

Нейропсихические нарушения при системной красной волчанке с ювенильным дебютом

Каледа М.И., Никишина И.П.

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

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

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

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

Поступила 14.05.2020

В последние годы проблеме нейропсихических нарушений при дебюте системной красной волчанки (СКВ) в детском и подростковом возрасте стало уделяться значительно больше внимания, что обусловлено существенным влиянием поражения нервной системы на течение СКВ в целом, выбор терапевтической тактики и прогноз. В лекции рассматриваются вопросы распространенности нейролупуса у детей и подростков, особенности клинической картины, возможные связи с другими проявлениями СКВ и иммунологическими нарушениями, обсуждаются аспекты патогенеза нейропсихических нарушений и влияние особенностей формирования нервной системы в этот возрастной период на различия в проявлениях нейролупуса и прогноз.

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

Для ссылки: Каледа М.И., Никишина И.П. Нейропсихические нарушения при системной красной волчанке с ювенильным дебютом. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 437–442.

NEUROPSYCHIATRIC INVOLVEMENT IN JUVENILE-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

Abstract. Neuropsychiatric disorders in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (SLE) stay in the focus of attention in recent decades due to significant influence of CNS lesions on SLE course in general, necessity to optimize therapeutic interventions and outline prognosis. This paper considers the prevalence of neurolyupus in children and adolescents, specific features of the clinical picture, possible relationships with other SLE manifestations and immunological disorders, aspects of neuropsychiatric disorders pathogenesis and potential influence of growing and developing nervous system on SLE course, resulting in varying neurolyupus manifestations and prognosis.

Keywords: juvenile-onset systemic lupus erythematosus, neurolyupus in children, childhood and adolescence.

For reference: Kaleda M.I., Nikishina I.P. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 437–442 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-437-442

Системная красная волчанка (СКВ) – тяжелое хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов, широким спектром проявлений и потенциально неблагоприятным жизненным прогнозом [1]. Согласно данным большинства исследований, 10-летняя выживаемость при СКВ увеличилась более чем в 2 раза, однако смертность при этом заболевании по-прежнему превышает популяционную в несколько раз [2]. 10–20% всех больных с СКВ заболевают в детском и чаще подростковом возрасте [1, 3]. СКВ с ювенильным дебютом протекает более агрессивно, чем у взрослых, в том числе за счет поражения нервной системы (НС) [1, 4, 5]. Термин «нейролупус» (НЛ) включает неврологические синдромы с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), периферической нервной системы, вегетативной нервной системы и психические расстройства, которые трактуются в рамках проявления активности СКВ при отсутствии иных причин [1, 6].

Распространенность нейропсихических нарушений при СКВ у детей

По различным оценкам, распространенность НЛ у взрослых составляет 14–80% [6–10], варьируя в дебюте по данным литературы от 28 до 40% [7, 11]. Частота НЛ у детей на протяжении заболевания, по разным оценкам, колеблется в интервале от 22 до 95% [12–16]. Данные исследования I. E. Hoffman и соавт. [4] демонстрируют, что наряду с нарушением функции почек различные проявления поражения НС у детей развиваются чаще, чем у взрослых. В проспективном исследовании W. L. Sibbitt и соавт., которое включало 75 пациентов, выявлено, что нейропсихические нарушения у детей в течение 6-летнего периода наблюдения выявлялись даже чаще, чем гломерулонефрит (95 против 55%, $p \leq 0,0001$) [12].

