

Клиническое значение антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (aNMDAR) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Т.А. Лисицына¹, А.Б. Борисова¹, Т.М. Решетняк¹, Д.Ю. Вельтищев^{1,2}, М.Е. Диатроптов¹, А.С. Авдеева¹, К.С. Нурбаева¹, А.А. Абрамкин¹, Е.Л. Насонов¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Контакты: Лисицына Татьяна Андреевна, talisitsyna@rambler.ru
Contacts: Tatiana Lisitsyna, talisitsyna@rambler.ru

Поступила 27.12.2024
 Принята 06.02.2025

Цель исследования — определить клиническое значение гиперпродукции антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (aNMDAR, anti-N-methyl-D-aspartate receptors) у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Материал и методы. В исследование включены 66 пациентов с достоверными диагнозами СКВ и АФС (СКВ — 24 пациента; СКВ+АФС — 18 пациентов; первичный АФС — 24 пациента). Преобладали женщины (72,7%) молодого возраста (в среднем $35,5 \pm 10,2$ года). Все пациенты обследованы по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России, а также осмотрены психиатром. У 62 (93,9%) из них выявлены нейропсихиатрические синдромы, преимущественно психиатрические. У всех пациентов и 20 здоровых доноров, подобранных по полу и возрасту, методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определялось содержание aNMDAR.

Результаты. Концентрация aNMDAR у пациентов с неврологическими проявлениями СКВ и АФС была статистически значимо выше, чем у здоровых доноров (в среднем $4,32 \pm 2,0$ и $2,96 \pm 1,44$ нг/мл соответственно; $p=0,042$). У пациентов с повышенной концентрацией aNMDAR была статистически значимо выше ($p<0,05$) вероятность выявления таких неврологических проявлений, как острое нарушение мозгового кровообращения, преходящее нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия (отношение шансов (ОШ) — 9,0), а также биполярного аффективного расстройства (ОШ=14,0), и статистически не значимо выше — шизотипического расстройства (ОШ=3,8) и умеренных когнитивных нарушений по органическому типу (ОШ=2,15). Вероятность выявления АФС у больных с повышенным уровнем aNMDAR была выше в 1,7 раза, высокого риска тромбоза по индексу GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) — в 4,28 раза, позитивности по антифосфолипидным антителам (к кардиолипину, β_2 -гликопротеину 1, комплексу фосфатидилсерин/протромбин) и антителам к дуспиральной ДНК — в 2,5–6,73 раза (различия статистически не значимы).

Заключение. aNMDAR могут играть важную роль в развитии определенных нейропсихиатрических проявлений у больных СКВ и АФС. Целесообразно проведение более масштабных исследований, направленных на подтверждение необходимости определения aNMDAR в качестве биомаркера для диагностики и мониторинга прогрессирования нейропсихиатрических проявлений СКВ и АФС.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, нейропсихиатрические проявления, NR2-антитела к глутаматным N-метил-D-аспартат-рецепторам

Для цитирования: Лисицына ТА, Борисова АБ, Решетняк ТМ, Вельтищев ДЮ, Диатроптов МЕ, Авдеева АС, Нурбаева КС, Абрамкин АА, Насонов ЕЛ. Клиническое значение антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (aNMDAR) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):168–175.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO THE NR2 SUBUNIT OF GLUTAMATE N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTORS (ANMDAR) IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Tatiana A. Lisitsyna¹, Anastasia B. Borisova¹, Tatiana M. Reshetnyak¹, Dmitry Yu. Veltishchev^{1,2}, Mikhail E. Diatroptov¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Kamila S. Nurbaeva¹, Anton A. Abramkin¹, Evgeny L. Nasonov¹

The aim — to determine the clinical significance of hyperproduction of antibodies to the NR2 subunit of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors (aNMDAR) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS).

Material and methods. The study included 66 patients with reliable diagnoses of SLE and APS (SLE — 24 patients; SLE+APS — 18 patients, primary APS — 24 patients). Young women (35.5 ± 10.2 years) prevailed (72.7%). All patients were examined according to the standards recommended by the Association of Rheumatologists of Russia, and also examined by a psychiatrist. Neuropsychiatric syndromes, mainly psychiatric, were detected in 62 (93.9%) patients. aNMDAR was determined in all patients and 20 healthy donors, matched by gender and age, by enzyme immunoassay in blood serum.

Results. The concentration of aNMDAR in patients with neurological manifestations of SLE and APS did not exceed the threshold value, but was significantly higher than in healthy donors (4.32 ± 2.0 versus 2.96 ± 1.44 ng/ml, respectively; $p=0.042$). Patients with elevated aNMDAR concentrations had a statistically significantly higher ($p<0.05$) probability of detecting neurological manifestations such as acute/transient cerebrovascular accident/epilepsy (odds ratio (OR) — 9.0), as well as bipolar affective disorder (OR=14.0), and statistically not significantly — schizotypal disorder (OR=3.8) and moderate cognitive impairment (organic type) (OR=2.15). The probability of detecting APS in patients

with elevated aNMDAR values was 1.7 times higher, the risk of thrombosis according to the GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) was 4.28 times higher, and aPL positivity (aCL, aB2GP-1, aF/Pt) and a-ds-DNA – 2.5–6.73 times (the differences were not statistically significant). **Conclusion.** aNMDAR may play an important role in the development of certain neuropsychiatric manifestations in patients with SLE and APS. It is advisable to conduct larger-scale studies aimed at confirming the need to identify aNMDAR as a biomarker for the diagnosis and monitoring of the progression of neuropsychiatric manifestations of SLE and APS.

