

УДК 616.5-002.525.2:616.8

АННА СЕРГЕЕВНА НОВИЦКАЯ

кандидат медицинских наук, врач регистра отделения острых нарушений мозгового кровообращения Республиканской больницы г. Петрозаводска

anovi@onego.ru

ИРИНА МИХАЙЛОВНА МАРУСЕНКО

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета ПетрГУ

feva@karelia.ru

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

В статье показано, что наиболее частыми неврологическими проявлениями поражения центральной нервной системы при системной красной волчанке были цефалгический, вестибулярный и судорожный синдромы. В ранней диагностике поражения нервной системы у больных системной красной волчанкой большое значение имеет комплексное использование регистрации слуховых вызванных потенциалов, электроэнцефалографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Ключевые слова: системная красная волчанка, центральная нервная система, цефалгии, полинейропатия, менингоэнцефалит, судорожный синдром, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография головного мозга

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое полисиндромное заболевание, преимущественно девушек и молодых женщин, развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам с развитием аутоиммунного и иммунно-комплексного воспаления [3]. Неврологические расстройства при СКВ, по данным разных авторов, выявляются в 25–75 % случаев. Поражение нервной системы является одним из наиболее тяжелых клинических синдромов при системной красной волчанке, а развитие неврологических симптомов в период высокой активности заболевания является прогностически неблагоприятным признаком и по частоте смертельных исходов сопоставимо с поражением почек.

Вовлечение нервной системы в патологический процесс возможно вследствие различных механизмов: ишемии, геморрагии, очагового по-

ражения белого вещества мозга (по типу демиелинизации, лейкоэнцефалопатии), нейрональной дисфункции. Однако одной из главных причин поражения нервной системы при СКВ является сосудистая патология, которая включает в себя: васкулопатию с гиалинизацией сосудов, периваскулярным лимфоцитозом и эндотелиальной пролиферацией у 65 % больных, тромбозы и истинные васкулиты у 15 % пациентов, инфаркты и геморрагии, преимущественно в поверхностных слоях коры головного мозга. Возможно непосредственное поражение мозгового вещества антителами, доказано отложение иммунных комплексов в хориоидальном сплетении. Важная роль в уточнении механизма неврологических расстройств при СКВ отводится изучению антинейрональных, антиглиальных, антилимфоцитарных антител. Полагают, что антинейрональные антитела воздействуют на мембраны нейронов, вызывая тем самым нарушение функции ЦНС. Однако без нарушения целостности гематоэнцефалического

барьера их патогенетическая роль проявиться не может, чем, возможно, объясняется бессимптомное присутствие антинейрональных антител у некоторых больных с СКВ.

Среди основных клинических проявлений неврологических расстройств при СКВ встречаются головная боль в 64 %, психические симптомы в 60 %, поражение черепных и периферических нервов в 24–45 и 12 % соответственно, параличи в 5 %, двигательные нарушения менее чем в 5 % наблюдений [2]. Ряд лабораторных тестов, применяемых при СКВ, характеризует иммунологическую и воспалительную активность заболевания, позволяет выявить висцеральные поражения, степень нарушения функции внутренних органов. Вместе с тем диагностика поражения нервной системы при СКВ затруднена из-за широкого спектра неврологических расстройств, отсутствия четких критериев и неинвазивных инструментальных тестов, не существует единого мнения о трактовке полученных данных, нет необходимого перечня исследований, классификации нейропсихических расстройств при СКВ, единства в терминологии определения поражения ЦНС. Дальнейшее изучение ранних поражений нервной системы при СКВ может способствовать разработке эффективных методов диагностики, профилактики и лечения неврологических нарушений при СКВ.

С целью улучшения диагностики и лечения больных системной красной волчанкой с поражением нервной системы нами проведено комплексное клиничко-инструментальное исследование. Обследованы 102 больных СКВ, находившихся на лечении в ревматологическом отделении Республиканской больницы им. В. А. Баранова Министерства здравоохранения Республики Карелия с 2001 по 2007 год. В исследование включались пациенты не старше 55 лет с отсутствием в анамнезе указаний на перенесенные травмы головного мозга, заболевания ЦНС, артериальную гипертензию.

