

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАКАРОВ СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.8: 612.017:616.5.002.52

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ТА ЇХ
АУТОІМУННІ МАРКЕРИ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ
ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК**

спеціальність – 222 «Медицина»
галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ С.О. МАКАРОВ

Науковий керівник – ПОГОРЄЛОВ Олексій Вікторович, доктор медичних наук, професор.

Дніпро – 2022

АНОТАЦІЯ

Макаров С.О. Особливості порушень нервової системи та аутоімунні маркери у хворих на системний червоний вовчак. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальність - 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2022р.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету на базі Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради».

Дисертаційна робота присвячена вивченню неврологічних порушень у хворих на системний червоний вовчак. У роботі досліджуються нейропсихологічні, нейровізуалізаційні та імунологічні показники, що виникають у даних пацієнтів.

У дисертаційному дослідженні представлений метод розв'язання актуальної проблеми сучасної неврології та ревматології – прогнозування розвитку неврологічних порушень у хворих на системний червоний вовчак та їх рання діагностика.

Дослідження засноване на даних комплексного проспективного обстеження 64 пацієнтів з установленим діагнозом «Системний червоний вовчак» віком від 20 до 67 років.

Усі обстежені хворі були розподілені на дві групи за принципом наявності/відсутності неврологічних проявів захворювання. До групи 1 (основної) було включено 54 пацієнти з неврологічною симптоматикою, до групи 2 (співставлення) було включено 10 пацієнтів без ознак неврологічних

порушень. Середній вік хворих склав 39,5 (11,53) років, більшість (68,8%) представлена учасниками віком 25 – 50 років.

Проведене співставлення груп дослідження між собою продемонструвало, що вони істотно не відрізняються за статтю, віковою структурою, рівнем освіти ($p>0,05$). Це підтверджує їх співставність за загальними характеристиками та дозволяє коректно порівнювати за іншими параметрами.

Було проаналізовано дані щодо виникнення неврологічної симптоматики в учасників групи 1. Установлено, що вік появи перших неврологічних проявів склав 33,2 роки, перші прояви неврологічної патології з'являлися в середньому через 4,5 років після дебюту перших проявів вовчака, а у чверті хворих основної групи (26,6%) неврологічні симптоми були проявами дебюту захворювання. Проте у більшості пацієнтів дані прояви з'являлися у період від 6 місяців до 2 років (у 20,3%) і від 2 до 5 років (43,3%) з виникнення перших симптомів системного червоного вовчака.

У структурі коморбідності в обстежених хворих домінували хвороби шлунково – кишкового тракту (50,0% учасників), ендокринні захворювання (34,4%), хвороби опорно – рухового апарату (31,2%), гінекологічні захворювання (31,2%). Структура коморбідності розрізнялася в групах дослідження.

Комплексне неврологічне обстеження показало, що загалом серед обстежених хворих симптоми ураження нервової системи зустрічалися із частотою 84,38 %. Найбільш частими неврологічними та нейропсихологічними симптомами були: стомлюваність (65,6%), порушення концентрації уваги (64,0%), головний біль (62,5%).

Дослідження інтелектуально – мнестичних функцій за Монреальською шкалою оцінки когнітивних здібностей показало, що когнітивна дисфункція була зареєстрована у 60,9% хворих. Усі учасники з даним розладом належали до групи 1. У абсолютної більшості (56,2%)

пацієнтів даний розлад сягав легкого степеню, помірний ступінь когнітивної дисфункції був зафіксований лише у 4,7% учасників дослідження. Пацієнтів з когнітивними розладами тяжкого степеню серед обстежених хворих виявлено не було.

Для характеристики емоційних порушень обстежених пацієнтів використовувався спектр психодіагностичних шкал і опитувальників.

Тривога оцінювалася за Госпітальною шкалою тривоги та депресії та за допомогою опитувальника Спілбергера – Ханіна. Результати дослідження за першою показали наявність тривоги 57,8% хворих. Усі пацієнти, у яких було діагностовано даний розлад належали до основної групи. У 53,1% учасників дослідження рівень тривоги досягав клінічного степеню виразності, у 4,7% – тривога знаходилася на доклінічному рівні. Тестування за допомогою опитувальника Спілбергера – Ханіна дозволяло оцінити рівні особистісної та ситуативної тривожності. У хворих основної групи визначався переважно помірний (35,2 %) та високий (37,0 %) рівні ситуативної тривожності, тоді як у групі співставлення – низький (90,0 %) зі статистично значущими розбіжностями між групами ($p=0,001$). У розподілі за виразністю рівня особистісної тривожності розбіжностей між групами не виявлено ($p>0,05$), у обстежених обох груп визначався переважно низький рівень тривожності.

