

А.И. Дядык, д.м.н. профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Нейропсихические проявления при системной красной волчанке

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное заболевание соединительной ткани с многообразными дефектами иммунной регуляции, характеризующимися нарушениями толерантности к аутоантигенам клеточных ядер, цитоплазмы и мембран, с образованием аутоантител к этим структурам.

Аутоантитела (ауто-Ат) обуславливают поражение различных органов и систем как непосредственным воздействием на мишени (антиэритроцитарные, антитромбоцитарные, антилимфоцитарные и др.), так и опосредованно через формирование иммунных комплексов (ИК) в циркуляции и депозицию их в различные структуры или формирование ИК *in situ* с активацией каскадных систем, индукцией воспалительного ответа и развитием клинической картины, характеризующейся широким спектром и разнообразными проявлениями, неоднозначным клиническим течением и прогнозом, а также ответом на проводимую терапию [8, 11, 19].

Эпидемиология

СКВ является одним из наиболее тяжелых и распространенных заболеваний соединительной ткани. Распространенность СКВ в различных регионах мира довольно широко варьирует – от 12,5 случаев на 100 тыс. населения в Англии до 39 и 40 на 100 тыс. в Швеции и США соответственно. Среди лиц женского пола в возрасте от 18 до 65 лет СКВ наблюдается в 200 случаях на 100 тыс. человек.

Представлены убедительные данные о существенном повышении распространенности заболевания за последние три-четыре десятилетия [2-5, 8, 13, 21]. Так, M. Urowitz и D. Gladman (2008) отметили повышение распространенности СКВ более чем в 3 раза за последние четыре десятилетия. В возрастных группах от 15 до 64 лет заболеваемость СКВ у женщин в 6-10 раз превышает таковую у мужчин. В то же время у лиц младше 15 и старше 65 лет половые различия в заболеваемости нивелируются [8, 22, 23].

Этиология и патогенез

Этиология СКВ остается не установленной. В последние годы наблюдается интенсификация исследований, посвященных изучению роли вирусной инфекции в развитии СКВ, что объясняется установлением наличия отчетливых взаимоотношений молекулярной иммунологической мимикрии между протеинами вируса Эпштейна-Барр и некоторыми ауто-Ат при волчанке у человека и экспериментальных животных.

Представлены довольно веские доказательства наличия генетической предрасположенности к СКВ у человека. Показаны наличие семейной и этнической предрасположенности к СКВ и связь заболевания с различными генетическими факторами. Так, если заболеваемость СКВ в общей популяции варьирует от 1:10 000 до 1:1000 населения, то у родственников первой степени родства она составляет от 1:250 до 1:20. Заболеваемость СКВ у монозиготных близнецов достигает $\geq 60\%$, а у дизиготных приближается к таковой

у родственников первой степени родства. У лиц негроидной расы заболеваемость СКВ в 3 раза выше, чем у лиц европеоидной расы [1, 6, 19].

Среди генетических факторов, определяющих предрасположенность к развитию СКВ, ведущее место отводится генам главного комплекса гистосовместимости. У больных СКВ наблюдается превалирование определенных гаплотипов HLA системы I, II и III классов, при наличии которых существенно повышается риск развития заболевания.

Существенное превалирование СКВ у женщин репродуктивного возраста свидетельствует об определенной роли половых гормонов в развитии СКВ. Представлены доказательства нарушения метаболизма эстрогенов у больных СКВ и их родственников.

В патогенезе СКВ ведущее место отводится иммунным механизмам. При этом наблюдается изменение практически всех иммунокомпетентных клеток.

СКВ ассоциируется с многообразием клеточных иммунологических нарушений, особое место среди которых занимают Т-клеточные дефекты, включающие уменьшение количества циркулирующих Т-лимфоцитов, нарушение уровней и функциональной активности их субпопуляций. Наблюдаемый при СКВ дефицит супрессорной функции обуславливает повышение синтеза Ат и продукции ауто-Ат.

Важное место в развитии и прогрессировании СКВ отводится нарушениям системы цитокинов, участвующих в клеточно-опосредованных иммунных реакциях.

