

Нейропсихические нарушения при ювенильном дебюте системной красной волчанки: результаты ретроспективного исследования

Каледа М.И., Никишина И.П., Глухова С.И., Степаненко Н.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Contact: Maria Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 16.12.2019

Цель исследования — проанализировать особенности клинической картины и иммунологических нарушений при ювенильном дебюте системной красной волчанки (СКВ) с нейролупусом (НЛ) и сопоставить полученные результаты с данными литературы.

Материал и методы. В наблюдательное ретроспективное исследование включено 218 пациентов (190 девочек и 28 мальчиков) с ювенильным дебютом СКВ, которые проходили стационарное лечение в детском отделении ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в период с 1992 по 2017 г. Оценивались демографические показатели, данные клинического и лабораторно-инструментального обследования, результаты психологического, неврологического и, при наличии показаний, психиатрического обследования. Проводилось сравнительное исследование клинических и иммунологических особенностей дебюта СКВ в группе пациентов с НЛ и без него с последующим сопоставлением полученных результатов с данными литературы.

Результаты и обсуждение. Было выявлено 45 пациентов (20,6%) с нейропсихическими нарушениями в рамках СКВ, из них 9 мальчиков (20%). Средний возраст дебюта в группе с НЛ составил $13,0 \pm 2,8$ года, медиана длительности заболевания на момент верификации диагноза — 5,0 [3,0; 11,0] мес. На момент верификации диагноза 60% пациентов были в возрасте от 10 до 15 лет. НЛ достоверно чаще выявлялся при остром развитии СКВ у 46,7% пациентов ($p=0,003$). Из клинических проявлений при поражении нервной системы достоверно чаще диагностировались серозиты ($p=0,003$) и патология почек ($p=0,003$), несколько чаще фиксировались хронические изменения кожи ($p=0,076$), тогда как артрит выявлялся достоверно реже ($p=0,028$). Из гематологических нарушений относительно чаще отмечалась лейко- и лимфопения ($p=0,087$) и тромбоцитопения ($p=0,077$). Из иммунологических нарушений пациенты с поражением нервной системы чаще имели антитела к рибонуклеопротеину ($p=0,073$) при отсутствии каких-либо различий по другим иммунологическим показателям. В целом группа с НЛ характеризовалась большей полиорганностью поражения, чем остальные пациенты (число клинических проявлений — в среднем 5,6 и 3,7 соответственно; $p<0,0001$) при сопоставимости групп по иммунологическим нарушениям ($p=0,49$).

У всех пациентов манифестации НЛ предшествовало снижение школьной адаптации и нарушения в эмоциональной сфере. В структуре нейропсихических проявлений преобладало поражение центральной нервной системы (89%). Более одного проявления НЛ имели 15 (33,3%) пациентов. Среди нейропсихических нарушений выявлены: головные боли (28,9%), когнитивные нарушения (28,9%), цереброваскулярная болезнь (35,5%), дистальная чувствительная полиневропатия (20%), эписиндром (15,5%), тревожные расстройства (11,1%), психозы (8,9%), миелопатия (6,7%), хорея (4,4%). При НЛ активность по шкале SLEDAI была достоверно выше ($22,0 \pm 9,5$) по сравнению с группой без НЛ ($12,9 \pm 6,5$; $p<0,0001$).

Заключение. При остром дебюте, полиорганности поражения, наличии психологических проблем в виде эмоциональной лабильности, конфликтности, школьной дезадаптации перед манифестацией заболевания необходимо обязательное комплексное обследование для исключения НЛ. Выявление поражения нервной системы требует неотложной интенсификации терапии для улучшения прогноза.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным дебютом; нейролупус у детей; детский и подростковый возраст.

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП, Глухова СИ, Степаненко НЮ. Нейропсихические нарушения при ювенильном дебюте системной красной волчанки: результаты ретроспективного исследования. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):171–177.

NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN JUVENILE-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RESULTS FROM A RETROSPECTIVE STUDY

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Glukhova S.I., Stepanenko N.Yu.

Objective: to analyze clinical features and immunological abnormalities in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (SLE) with neurolepus and to compare findings with the data available in the literature

Subjects and methods. The observational retrospective study included 218 patients (190 girls and 28 boys) with juvenile-onset SLE who were treated at the Pediatric Department of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in the period from 1992 to 2017. The investigators assessed demographic parameters, the data of clinical and laboratory-instrumental examinations, and the results of psychological, neurological and, if indicated, psychiatric examinations. The clinical and immunological features of SLE onset were comparatively analyzed in the groups of patients with and without neurolepus, followed by a comparison of the findings with the data available in the literature.