Депресія у обстежених хворих була досліджена за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії та шкали депресії Бека. За результатами оцінювання за першою методикою депресія була виявлена у 56,2% учасників дослідження, кожен з яких належав до основної групи. У представників групи співставлення депресії за допомогою цієї шкали виявлено не було. У абсолютної більшості учасників групи 1 (57,4%) даний психоемоційний розлад сягав клінічного степеню виразності. За шкалою депресії Бека, як і за результатами попереднього опитувальника, у хворих групи 2 не визначалося даного стану, тоді як у хворих групи 1, за шкалою Бека у 24,1 % виявлено помірну депресію, у 33,3 % – помірної тяжкості та у

1-го хворого тяжку депресію. Лише у третини хворих основної групи (31,5 %) була відсутня депресивна симптоматика.

Структурно – морфологічні зміни головного мозку у хворих на системний червоний вовчак оцінювалися кількісно та якісно за допомогою магнітно – резонансної томографії. Ті чи інші радіологічні аномалії були виявлені загалом у 54,7% учасників дослідження, при чому у трьох випадках ці знахідки не супроводжувалися наявністю неврологічної патології. За частотою виявлення нейровізуалізаційні аномалії були розподілені наступним чином: лейкоареоз був виявлений 39,0% учасників дослідження (усі належали до групи 1); розширені лікворовмісні простори були зафіксовані у 54,7% учасників, із них 34 належали до основної групи і 1 – до групи співставлення; атрофія головного мозку була виявлена загалом у 56,2% хворих, більшість з яких (51,6%) належали до основної групи, проте і в групі порівняння виявилось 3 учасники (4,7%), у яких був зафіксований даний процес; у 14,8% хворих був виявлений демієлінізуючий процес головного мозку і у 13,0% - постінсультні кісти. Останні дві знахідки були наявні тільки у хворих, що належали до основної групи. Для більш детальної характеристики атрофічних змін головного мозку були обчислені морфометричні індекси, що допомагають установити тип атрофічного процесу. За значеннями усіх індексів були визначені статистично значущі розбіжності між групами дослідження з статистично суттєво вищими ($p < 0,001$) середніми показниками у хворих основної групи порівняно з групою співставлення. Отримані дані дозволяють говорити про те, що у пацієнтів з неврологічними проявами вовчака атрофічний процес залучає як кіркові структури головного мозку, так і підкіркові, тобто має місце кірково – підкірковий тип атрофії головного мозку.

Лабораторна діагностика пацієнтів з СЧВ включала проведення імунологічних досліджень: аналізу крові на наявність антинуклераних антитіл з визначенням їх титру та патерну, аналіз крові на визначення титру

антикардіоліпінових антитіл та аналіз крові на наявність вовчакового антикоагулянту.

Позитивний результат на наявність антинуклеарних антитіл був виявлений загалом у 75% учасників дослідження, більшість з яких належали до групи 1. Проте слід зауважити, що позитивний результат за цим аналізом був виявлений у 5 хворих з групи 2, тобто 50% пацієнтів без неврологічних симптомів мали позитивний статус за антинуклеарними антитілами. Подальший аналіз показав статистично значуще перевищення значення титру даних антитіл у пацієнтів основної групи. Аналіз їх патернів не показав статистично значущих розбіжностей між представниками різних груп ($p > 0,05$).

Дослідження вовчакового антикоагулянта шляхом обчислення індекса LA1/LA2 показало, що даний різновид антитіл був виявлений у 64,0% учасників, з яких 38 належали до групи 1 (70,3% учасників групи 1) і лише у 3 без неврологічної симптоматики (30% учасників групи 2). До того ж важливим вдається той факт, що у цих представників групи 2 був виявлений слабопозитивний результат.

Аналіз крові на наявність антикардіоліпінових антитіл виявив їх у 29 учасників дослідження (45,3%), проте слід звернути увагу, що усі хворі з позитивним статусом за даним видом антитіл належали до групи 1, що складає 53,7% загальної кількості учасників групи 1.

Слід зазначити, що за результатами аналізу результатів були виявлені числені кореляційні зв'язки між основними клінічними, нейропсихологічними, нейровізуалізаційними та імунологічними показниками.

Для оцінки здатності досліджених імунологічних факторів щодо прогнозу виникнення неврологічних проявів при системному червоному вовчаку проводився ROC – аналіз.