Key words: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, neuropsychiatric manifestations, NR2 antibodies to glutamate N-methyl-D-aspartate receptors

For citation: Lisitsyna TA, Borisova AB, Reshetnyak TM, Veltishchev DYU, Diatroptov ME, Avdeeva AS, Nurbaeva KS, Abramkin AA, Nasonov EL. Clinical significance of the determination of antibodies to the NR2 subunit of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors (aNMDAR) in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):168–175 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-168-175

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — тяжелое хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся мультиорганным поражением. От 14 до 95% пациентов с СКВ могут иметь нейropsychиатрические проявления (НП СКВ) на протяжении заболевания [1, 2]. В настоящее время при СКВ выделяют 19 нейropsychиатрических синдромов, наиболее частыми из которых считают расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС; 57–93%), когнитивные нарушения (КН; 17–90%), цереброваскулярную болезнь, включающую острые (ОНМК) и переходящие (ПНМК) нарушения мозгового кровообращения (3–20%), судороги/эпилепсию (2,1–11,6%) [1, 3]. Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к приобретенным тромбофилиям, проявляется рецидивирующими тромбозами (артериальными и/или венозными), акушерской патологией (чаще — синдромом потери плода) и связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипидных антител (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к β 2-гликопротеину I (а- β 2-ГП I) [4, 5]. Поражение нервной системы очень характерно для АФС. ОНМК/ПНМК, возникающие в результате артериального тромбоза, считаются вторыми по частоте (19,8%) клиническим проявлением первичного АФС (ПАФС) после венозного тромбоза (38,9%) [6]. Также существует множество нейropsychиатрических расстройств, являющихся «некритерийными», а по классификационным критериям 2023 г. — микроциркуляторными проявлениями АФС, возможно, в большей степени связанных с внесосудистыми, иммунопосредованными механизмами. К ним относятся: судороги/эпилепсия, умеренные когнитивные нарушения (УКН), деменция, мигрень, поперечный миелит, синдром Гийена — Барре, хорея, демиелинизирующее поражение, подобное рассеянному склерозу, психические расстройства (ПР). Общая частота нейropsychиатрических расстройств у больных АФС достигает 80% [7, 8].

Патогенез поражения центральной нервной системы (ЦНС) при СКВ и АФС является многофакторным и включает: нарушение нейроэндокринной регуляции, проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ); ишемию, обусловленную окклюзией сосудов; повреждение клеток мозга вследствие воздействия аутоантител, прежде всего антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (а-дс-ДНК), антител к Smith-антигену (а-Sm), антирибосомальному белку Р (а-rib-P, anti-ribosomal protein P), антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (aNMDAR, anti-N-methyl-D-aspartate receptors), аФЛ, и провоспалительных цитокинов [9, 10]. Повреждение головного мозга при СКВ и АФС

сопровождается снижением мозгового кровотока с последующей энергетической недостаточностью и метаболическими нарушениями, сопровождающимися гипоксией, нарушением метаболизма глюкозы и истощением энергетических запасов, что в свою очередь вызывает высвобождение глутамата. Глутамат — основной нейротрансмиттер, стимулирующий в ЦНС рецепторы, регулирующие синаптическую пластичность. Глутаматные рецепторы, в частности NMDAR, располагающиеся в глутаматергических синапсах головного мозга, преимущественно в области миндалевидного тела и гиппокампа, играют существенную роль в формировании когнитивных функций, в том числе памяти, внимания, а также эмоций. Чрезмерная стимуляция субъединицы NR2A/B NMDAR глутаматом или аутоантителами приводит к эксайтотоксичности и апоптотической гибели нейронов. Показано, что aNMDAR при СКВ и АФС представляют собой разновидность а-дс-ДНК, перекрестно реагирующих с субъединицей NR2A/B NMDAR, и повышенный уровень этих антител ассоциируется с повреждением ткани головного мозга [9, 10]. По некоторым данным, aNMDAR выявляются у 9,8–54,2% больных СКВ, а пациенты с НП СКВ в 1,6 раза чаще имеют повышенные уровни NMDAR в сыворотке/плазме крови по сравнению с пациентами с СКВ без нейropsychиатрических проявлений [11]. Отмечена ассоциация гиперпродукции aNMDAR с так называемыми диффузными нейropsychиатрическими проявлениями СКВ — психозом/делирием, депрессией, КН [12]. Известно также, что синтез aNMDAR может быть обусловлен не только аутоиммунными нарушениями, но и тромбоэмболическими процессами в головном мозге, которые, помимо стимуляции нейротоксичности, приводят к активации тромбином сериновых протеаз, способствующих расщеплению синаптических NMDAR. При этом белки, образующиеся при расщеплении NMDAR, попадают в кровоток, где также инициируют иммунный ответ и выработку аутоантител. Данный механизм характерен не только для СКВ и АФС — он описан и у пациентов без аутоиммунных заболеваний, перенесших ОНМК/ПНМК [13]. Согласно литературным данным, 42% пациентов с АФС (первичным и вторичным) имеют УКН, которые не всегда можно объяснить перенесенными ОНМК/ПНМК, поэтому было высказано предположение о прямом воздействии аФЛ, а также других аутоантител, таких как антинуклеарные антитела, а-дс-ДНК, антитела к нуклеосомам, экстрагируемым ядерным антигенам (а-ENA, extractable nuclear antigen antibodies) и aNMDAR, часто определяемых у пациентов с АФС, на нейроны. Некоторые авторы сообщают о связи КН (снижения памяти, нарушения внимания или исполнительных функций), а также депрессии у больных АФС с aNMDAR [14].