Results and discussion. Forty-five (20.6%) patients with SLE and neuropsychiatric disorders were identified, of them there were 9 (20%) boys. In the neurolepus group, the mean age at onset was 13.0 ± 2.8 years; the median disease duration at diagnosis verification was 5.0 [3.0; 11.0] months. 60% of patients were aged 10 to 15 years at diagnosis verification. Neurolepus was significantly more often detected in 46.7% of patients with acute SLE ($p=0.003$). Among the clinical manifestations of a nervous system lesion, serositis ($p=0.003$) and kidney disease ($p=0.003$) were diagnosed significantly more often; chronic skin changes ($p=0.076$) were recorded slightly more frequently, whereas arthritis ($p=0.028$) was detected significantly less frequently. Of the hematological disorders, leuko- and lymphopenia

($p=0.087$) and thrombocytopenia ($p=0.077$) were noted relatively more commonly. Of the immunological disorders, patients with nervous system lesion more frequently had anti-ribonucleoprotein antibodies ($p=0.073$) without any differences in other immunological parameters. In general, the neurolupus group showed a greater extent of multiple organ dysfunction than the other patients (the number of clinical manifestations averaged 5.6 and 3.7, respectively; $p<0.0001$).

In all the patients, the manifestation of neurolupus was preceded by school maladaptation and emotional disturbances. There was a preponderance of central nervous system lesion (89%) in the pattern of neuropsychiatric manifestations. Fifteen (33.3%) patients had more than one manifestation of neurolupus. Among the neuropsychiatric disorders, there were headaches (28.9%), cognitive impairment (28.9%), cerebrovascular disease (35.5%), distal sensory polyneuropathy (20%), epilepsy syndrome (15.5%), anxiety disorders (11.1%), psychoses (8.9%), myelopathy (6.7%), and chorea (4.4%). In the neurolupus group, the SLEDAI scores were significantly higher (22.0 ± 9.5) than in the non-neurolupus group (12.9 ± 6.5 ; $p<0.0001$).

Conclusion. When the patient has an acute onset, multiple organ dysfunction, psychological problems as emotional lability, proneness to conflict, and school maladaptation, he/she must undergo comprehensive examination to exclude neurolupus before the disease manifests. Identification of nervous system lesion requires urgent intensification of therapy to improve prognosis.

Keywords: juvenile-onset systemic lupus erythematosus; neurolupus in children; childhood and adolescence.

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Glukhova SI, Stepanenko NYu. Neuropsychiatric disorders in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: results of a retrospective study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):171-177 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-171-177

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется широким диапазоном клинических проявлений, иммунологических нарушений, непредсказуемым течением и прогнозом [1–4]. В патогенезе СКВ участвуют экологические, гормональные, иммунологические и генетические факторы, хотя этиология заболевания до сих пор неизвестна [5, 6]. СКВ с ювенильным дебютом составляет 15–20% всех случаев СКВ [2]. Средний возраст при ювенильном дебюте, по данным литературы, составляет 10–12 лет, в редких случаях заболевание может начаться у детей младше 5 лет [2–4]. Возраст дебюта СКВ может влиять на особенности течения заболевания с точки зрения клинической картины, тяжести поражения органов и иммунологических маркеров [7, 8]. Расчетная заболеваемость СКВ у детей и подростков варьирует от 10 до 20 на 100 тыс. детей в зависимости от этнического фактора [4, 9]. Клинические проявления заболевания характеризуются большим разнообразием, чем у взрослых [2, 4], что нередко затрудняет диагностику. Согласно данным ранее проведенных исследований, СКВ с ювенильным дебютом протекает более агрессивно, в том числе за счет нейropsychических нарушений [2, 10, 11]. Поражение нервной системы (НС) при СКВ включает неврологические синдромы с вовлечением центральной НС (ЦНС), периферической НС, вегетативной НС и психические расстройства [12], которые в целом трактуются в рамках нейролупуса (НЛ) при отсутствии вторичных причин [13–15]. НЛ может предшествовать возникновению других клинических проявлений СКВ [16] или развиваться в любое последующее время, в основном в течение первого года с момента постановки диагноза [5, 17]. Частота нервно-психической симптоматики у детей с диагнозом СКВ составляет от 22 до 95% от всех случаев заболевания [13, 18]. Поражения НС, по-видимому, являются более тяжелыми и клинически значимыми у детей по сравнению со взрослыми и сопровождаются более высокими показателями заболеваемости и смертности [13, 14, 16–21]. На сегодняшний день для диагностики СКВ в детском возрасте группой международных экспертов в рамках проекта SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) рекомендованы классификационные критерии SLICC 2012 г. [22, 23], которые, помимо прочего, включают более широкий спектр нейropsychических нарушений, что также свидетельствует об актуальности проблемы ранней диагностики НЛ. Раннее распознавание симптомов име-