Аналізуючи площу під ROC-кривою для імунологічних маркерів встановлено, що найкращі операційні характеристики (найбільшу

чутливість та специфічність) мають титри антикардіоліпінових антитіл та індекс вовчакового антикоагулянта (індекс LA1/LA2). Проте беручи до уваги низький рівень чутливості значення останнього (61,1), більш доцільним, за результатами ROC аналізу, є використання на практиці титру антитіл проти кардіоліпіну. Оптимальна точка відсікання для цього показника, яку можна використовувати для прийняття рішення щодо прогнозу виникнення неврологічних проявів вовчака, становить значення титру більше 2,3 МО/л.

Шанси розвитку неврологічних проявів при системному червоному вовчаку підвищуються при зростанні показників досліджених антитіл ($p < 0,05$). Так, наприклад, при значенні індекса вовчакового антикоагулянта (LA1/LA2) більше 1,49 підвищуються шанси щодо розвитку неврологічних порушень у хворих на вовчак у 32,7 рази; при титрі антикардіоліпінових антитіл більше 2,3 МО/л – у 25,7 разів.

Для оцінки ймовірності розвитку неврологічних порушень у хворих на системний червоний вовчак був проведений множинний логістичний регресійний аналіз з показниками, які потенційно можна використовувати у якості предикторів, визначених за результатами попереднього кореляційного (парного і канонічного) та ROC-аналізу. Проводився покроковий множинний логістичний регресійний аналіз. Ураховуючи отримані дані було створено рівняння прогнозування неврологічних порушень у хворих на системний червоний вовчак. Воно має операційні характеристики – чутливість 92,6 %, специфічність 100,0%, площу під ROC кривою – 0,981, що характеризує прогностичну здатність отриманого регресійного рівняння як відмінну.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше, ґрунтуючись на результатах комплексного клініко-параклінічного обстеження, визначено прогностичні чинники виникнення неврологічних проявів системного червоного вовчака, зокрема виділено предиктори їх виникнення та

розроблено прогностичну модель, яка враховує клінічні та параклінічні показники.

На підставі отриманих даних значно доповнені відомості про психоемоційні порушення у хворих на системний червоний вовчак. Уперше дана характеристика особистісної та ситуативної тривожності у даних пацієнтів. Доповнені відомості про порушення когнітивних функцій у хворих на вовчак та виявлено взаємозв'язки когнітивних порушень з іншими клінічними та параклінічними показниками.

Уперше дана детальна характеристика нейровізуалізаційної картини ураження головного мозку хворих на системний червоний вовчак. Ґрунтуючись на результатах оцінки томограм виявлені найбільш поширені структурні зміни: лейкоареоз, атрофічний процес та розширення лікворних просторів. На основі даних кількісної оцінки шляхом обчислення лінійних морфометричних індексів дана характеристика атрофічних явищ головного мозку у даної категорії хворих.

Уперше дана імунологічна характеристика хворих на системний червоний вовчак. Значно доповнено дані про роль антинуклеарних антитіл, антикардіоліпінових антитіл та вовчакового антикоагулянту у виникненні неврологічної симптоматики у даних пацієнтів. Уперше визначено прогностичне значення імунологічних факторів у розвитку неврологічних порушень у хворих на СЧВ.

Теоретична та практична цінність роботи.

На основі отриманих даних визначено чинники, що асоційовані з неврологічними проявами системного червоного вовчака та розроблена комплексна прогностична модель їх розвитку, імплементація якої в клінічну практику дозволяє оптимізувати лікувально – діагностичні підходи до даної патології.

Обґрунтовано доцільність проведення поглибленого клініко – неврологічного огляду пацієнтів з системним червоним вовчаком, що дає

можливість найбільш раннього виявлення початкових проявів дисфункції нервової системи.

Обґрунтовано доцільність впровадження в рутинний огляд пацієнтів з неврологічними проявами вовчака поглибленого нейропсихологічного тестування, що дасть змогу оптимізувати терапевтичну стратегію ведення даних хворих.

Обґрунтовано доцільність проведення комплексного нейровізуалізаційного обстеження головного мозку, яке включає якісну та кількісну оцінку отриманих результатів, що дозволяє удосконалити алгоритм діагностики неврологічних проявів системного червоного вовчака.

Результати дослідження впроваджено в лікувально – діагностичний процес відділення неврології №1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР», неврологічного відділення міської багатопрофільної клінічної лікарні № 9 (м. Запоріжжя).

Публікації. За темою дисертації опубліковані 10 праць, з них: 6 – статті в наукових фахових виданнях України (6 – одноосібних, у виданнях, що входять у міжнародні наукометричні бази, з них 1 - огляд літератури), 4 – тези доповідей у матеріалах наукових конференцій.