Среди больных системной красной волчанкой были 87 женщин (85,3 %) и 15 мужчин (14,7 %). Средний возраст на момент госпитализации составил $38,6 \pm 12,4$ года. Средний возраст дебюта заболевания – $29,7 \pm 10,1$ года. Длительность болезни от нескольких месяцев до 5 лет отмечена у 45 % больных, от 5 до 10 лет – у 22 %, более 10 лет – у 33 %. Преобладали больные с подострым течением СКВ – 79 больных (73,8 %), у 20 (18,7 %) больных течение заболевания было хроническим, у 8 (7,5 %) – острым. Среднее значение индекса активности основного заболевания (SLEDAI) на момент включения в исследование составило $13,6 \pm 6,6$ балла. Наиболее частыми экстрацеребральными проявлениями были суставной синдром у 86,5 % больных, гематологические нарушения – у 61,5 %, кожные проявления – у 51,9 %, поражение почек – у 40,4 %, реже отмечались серозиты (плевриты, перикардиты) – у 30,7 % и язвенные поражения слизистых оболочек (7,7 %).

Комплексное нейрофункциональное обследование было проведено 53 больным СКВ, в ре-

зультате которого у 31 (58,5 %) были выявлены признаки поражения нервной системы, а у 22 человек (41,5 %) неврологические расстройства отсутствовали. Сравнительная характеристика обследованных больных представлена в таблице.

Сравнительная характеристика больных СКВ

	Больные СКВ без признаков поражения нервной системы (n = 22)	Больные СКВ с признаками поражения нервной системы (n = 31)
Пол (женщины/мужчины), %	95,5/4,5	87,1/12,9
Возраст, лет	$35,7 \pm 12,4$	$40,4 \pm 11,6$
Возраст начала заболевания, лет	$28,8 \pm 11,4$	$29,9 \pm 10,5$
Длительность заболевания, лет	$6,09 \pm 4,9$	$10,8 \pm 7,6$
Индекс активности SLEDAI, баллы	$9,55 \pm 5,3$	$17,6 \pm 9,11$ (p = 0,0001)
<u>Течение (%)</u>		
Острое	4,55	3,2
Подострое	90,9	71,0
Хроническое	4,55	25,8 (p = 0,047)
<u>Экстрацеребральные проявления</u> Эритема	45,5 %	48,4 %
Дискоидные высыпания	4,55 %	9,7 %
Фотосенсибилизация	13,6 %	25,8 %
Язвы полости рта	16,1 %	0
Артриты или артралгии	90,9 %	87,1 %
Серозиты	45,5 %	25,8 %
Поражение почек	50 %	67,7 %
Гематологический синдром	63,6 %	67,7 %
Иммунологические нарушения (АТ к ДНК, АНФ, ЦИК, а-КЛ)	86,4 %	77,4 %

В результате проведенного исследования было установлено, что поражение нервной системы наиболее часто развивалось у больных системной красной волчанкой в возрасте от 36 до 45 лет с подострым или хроническим течением длительностью заболевания от 8 до 13 лет. Соотношение мужчин и женщин, страдающих СКВ, составило 1:9. Клиническая картина характеризовалась следующими неврологическими проявлениями: цефалгическим (54,8 %), вестибулярным (41,9 %), эпилептическим (18,7 %) синдромами. У 19,3 % больных СКВ диагностирован инсульт, у 12,6 % – волчаночный менингоэнцефалит, у 6,2 % – полинейропатия. Редкими проявлениями были миастенический синдром, хорея и поперечный миелит (3,2 %). Наши результаты соответствуют данным других авторов, описывающих головную боль у 24–72 % больных СКВ, а цереброваскулярные нарушения – у 5–18 % пациентов [1], [4], [5].

Особенностями головной боли являются приступообразный характер цефалгий, возник-

новение их в утренние часы, сочетание головной боли с головокружением, снижением краткосрочной памяти и нарушениями сна. Нами отмечено, что после 3–6 месяцев базисного приема глюкокортикоидов (ГК) интенсивность и частота головных болей у пациентов этой группы значительно уменьшались. Мы не выявили значимых корреляций между наличием цефалгий, возрастом, длительностью и степенью активности заболевания.

Острые нарушения мозгового кровообращения развились у больных в возрасте от 27 до 50 лет. Длительность заболевания на момент сосудистой катастрофы составляла 10–15 лет. Сосудистые эпизоды были представлены субарахноидальными кровоизлияниями ($n = 2$), ишемическим инсультом ($n = 4$), транзиторными ишемическими атаками ($n = 1$). Нарушения мозгового кровообращения достоверно коррелировали с гематологическими проявлениями СКВ: выявлялась корреляция с уровнем тромбоцитов ($r = -0,33$, $p = 0,009$) и СОЭ ($r = 0,27$, $p = 0,034$), а также со степенью активности заболевания ($r = 0,27$, $p = 0,036$). Чаще других сосудистые нарушения проявлялись в вертебрально-базиллярном бассейне ($n = 3$). Провоцирующими факторами для развития сосудистых нарушений, по нашему мнению, послужили отказ от базисной терапии или самостоятельное уменьшение дозы принимаемых препаратов ($n = 3$), а также беременность и роды ($n = 1$).