ет решающее значение в профилактике стойких повреждений за счет поражения НС и в улучшении качества жизни пациентов. Однако существует ограниченное количество данных, посвященных характеристикам поражения НС при ювенильном дебюте СКВ, что отмечают в том числе и авторы международных рекомендаций по диагностике и лечению СКВ с ювенильным дебютом [23].

В лаборатории ревматических заболеваний детского возраста создана база данных пациентов, проходивших стационарное обследование в детском отделении с диагнозом СКВ начиная с 1992 г. На основе имеющегося материала мы выделили группу пациентов с различными нейropsychическими нарушениями в дебюте СКВ и сопоставили демографические данные, клиническую картину и данные иммунологического обследования у этой группы больных и у пациентов, не имевших проявлений НЛ. Ревизия диагноза СКВ у пациентов, вошедших в анализ, проводилась в соответствии с современными классификационными критериями SLICC 2012 г., диагноз считался достоверным при наличии не менее 4 критериев, из которых обязательным было присутствие как минимум одного клинического и одного иммунологического критерия [22, 23].

Цель исследования – проанализировать особенности клинической картины и иммунологических нарушений при СКВ с НЛ в дебюте и сопоставить полученные результаты с данными литературы.

Материал и методы

В исследование включено 218 пациентов с ювенильным дебютом СКВ, которые проходили стационарное лечение в детском отделении в период с 1992 по 2017 г. Оценивались демографические показатели, данные клинического и лабораторно-инструментального обследования, результаты психологического, неврологического и, при наличии показаний, психиатрического обследования. Всем пациентам выполнялось стандартное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее клинический анализ крови, биохимический анализ крови, скрининговое иммунологическое обследование, общий анализ мочи, исследование функции почек, электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование внутренних органов и, при наличии показаний, суставов, рентгенографию органов грудной клетки, при наличии показаний – магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга согласно рекомендациям

по верификации диагноза СКВ. Иммунологическая диагностика включала определение антинуклеарного фактора (АНФ) методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата до 2009 г. срезов печени крыс, начиная с 2009 г. — культуры клеток человека Hep-2; антител к ДНК, антител к Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, рибонуклеопротеину (РНП) методом иммуноферментного анализа; С3- и С4-компонентов комплекса иммуннефелометрическим методом, антифосфолипидных антител твердофазным иммуноферментным методом. Квалификация нейropsychических нарушений осуществлялась в соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1999 г. [24]. Для выявления когнитивных нарушений оценивались зафиксированные изменения памяти, внимания, мышления, речи, восприятия. Для обследования клиническим психологом были доступны 26 пациентов с НЛ; применялись следующие методики: клиническая беседа; диагностика памяти (заучивание 10 слов, пиктограмма), внимания (таблицы Шульте), мышления (установление последовательности событий, четвертый лишний, простые аналогии, толкование пословиц и метафор), эмоциональной и коммуникативной сферы: 8-цветовой тест Люшера; тест Спилбергера—Ханина; CMAS (адаптация А. Прихожан); рисунок «несуществующее животное». Оценка активности СКВ проводилась по шкале SLEDAI [25]. Исследование выполнялось в рамках фундаментальной научно-исследовательской темы лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США). Для оценки количественных переменных использована описательная статистика: медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Мы использовали U-тест по методу Манна—Уитни для сравнения количественных переменных в двух группах, критерий χ^2 для сравнения качественных параметров и точный критерий Фишера, если число наблюдений в одной из подгрупп было менее 5. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе (218 человек, из которых 14,7% составили мальчики, соотношение мальчиков и девочек 1:6,8) было выявлено 45 (20,6%) пациентов с нейropsychическими нарушениями в дебюте СКВ (1-я группа). Среди них было 9 (20%) мальчиков, соотношение мальчиков и девочек 1:4. В группе пациентов без НЛ (2-я группа) соотношение мальчиков и девочек составило 1:8. Демографические данные по группам представлены в табл. 1. На момент верификации диагноза в 1-й группе 60,0% пациентов были в возрасте от 10 до 15 лет, 26,6% — старше 15 лет, 13,3% — младше 10 лет, во 2-й группе — 47,4; 32,9 и 19,6% соответ-