Ключові слова: системний червоний вовчак, аутоімунні захворювання, неврологічні прояви, антитіла, тривога, депресія, когнітивна дисфункція, атрофія головного мозку, імунологічні маркери, прогнозування.

ANNOTATION

Makarov S.O. Features of disorders of the nervous system and autoimmune markers in patients with systemic lupus erythematosus. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The dissertation for a doctor of philosophy degree, section 22 “Health care”, specialty 222 “Medicine”. – Ministry of Health of Ukraine, Dnipro state medical university, Dnipro, 2022.

The dissertation was performed in the Department of Neurology of Dnipro State Medical University in the Municipal interprice «Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. I.I. Mechnikov of the Dnipropetrovsk Regional Council»

The dissertation is dedicated to studying of neurological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. At the work was explored the neuropsychological, neuroimaging and immunological characteristics that occur in these patients.

The dissertation research presents a method for solving of relevant problem of modern neurology and rheumatology - the prediction of the development of neurological disorders in patients with systemic lupus erythematosus and early diagnosis of these.

The research is based on data from a comprehensive prospective examination of 64 patients diagnosed with systemic lupus erythematosus, aged from 20 to 67 years.

All examined patients were divided into two groups according to the presence/absence of neurological manifestations of the disease. Into the group 1 (main) were included 54 patients with neurological symptoms, into group 2 (comparison) were included 10 patients without signs of neurological disorders. The average age of the patients was 39.5 (11,53) years, the majority (68.8%) of participants was in the age of 25–50 years.

The comparison of the study groups with each other showed that they don't differ significantly in terms of gender, age structure, level of education ($p>0.05$). This confirms their comparability in terms of general characteristics and allows correctly comparison in terms of other parameters.

Data on the emergence of neurological symptoms participants in group 1 was analyzed. It has been detected that the age of onset of the first neurological manifestations was 33.2 years, the first manifestations of neurological pathology appeared on average 4.5 years after the onset of the first manifestations of lupus, and in a quarter of patients of the main group (26.6%) neurological symptoms were the first manifestations of the disease. However, in most patients, these manifestations appeared within 6 months to 2 years (20.3%) and from 2 to 5 years (43.3%) after the onset of the first symptoms of systemic lupus erythematosus.

The structure of comorbidity in the examined patients was dominated by diseases of the gastrointestinal tract (50.0% of participants), endocrine diseases (34.4%), diseases of the musculoskeletal system (31.2%), gynecological diseases (31.2%). The structure of comorbidity was different in the studying groups.

A comprehensive neurological examination showed that symptoms of damage of the nervous system identified with a frequency of 84.38% among the examined patients, . The most common neurological and neuropsychological symptoms were: fatigue (65.6%), impaired concentration (64.0%), headaches (62.5%).

The exploring of cognitive functions according to the Montreal Cognitive Assessment demonstrated that cognitive dysfunction was registered in 60.9% of patients. All participants with this disorder belong to group 1. In the vast majority (56.2%) of patients this disorder reached a mild degree. A moderate degree of cognitive dysfunction was recorded in 4.7% of participants. There were no patients with a severe degree of cognitive disorders among the examined patients.

A various psychodiagnostic scales and questionnaires were used to characterize the emotional disturbances of the examined patients.

Anxiety was assessed using two different scales: the Hospital Anxiety and

Depression Scale and the Spielberger-Khanin questionnaire. The Hospital Anxiety and Depression Scale showed the presence of anxiety in 57.8% of patients. All patients who were diagnosed with this disorder were belonged to the main group. The level of anxiety reached clinical severity in 53.1% of the study participants, in 4.7% anxiety was at the preclinical level. The Spielberger Khanin questionnaire made it possible to assess the levels of personal and situational anxiety. In patients of the main group predominantly detected moderate (35.2%) and high (37.0%) levels of situational anxiety, while in the comparison group - low (90.0%) with statistically significant differences between groups ($p = 0.001$). In the distribution according to the severity of the level of personal anxiety, there were no difference between the groups ($p > 0.05$), in both groups which were been examined was determined a predominantly low level of anxiety.

Depression was studied via using the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory. According to the results of the assessment using the first method depression was found in 56.2% of the study participants, each of whom were belonged to the main group. The representatives of the group 2 depression wasn't founded by this scale. In the vast majority of participants of group 1 (57.4%) this psycho-emotional disorder reached clinical severity. According to the Beck Depression Inventory as well as according to the results of the previous questionnaire this condition wasn't determined in patients of group 2, at the same time in patients of group 1, according to the Beck Depression Inventory, 24.1% had mild depression, 33.3% had moderate degree and 1 patient had severe depression. Only a third of patients in the main group (31.5%) had no depressive symptoms.