Данные по частоте нейропсихических нарушений в дебюте СКВ существенно различаются. Так, в исследовании Benseler S. M. и Silverman E. D. [15] 40% детей имели поражение ЦНС в дебюте, до 70% в течение первого

Таблица 1. Классификация нейропсихиатрических проявлений при СКВ [21]

Поражение периферической нервной системы	Поражение центральной нервной системы
Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия.	Острое нарушение сознания.
Вегетативные нарушения.	Тревожное расстройство.
Мононейропатии (изолированная, множественная).	Асептический менингит.
Миастения gravis.	Цереброваскулярная болезнь.
Нарушения со стороны черепно-мозговых нервов (нейропатии).	Когнитивные нарушения.
Плексопатия.	Демиелинизирующий синдром.
Полинейропатия	Головная боль.
	Расстройства настроения.
	Миелопатия.
	Психоз.
	Двигательные нарушения (хорея).
	Судорожные расстройства

года заболевания. Ретроспективное исследование 185 пациентов с ювенильным дебютом НЛ с 20-летним катамнезом, выполненное Н. Н. Yu и соавт. [14], напротив, выявило, что только 11% детей имели нейропсихические нарушения на момент верификации диагноза и еще 16% развили их в течение первого года болезни. Данные Y. C. Zuniga Zambrano и соавт. [17] указывают на наличие НЛ у 23% пациентов при ювенильном дебюте СКВ и у 60% на протяжении первого года заболевания.

Влияние нейропсихических нарушений на прогноз

Развитие НЛ оказывает существенное влияние на прогноз. Так, в исследовании Н. Н. Yu и соавт. [14] смертность за весь период наблюдения составила 45% у детей с НЛ и 17,4% у детей без этих проявлений, что свидетельствует о существенном повышении риска неблагоприятного прогноза при наличии НЛ. Более позднее проспективное исследование 256 детей с СКВ, выполненное L. T. Hiraki и соавт. [16], с длительностью наблюдения около 4 лет подтвердило большую частоту повреждений, обусловленных болезнью, при поражении НС, так же как при поражении почек. Несмотря на то что анализ отдаленных результатов демонстрирует большую выживаемость при ювенильном дебюте СКВ по сравнению со взрослыми (97%) [15, 16], пациенты, у которых в анамнезе были проявления НЛ и имевшие более продолжительные и/или более частые обострения заболевания, были подвержены большему риску стойкого повреждения [18–20].

Классификация нейропсихических нарушений у детей

В последние два десятилетия нейропсихическим проявлениям СКВ стало уделяться значительно большее внимание, проведено несколько комплексных исследований, детализирующих особенности НЛ и его распространенность среди детей и подростков. Однако специфика поражения НС до настоящего времени остаются плохо изученным аспектом СКВ как в плане патогенеза его различных проявлений, так и в отношении выявляемости, мониторинга и возможной терапевтической тактики по целому ряду причин, среди которых на первом месте стоит многообразие клинических субтипов поражения центральной и периферической НС при СКВ, что затрудняет их идентификацию. В 1999 г. рабочей группой Американской коллегии ревматологов была предпринята попытка систематизации этих нарушений у взрослых пациентов, в рамках НЛ

описано 19 различных синдромов с поражением центральной и периферической НС (табл. 1) [21]. С учетом отсутствия необходимых специальных исследований НЛ при ювенильном дебюте в рекомендациях по диагностике и лечению СКВ у детей и подростков, которые были разработаны группой экспертов SHARE и опубликованы в 2017 г., в настоящее время также предложено использование этой номенклатуры для достижения единообразия и возможности сопоставления СКВ в различных возрастных группах [22, 23].