Известна роль гиперстимуляции глутаматных рецепторов, в том числе NMDAR, в генерации судорог. В связи с этим гиперпродукция aNMDAR может рассматриваться в качестве механизма, ответственного за судорожный синдром, характерный для ряда пациентов с СКВ и АФС, что и подтверждается немногочисленными исследованиями [15].

Известно, что гиперпродукция aNMDAR характерна не только для пациентов с нейropsychическими проявлениями СКВ и АФС. По данным метаанализа, лица с первичными ПР, такими как шизофрения, шизоаффективные, биполярные или тяжелые депрессивные расстройства, примерно в три раза чаще имеют повышенные титры aNMDAR по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы, что может свидетельствовать в пользу аутоиммунной гипотезы патогенеза первичных ПР [16].

Таким образом, существуют предпосылки для того, чтобы рассматривать антитела против NR2A/B NMDAR в качестве биомаркера, свидетельствующего о повреждении ткани головного мозга, который может применяться для диагностики и мониторинга прогрессирования нейropsychиатрических проявлений СКВ и АФС.

Цель исследования — определение клинического значения определения антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (регистрационный № 1021062512064-0 РК 122040400027-8), одобренного локальным этическим комитетом. Для выполнения поставленной цели обследовано 66 пациентов: 24 пациента с СКВ, 18 пациентов с СКВ+АФС и 24 пациента с ПАФС, — подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз СКВ был верифицирован в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1997 г. [17], АФС — в соответствии с международными критериями 2006 г. [18]. Средний возраст пациентов составил $35,5 \pm 10,2$ года. Среди обследованных преобладали женщины ($n=48$; 72,7%). Медиана длительности СКВ составила 78,0 [24,0; 144,0] мес., АФС — 120,0 [48,0; 180,0] мес., индекса SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [19] — 6,0 [2,0; 14,0] баллов, индекса повреждения (ИП; SLICC/ACR DI (Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index)) [20] — 1,0 [0; 2,0] балл. Все 42 пациента с АФС были позитивны по аФЛ, 28 (66,7%) имели венозные тромбозы в анамнезе или на момент исследования, 30 (71,4%) — артериальные тромбозы, у 9 (24,3%) из 37 женщин с АФС, имевших беременность, отмечались потери плода в анамнезе. Высокий риск тромбоза по индексу GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [21] имели 26 (61,9%) пациентов с АФС. В данной выборке мы подсчитывали GAPSS без учета ВА, так как все пациенты с АФС получали антикоагулянты, в связи с чем риск тромбоза считали высоким при значении $GAPSS \geq 6$ баллов (а не ≥ 10 баллов, как в полной версии GAPSS), низким — при $GAPSS < 6$ баллов (а не < 10 баллов) [22]. Общая характеристика пациентов и лекарственная терапия представлены в таблице 1.

Все пациенты были обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии со стандартами, рекомендованными Ассоциацией ревматологов России. Группу контроля составили 20 относительно здоровых сотрудников института без ревматических заболеваний, подобранных по полу и возрасту.

Диагностика ПР проводилась врачом-психиатром ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [23] и классификацией ПР DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) [24] в ходе полуструктурированного интервью. Использованы психологические скрининговые и диагностические шкалы: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [25]; шкала депрессии Монтгомери — Асберг (MADRS, Montgomery — Åsberg Depression Rating Scale) [26]; шкала тревоги Гамильтона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [27]; проективные психологические методики; Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa, Montreal Cognitive Assessment) [28].