ственно ($p=0,31$). Следует отметить, что в целом дебют СКВ также чаще фиксировался в интервале от 10 до 15 лет (50% пациентов). НЛ достоверно чаще выявлялся при остром развитии СКВ, чем при других ее вариантах: у 46,7 и 24,9% пациентов ($p=0,003$), тогда как во 2-й группе преобладали подострое и первично хроническое по дебюту течение (39,0 и 36,0% соответственно).

Нами была сопоставлена частота клинических и гематологических нарушений в обеих группах в соответствии с клиническими критериями СКВ SLICC 2012 г. (табл. 2).

Из клинических проявлений в 1-й группе чаще фиксировались серозиты, в основном перикардит, а также поражение почек, тогда как артрит выявлялся достоверно реже. Несколько чаще при НЛ отмечалось хроническое поражение кожи, главным образом за счет капилляритов и поражения слизистых оболочек (хейлит, энантема), но эти различия статистически не значимы. В 1-й группе также выявлена тенденция к большей частоте лейкопении и тромбоцитопении.

На основе полученных данных были сопоставлены иммунологические нарушения в обеих группах (табл. 3).

Из иммунологических нарушений пациенты с НЛ относительно чаще имели антитела к РНП ($p=0,073$), в нашей выборке у них не выявлены анти-La-антитела при отсутствии каких-либо статистически значимых различий по другим иммунологическим показателям.

В целом группа с НЛ характеризовалась большей полиорганностью поражения, чем остальные пациенты (число клинических проявлений в среднем 5,6 и 3,7 соответственно; $p < 0,001$), при сопоставимости групп по иммунологическим нарушениям.

При анализе особенностей дебюта СКВ в 1-й группе по данным имеющейся медицинской документации

Таблица 1 Сравнительная характеристика демографических данных в группах с НЛ (1-я группа) и без НЛ (2-я группа)

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Пол, мальчики:девочки	1:4	1:8	0,11
Возраст дебюта, годы, $M \pm \delta$	13,0 \pm 2,8	12,8 \pm 3,5	0,68
Длительность заболевания на момент верификации диагноза, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [3,0; 11,0]	6,0 [2,0; 15,0]	0,67

Таблица 2 Сравнительная характеристика частоты выявления клиничко-гематологических нарушений в группах с НЛ (1-я группа) и без НЛ (2-я группа), %

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Острое поражение кожи	64,4	64,7	0,97
Хроническая кожная волчанка	53,3	38,7	0,07
Язвенное поражение слизистых оболочек	24,4	16,2	0,19
Нерубцовая алопеция	31,1	20,8	0,14
Артрит	60,0	76,3	0,028*
Серозит	48,9	26,0	0,003*
Поражение почек	73,3	49,7	0,004*
Гемолитическая анемия	15,6	14,4	0,85
Лейкопения	64,4	50,3	0,08
Тромбоцитопения	33,3	20,8	0,07

Примечание. * — различие статистически значимо (здесь и далее).

и опроса пациентов было установлено, что манифестации НЛ во всех случаях предшествовали снижение школьной адаптации с повышенной конфликтностью, нарушения в эмоциональной сфере в основном со склонностью к сниженному фону настроения, его перепадам, расстройства сна со сложностью засыпания. В структуре нейropsychических проявлений преобладало поражение ЦНС (89%); 15 (33,3%) пациентов имели более одного проявления НЛ одновременно. Среди нейropsychических нарушений выявлены: цереброваскулярная болезнь (35,5%), головная боль (28,9%), когнитивные нарушения (28,9%), дистальная чувствительная полиневропатия (20%), эписиндром (15,5%), тревожные расстройства (11,1%), психозы (8,9%), миелопатия (6,7%), хорей (4,4%).