Распространенность отдельных нейропсихических нарушений у детей

При СКВ с ювенильным дебютом возможно развитие всех видов поражения нервной системы, выявленных у взрослых пациентов. Частота выявления тех или иных проявлений поражения НС у разных авторов несколько различна, что может быть обусловлено характером исследования, интервалом от момента дебюта заболевания, в течение которого оценивалось поражение НС, а также этническими особенностями, особенностями проводимой терапии и соответственно возможным вкладом медикаментозных осложнений в патогенез поражения НС. Наиболее распространенными проявлениями поражения НС по данным W. L. Sibbitt и соавт. [12] были головные боли (72%), расстройство настроения (57%), когнитивная дисфункция (55%), судороги (51%), острое нарушение сознания (35%), нарушения со стороны периферической НС (15%), психоз (12%) и цереброваскулярная патология (12%). Согласно материалам D. M. Levy и S. Kamphuis [24], обобщивших данные педиатрических клиник Северной Америки, частота головной боли составила 10–75%, когнитивных нарушений 12–55%, психозов 8–18%, депрессий 5–9%, двигательных нарушений до 4%, судорожного синдрома 5%, демиелинизирующего поражения 2–5%, миелопатии 1–2%, периферических невритов 3–5%. В исследовании Y. C. Zuniga Zambrano и соавт. [17] на первом месте по частоте проявлений НЛ оказались судороги, которые имели место у 50% детей [17], что аналогично диапазону подобных изменений (35–84%), описанному ранее другими авторами [25, 26]. Большинству детей свойственно наличие более одного проявления поражения НС, с тенденцией к повышению частоты нейропсихических проявлений заболевания у детей младшего возраста [27]. В исследовании R. Gómez R и соавт. [28] на основе анализа проявлений СКВ у детей в Латинской Америке выявлена повышенная выявляемость симптомов очагового поражения ЦНС, таких как псевдотумор головного мозга, обусловленный нарушением ликвородинамики, транзиторные ишемические атаки и судорожный синдром. Однако не следует забывать, что оно выполнено на специфической этнической когорте пациентов, которой присущи особые генетические и социально-экономические характеристики, что ограничивает проецирование результатов этого исследования для всех детей и подростков с СКВ. В исследовании I. E. Hoffman и соавт. [4] установлена повышенная частота энцефалопатии с общемозговой симптоматикой при СКВ у детей и подростков наряду с поражением почек и гемолитической анемией. Имеются данные о большей высокой частоте патологии черепных нервов в дебюте СКВ у взрослых пациентов по сравнению с подростками [20].

Следует особо подчеркнуть, что ни одно из проявлений НЛ не является высокоспецифичным. Так, например, депрессии за счет активности заболевания встречается

менее чем 10–20% детей и подростков с СКВ. При этом высока вероятность присоединения депрессии, имеющей вторичный характер на фоне тяжело протекающего основного заболевания [27]. В целом частота развития депрессии при СКВ при сравнении детской и взрослой популяции, колеблется в интервале от 8 до 57% [4, 14, 15, 26, 29], хотя в исследовании Т. А. Лисицыной и соавт. [30] выявлена большая частота тревожно-депрессивных расстройств у взрослых пациентов (83%).

Данные о развитии психозов в рамках СКВ у детей существенно разнятся, при этом частота психозов при ювенильном дебюте СКВ выше, чем у взрослых (7,5–12 против 2% соответственно) [14, 31, 32]. Для «волчаночных» психозов в отличие от эндогенных психозов характерно сохранение элементов критики к своему состоянию, при этом нередко преобладают яркие зрительные и слуховые галлюцинации [15]. Нейропсихические нарушения у больных СКВ требуют дифференциации с развитием «стероидного» психоза на фоне высокодозовой глюкокортикоидной (ГК) терапии. Согласно данным S. Appenzeller и соавт. [33], у взрослых пациентов, стероидный психоз наблюдался в 5,4% случаев [33]. Все пациенты были с высокой активностью заболевания и получали на момент развития стероидного психоза дозы ГК в пределах от 0,75 до 1 мг/кг массы тела в сутки. Симптомы психоза нивелировались в среднем через 13 дней после снижения дозы ГК. Было обращено внимание на достоверную связь гипоальбуминемии с началом стероидного психоза.

Психозы в рамках НЛ нередко сопровождаются когнитивными нарушениями, которые возникают более чем у трети детей и подростков при СКВ, достаточно часто имеют ятрогенный генез и для грамотной интерпретации своего происхождения и коррекции требуют психологического динамического тестирования [34].