Structural and morphological changes in the brain in patients with systemic lupus erythematosus were evaluated quantitatively and qualitatively via magnetic resonance imaging. Radiological abnormalities were found in 54.7% of the study participants and in three cases these findings were not accompanied by the presence of neurological pathology. According to the frequency of detection neuroimaging abnormalities were distributed as follows: leukoaraiosis was

detected in 39.0% of the study participants (all belonged to group 1); enlarged liquor spaces were recorded in 54.7% of the participants, of which 34 belonged to the main group and 1 belonged to the comparison group; brain atrophy was found in 56.2% patients, most of whom (51.6%) belonged to the main group, however, in the comparison group there were 3 participants (4.7%) who had this process too ; 14.8% of patients had a demyelinating process of the brain and 13.0% had post-stroke cysts. The last two findings were only in patients belonged to the main group. For a more detailed characteristic of atrophic changes in the brain, morphometric indices were calculated for helping determining the type of atrophic process. According to the values of all indices, statistically significant differences were determined between the study groups with statistically significantly higher ($p < 0.001$) average values in patients of the main group compared to the comparison group. The obtained data allows us to say that in patients with neurological manifestations of lupus, the atrophic process involves both the cortical structures of the brain and subcortical that is the cortical-subcortical type of brain atrophy.

Laboratory diagnostics of patients with lupus included immunological studies: a blood test for the presence of antinuclear antibodies with the determination of their titer and pattern, a blood test with the aim of determination of the titer of anticardiolipin antibodies and a blood test for the presence of lupus anticoagulant.

A positive result for the presence of antinuclear antibodies was identified in a total of 75% of the study participants most of whom belonged to group 1. However, a positive result for this analysis also was detected in 5 patients from group 2, i.e. 50% of patients without neurological symptoms were positive for antinuclear antibodies. Further analysis showed a statistically significant excess of the titer of these antibodies in patients from the main group. An analysis of their patterns didn't show statistically significant difference between representatives of two groups ($p > 0.05$).

The exploring of lupus anticoagulant by calculating LA1/LA2 ratio showed that this type of antibodies was detected in 64.0% of participants, 38 participants among them belonged to group 1 (70.3% in group 1) and only 3 patients was from group 2 (30% members of group 2). It is important that these representatives of group 2 had a weakly positive result.

A blood test for the presence of anticardiolipin antibodies revealed it in 29 participants of the study (45.3%). However, it should be noted that all patients with a positive status for this type of antibody belonged to group 1 what amounts to 53.7% of the total number of participants in the group 1.

It should be noted that the results of the analysis revealed numerous correlations between the main clinical, neuropsychological, neuroimaging and immunological signs.

ROC analysis was performed for assessing the ability of the immunological factors which were explored during the study to predict the emerging of neurological manifestations in systemic lupus erythematosus.

During the analysis of the area under the ROC-curve for immunological markers it was found that the best operational characteristics (the highest sensitivity and specificity) has anticardiolipin antibody titers and the lupus anticoagulant index (LA1/LA2 ratio). However, the low level of sensitivity of the value of the latter (61.1%) it is more appropriate to use the antibody titer against cardiolipin in practice according to the results of ROC analysis. The optimal cut-off point for this rate which can be usefull for making a decision about the prognosis of the occurrence of neurological manifestations of lupus is a titer value of more than 2.3 IU/L.

The possibility of developing neurological symptoms in systemic lupus erythematosus increasing with the growth of the rates of the investigating antibodies ($p < 0.05$). So, for example, with a value of the lupus anticoagulant (LA /LA2 ratio) of more than 1.49 the risk of developing neurological disorders in patients with lupus increasing by 32.7 times; with a titer of anticardiolipin antibodies more than 2.3 IU / l by 25.7 times.

Assessing the likelihood of developing neurological disorders in patients with systemic lupus erythematosus has been performed by a multiple logistic regression analysis with indicators that can potentially be used as predictors determined from the results of the previous correlation (paired and canonical) and ROC analysis. A stepwise multiple logistic regression analysis has been performed. Considering the obtained data was created an equation for predicting neurological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. It has the next operational characteristics - sensitivity 92.6%, specificity 100.0%, area under the ROC curve - 0.981, which characterizes the predictive ability of the regression equation as excellent.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, prognostic factors for the occurrence of neurological manifestations of systemic lupus erythematosus were determined with the help of the results of a comprehensive clinical and paraclinical examination. In particular, were identified predictors of their occurrence and was developed a prognostic model that takes into account clinical and paraclinical indicators.