Характерной особенностью СКВ являются разноплановые В-клеточные нарушения, характеризующиеся гиперреактивностью В-лимфоцитов.

Важный фактор патогенеза СКВ – нарушение процессов, регулирующих толерантность к аутоантигенам, следствием чего является продукция широкого спектра ауто-Ат.

Представленный выше широкий спектр иммунных нарушений обуславливает гетерогенный и поликлональный ауто-Ат ответ, среди этих нарушений для СКВ наиболее специфичными являются антинуклеарные Ат, направленные против различных ядерных компонентов, включая ДНК, РНК, гистоны и нуклеопротеиновые комплексы [1, 12, 16, 18].

Диагностика СКВ

Диагностика СКВ (особенно в начальной стадии заболевания) нередко представляет существенные трудности, что обусловлено широким спектром клинических и лабораторных проявлений и их различными комбинациями, а также значимыми различиями в характере начала заболевания – острое, подострое, исподволь.

Для диагностики (классификации) СКВ широко используются приведенные ниже критерии Американской ревматологической ассоциации 1982 г., дополненные Американской коллегией ревматологов в 1997 г.

1. Скуловая сыпь.
2. Дискоидная сыпь.
3. Фотосенсибилизация.
4. Язвы слизистой рта и/или носоглотки.
5. Артриты.
6. Серозиты (плеврит, перикардит).
7. Поражение почек (персистирующая протеинурия, превышающая 0,5 г/сут, клеточные цилиндры).
8. Неврологические нарушения (судорожные припадки, психозы).
9. Гематологические нарушения (гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения).
10. Иммунологические нарушения (Ат к ДНК, анти-Sm-Ат, антифосфолипидные Ат).
11. Антинуклеарные Ат.

Диагноз СКВ считается достоверным при наличии четырех и более из перечисленных выше одиннадцати критериев, выявляемых одновременно или последовательно, или в течение всего периода наблюдения (чувствительность критериев – 96%, специфичность – 96%) [6, 7, 20].

Прогноз и летальность

В последние четыре десятилетия отмечено существенное увеличение выживаемости больных СКВ [8, 13, 20]:

- 1940-1960 гг. – 5- и 10-летняя выживаемость составила соответственно $< 50\%$ и $< 10\%$;
- 1990-2000 гг. – 10- и 20-летняя выживаемость составила 75-85 и 70% соответственно;
- по данным крупных проспективных исследований конца XX века – Европейского (1000 больных СКВ) и Канадского (644 пациента с СКВ), 5-летняя выживаемость составила соответственно 95 и 93%.

Существенный прогресс в прогнозе СКВ объясняется целым рядом факторов, включающих раннюю диагностику заболевания и своевременную адекватную терапию, строго обоснованное назначение глюкокортикоидов, препаратов цитотоксического действия, выбора их оптимальных дозировок и комбинаций, обеспечивающих высокую лечебную эффективность с низким уровнем побочных эффектов, более широкое применение противомаларийных препаратов, использование эффективных антибактериальных, антигипертензивных, антиангинальных, антикоагулянтных и гипополипидемических средств, а также широкого и эффективного использования терапии замещающей почки (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почек).



А.И. Дядык

Нейропсихические проявления

Симптомы поражения нервной системы наблюдаются у большинства больных СКВ на разных стадиях заболевания (чаще в первые годы). Их происхождение, характер, особенности течения широко варьируют. Они могут быть отражением патологических процессов в любом из отделов центральной и периферической нервной системы с широким спектром клинических проявлений, варьирующих по тяжести: от недомогания, утомляемости, общей слабости, депрессии и нарушения внимания до эпилептических припадков, инсультов и комы.

Важным представляется разграничение первичных психоневрологических симптомов, обусловленных непосредственно волчаночными патогенетическими механизмами, от вторичных, развитие которых связано с метаболическими нарушениями, побочным действием лекарственных препаратов или присоединением инфекции.

Первичные нейропсихические нарушения, т.е. обусловленные непосредственно волчаночными механизмами, составляют около 60%, вторичные – около 40%.