Взаимосвязь между поражением нервной системы и другими проявлениями СКВ у детей

С целью определения связи между симптомами поражения нервной системы и СКВ в 2015 г. был разработан алгоритм, продемонстрировавший хорошую специфичность, однако до настоящего времени он не вошел в клиническую практику [35]. Отдельного внимания заслуживает изучение особенностей клинической картины СКВ у конкретного пациента при наличии НЛ. Ретроспективное исследование L. Narel и соавт. [13], подтвердившее высокую частоту НЛ в дебюте заболевания у детей, не выявило корреляции между поражением НС и другими проявлениями СКВ. Хотя присутствие антифосфолипидных антител (аФЛ) наблюдалось у 70% детей в этом исследовании (по сравнению примерно с 25–30% у взрослых пациентов с СКВ), их связь с НЛ не была доказана, за исключением случаев цереброваскулята. Авторы предположили, что у детей может быть другой патофизиологический механизм проявления НЛ по сравнению со взрослыми, однако когнитивная дисфункция, которая была тесно связана с ааФЛ у взрослых, не была полноценно изучена у этой группы больных. Это могло привести к недооценке значения этого иммунологического маркера в целом по отношению к проявлениям НЛ у детей. Наличие аФЛ при ювенильном дебюте СКВ может способствовать образованию микротромбов и формированию невоспалительной васкулопатии, что опосредует ишемическое повреждение мозга, чаще выявляемое у пациентов с судорогами, инсультом,

острой поперечной миелопатией и когнитивными нарушениями [36]. Ряд исследователей отмечают, что наличие положительного волчаночного антикоагулянта (ВА) при СКВ может в три раза повышать вероятность развития НЛ [13, 17, 29]. Это сочетание расценивается как специфический фактор риска, ассоциирующийся с развитием инсульта как у детей, так и у взрослых [7, 12]. При исследовании уровня С3 и С4 фракций комплемента у детей и подростков с НЛ не выявлено достоверного снижения этих показателей в отличие от пациентов с волчаночным нефритом, что согласуется с гипотезой о том, что патофизиологические механизмы поражения НС не являются комплемент-опосредованными в отличие от поражения почек [14, 17]. В настоящее время нет достоверных данных о влиянии на формирование НЛ антинейрональных антител, антирибосомальных Р-антител или антиганглиозидных антител, хотя ряд авторов предполагают их связь с психозом и депрессией, а также определенный вклад в снижение когнитивных функций при ювенильном дебюте СКВ [36].

В исследовании М-А. Khajezadeh и соавт. [37] не было выявлено корреляций с какими-либо демографическими, клиническими и лабораторными показателями, за исключением достоверно большей частоты повышения антител к ДНК и тромбоцитопении у пациентов с НЛ. В опубликованном нами ранее исследовании обнаружена статистически значимая прямая связь частоты поражения НС с частотой поражения почек и серозитами и обратная зависимость по отношению к частоте поражения суставов [38].

В целом в структуре НЛ у детей, так же как у взрослых пациентов, преобладают различные варианты поражения ЦНС. Так, в исследовании J. G. Hanly и соавт. [7] поражение ЦНС было выявлено у 93% пациентов [7], в опубликованном ранее нашем исследовании – 89% [38].

Являясь, одним из достаточно распространенных проявлений СКВ, особенно с ювенильным дебютом, НЛ может протекать независимо от клинической и лабораторной активности заболевания [39].