Information about psycho-emotional disorders in patients with systemic lupus erythematosus has been significantly supplemented by the obtained data. For the first time, the characteristics of personal and situational anxiety in patients has been given. The information about the impairment of cognitive functions in patients with lupus has been supplemented and has been revealed the correlation between the cognitive impairment and other clinical and paraclinical indicators.

For the first time, has been given a detailed description of the neuroimaging picture of brain damage in patients with systemic lupus erythematosus. Based on the results of the assessment of neuroimaging data were identified the most common structural changes: leukoaraiosis, atrophic process and expansion of liquor spaces. A characteristic of atrophic phenomenon of the brain in this category of patients is given by calculating linear morphometric indices,

For the first time, has been given an immunological characteristic of patients with systemic lupus erythematosus. Data about the part of antinuclear

antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in the emergence of neurological symptoms in patients has been significantly supplemented. For the first time, has been determined the prognostic value of immunological factors in the development of neurological disorders in patients with systemic lupus erythematosus.

Theoretical and practical significance of the work.

Basing on the obtained data, the factors that are associated with neurological manifestations of systemic lupus erythematosus has been determined and a comprehensive prognostic model for their development has been developed, the implementation of which in clinical practice allows to optimise approaches to the treatment and diagnosis of this pathology.

Has been substantiated the expediency of conducting an in-depth clinical and neurological examination of patients with systemic lupus erythematosus. It allows the earlier detection of initial manifestations of nervous system dysfunction.

The feasibility of introducing in-depth neuropsychological testing into the routine examination of patients with neurological manifestations of lupus has been substantiated. It will allow to optimise the therapeutic strategy for managing these patients.

The expediency of conducting a comprehensive neuroimaging examination of the brain, which includes a qualitative and quantitative assessment of the obtained results, has been substantiated. It allows to improve the algorithm of diagnosis neurological manifestations of systemic lupus erythematosus.

The results of the study has been introduced into the treatment and diagnostic process in the Department of Neurology No.1 of the Municipal enterprise «Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. I.I. Mechnikov of the Dnipropetrovsk Regional Council», Neurological Department of the City Multidisciplinary Clinical Hospital No. 9 (Zaporizha).

Publications. 10 works have been published on the topic of the dissertation, of which: 6 - articles in scientific Ukrainian publications (6 - individual in

publications included into international scientometric databases, of which 1 is a literature review), 4 - theses of reports in the materials of scientific conferences

Key words: systemic lupus erythematosus, autoimmune diseases, neurological manifestations, antibodies, anxiety, depression, cognitive dysfunction, brain atrophy, immunological markers, prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Макаров С.О. (2021). Структура клініко–неврологічних проявів у хворих на системний червоний вовчак. Вісник проблем біології і медицини, 159(1), 90-93.
2. Макаров С.О. (2021). Структурні та атрофічні зміни головного мозку у хворих на системний червоний вовчак. Український медичний часопис, 5(145), 90-92.
3. Макаров С.О. (2021). Характеристика когнітивної дисфункції у хворих на системний червоний вовчак. Український журнал медицини, біології та спорту, 5(33), 199-203.
4. Макаров С.О. (2021). Тривожні та депресивні розлади у хворих на системний червоний вовчак. Український медичний часопис, 6(146), 73-77.
5. Макаров С.О. (2022). Нейроімунологічна характеристика хворих на системний червоний вовчак. Український медичний часопис, онлайн-публікація, <https://www.umj.com.ua/article/228541/nejroimunologichna-harakteristika-hvorih-na-sistemnij-chervonij-vovchak>.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи

1. Макаров С.О. (2018). Основні аспекти патогенезу та погляди на класифікацію неврологічних проявів системного червоного вовчака. Актуальні питання клінічної медицини: Збірник тез XII Всеукраїнської науково – практичної конференції молодих вчених та студентів, Запоріжжя, 27 жовтня 2018 року: 59–61.
2. Макаров С.О. (2021). Розлади емоційно – вольової сфери у хворих на системний червоний вовчак. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського (за матеріалами науково – практичної конференції з

- міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології», с. Паляниця, 15 – 16 березня 2021 року) 1-2: : 59–61.
3. Makarov S.O. (2022). Affective changes in patients with systemic lupus erythematosus. Збірник тез X Міжнародної науково-практичної конференції «International Scientific Innovations in Human Life», м. Манчестер, 13-15 квітня 2022 року: 106-107.
 4. Макаров С.О. (2022). Прогнозування розвитку неврологічних проявів при системному червоному вовчаку. Збірник тез I Міжнародної науково-практичної конференції «Modern Research in World Science», м. Львів, 17-19 квітня 2022 року: 176-179.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Макаров С.О. (2018). Ураження нервової системи при системному червоному вовчаку: аспекти патогенезу, поширеність, погляди на класифікацію клінічних виявів. Український неврологічний журнал, (2), 25-29.