У части больных психоневрологические симптомы могут быть первыми проявлениями заболевания, что существенно затрудняет своевременную диагностику и ухудшает прогноз. У ряда пациентов (особенно молодого возраста) запоздалая диагностика сопряжена с такой проблемой, как нарушение социальной адаптации. У части больных особенности поражения определяют характер течения СКВ, качество жизни пациентов и прогноз [7, 15, 17].

В последние десятилетия вполне оправданно активно изучаются различные проблемы нейропсихических проявлений, включающие их патогенез, клиническую диагностику, лечебную тактику и прогноз. Одним из одиннадцати критериев диагностики (классификации) СКВ, представленных выше, являются нейропсихические проявления, включающие судорожные (эпилептические) припадки и психозы при отсутствии приема ряда лекарственных препаратов или такие метаболические расстройства, как уремия, кетоацидоз или электролитные нарушения.

В 1999 г. Номенклатурный комитет Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology) предложил дефиниции нейропсихических синдромов, развитие которых возможно при СКВ. Они включают следующие патологии.

- Центральная нервная система:
- асептический менингит;
 - цереброваскулярная болезнь;
 - когнитивная дисфункция;

- головная боль;
 - некоординированные движения (хорея);
 - эпилептические (судорожные) приступы;
 - дезориентация;
 - снижение настроения, депрессия;
 - психозы;
 - демиелинизирующий синдром;
 - миелопатия.
- Периферическая нервная система:
- автономные нарушения;
 - мононейропатия;
 - крапильная нейропатия;
 - плексопатия;
 - полинейропатия;
 - острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия;
 - myasthenia gravis.

В Рекомендациях EULAR 2010 г., посвященных мониторингованию больных с СКВ в клинической практике, указывается, что все пациенты с СКВ должны мониторироваться на наличие нейропсихических симптомов (такие как эпилептические приступы, парестезии, слабость, головная боль, депрессия, нарушение концентрации, снижение памяти, многоочаговые поражения головного и спинного мозга, миопатии, психопатические расстройства, снижение когнитивной функции) [14].

Морфология

При морфологическом исследовании различных отделов нервной системы у больных СКВ выявляется демиелинизация нервных проводников и периферических нервов, фибриноидная и гиалиновая дегенерация эндотелия, периваскулярные инфильтраты, микроинфаркты в коре головного мозга и в других его отделах, в перикапиллярной микроглии, реже – микрогеморрагии, некроз мелких артерий, артериол, фибриновые тромбы в них.

Распространенность

Частота нейропсихических проявлений при СКВ и удельный вес отдельных симптомов (синдромов) довольно широко варьируют в различных сообщениях, что обусловлено изучением неоднородных групп больных и использованием неунифицированных методик для их диагностики. В большинстве сообщений нейропсихическая симптоматика наблюдается у 28-40% пациентов с СКВ.

Результаты анализа нейропсихических синдромов, приведенные M. Govoni et al., у репрезентативной группы больных СКВ (989 человек, у 326 из которых имели место нейропсихические проявления) дают определенные представления о частоте ряда нейропсихических проявлений [9]:

- головная боль – 26,1%;
- цереброваскулярные осложнения – 22,7%;
- депрессия – 8,9%;
- эпилептические приступы – 14,4%;
- когнитивная дисфункция – 16,4%.

По данным J. Hanley et al., эпилептические приступы наблюдались у 4,6% из 1631 больного с СКВ [10].

Факторы риска и патогенез

Факторы риска развития нейропсихических проявлений при СКВ включают следующее [7]:

- генерализованную активность СКВ, низкие плазменные уровни 3 и 4 фракций комплемента, высокий индекс повреждения;

- наличие антифосфолипидных антител, волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидного синдрома;
- наличие в анамнезе различных нейропсихических проявлений (особенно инсультов и эпилептических приступов);
- livedo reticularis, кожный васкулит;
- артериальную гипертензию, васкулопатию сонных артерий, гипер- и дислипидемию.

Патогенез различных нейропатических проявлений СКВ неоднозначен. Важное место в их развитии отводится ауто-Ат (АФЛ, анти-ДНК, антинуклеарным, цитотоксическим), иммунным комплексам, провоспалительным цитокинам. В повреждении нейронов ведущее место отводится нарушению гематоэнцефалического барьера и проникновению нейротоксических ауто-Ат [15, 17].