Проблемы патогенеза

Патогенез НЛ является многофакторной и может включать продукцию «патогенных» аутоантител, активацию системы комплемента, интратекальную продукцию провоспалительных цитокинов и раннее формирование атеросклероза, в том числе в детском возрасте [40]. Патоморфологические исследования выявили широкий спектр изменений головного мозга, вызванных многоочаговыми микроинфарктами, кортикальной атрофией, обширными инфарктами, кровоизлиянием, ишемической демиелинизацией и очаговой демиелинизацией, подобной изменениям при рассеянном склерозе, у пациентов с СКВ [40]. Микроангиопатия настоящее время связывается с активацией системы комплемента и является наиболее распространенной микроскопической находкой мозга при СКВ [39]. С учетом микроангиопатии выявляемая при визуализирующих методах исследования атрофия головного мозга, так же как и когнитивная дисфункция у пациентов с СКВ может быть связана с хронической диффузной церебральной ишемией. Однако следует отметить, что все эти данные являются неспецифическими, поскольку пациенты без явных проявлений НЛ также могут иметь подобные изменения, точно так же, как структура мозга пациента с НЛ может быть абсолютно нормальной по данным визуализирующих исследований [1, 17, 41]. Это свидетельствует

о том, что патологические нейрофизиологические изменения при СКВ необязательно сопровождаются нейроанатомическими нарушениями. Тем не менее методы визуализации играют существенную роль в диагностике поражения НС при СКВ, аномальные изображения, согласно литературным данным, выявляются у 25–75% взрослых пациентов с НЛ, как правило, коррелируя с активностью заболевания и длительностью процесса [36]. У детей применение различных методов нейровизуализации позволяет обнаружить изменения белого вещества головного мозга примерно в 81% случаев, чаще в префронтальных или лобных областях, т.е. тех участках мозга, где миелинизация продолжается в детском и подростковом возрасте [36].

При обсуждении аспектов формирования НЛ необходимо учитывать, что все участвующие в патологическом процессе воспалительные медиаторы должны достигать тканей мозга, чтобы оказывать воздействие на его структуры. Таким образом, существенным условием для реализации нейropsychических проявлений СКВ является региональное или глобальное нарушение гематоэнцефалического барьера хронического или эпизодического характера [42]. Процессы, приводящие к дисфункции головного мозга при СКВ, вероятно, включают аномальные взаимодействия эндотелия и лейкоцитов, которые обеспечивают белкам или клеткам доступ к ЦНС. Эндотелиальные клетки сосудов могут стимулироваться провоспалительными цитокинами или аутоантителами, которые усиливают экспрессию белков адгезии на их поверхности, способствуя проникновению лимфоцитов в ЦНС [43]. Предполагается также, что повреждение гематоэнцефалического барьера является фактором риска психических расстройств лекарственного генеза у пациентов с СКВ, в том числе в детском и подростковом возрасте [44].

Хорошо известно, что при ювенильном дебюте СКВ пик заболеваемости относится к подростковому возрасту [1, 3]. Средний возраст дебюта у пациентов с НЛ в большинстве исследований колеблется в интервале 12–13 лет [17, 29, 38]. Однако в исследовании Н. Н. Yu и соавт. [14] зафиксирован более поздний дебют при НЛ, соответствующий 15 годам, а в когорте пациентов, описанной S. R. M. Lopes и соавт. [27] поражение НС в абсолютном большинстве случаев чаще диагностировалась при дебюте до 6 лет. Ряд исследований показали, что у мальчиков более вероятно развитие нервно-психического расстройства по сравнению с девочками [29, 38]. Результаты M.-A. Khajezadeh и соавт. [37] не выявили никакой связи между полом и развитием НЛ.

Морфофункциональные основы нейролупуса у детей

Нормальное развитие мозга подростков имеет существенные отличия от взрослых, в частности в исполнительных функциях и области социального познания. Принимая во внимание этот факт, тем более ожидаемо наличие подобных, но более существенных различий у пациентов с хроническим заболеванием, затрагивающим ЦНС. Согласно данным нейropsychологических исследований, у детей и подростков с СКВ уменьшены объемы серого вещества головного мозга, ответственные за социальные связи, язык и эмоциональную сферу [45], с чем отчасти может быть связаны сложности в социальной адаптации пациентов с ювенильным дебютом СКВ.