При включении в исследование нейropsychиатрические проявления выявлены у 64 (96,9%) из 66 пациентов; у 9 (13,6%) из них отмечались неврологические нарушения:

Таблица 1. Общая характеристика больных ($n=66$)

Показатели	Значения
Диагноз, n (%):	
– ПАФС	24 (36,4)
– АФС на фоне СКВ	18 (27,2)
– СКВ	24 (36,4)
Пол, n (%):	
– мужской	18 (27,3)
– женский	48 (72,7)
Средний возраст больных (годы), $M \pm \sigma$	$35,5 \pm 10,2$
Длительность СКВ (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	78,0 [24,0; 144,0]
SLEDAI, Me [25-й; 75-й процентиля]	6,0 [2,0; 14,0]
Высокая активность СКВ (SLEDAI > 10), n (%)	16 (38,1) из 42
Индекс повреждения СКВ (SLICC/ACR DI), Me [25-й; 75-й процентиля]	1,0 [0; 2,0]
Получают гидроксихлорохин, n (%)	45 (68,2)
Получают ГК среди больных СКВ, n (%)	39 (92,8)
Получают ГИБП среди больных СКВ, n (%)	16 (38,0)
Длительность АФС (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	120,0 [48,0; 180,0]
Индекс GAPSS, Me [25-й; 75-й процентиля]	9,0 [3,0; 12,0]
Высокий риск тромбоза ($GAPSS \geq 6$), n (%)	26 из 42 (61,9)
Получают антикоагулянты среди больных АФС, n (%)	42 (100,0)
Длительность приема антикоагулянтов (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	24,0 [4,0; 84,0]

Примечание: ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром; АФС – антифосфолипидный синдром; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index); SLICC/ACR DI – индекс повреждения при системной красной волчанке (Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index); ГК – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; GAPSS – индекс активности (риска тромбоза) при антифосфолипидном синдроме (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score)

эпилепсия — у 7 (10,6%), текущее ОНМК/ПНМК — у 2 (3,0%). При этом в группе СКВ+АФС неврологическая патология встречалась статистически значимо чаще, чем в группе СКВ (у 5 (27,8%) и 0 соответственно; $p=0,006$), и статистически не значимо чаще, чем в группе ПАФС (у 5 (27,8%) и 4 (16,7%) соответственно; $p>0,05$). Психиатрические проявления, преимущественно хронические варианты РТДС, имели 62 (93,9%) из 66 больных: дистимию — 25 (37,9%); рекуррентное депрессивное расстройство — 23 (34,8%); биполярное аффективное расстройство (БАР) — 7 (10,6%); генерализованное тревожное расстройство — 6 (9,09%) пациентов. По степени выраженности депрессии 17 (25,7%) пациентов соответствовали большому (умеренному/выраженному) депрессивному эпизоду. Помимо РТДС, у 22 (33,3%) из этих пациентов выявлены УКН по органическому типу, у 3 (4,55%) — выраженные КН (деменция), у 4 (6,06%) — шизотипическое расстройство. У 1 (1,5%) больного был диагностирован делирий. Частота ПР среди пациентов трех групп не различалась.

Определение антинуклеарного фактора проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием Нер-2 клеток человека (IMMCO Diagnostics, США), а-дс-ДНК, аКЛ (IgG/IgM), а- β 2-ГП (IgG/IgM) — методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). Определение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФс/Пт IgG/IgM) проводилось методом ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tecan Sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы AESKULISA SerinProthrombin-GM (Германия). Степень повышения аКЛ и а- β 2-ГП определяли согласно опубликованным ранее референсным значениям [8]; концентрация компонентов компонента С3 и С4 — иммунонефелометрическим методом.

Концентрация aNMDAR в сыворотке крови 66 пациентов, а также 20 здоровых доноров определялась методом ИФА на автоматическом анализаторе с набором реагентов для определения фирмы Cloud-Clone Corp. (США). Для более детального анализа данных, учитывая мировой опыт подобных исследований, в группе контроля был определен порог для выявления повышенной концентрации aNMDAR, соответствующий $M+2\sigma$ значений уровня aNMDAR (5,84 нг/мл) [11].

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США).

Результаты представлены в виде $M\pm\sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — среднеквадратическое отклонение среднего арифметического, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами с использованием критерия Манна — Уитни. При сравнении частот между группами пользовались критерием χ^2 (для таблиц 2×2 — в точном решении Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Клиническую информативность факторов риска определяли по отношению шансов (ОШ; однофакторный логистический анализ).

Результаты

Повышение уровня aNMDAR выявлено у сравнимой доли пациентов и здоровых доноров (6 (9,1%) и 2 (10,0%) соответственно). Наибольшее количество пациентов с повышением содержания aNMDAR было в группе СКВ+АФС ($n=4$; 22,2%), меньшее — в группе ПАФС ($n=2$; 8,33%); в группе СКВ таких больных не было. Концентрация aNMDAR у пациентов была несколько выше, чем у здоровых доноров, однако различия не достигали статистической значимости. В то же время у больных СКВ концентрация aNMDAR была статистически значимо более низкой, чем у пациентов с ПАФС, СКВ+АФС и здоровых доноров (табл. 2). У пациентов с текущими неврологическими проявлениями СКВ и АФС (ОНМК/ПНМК, эписиндром) концентрация aNMDAR была статистически значимо выше, чем при их отсутствии ($4,32\pm 2,0$ и $2,80\pm 1,88$ нг/мл соответственно; $p=0,005$), а также выше, чем в группе здоровых доноров ($4,32\pm 2,0$ и $2,96\pm 1,44$ нг/мл соответственно; $p=0,042$).