Диагностика

Нет ни одного высокочувствительного и специфического диагностического теста для нейропсихических проявлений СКВ.

В каждом случае необходим индивидуальный подход в выборе диагностических тестов. Наряду с активностью заболевания, серологическими маркерами необходима оценка неврологического и психического статуса пациента.

В части случаев показано исследование спинномозговой жидкости, проведение компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии [7, 14, 17].

В декабре 2010 г. опубликованы Рекомендации EULAR, посвященные ведению больных СКВ с нейропсихическими проявлениями (EULAR recommendation for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychotic manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs) [7].

Важно представить основные положения этих рекомендаций, касающиеся характеристики ряда нейропсихических проявлений и лечебных подходов с целью их профилактики и лечения.

Стратегические лечебные подходы при нейропсихических синдромах у больных СКВ

Особенности лечебной тактики определяются характером патогенетических механизмов, обусловивших развитие нейропсихической симптоматики. Если нейропсихические проявления становятся причиной воспалительных волчаночных процессов (особенно асептический менингит, неврит зрительного нерва, миелит, периферическая нейропатия, психоз, рефрактерные эпилептические приступы, острое нарушение ориентации) и ассоциируются с генерализованной активностью волчанки, то следует проводить активную иммуносупрессивную терапию (АИТ), включающую глюкокортикоиды (самостоятельно) или в комбинации с препаратами цитотоксического действия (азатиоприн или циклофосфамид). При резистентности к АИТ возможна ее комбинация с плазмаферезом или внутривенное введение иммуноглобулинов, или применение риткусамаба (анти-CD-20 моноклональные антитела).

Антитромботическая терапия (в первую очередь антикоагулянты) показана при нейропсихических проявлениях СКВ, обусловленных тромбоэмболическими процессами (прежде всего кар-

диоваскулярными, невритом зрительного нерва, хореей, миелопатией), ассоциированными с антифосфолипидными антителами.

Кардиоваскулярные поражения (КВП)

Атеросклеротические/тромботические/эмболические КВП довольно часто отмечаются у больных СКВ. Редко наблюдаются геморрагические инсульты, а также очень редко инсульты, обусловленные васкулитом. В связи с этим при отсутствии активности заболевания АИТ малоприменяема. При наличии антифосфолипидного синдрома или антифосфолипидных антител с целью первичной или вторичной профилактики атеросклеротических/тромботических/эмболических КВП показано длительное применение пероральных антикоагулянтов, статинов и при необходимости антигипертензивных препаратов.

Эпилептические приступы (ЭП)

Однократные ЭП не являются редкостью при СКВ и обычно ассоциируются с активностью заболевания. Рецидивы ЭП наблюдаются относительно редко. При наличии ЭП необходимо исключение структурных поражений головного мозга. При рецидивах ЭП показана длительная антиэпилептическая терапия. При отсутствии активности заболевания не показана АИТ. При наличии антифосфолипидных антител следует рассмотреть возможность применения пероральных антикоагулянтов.

Нарушение координации движений (хорея)

Хорея при СКВ часто ассоциируется с наличием антифосфолипидных антител и/или антифосфолипидного синдрома. В большинстве случаев наблюдается единственный эпизод хорей, прекращающейся в течение нескольких дней или месяцев. Обычно эффективна симптоматическая терапия, включающая антагонисты дофамина. При наличии высокой активности заболевания и/или антифосфолипидного синдрома показано проведение АИТ и применение пероральных антикоагулянтов.

Острое нарушение ориентации

Первоначально необходимо исследование спинномозговой жидкости для исключения инфекции и/или метаболических нарушений. В тяжелых случаях при высокой активности СКВ показано проведение АИТ.

Выраженная депрессия и психоз

Развитие депрессии нередко выявляется у больных СКВ, а психозы наблюдаются редко. Психозы, обусловленные глюкокортикоидной терапией, являются редкостью. При психозах волчаночного происхождения показано проведение АИТ.