Недавние исследования показали важные динамические и сложные морфофункциональные различия между мозгом ребенка, подростка и взрослого [46], которые

могут иметь большое значение для понимания патогенеза НЛ в целом и его различий в зависимости от возраста дебюта. В ходе нормального развития мозга человека по мере формирования нейронов вокруг их аксонов образуется слой миелиновой оболочки. Действием миелина обусловлено увеличение скорости передачи электрических импульсов между нейронами. Области мозга, ответственные за двигательные функции и органы чувств, становятся полностью миелинизированными в первые несколько лет жизни, но аксоны в коре лобных долей продолжают миелинизироваться и в подростковом периоде [36, 46, 47], т.е. непосредственно в тот период, к которому относится пик заболеваемости СКВ с ювенильным дебютом. В начале постнатального развития, синаптическая плотность (количество синапсов на единицу объема ткани головного мозга) значительно превышает взрослый уровень. Пиком синаптогенеза является возраст примерно около 2 лет, затем следуют период синаптической элиминации («синаптическая обрезка»), который происходит в течение года. Изменения синапсов в префронтальной коре носят более медленный характер и выходят на определенное «плато» в элиминации в подростковом возрасте с уменьшением синаптической плотности после полового созревания [47]. Пик объема серого вещества в лобной и теменной доле приходится на 12 лет для мужчин и 11 лет для женщин. Эти особенности формирования высшей нервной деятельности, безусловно, могут влиять на патогенез СКВ в течение этого уязвимого периода и также при отсутствии своевременной адекватной терапии играют важную роль в формировании стойких повреждений, в ряду которых на первом месте стоят когнитивные нарушения.

Современные исследования взрослых пациентов с СКВ показывают, что до 90% из них имеют когнитивные нарушения с преобладанием нарушения концентрации внимания, механической и ассоциативной памяти, при этом логическое мышление практически не страдает [48]. Данные о нейрокогнитивных нарушениях у детей с СКВ немногочисленны. Согласно исследованию W. L. Sibbitt и соавт. [12], 55% пациентов (из 75) имели когнитивный дефицит [12]. Близкие результаты получены в более позднем исследовании Н. I. Brunner и соавт. [49], в котором 59% детей с СКВ имели подобные изменения, даже без предшествующего НЛ. Большую роль в формировании когнитивных нарушений, согласно современным представлениям, играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов и их нейротоксический эффект [48]. С учетом большей роли врожденного иммунитета в детском и подростковом возрасте подобный феномен может накладывать существенный отпечаток на сроки манифестации когнитивного дефицита. Связанные с СКВ иммунные и сосудистые механизмы по-разному воздействуют на детей и подростков из-за нарушения нормальных этапов развития [46]. Повреждение серого и белого вещества прогностически более неблагоприятно для пациентов, у которых миелинизация во фронтальных структурах все еще продолжается [46, 47]. Существенную помощь в раннем выявлении подобных изменений, кроме методов визуализации, могут оказать результаты активно внедряемого в клиническую практику нейropsychологического тестирования [34, 35, 49].

Обобщая все вышеизложенное, можно говорить о существенном патофизиологическом влиянии возрастного фактора на формирование такого прогностически неблагоприятного проявления СКВ, как нейropsychические нарушения в когорте пациентов детского и подросткового

возраста, обусловленного различиями во взаимоотношениях врожденного и приобретенного иммунитета, особенностями формирования эндокринной системы и созревания структур головного мозга у этой категории пациентов. Острое появление психиатрической или неврологической симптоматики у пациента с ювенильным дебютом СКВ диктует необходимость неотложных диагностических мероприятий, а подтверждение НЛ служит одним из определяющих аргументов в пользу эскалации «таргетной» терапии на самых ранних этапах заболевания и требует тесного сотрудничества ревматологов, психиатров и неврологов. Продолжение исследований особенностей НЛ при ювенильном дебюте СКВ как с позиций уточнения патогенеза, так и с позиций распознавания начальных симптомов НЛ

и раннего персонализированного подбора необходимого объема терапии представляется весьма перспективным с учетом уже накопленных сведений.