Судорожный синдром несколько чаще встречается у мужчин (60%), возникает как в дебюте заболевания, так и в течение первого года после развития неврологических нарушений, таких как инсульт и менингоэнцефалит. Выявлена корреляция эпилептического синдрома с возрастом начала заболевания ($r = -0,41$, $p = 0,002$) и длительностью заболевания ($r = -0,27$, $p = 0,039$). При проведении ЭЭГ у всех больных с эпилептическим синдромом регистрировались выраженные диффузные и фокальные нарушения биоэлектрической активности головного мозга. На фоне приема препаратов базисной терапии СКВ (ГК и цитостатических препаратов (ЦС)), а также противосудорожных препаратов частота приступов значительно уменьшалась.

Депрессивное расстройство выявлено у 42,1 % больных СКВ с неврологическими нарушениями. Нами установлены достоверные различия частоты депрессивных нарушений в группах больных с поражениями нервной системы и без них ($p = 0,005$). Также отмечено, что степень выраженности астении достоверно выше в группе больных с поражением нервной системы ($p = 0,005$), причем наибольшие различия отмечены по шкалам «физическая астения» ($p = 0,017$) и «снижение активности» ($p = 0,004$).

Развитие острых неврологических состояний (нарушение мозгового кровообращения, эпилептический статус, менингит) характерно для периода обострения основного заболевания, со-

провождающегося высокой лабораторной активностью, тогда как головные боли, головокружение, снижение памяти и перепады настроения встречаются у больных СКВ как при ухудшении заболевания, так и в период стойкой ремиссии. В целом наши данные показывают, что для СКВ характерны «стертые» клинические проявления поражения нервной системы, такие как головные боли, вестибулярный синдром, снижение настроения, общая астения. Причем в большинстве случаев такие симптомы выявляются у больных с низкой степенью лабораторной активности и хроническим вариантом течения заболевания.

Комплексное нейрофизиологическое обследование включало общеклинические лабораторные исследования, электроэнцефалографию, регистрацию слуховых и зрительных вызванных потенциалов мозга, ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий, магнитно-резонансную томографию мозга.

Среди больных СКВ, имеющих клинические признаки поражения нервной системы, наиболее часто при проведении ЭЭГ регистрировали фокальные патологические изменения, которые были выявлены у больных СКВ с эпилептическим синдромом, стойкими цефалгиями по типу ассоциированной мигрени и депрессивными нарушениями. Данный тип ЭЭГ характеризовался наличием фокальных изменений на фоне диффузного замедления биоэлектрической активности. Диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга были выявлены у больных с нестойкими головными болями различной локализации, вестибулярным синдромом, а также у больной СКВ с хореоатетонидным гиперкинезом.

Изменения, выявленные при регистрации акустических стволовых вызванных потенциалов головного мозга, ассоциируются с полученными нами клиническими данными, согласно которым у 45,5 % больных имеются вестибулярные нарушения. Деформация IV и V пиков, а также нарушение соотношения амплитуд V/I за счет увеличения амплитуды пика I свидетельствуют о нарушении проведения на уровне среднего мозга. Обнаруженные изменения латентностей V пика ($p = 0,017$) и МПИ III–V ($p = 0,013$) свидетельствуют о нарушении проведения на медуллопонтинном уровне. Полученные нами результаты позволяют предположить прямую зависимость структурных изменений слуховых вызванных потенциалов от поражения проводящих путей ствола головного мозга, вызванного явлениями васкулопатии. Таким образом, наличие изменений слуховых вызванных потенциалов в этой группе больных СКВ при отсутствии других нарушений неврологического статуса позволяет уточнить распространенность и локализацию поражения нервной системы.

При проведении ультразвуковой доплерографии БЦА нами отмечена значительная частота

изменений кровотока в вертебрально-базиллярном бассейне, причем высокие скорости кровотока могут косвенно свидетельствовать о стенозирующих процессах в артериях головного мозга.