При НЛ активность по шкале SLEDAI была достоверно выше ($22,0 \pm 9,5$) по сравнению с остальными пациентами, у которых этот показатель в среднем составил $12,9 \pm 6,5$ ($p < 0,0001$).

Обсуждение

Нейropsychические нарушения в рамках СКВ оказывают существенное влияние на ее течение и прогноз, особенно если возникают в дебюте заболевания. По различным оценкам, распространенность НЛ у взрослых варьирует от 14 до 80%, составляя в дебюте 28–40% [26]. По данным исследования, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, 66% взрослых пациентов с достоверным диагнозом СКВ имели психические нарушения [27].

Данные о частоте развития НЛ у детей существенно различаются, что может быть обусловлено особенностями дизайна исследований. В работе М.-А. Khajezadeh и соавт. [28] среди пациентов с НЛ при ювенильном дебюте СКВ у 43,9% были симптомы поражения НС на момент постановки диагноза, у 24,4% — в течение первого года после верификации диагноза и у 31,7% — более чем через 1 год после верификации диагноза, медиана длительности наблюдения составила 6 лет. Следует отметить, что в целом большинство авторов анализируют развитие поражения НС за достаточно продолжительный период заболевания, без четкого указания на частоту подобной симптоматики

именно в дебюте. Однако, на наш взгляд, при длительном течении СКВ поражение НС часто носит комбинированный характер, включая как иммуноопосредованные нарушения, так и «вторичный» НЛ, обусловленный необратимыми изменениями НС в исходе перенесенного процесса, лечением, инфекциями, метаболическими нарушениями или другими системными проявлениями, не связанными с СКВ. Так, например, согласно данным литературы, до 60% нейropsychических нарушений, выявленных у взрослых пациентов с СКВ, обусловлено подобными изменениями [27, 29, 30]. Повышенную частоту выявления поражения НС у детей и подростков в течение первого года после верификации диагноза, обнаруженную в исследовании S.M. Benseler и E.D. Silverman [17], таким образом, также можно отчасти объяснить большим объемом индукционной терапии, а не только активностью основного заболевания.

Частота манифестации НЛ в дебюте СКВ в нашем исследовании составила 20,6%, что в целом несколько выше, чем в работах Н.Н. Yu и соавт. [29] (7,6%), B. Bader-Meunier и соавт. [30] (17%). S. Singh и соавт. [16] выявляли НЛ в дебюте чаще — в 28,3% случаев.

Медиана возраста дебюта среди наших пациентов с НЛ оказалась сопоставимой с результатами B. Bader-Meunier и соавт. [30]. При этом 86,6% пациентов в исследуемой группе были старше 10 лет, что совпадает с данными М.-А. Khajezadeh и соавт. [28] (80,1%), тогда как в исследовании B. Bader-Meunier и соавт. [30] частота развития НЛ была сопоставима независимо от возраста при статистически незначимом преобладании детей старше 12 лет, а S.R.M. Lopes и соавт. [31] поражение НС чаще выявляли при дебюте до 6 лет. В группе с НЛ было больше мальчиков, чем среди остальных больных (20,0 и 11,0% соответственно), и хотя разница оказалась статистически не значимой, но обнаруженная тенденция совпадает с результатами S. Singh и соавт. [16], которые показали, что у мальчиков более вероятно развитие нейropsychического расстройства по сравнению с девочками. М.-А. Khajezadeh и соавт. [28], напротив, не выявили никакой связи между полом и развитием НЛ. Это различие может быть связано с особенностями этнического состава и генетического фона в разных группах пациентов.

Согласно данным литературы, на сегодняшний день не выявлена четкая связь между какими-либо гематологическими, иммунологическими нарушениями и развитием НЛ [19, 26, 28]. По данным исследования, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, на распространенность психических проявлений у взрослых пациентов не влияют пол, возраст, длительность и активность СКВ, доза глюкокортикоидов и цитотоксических препаратов, но существенное влияние оказывает сопутствующая патология, такая как атеросклероз, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, а также антифосфолипидный синдром и синдром Шёгрена [27]. В нашем исследовании при анализе

Таблица 3 Сравнительная характеристика частоты выявления иммунологических нарушений в группах с НЛ (1-я группа) и без НЛ (2-я группа), %