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 / REFERENCES

- Klein-Gitelman M, Lane J-Ch. Systemic lupus erythematosus. In: Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B., Wedderburn L.R. editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016; 285-318.
- Асеева ЕА, Дубиков АИ, Левашева ЛА и соавт. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, евразийская когорта (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5): 520–526. [Aseeva EA, Dubikov AI, Levashева LA, et al. The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):520-526 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-520-526>.
- Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus—are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? Rheum Dis Clin North Am. 2010;36(1):53-80. doi:10.1016/j.rdc.2009.12.012.
- 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(3):412-415. doi:10.1136/ard.2008.094813
- Baqai T, Ioannou Y. Comparison of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. Br J Hosp Med (Lond). 2012;73(10):558-563. doi:10.12968/hmed.2012.73.10.558
- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. Neurology. 2002;58(8):1214-1220. doi:10.1212/wnl.58.8.1214
- 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):265-273. doi:10.1002/art.22305.
- Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, et al. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. Neurology. 2001;57(3):496-500. doi:10.1212/wnl.57.3.496.
- Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: Data from the maryland lupus cohort. Rheumatology (Oxford). 2004;43(12):1555-1560. doi:10.1093/rheumatology/keh384.
- Zhu TY, Tam A-S, Lee VWY, et al. Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations incurs high disease costs: a cost-of-illness study in Hong Kong. Rheumatology (Oxford). 2009;48(5):564-568. doi:10.1093/rheumatology/kep031.
- Muscal E, Myones BL. The role of autoantibodies in pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2007;6(4):215-217. doi:10.1016/j.autrev.2006.08.003
- 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(7):1536-1542.
- Harel L, Sandborg C, Lee T, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol. 2006;33(9):1873-1877.
- Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: A 20-year study. Lupus. 2006;15(10):651-657. doi:10.1177/0961203306070990
- Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007;16(8):564-571. doi:10.1177/0961203307078971.
- Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcomes of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. J Pediatr. 2008;152(4):550-556. doi:10.1016/j.jpeds.2007.09.019.
- Zuniga Zambrano YC, Guevara Ramos JD, Penagos Vargas NE, Benitez Ramirez DC, Ramirez Rodriguez SM, Vargas Niño AC, Izquierdo Bello AH. Risk factors for neuropsychiatric manifestations in children with systemic lupus erythematosus: case-control study. Pediatr Neurol. 2014;51(3):403-9. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.027.
- Brunner HI, Silverman ED, To T, et al. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. Arthritis Rheum. 2002;46(2):436-444. doi:10.1002/art.10072.
- Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008;58(2):556–62. doi: 10.1002/art.23204.
- Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, Fessler BJ, Bastian HM, Reveille JD, Alarcón GS. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). Lupus. 2008;17(4):314-22. doi: 10.1177/0961203307087875.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum. 1999;42(4):599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F.
- 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(11):1788-1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
- Каледя МИ, Никишина ИП. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):405-415 [Kaledya MI, Nikishina IP. Current international guidelines for the diagnosis and treatment of juvenileonset systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):405-415 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-405-416>.
- Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. Pediatr Clin North Amer. 2012;59(2):345-364. doi:10.1016/j.pcl.2012.03.007.