Миелопатия

При развитии миелопатии показано проведение АИТ, включающей сверхвысокие дозы глюкокортикоидов (пульс-терапия) и внутривенное применение циклофосфамида. С целью профилактики рецидивов необходимо назначение поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

Крапильная нейропатия

Наиболее часто в волчаночный процесс вовлекаются восьмой, третий, четвертый и реже – пятый и седьмой черепно-мозговые нервы. Глазная нейропатия

включает воспалительный оптический неврит и ишемическую/тромботическую нейропатию. Часто имеет место билатеральное поражение. Лечебная тактика включает АИТ в виде пульс-терапии метилпреднизолоном и внутривенного введения циклофосфамида. С целью профилактики обострений необходимо проведение поддерживающего иммуносупрессивного лечения.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия включает полинейропатию и реже мононейропатию, острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию, myasthenia gravis, плексопатию, проявляющиеся нарушением чувствительности, болевым синдромом, мышечной слабостью или атрофией. В большинстве случаев хороший клинический эффект достигается под влиянием комбинации глюкокортикоидов с препаратами цитотоксического действия.

Литература

1. Дядык А.И., Багрий А.Э., Ракитская И.В., Шукина Е.В. Системная красная волчанка: некоторые вопросы этиологии и патофизиологии // Укр. ревм. журн. – 2009. – № 2 (36). – С. 61-66.
2. Дядык А.И., Багрий А.Э. Системная красная волчанка. – Донецк: КП «Регион», 2003. – 464 с.
3. Коваленко В.Н. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения / В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба. – Киев: Катран груп, 2002. – 214 с.
4. Ревматичні хвороби та синдроми (Довідник) / А.С. Свіницький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченкова. – К.: Книга плюс, 2006. – 280 с.
5. Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2008. – 900 с.
6. Bertias G., Ioannidis J.P.A., Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – 67. – P. 195-205.
7. Bertias G., Ioannidis J.P.A., Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – 69. – P. 2074-2082.
8. Dubois' Lupus Erythematosus / Ed. by D.J. Wallace, B.N. Hahn. – 7th ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 1414 p.
9. Govoni M., Bombardieri S., Bortoluzzi A. et al. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients // Rheumatology. – 2012. – 51 (1). – P. 157-168.
10. Hanley J., Urowitz M., Su L. et al. Extended report: Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – 71 (9). – P. 1502-1509.
11. Hansen A., Hiepe F., Dornier T. Developments in lupus // Arthr. Res. Ther. – 2006. – 9. – P. 215-225.
12. Horwitz D.A. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future // Arthr. Res. Ther. – 2008. – 10. – P. 226-235.
13. Lupus: The Essential Clinician's Guide / Ed. by D.J. Wallace. – Oxford University Press, Inc., 2008. – 122 p.
14. Mosca M., Tani C., Aringer M. et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – 69. – P. 1269-1274.
15. Muscal E., Brey R. Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults // Neurol. Clin. – 2010. – 28. – P. 61-73.
16. Navarra S.V. Immune therapy of lupus: what is on the horizon? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – 21. – P. 579-581.
17. Popescu A., Kao A. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus // Current Neuropharmacol. – 2011. – 9 (3). – P. 449-457.
18. Rahman A., Isenberg D.A. Mechanisms of the disease. Systemic lupus erythematosus // N. Engl. J. Med. – 2008. – 358. – P. 929-939.
19. Sestak A.L., Nath S.K., Sawalha A.H., Harley J.B. Current status of lupus genetics // Arthr. Res. Ther. – 2008. – 9. – P. 210-219.
20. Systemic lupus erythematosus / Ed. by R.G. Lahita. – Academic Press, 2004. – 1343 p.
21. Systemic lupus erythematosus: a companion to Rheumatology / Ed. by G.C. Tsokos, C. Gordon, J. Smolen. – 1st ed.: Mosby, Inc, 2007. – 596 p.
22. Uramoto K.M., Michet C.J., Thumboo J. et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus // Arthr. Rheum. – 1999. – Vol. 42. – P. 46-50.
23. Urowitz M.B. Contributions of observational cohort studies in systemic lupus erythematosus: the University of Toronto lupus clinic experience / M.B. Urowitz, D.D. Gladman // Rheum. Dis. Clin. N. Amer. – 2005. – 31. – P. 211-221.