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
АНФ Нер-2	89,0 ^a	92,0 ^a	0,55
Антитела к ДНК	80,0	74,0	0,39
Антитела к Sm	15,6	15,5	0,99
Антифосфолипидные антитела	11,1	10,4	0,89
Гипокплементия	31,1	28,6	0,74
Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	15,6	10,4	0,33
Антитела к РНП	9,1	2,9	0,073
Анти-Ro-антитела	9,1	6,5	0,55
Анти-La-антитела	0	6,5	0,02*

Примечание. *Обращаем внимание читателей, что данные значения обусловлены более низкой выявляемостью АНФ до 2009 г. (суммарно у 78,76% пациентов в нашем исследовании), а с внедрением в лабораторную практику метода непрямой реакции иммунофлюоресценции на культуре клеток Нер-2 выявляемость АНФ составила 100%.

данных на момент дебюта СКВ мы получили статистически значимую прямую связь НЛ с частотой поражения почек и серозитами при обратной зависимости по отношению к частоте суставного синдрома. Следует отметить, что эти пациенты не имели значимой коморбидной патологии. В публикации М.-А. Khajezadeh и соавт. [28] описана значимая ассоциация с желудочно-кишечными нарушениями, которые, напротив, крайне редко выявлялись среди наших пациентов (суммарно менее 1,0%).

У 80% наших пациентов с НЛ имелось более чем двукратное повышение уровня антител к ДНК, у 1/3 пациентов — гипокомплементемия, что сопоставимо с данными других исследований [26, 28, 29], при этом сравнение результатов иммунологического обследования между группами не выявило значимых различий в зависимости от наличия/отсутствия поражения НС. Y.C. Zuniga Zambrano и соавт. [32], напротив, выявили значимо более высокий уровень С3- и С4-компонентов комплемента при НЛ у детей по сравнению с контролем. М.-А. Khajezadeh и соавт. [28] повышение уровня антител к ДНК и тромбоцитопению значимо чаще наблюдали при наличии НЛ. Ряд исследователей отмечают повышенную выявляемость антифосфолипидных антител при НЛ с ювенильным дебютом [14, 16, 32]. L. Harel и соавт. [19], отмечавшие высокую частоту НЛ в дебюте заболевания у детей, обнаружили антифосфолипидные антитела у 70% детей (по сравнению примерно с 25–30% взрослых пациентов с СКВ), связь этих антител с НЛ не была доказана, за исключением случаев цереброваскулярной болезни; среди наших пациентов частота выявления антифосфолипидных антител была низкой.

Диагностика нервно-психических расстройств у больных СКВ является сложной задачей, так как они могут первоначально протекать без ярких клинических проявлений. Эмоциональная лабильность, которую можно трактовать в рамках СКВ, со снижением школьной адаптации и склонностью к конфликтам была выявлена в той или иной степени у всех наших пациентов с НЛ в качестве «предвестника» начала заболевания. С учетом ретроспективной оценки дебюта заболевания и отсутствия на тот момент объективных данных обследования пациента психологом либо психиатром, по итогам нашего исследования мы можем только констатировать факт наличия подобной симптоматики, однако точно квалифицировать указанные изменения в рамках расстройства настроения не представляется возможным. Ряд авторов, как было указано выше, отмечают высокую частоту расстройств настроения [18, 33], в том числе, по данным Y.C. Zuniga Zambrano и соавт. [32], частота депрессии составила 36%. Подобные нарушения нередко объясняются сложностями подросткового созревания и упускаются из виду практикующими врачами, что, безусловно, может накладывать свой отпечаток на трактовку диагноза и активности заболевания, тем самым негативно влияя на выбор адекватной своевременной терапии и прогноз заболевания в целом.

Среди наших пациентов с НЛ превалировало поражение ЦНС (89%); эти показатели соответствуют данным, полученным в исследовании J.G. Hanly и соавт. [34], которые выявили различные поражения ЦНС в 93% случаев, а также в работе Г.М. Койлубаевой и соавт. (Евразийский регистр РЕНЕССАНС) [35], отмечавших поражение ЦНС у 79,35% пациентов.