Для определения связи отдельных нейропсихиатрических проявлений СКВ и АФС с повышением уровня aNMDAR был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ, в результате которого показано, что у пациентов с повышенной концентрацией aNMDAR в 1,7 раза чаще выявлялся АФС, а высокий риск тромбозов по GAPSS встречался в 4,28 раза чаще (различия статистически не значимы). Частота выявления текущих неврологических проявлений у больных с повышенным уровнем aNMDAR была повышена в 9 раз, в том числе текущего ОНМК/ПНМК — в 11,8 раза, эпилепсии — в 7,33 раза. Повышение концентрации aNMDAR сопровождалось также увеличением частоты ПР. Частота БАР

Таблица 2. Концентрация aNMDAR (нг/мл) в сыворотке крови пациентов с системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом и здоровых доноров

Показатели	Группа СКВ ($n=24$)	Группа СКВ+АФС ($n=18$)	Группа ПАФС ($n=24$)	Все пациенты ($n=66$)	Контрольная группа ($n=20$)	p
	1	2	3	4	5	
Концентрация aNMDAR (нг/мл), $M\pm\sigma$	2,15 $\pm$ 0,89	3,79 $\pm$ 2,03	3,34 $\pm$ 1,51	3,03 $\pm$ 1,63	2,96 $\pm$ 1,44	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{1-5}=0,028$
Повышение концентрации aNMDAR, n (%)	0	4 (22,2)	2 (8,33)	6 (9,0)	2 (10,0)	$p_{1-2}=0,027$ $p_{1-3}=0,023$

Примечание: СКВ — системная красная волчанка; АФС — антифосфолипидный синдром; ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром; aNMDAR — антитела к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспарат-рецепторов (anti-N-methyl-D-aspartate receptors)

у таких пациентов была повышена в 14 раз; шизотипического расстройства — в 3,8 раза; УКН по органическому типу, согласно шкале МоСа, — в 2,15 раза. Какой-либо связи повышения уровня aNMDAR с хроническими депрессивными (исключая БАР) и тревожными расстройствами и их выраженностью, а также с текущим делирием и деменцией выявлено не было. Несмотря на повышение частоты таких нарушений, различия были статистически значимыми только для неврологических расстройств и БАР — вероятно, из-за малочисленности групп с отдельными нейропсихиатрическими проявлениями (табл. 3).

Ассоциации повышенной концентрации aNMDAR с активностью по SLEDAI и характером течения СКВ, а также с клиническими проявлениями АФС, помимо поражения ЦНС, выявлено не было.

Вероятность выявления различных аутоантител (а-дс-ДНК, аКЛ, а-β2-ГПИ, аФС/Пт, а также двойной позитивности по аФЛ (аКЛ+а-β2-ГПИ), характерных для больных СКВ и АФС, у пациентов с повышенной концентрацией aNMDAR была выше в 2,50–6,73 раза. Однако эти различия не достигали статистической значимости, вероятно, из-за малочисленности выборки (табл. 4).

Обсуждение

aNMDAR у больных СКВ и АФС — это антитела против субъединицы NR2A/B NMDAR, которые представляют собой а-дс-ДНК, вступающие в перекрестную реакцию с одним эпитопом, присутствующим в субъединицах NR2A и NR2B, в отличие от антител

Таблица 3. Ассоциация нейропсихиатрических проявлений системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома с повышенной концентрацией aNMDAR (однофакторный логистический регрессионный анализ)

Показатели	Повышение уровня aNMDAR (n=6), n (%)	Без повышения уровня aNMDAR (n=60), n (%)	ОШ	95% ДИ	p
СКВ	4 (66,7)	38 (63,3)	1,15	0,19–6,84	n/з
АФС	6 (100,0)	36 (60,0)	n/п	n/п	n/з
Высокий риск тромбоза по GAPSS	5 (83,3)	21 (53,8) из 39	4,28	0,45–40,1	n/з
Текущее неврологическое нарушение (ОНМК/ПНМК/эпилепсия)	3 (50,0)	6 (10,0)	9,00	1,47–54,9	0,029
Эпилепсия	2 (33,3)	5 (8,3)	7,33	0,98–54,7	n/з
Текущее ОНМК/ПНМК	1 (16,7)	1 (1,6)	11,8	0,63–218,4	n/з
Деменция	0	3 (5,0)	n/п	n/п	n/з
УКН по органическому типу (МоСа<26 баллов)	3 (50,0)	19 (31,7)	2,15	0,39–11,6	n/з
Шизотипическое расстройство	1 (16,7)	3 (5,0)	3,80	0,33–43,6	n/з
Текущий делирий	0	1 (1,6)	n/п	n/п	n/з
Текущее любое РТДС	5 (83,3)	57 (95,0)	0,26	0,02–3,02	n/з
Большая депрессия	0	17 (28,3)	n/п	n/п	n/з
Биполярное аффективное расстройство	3 (50,0)	4 (6,7)	14,0	2,10–93,1	0,013
Рекуррентное депрессивное расстройство	1 (16,7)	22 (36,7)	0,34	0,03–3,15	n/з
Дистимия	1 (16,7)	24 (40,0)	0,30	0,03–2,73	n/з