ЗМІСТ

ЗМІСТ	20
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	23
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ	31
1.1. Загальна характеристика системного червоного вовчака: епідеміологічні дані, клінічні прояви, критерії діагностики.	31
1.2. Епідеміологічні характеристики та основні ланки патогенезу ураження нервової системи при системному червоному вовчаку.....	33
1.3. Класифікаційні системи нейролюпусу та характеристики основних клінічних проявів.....	40
1.4. Структурні зміни головного мозку у хворих на системний червоний вовчак та їх радіологічна картина.	48
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	51
2.1. Критерії включення та виключення. Дизайн дослідження.	51
2.2. Загальна характеристика обстежених хворих.....	52
2.3. Загальна характеристика методів дослідження.....	66
РОЗДІЛ 3. НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ (ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ТА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ)	81
3.1. Оцінка тривожності у хворих на СЧВ.	81
3.2. Оцінка депресивної симптоматики у хворих на СЧВ.	85
3.3. Оцінка когнітивної сфери у хворих на СЧВ.	89

3.4. Кореляційні зв'язки показників нейропсихологічного тестування з іншими клінічними даними у хворих на СЧВ.	92
РОЗДІЛ 4. СТРУКТУРНО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК.....	96
4.1. Якісна оцінка МРТ ГМ у пацієнтів з СЧВ.....	96
4.2. Оцінка атрофічних явищ ГМ у хворих на СЧВ.	97
4.3. Кореляційні зв'язки між нейровізуалізаційними змінами та клінічними та нейропсихологічними характеристиками у хворих на СЧВ.	104
РОЗДІЛ 5. ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СЧВ.....	108
5.1. Дослідження на наявність ACL.....	108
5.1. Дослідження крові на наявність ВА.....	109
5.3. Вивчення характеристик ANA у хворих на СЧВ.	111
5.4. Кореляційні зв'язки між імунологічними характеристиками та клініко-параклінічними показниками.	113
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КЛІНІКО – ПАРАКЛІНІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ	118
6.1. Канонічна кореляція	118
6.2. ROC аналіз імунологічних маркерів розвитку СЧВ	122
6.3. Прогностична модель.....	126
РОЗДІЛ 7. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	133
ВИСНОВКИ	142

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	144
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	145
ДОДАТКИ.....	167

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

СЧВ – системний червоний вовчак;
ACR – Американська Колегія Ревматологів;
SLICC – Міжнародна організація співпраці клінік СЧВ;
ANA – антинуклеарні антитіла;
EULAR – Європейська антиревматична ліга;
НС – нервова система;
НПСЧВ – нейропсихіатричний СЧВ;
ГЕБ – гематоенцефалічний бар’єр;
ГМ – головний мозок;
АФА – антифосфоліпідні антитіла;
АФС – антифосфоліпідний синдром;
ACL – антикардіоліпінові антитіла;
ВА – вовчаковий антикоагулянт;
ЦНС – центральна нервова система;
КД – когнітивна дисфункція;
МАР-2 – асоційований з мікротубулами білок=2;
ЦСР – цереброспінальна рідина;
ПНС – периферична нервова система;
ГБ – головний біль;
ГКС – глюкокортикостероїди;
ДІ – довірчий інтервал;
МРТ – магнітно – резонансна томографія;
MoCA – Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій;
HADS – Госпітальна шкала тривоги та депресії;
BDI – шкала депресії Бека;
STAI – шкала тривожності Спілбергера – Ханіна;
СТ – ситуативна тривожність;

OT – особистісна тривожність;

FFR – міжпівкульний індекс;

SFR – індекс Сільвієвої борозни;

BFR – біфронтальний індекс;

BCR – бікаудальний індекс;

ICAP – міжнародний консенсус патернів антинуклеарних антитіл;

IgG – імуноглобулін класу G;

ПІ – постінсультні.