Самыми распространенными синдромами в рамках НЛ, выявленными другими авторами, были головная боль, когнитивные нарушения, расстройства настроения и судороги [7, 10, 16–18, 20, 21]. Наиболее частыми нервно-психическими изменениями, которые наблюдались у наших пациентов, были проявления цереброваскулярной болезни, головная боль и когнитивные нарушения, тогда как судорожный синдром встречался значительно реже, чем это отмечают другие исследователи. Частота психозов оказалась сопоставимой с данными других авторов [12, 16, 17, 28], но существенно отличалась от соответствующего показателя у взрослых пациентов Г.М. Койлубаевой и соавт. (Евразийский регистр РЕНЕССАНС) [35], которые выявляли психозы в 45% случаев.

Распространенность цереброваскулярной болезни в настоящем исследовании (35,5%) была выше, чем в других, где она составила от 6 до 12% [13, 16, 18, 28]. Относительно частым проявлением НЛ у наших пациентов была дистальная чувствительная полиневропатия, зафиксированная в 20% случаев. Аналогичные результаты получены S.B. Turkel и соавт. [33], несколько реже (в 15% случаев) ее наблюдали W.L. Sibbitt и соавт. [18], тогда как в большинстве работ ее частота у детей и подростков была еще ниже (0,7–5,6%) [16, 17, 28].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений в силу его ретроспективного характера. Во-первых, подобный дизайн не позволяет корректно оценить частоту проявлений, которые могли бы иметь место, поскольку симптомы поражения НС фиксировались по данным имеющейся медицинской документации и, соответственно, только в том случае, если они были достаточно клинически значимыми для постановки диагноза. Более мягкие симптомы, такие как легкая головная боль или нарушения сна, эмоциональная лабильность, поведенческие особенности, без целенаправленного обследования могли быть не обнаружены. Во-вторых, легкие и умеренные когнитивные нарушения и расстройства внимания не могли быть полностью оценены в настоящем исследовании, так как формальное нейрокогнитивное тестирование проводилось не всем. Поскольку детям трудно описать симптомы, связанные с вниманием, настроением и когнитивными функциями, они с меньшей вероятностью могут быть выявлены при подобном дизайне исследования. В-третьих, МРТ головного мозга проводилась не всем пациентам, поэтому невозможно однозначно судить о наличии либо отсутствии цереброваскулярной патологии, так как не могли быть идентифицированы пациенты с клинически «молчащим» поражением мозга без неврологического и/или когнитивного дефицита. Проведение сравнительного анализа с данными литературы было ограничено различной классификацией выявленных расстройств, в связи с тем что квалификация нейропсихических нарушений в соответствии с рекомендациями ACR 1999 г. официально вошла в рекомендации по диагностике и мониторингу СКВ с ювенильным началом, опубликованные только в 2017 г. [23].

Таким образом, наше ретроспективное исследование выявило нейропсихиатрические симптомы в дебюте СКВ у 45 детей. Наличие головной боли, эмоциональной лабильности, школьной дезадаптации, минимальных неврологических нарушений при подозрении на ювенильный дебют СКВ должно стимулировать проведение углублен-

ного дифференциально-диагностического поиска, направленного на своевременное выявление первичного поражения НС с целью раннего назначения адекватной терапии для снижения риска неблагоприятного жизненного и социального прогноза в этой группе пациентов.

Заключение

Острый дебют, полиорганность поражения, наличие психологических проблем в виде эмоциональной лабильности, школьной дезадаптации перед манифестацией заболевания требуют обязательного комплексного обследования для исключения НЛ. Выявление поражения НС свидетельствует о высокой активности СКВ и требует неотложной интенсификации терапии для улучшения прогноза.

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.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научно-исследовательской темы лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых» (AAAA-A19-119021190149-0).