Примечание: aNMDAR — антитела к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (anti-N-methyl-D-aspartate receptors); ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; СКВ — системная красная волчанка; АФС — антифосфолипидный синдром; ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром; GAPSS — Global Anti-Phospholipid Syndrome Score; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения; УКН — умеренные когнитивные нарушения; МоСа — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment); МоСа<26 баллов определяет наличие когнитивных нарушений по органическому типу; РТДС — расстройства тревожно-депрессивного спектра; n/п — не применимо; n/з — статистически не значимо

Таблица 4. Ассоциация иммунологических маркеров системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома с повышенной концентрацией aNMDAR (однофакторный логистический регрессионный анализ)

Иммунологические маркеры	Повышение уровня aNMDAR (n=6), n (%)	Без повышения уровня aNMDAR (n=60), n (%)	ОШ	95% ДИ	p
АНФ (Нер-2) ≥1/160	5 (83,3)	47 из 57 (82,4)	1,06	0,11–10,1	n/з
Повышение уровня а-дс-ДНК	5 (83,3)	27 из 58 (46,5)	5,74	0,63–52,2	n/з
Гипокомplementемия	3 (50,0)	33 из 58 (56,9)	0,75	0,14–4,07	n/з
Повышение концентрации аФЛ	5 (83,3)	27 из 54 (50,0)	5,00	0,54–45,6	n/з
Умеренный/высокий уровень аКЛ (IgG/IgM)	4 (66,7)	24 из 54 (44,4)	2,50	0,42–14,8	n/з
Умеренный/высокий уровень а-β2-ГПИ (IgG/IgM)	5 (83,3)	23 из 54 (42,6)	6,73	0,73–61,6	n/з
Умеренный/высокий уровень аФС/Пт (IgG/IgM)	5 (83,3)	24 из 39 (61,5)	3,12	0,33–29,4	n/з
Двойная позитивность по аФЛ (аКЛ+аβ2-ГПИ)	4 (66,7)	23 из 54 (42,6)	2,69	0,45–16,0	n/з

Примечание: АНФ — антинуклеарный фактор; а-дс-ДНК — антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; аФЛ — антифосфолипидные антитела; аКЛ — антикардиолипиновые антитела; а-β2-ГПИ — антитела к β2-гликопротеину I; аФС/Пт — антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; n/з — статистически не значимо

к аминотерминальным областям субъединицы NR1, выявляемым у пациентов с таким самостоятельным заболеванием, как aNMDAR-энцефалит. ANMDAR почти в 2 раза чаще определяются у больных СКВ и АФС с нейропсихиатрическими проявлениями [11]. Некоторые авторы связывают гиперпродукцию aNMDAR с развитием так называемых диффузных, неочаговых, нейропсихиатрических, преимущественно психиатрических проявлений — КН, делирия/психоза, депрессии, а также с эписиндромом и хореоформными гиперкинезами [9, 14, 15, 29]. Есть данные о том, что aNMDAR могут служить биомаркером, определяющим степень ишемии головного мозга, как в первые часы инсульта, так и в динамике, а также могут использоваться для контроля за течением ОНМК в случае увеличения размеров очага, определяя тем самым своевременную коррекцию терапии [13]. Клиническое и патогенетическое значение гиперпродукции aNMDAR при ревматических заболеваниях, в том числе при СКВ и АФС, особенно в России, изучено недостаточно.