Патологические изменения в структурах мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены у 60 % больных СКВ с поражением нервной системы. В 25 % случаев изменения носили неспецифический характер и были представлены наружной гидроцефалией. Чаще всего у больных с наружной гидроцефалией по данным ЭЭГ регистрировались диффузные нарушения биоэлектрической активности (2-й тип ЭЭГ) – 57,1 % больных. У пяти больных (71,4 %) также выявлялась дисфункция проведения по стволовым отделам слуховых нервов. В связи с тем что все больные СКВ с неврологическими проявлениями на момент включения в исследование получали базисную терапию преднизолоном, мы не можем достоверно исключить влияние глюкокортикоидов на развитие атрофии мозга, однако выявление у этих больных изменений при регистрации слуховых вызванных потенциалов головного мозга, по нашему мнению, свидетельствует о специфическом поражении нервной системы у больных СКВ. Очаговые изменения в белом веществе головного мозга выявлены у 20 % больных, они носили сосудистый характер. Наиболее часто изменения визуализировались в глубоких отделах теменных областей, в области подкорковых ганглиев, реже в области моста и перивентрикулярно. Особенностью данной группы оказалась высокая частота больных с антифосфолипидным синдромом (АФЛС) – 66,7 %, выявление изменений в веществе мозга у больных, не имеющих клиники нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, и развитие инсульта на фоне выраженной тромбоцитопении и кровотечения. У двух больных (10 %) имелось сочетание очагового поражения вещества мозга и наружной гидроцефалии. У 8 (40 %) больных при МР-исследовании головного мозга патологических изменений выявлено не было. Эту группу составили пациенты с выраженными головными болями по типу мигренеподобных, вестибулярным синдромом, астено-депрессивным состоянием. Дисфункция проведения по стволовым отделам слухового анализатора выявлена только у одной больной (12,5 %). В группе больных СКВ, у которых, по данным МРТ головного мозга, не

было обнаружено патологических изменений в структурах головного мозга, наиболее часто регистрировались фокальные нарушения биоэлектрической активности мозга (62,5 %). Отсутствие патологических изменений в структурах головного мозга при МРТ в данной ситуации объясняется особенностями клинических проявлений у больных данной группы: преобладание симптомов вегетативно-сосудистой дисфункции без грубых органических симптомов поражения нервной системы.

Нами проведен ретроспективный анализ характера базисной терапии, проводимой до момента диагностики ЦНС-люпус. Практически все больные (n = 49; 94,2 %) на момент обследования получали базисную терапию глюкокортикоидами или цитостатическими препаратами, из них 42,3 % в качестве комбинированной терапии. Следует отметить, что комбинированная терапия ГК и ЦС в группе больных СКВ без неврологических расстройств применялась несколько чаще, чем у пациентов с поражением нервной системы. Препараты хинолонового ряда принимали 34,6 % больных СКВ, из них только 7,7 % (n = 4) в качестве монотерапии. Нами отмечено, что на фоне лечения у больных, получающих комбинированную терапию ГК и ЦС, достигнуто более выраженное снижение индекса активности SLEDAI, чем у больных, принимающих монотерапию ГК (7,25 и 12 баллов соответственно). Комбинированная терапия ГК и ЦС у больных без неврологических расстройств позволяла лучше контролировать активность СКВ, используя более низкие дозы преднизолона.

Таким образом, больным системной красной волчанкой целесообразно проводить осмотры невролога с использованием коротких психологических тестов и комплексное нейрофизиологическое обследование для выявления субклинического поражения нервной системы. Сочетание изменений при регистрации слуховых вызванных потенциалов, ЭЭГ и МРТ головного мозга у больных без явных неврологических нарушений может свидетельствовать о субклиническом поражении нервной системы. Комбинированная терапия глюкокортикоидами и цитостатическими препаратами показана всем больным системной красной волчанкой с субклиническими и клиническими неврологическими расстройствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванова М. М. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования) // Тер. архив. 2001. № 5. С. 25–29.
2. Ревматические болезни / Под ред. В. А. Насоновой. М.: Медицина, 1997. 520 с.
3. Сигидин Я. А., Гусева Н. Г., Иванова М. М. Диффузные болезни соединительной ткани: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1994. 544 с.
4. Brey R. L., Holliday S. L., Saklad A. R., Navarrete M. G., Hermosillo-Romo D., Stallworth C. L., Valdez C. R., Escalante A., del Rincon I., Gronseth G., Rhine C. B., Padilla P., McGlasson D. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions // Neurology. 2002. Apr. 23. № 58(8). P. 1214–1220.
5. Hanly J. G. Neuropsychiatric lupus // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2005. May 31(2). P. 273–298.