The investigation was conducted as part of the fundamental research topic "The evolution of early arthritis and the development of innovative technologies in the pharmacotherapy of rheumatic diseases in children and adults" (AAAA-A19-119021190149-0) of the Laboratory of Childhood Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, редактор. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Klein-Gitelman M, Lane J-Ch. Systemic lupus erythematosus. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. P. 285-318.
- Smith PP, Gordon C. Systemic lupus erythematosus: Clinical presentations. *Autoimmun Rev*. 2010;10:43-5. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.016
- Thucker LB. Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus*. 2007;16:546-9. doi: 10.1177/0961203307078068
- Abdel-Nasser AM, Ghaleb RM, Mahmoud JA, et al. Association of anti ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1377-85. doi: 10.1007/s10067-008-0921-1
- Tsokos GC, Lo MS, Reis P, et al. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-30. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186
- Hedrich CM, Zappel H, Straub S, et al. Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnoses, clinical presentation, and treatment options. *Clin Rheumatol*. 2010;30:275-83. doi: 10.1007/s10067-010-1576-2
- Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, et al. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus*. 2007;16:550-5. doi: 10.1177/0961203307080636
- Macdermott EJ, Adams A, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus in children: current and emerging therapies. *Lupus*. 2007;16:677-83. doi: 10.1177/0961203307079567
- Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:412-5. doi: 10.1136/ard.2008.094813
- Baqai T, Ioannou Y. Comparison of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Br J Hosp Med (London)*. 2012;73:558-63. doi: 10.12968/hmed.2012.73.10.558
- 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. Epub 2008 Jul 25.
- Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2004;23:395-9. doi: 10.1007/s10067-004-0898-3
- Avcin T, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. A follow up study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;59:206-13. doi: 10.1002/art.23334
- Bosma GP, Rood MJ, Huizinga TW, et al. Detection of cerebral involvement in patients with active neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by the use of volumetric magnetization transfer imaging. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2428-36. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2428::AID-ANR9>3.0.CO;2-H
- Singh S, Gupta MK, Ahluwalia J, et al. Neuropsychiatric manifestations and antiphospholipid antibodies in pediatric onset lupus: 14 years of experience from a tertiary center of North India. *Rheumatol Int*. 2009;29:1455-61. doi: 10.1007/s00296-009-0887-6
- Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(8):564-71. doi: 10.1177/0961203307078971
- Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:1536-42.
- Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2006;33:1873-7.
- Levy DM, Ardoin SP, Schanberg LE. Neurocognitive impairment in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009;5:106-14. doi: 10.1038/ncprheum0988
- Muscal E, Bloom DR, Hunter JV, Myones BL. Neurocognitive deficits and neuroimaging abnormalities are prevalent in children with lupus: clinical and research experiences at a US pediatric institution. *Lupus*. 2010;19:268-79. doi: 10.1177/0961203309352092
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86. doi: 10.1002/art.34473
- Groot N, Graeff ND, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1788-96. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960

24. The American College 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
25. Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, et al. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic lupus activity measure (SLAM), Systemic lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res.* 2011;63(Suppl 11):112-7. doi: 10.1002/acr.20623
26. Muscal E, Brey RL. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin.* 2010 Feb;28(1):61-73. doi: 10.1016/j.ncl.2009.09.004
27. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Распространенность психических нарушений у больных системной красной волчанкой: связь с активностью заболевания и сопутствующими хроническими заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2009;81(6):10-5.
[Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Seravina OF, et al. The prevalence of mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a relationship with disease activity and concomitant chronic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2009;81(6):10-5 (In Russ.)].
28. Khajezaheh M-A, Zamani G, Bobak Moazzami B, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Neurol Res Int.* 2018;2018:Article ID 2548142, 7 p. doi: 10.1155/2018/2548142
29. Yu HH, Lee JH, Wang LC, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus.* 2006;15(10):651-7. doi: 10.1177/0961203306070990. Erratum in: *Lupus.* 2007;16(3):232. doi: 10.1177/096120330701600316
30. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A French multicenter study. *J Pediatr.* 2005;146:648-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.045
31. Lopes SRM, Gormezano NWS, Gomes RC, et al; Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus.* 2017 Aug;26(9):996-1001. doi: 10.1177/0961203317690616. Epub 2017 Jan 29.
32. Zuniga Zambrano YC, Guevara Ramos JD, Penagos Vargas NE, et al. Risk factors for neuropsychiatric manifestations in children with systemic lupus erythematosus: case-control study. *Pediatr Neurol.* 2014 Sep;51(3):403-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.027. Epub 2014 Apr 2.
33. Turkel SB, Miller JH, Reiff A. Case series: neuropsychiatric symptoms with pediatric systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:482-5. doi: 10.1097/00004583-200104000-00018
34. 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
35. Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Клинико-лабораторные особенности системной красной волчанки у пациентов с нейropsychическими нарушениями (Евразийский регистр РЕНЕССАНС). *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(5):532-8. doi: 10.14412/1995-4484-2019-532-538
[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):532-38. doi: 10.14412/1995-4484-2019-532-538 (In Russ.)].

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Нишкина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Степаненко Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7092-9347>