Проведенное нами исследование впервые в России продемонстрировало, что 9,1% больных СКВ/АФС и 10,0% здоровых доноров имеют повышенную концентрацию aNMDAR. В целом эти результаты согласуются с данными метаанализа S.H. Тау и соавт. [11], в котором представлены результаты 16 работ, посвященных СКВ, и частота выявления повышенного уровня aNMDAR у больных варьирует от 9,8 до 54,2%, а у здоровых доноров — от 3,4 до 12,5%. Такая гетерогенность результатов может быть связана с несколькими причинами — использованием различных коммерческих наборов для определения антител; различиями пороговых значений, принятых для оценки концентрации; различной степенью активности СКВ; преобладающей клинической симптоматикой у пациентов, включенных в исследование; различными сроками хранения исследуемых сывороток (по некоторым данным, более длительное хранение приводит к деградации антител и уменьшению их концентрации) [11]. Работ, посвященных связи aNMDAR с АФС, крайне мало, поэтому сравнить наши данные о том, что максимальная доля пациентов с повышением концентрации этих антител отмечена именно среди больных СКВ с вторичным АФС (22,2%), сложно. В то же время в нашей работе, как и в работах других авторов [10–12, 14, 15], отмечена статистически значимая связь гиперпродукции aNMDAR с рядом нейропсихиатрических расстройств у больных СКВ и АФС. В нашей когорте максимальная доля пациентов с повышенной концентрацией aNMDAR выявлена среди пациентов с БАР, ОНМК и эпилепсией. Впервые при СКВ и АФС мы показали, что повышение уровня aNMDAR статистически незначимо, но почти в 4 раза чаще выявляется у больных шизотипическим расстройством, что косвенно подтверждает патогенетическую роль этих антител, отмеченную в работах, посвященных шизофрении, первичным шизоаффективным и биполярным расстройствам [16]. В отличие от других авторов [11, 12, 16], нам не удалось подтвердить связь гиперпродукции aNMDAR с депрессивными расстройствами, в частности с большим депрессивным расстройством.

В проведенном исследовании мы отметили, что гиперпродукция aNMDAR у больных СКВ и АФС статистически незначимо, но в 5,74 раза чаще выявляется у больных с повышенной концентрацией а-дс-ДНК,

что согласуется с результатами работы Y. Yang и соавт. [15], в которой отмечена статистически значимая корреляционная связь между концентрацией а-дс-ДНК и aNMDAR. Нами показано, что повышение содержания aNMDAR в 6,73 раза чаще выявлялось при умеренном/высоком уровне а-β2-ГПИ и в 3,12 раза чаще — при умеренном/высоком уровне АФС/Пт (различия статистически не значимы). Каких-либо данных о связи гиперпродукции aNMDAR и аФЛ в литературных источниках не обнаружено, однако в работе M. Gerosa и соавт. [14], отмечено, что КН у пациентов с ПАФС и СКВ, позитивных как по aNMDAR, так и по аФЛ, выражены в большей степени, и, возможно, именно синергизм aNMDAR и аФЛ обладает большим повреждающим потенциалом в отношении клеток мозга.

В отличие от Y. Yang и соавт. [15], мы не отметили связи гиперпродукции aNMDAR с текущей активностью СКВ (индексом SLEDAI и отдельными клиническими проявлениями), но выявили, что повышенные значения aNMDAR в 4,28 раза чаще выявляются у пациентов с АФС и высоким риском тромбозов по индексу GAPSS.

Механизм нейротоксического эффекта aNMDAR остается до конца не ясным. Не понятно, почему, несмотря на потенциальный нейротоксический эффект данных антител, их уровень повышен не у большинства пациентов с НПСР. Предполагается, что при НПСР более информативным методом является определение aNMDAR в спинномозговой жидкости (СМЖ), а не в сыворотке/плазме крови, причем повышение концентрации aNMDAR в СМЖ в большей степени ассоциируется с тяжелой НПСР, в частности с делирием. Важное значение в механизме нейротоксичности aNMDAR имеет нарушение проницаемости ГЭБ, способствующее проникновению большого количества периферических aNMDAR в мозг. Причинами, приводящими к увеличению проницаемости ГЭБ при СКВ и АФС, являются иммуноопосредованная активация эндотелия, микротромбозы, сопутствующие инфекции, курение, гипертония, психоэмоциональный стресс. Существует также гипотеза о том, что усиление проницаемости ГЭБ, важное для реализации нейротоксичности aNMDAR, у пациентов с СКВ связано с присутствием таких аутоантител, как a-gib-P, a-Sm и аФЛ, которые через активацию моноцитов приводят к гиперпродукции интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α и фактора роста эндотелия сосудов, оказывающих непосредственное повреждающее влияние на ГЭБ. Более того, гиперпродукция цитокинов приводит к активации микроглии мозга, также вызывающей гибель нейронов и усиление процесса их замещения (глиоза) и нейродегенерации [30–33]. Особое значение в развитии нейропсихиатрических и, в большей степени, психиатрических проявлений у больных СКВ и АФС имеет гиперпродукция аФЛ. Эти антитела способны не только усиливать проницаемость ГЭБ, позволяя aNMDAR реализовать свой нейротоксический эффект, но также приводить к тромбозам сосудов головного мозга, ишемии и оказывать непосредственное повреждающее воздействие на нейроны, что в большей степени касается а-β2-ГПИ [7]. Вероятно, полученные нами данные о том, что гиперпродукция aNMDAR почти в 1,7 раза чаще выявляется у пациентов с АФС, позитивных по аФЛ, и именно у этих пациентов встречаются нейропсихиатрические проявления, подтверждает высокий нейротоксический потенциал одновременного присутствия aNMDAR и аФЛ. Находкой в нашей работе стала

ассоциация гиперпродукции некротериальных аФс/Пт с повышенной концентрацией аNMDAR, что позволяет предположить, что именно эти аФЛ наиболее опасны в отношении развития нейropsychиатрических проявлений у больных АФС.

