСКВ ассоциировались с острым течением болезни, как правило, развивались в первые месяцы от ее начала, у 1/3 больных возникали в дебюте, сопровождалась высокой клинико-лабораторной активностью, обусловленной сочетанным поражением различных органов и систем и иммунологическими нарушениями.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и 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 recommendations for rheumatology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429–81 (In Russ.)].
- 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. eCollection 2018.
- Иванова ММ, Близняк 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. Damage to the central nervous system 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
- Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, et al. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Medicine*. 2015;13:48. doi: 10.1186/s12916-015-0269-9
- The American of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599–608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
- Иванова ММ, Близняк ОИ, Шекутьев 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 damage 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
- 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
- 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
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288–91.
- Тареева ИЕ, Янушкевич ТН. Волчаночный нефрит у мужчин и женщин. Ревматология. 1985;(2):14–6 [Tareeva IE, Yanushkevich TN. Lupus nephritis in men and women. *Revmatologiya*. 1985;(2):14–6 (In Russ.)].
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3 Suppl:1–150.
- Zhang X. A study of effects of estrogen receptor and contrasuppressor T cell subtype in pathogenesis of SLE. *Rev Esp Rheum*. 1993;3:20–20.
- 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
- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics. 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
- 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

18. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1968;47:337-69. doi: 10.1097/00005792-196807000-00002
19. Kleinig TJ, Koszyca B. Fulminant leucocytoclastic brainstem vasculitis in a patient with otherwise indolent systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:486-90. doi: 10.1177/09612033080101548
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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 Int Med Sect* 2017;11(01):OC05-OC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/23773.9280
26. 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
27. 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
28. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. *Neurology*. 2002;58:1214-20. doi: 10.1212/WNL.58.8.1214
29. 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
30. 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
31. 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
32. Lukjanowicz M, Brzosko M. Myelitis in the course of systemic lupus erythematosus. *Polskie Arch Med Wew*. 2009;119(1-2):67-72. doi: 10.20452/pamw.608
33. Krishnan C, Kaplin AI, Deshpande DM, et al. Transverse myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Front Biosci*. 2004;9:1483-99. doi: 10.2741/1351
34. 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
35. Saigal R, Bhargav R, Goyal L, et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus: Clinical and electrophysiological properties and their association with disease activity parameters. *J Assoc Phys India*. 2015 Dec;63(12):15-9.
36. 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
37. Лайсэк РП, Левинсон АИ. Невропатии при заболеваниях соединительной ткани. Заболевания периферической нервной системы: Пер. с англ. Москва: Медицина; 1987. 280 с. [Laysek RP, Levinson AI. *Neuropatii pri zabolevaniyakh soedinitel'noy tkani. Zabolevaniya perifericheskoy nervnoy sistemy* [Neuropathy in connective tissue diseases. Peripheral Nervous System Diseases]. Moscow: Meditsina; 1987. 280 p. (In Russ.)].
38. Mondelli M, Romano C, Porta P, Rossi A. Electrophysiological evidence of «nerve entrapment syndromes» and subclinical peripheral neuropathy in progressive systemic sclerosis. *J Neurol*. 1995;242:185-94. doi: 10.1007/BF00919590