25. Dong J, Li H, Wang JB, Yao Y, Yao Q. Predictors for neuropsychiatric development in Chinese adolescents with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2681-2686. doi:10.1007/s00296-011-2042-4
26. Parikh S, Swaiman K, Kim Y. Neurologic characteristics of childhood lupus erythematosus. *Pediatr Neurol.* 1995;13(3):198-201. doi:10.1016/0887-8994(95)00186-j.
27. 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;26(9):996-1001. doi:10.1177/0961203317690616.
28. Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, OsioUribe O, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus.* 2008;17(6):596-604. doi:10.1177/0961203307088006
29. Singh S, Gupta MK, Ahluwalia J, Singh P, Malhi P. Neuropsychiatric manifestations and antiphospholipid antibodies in pediatric onset lupus: 14 years of experience from a tertiary center of North India. *Rheumatol Int.* 2009;29(12):1455-61. doi:10.1007/s00296-009-0887-6.
30. 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): 10–15. [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu, Seravina OF, et al. The prevalence of mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease activity and concomitant chronic disorders. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive Journal.* 2009;81(6):10–5 (In Russ.)].
31. Muscal E, Nadeem T, Li X, et al. Evaluation and treatment of acute psychosis in children with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): consultation-liaison service experiences at a tertiary-care pediatric institution. *Psychosomatics.* 2010;51(6):508-514. doi:10.1176/appi.psy.51.6.508.
32. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(10):1498-502. doi:10.1093/rheumatology/ken260.
33. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2008;28(3):237-243. doi:10.1007/s00296-007-0410-x.
34. Williams TS, Aranow C, Ross GS, et al. Neurocognitive Impairment in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: Measurement Issues in Diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1178-87. doi:10.1002/acr.20489.
35. Bortoluzzi A, Scirè CA, Bombardieri S, et al. Study Group on Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus of the Italian Society of Rheumatology. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(5):891-8. doi:10.1093/rheumatology/keu384.
36. AlE'd A, Vega-Fernandez P, Muscal E, et al. Challenges of Diagnosing Cognitive Dysfunction With Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus in Childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(10):1449–1459. doi:10.1002/acr.23163.
37. Khajezadeh M-A, Zamani G, Bobak Moazzami B, et al. Neuropsychiatric Involvement in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Neurol Res Int.* 2018;2018:2548142. doi:10.1155/2018/2548142
38. Kaleda MI, Nikishina IP, Glukhova SI. Neuropsychiatric manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus: retrospective study in one single center. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(Suppl. 2): AB1030. p.1980. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.4971.
39. Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9(3):449-57. doi:10.2174/157015911796557984.
40. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin.* 2010;28(1):61–73. doi:10.1016/j.ncl.2009.09.004.
41. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1992;19(5):732-41.
42. Abbott NJ, Mendonça LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12(12):908-15.
43. Zaccagni H, Fried J, Cornell J, Padilla P, Brey RL. Soluble adhesion molecule levels, neuropsychiatric lupus and lupus-related damage. *Front Biosci.* 2004;9:1654-1659. doi:10.2741/1273
44. Nishimura K, Harigai M, Omori M, Sato E, Hara M. Blood-brain barrier damage as a risk factor for corticosteroid-induced psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33(3):395-403. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.12.007.
45. Knight A, Vickery M, Doshi J, Erus G, Vossough A, Furth S. Regional Brain Gray Matter Volume Loss in Children and Adolescents with SLE [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/regional-brain-gray-matter-volume-loss-in-children-and-adolescents-with-sle/>.
46. Arain M, Haque M, Johal L, et al. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:449–461. doi:10.2147/NDT.S39776.
47. Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T. Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *J Cogn Neurosci.* 2004;16(7):1227–33. PubMed:15453975.
48. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Краснов ВН, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. *Клиническая медицина.* 2014; 92 (1): 12–20. [Lisitsina TA, Veltishchev DYu, Krasnov VN, Nasonov EL. Clinical and pathogenetic relationships between immunoinflammatory rheumatic diseases and psychic disorders. *Clinical Medicine.* 2014;92(1):12-20 (In Russ.)]. УДК: 616-002.77-06:616.89]-092.
49. Brunner HI, Ruth NM, German A, et al. Initial validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;57(7):1174-1182. doi:10.1002/art.23005.

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

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