Таким образом, проведенное исследование показало, что аNMDAR могут играть важную роль в развитии определенных нейropsychиатрических проявлений у больных СКВ и АФС. Целесообразно проведение более масштабных исследований, направленных на подтверждение необходимости определения аNMDAR в качестве биомаркера для диагностики и мониторинга прогрессирования нейropsychиатрических проявлений СКВ и АФС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shaban A, Leira EC. Neurological complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(12):97. doi: 10.1007/s11910-019-1012-1
- Hanly JG, Inanç M. The neurology of lupus. *J Neurol Sci*. 2021;424:117419. doi: 10.1016/j.jns.2021.117419
- Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Решетняк ТМ. Психические расстройства у больных системной красной волчанкой: ассоциация с активностью и течением ревматического заболевания. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):392-397. [Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Reshetnyak TM. Mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: Association with activity and the course of rheumatic disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):392-397 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.05.202208
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):4-21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, Lila AM, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, development, therapy. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;(4):4-21 (In Russ.)]. doi: 10.25555/THR.2020
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-1027. doi: 10.1002/art.10187
- Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'Extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):548-560. doi: 10.1038/nrrheum.2017.124
- Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Решетняк ТМ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, и др. Психические расстройства у больных антифосфолипидным синдромом: ассоциация с клинико-иммунологическими проявлениями заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):176-185. [Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Reshetnyak TM, Seravina OF, Kovalevskaya OB, et al. Mental disorders in antiphospholipid syndrome patients: Association with clinical and immunological manifestations of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):176-185 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-176-185
- Deijns SJ, Broen JCA, Kruij ND, Schubart CD, Andreoli L, Tincani A, et al. The immunologic etiology of psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A narrative review on the role of the blood brain barrier, antibodies, cytokines and chemokines. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102592. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102592
- Sato S, Temmoku J, Fujita Y, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Asano T, et al. Autoantibodies associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: The quest for symptom-specific biomarkers. *Fukushima J Med Sci*. 2020;66(1):1-9. doi: 10.5387/fms.2020-02
- Tay SH, Fairhurst AM, Mak A. Clinical utility of circulating anti-N-methyl-D-aspartate receptor subunits NR2A/B antibody for the diagnosis of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: An updated meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2017;16(2):114-122. doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.002
- Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol*. 2005;12(5):392-398. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00976.x
- Топузова МП, Алексеева ТМ, Панина ЕБ, Вавилова ТВ, Поспелова МЛ, Иванова НЕ. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):27-36. [Topuzova MP, Alekseeva T.M., Panina EB, Vavilova TV, Pospelova ML, Ivanova NE. NR2 antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker. *Arterial Hypertension*. 2020;26(1):27-36 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36
- Gerosa M, Poletti B, Pregnolato F, Castellino G, Lafronza A, Silani V, et al. Antiglutamate receptor antibodies and cognitive impairment in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2016;7:5. doi: 10.3389/fimmu.2016.00005
- Yang Y, Yuan C, Shen SQ, Wang XE, Mei QH, Jiang WQ, et al. Autoantibodies to NR2A peptide of the glutamate/NMDA receptor in patients with seizure disorders in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5047898. doi: 10.1155/2017/5047898
- Pearlman DM, Najjar S. Meta-analysis of the association between N-methyl-D-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophr Res*. 2014;157(1-3):249-258. doi: 10.1016/j.schres.2014.05.001
- 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
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-640. doi: 10.1002/art.1780350606
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic

Работа проводилась в рамках фундаментального научного исследования (регистрационный № 1021062512064-0 РК 122040400027-8) и одобрена этическим комитетом ФГБ-НУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Прозрачность исследования

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.

- Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
21. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397-1403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388
 22. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Самаркина ЕЮ, и др. Глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом. *Современная ревматология*. 2023;17(1): 31-37. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Samarkina EY, et al. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):31-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-31-37
 23. Какорина ЕП, Максимова МВ, Мишнев ОД. Использование Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины. М.;2012. [Kakorina EP, Maksimova MV, Mishnev OD. The use of the International Statistical Classification of Diseases and Problems Related to Health, the tenth revision (ICD-10) in the practice of domestic medicine. Moscow;2012 (In Russ.)].
 24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition; 2013.
 25. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983;67:361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 26. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
 27. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
 28. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
 29. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102780. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102780
 30. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27(9):1404-1414. doi: 10.1177/0961203318776110
 31. Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T, Yoshio T. Blood-brain barrier damages and intrathecal synthesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR2 antibodies in diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R77. doi: 10.1186/ar4518
 32. Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol.* 2012;259(4):622-629. doi: 10.1007/s00415-011-6232-5
 33. Arinuma Y. Antibodies and the brain: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):294-299. doi: 10.1097/WCO.0000000000000554

Лисицына Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>
Борисова А.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6802-0268>
Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
Вельтищев Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>
Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>
Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>
Нурбаева К.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>
Абрамкин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1504-5645>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>