ВСТУП

Актуальність теми. Системний червоний вовчак (СЧВ) – хронічне аутоімунне запальне захворювання, що вражає, переважно, жінок молодого віку [1 - 6]. Дані щодо захворюваності та поширеності СЧВ у світі різняться: так, захворюваність за даними різних дослідників коливається від 0,3 випадків на 100 тисяч населення на рік [7] в Україні до 31,5 випадків на 100 тисяч населення на рік серед представників афро-карибської етнічної групи, що проживає на території Великобританії [8], а поширеність варіює від 3,2 випадків на 100 тисяч населення в Індії [9] до 517,5 випадків на 100 тисяч населення серед людей афро-карибського походження, що проживають у Сполученому Королівстві [8]. Станом на 2021 рік за даними Американського фонду вовчака (Lupus Foundation of America) у світі проживає не менше 1,5 мільйонів людей з СЧВ [10] і, за деякими даними, в останні десятиріччя частота реєстрації нових випадків цього захворювання збільшилася майже в 3 рази [11]. СЧВ є тяжким економічним тягарем: так, наприклад, тільки прямі витрати на лікування одного пацієнта, за деякими даними, сягає 71 334 доларів США на рік [12].

СЧВ є захворюванням з мультисистемним характером ураження. Порушення нервової системи (НС) є одним з найбільш частих проявів хвороби [13, 14]. За даними світових дослідників дане явище реєструється у 11 – 80% пацієнтів з СЧВ. [15].

За даними сучасних українських досліджень даний прояв виявляється у 12,43 % хворих [16]. Відомо, що наявність неврологічних проявів СЧВ веде до високої частоти госпіталізацій та високого рівня інвалідизації пацієнтів [17, 18], що веде до значних економічних збитків. Відомо, що пацієнти з даними проявами потребують значно більших як прямих так і непрямих витрат порівняно з хворими на СЧВ без порушень з боку НС [19]. Крім того, відомо, що неврологічна симптоматика значно знижує якість життя хворих на вовчак [20].

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.

Робота виконана в рамках НДР кафедри: «Клініко-нейрофізіологічні особливості формування нейромедіаторних порушень в клініці нервових хвороб», № держреєстрації: 0114U000929, термін виконання: 01.2014-11.2018 та НДР «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», № держреєстрації: 0119U104025, термін виконання: 01.2019-11.2022.

Мета роботи - Підвищення ефективності ранньої діагностики неврологічних порушень у хворих на системний червоний вовчак та розроблення системи їх прогнозування на основі даних комплексного клініко – неврологічного, імунологічного, радіологічного та нейропсихологічного обстеження.

Завдання дослідження:

1. Вивчити структуру неврологічних порушень у хворих на СЧВ.
2. Оцінити характер нейропсихологічних розладів у пацієнтів з СЧВ.
3. З'ясувати характер структурних змін ЦНС у хворих на СЧВ з об'єктивізацією даних за морфометричними індексами.
4. Визначити та проаналізувати клінічне та прогностичне значення імунологічних маркерів ураження нервової системи у хворих на СЧВ.
5. Дослідити характер зв'язків та взаємозалежностей між нейропсихологічними, імунологічними та морфометричними показниками у хворих з СЧВ з неврологічними порушеннями.
6. Розробити прогностичну модель розвитку неврологічних порушень за результатами дослідження.

Об'єкт дослідження – неврологічні порушення у хворих на СЧВ.

Предмет дослідження – клініко – неврологічні, радіологічні, імунологічні, нейропсихологічні показники.

Методи дослідження:

1. Клініко-неврологічне обстеження.

2. Психодіагностичні методи, що включають у себе дослідження когнітивних функцій за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA), оцінка психоемоційного статусу з використанням госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS), шкали депресії Бека (BDI), опитувальника Спілбергера – Ханіна (STAI).
3. Лабораторні (імунологічні) методи (з визначенням патерну та титру антинуклеарних антитіл, антикардіоліпінових антитіл та вовчакового антикоагулянту).
4. Нейровізуалізаційне обстеження (МРТ головного мозку з розрахунком лінійних морфометричних індексів атрофії мозку – BFR, BCR, SFR, FFR).
5. Методи статистичного аналізу (з використанням методів параметричної та непараметричної статистики та ROC – аналізу).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше, ґрунтуючись на результатах комплексного клініко - параклінічного обстеження, визначено прогностичні чинники виникнення неврологічних проявів СЧВ, зокрема, виділено предиктори їх виникнення та розроблено прогностичну модель, яка враховує клінічні та параклінічні показники.

На підставі отриманих даних значно доповнено відомості про психоемоційні порушення у хворих на СЧВ. Уперше дана характеристика особистісної та ситуативної тривожності у даних пацієнтів. Доповнено відомості про порушення когнітивних функцій у хворих на вовчак та виявлено взаємозв'язки когнітивних порушень з іншими клінічними та параклінічними показниками.

Уперше дана детальна характеристика нейровізуалізаційної картини ураження головного мозку хворих на СЧВ. Ґрунтуючись на результатах оцінки томограм виявлені найбільш поширені структурні зміни: лейкоареоз, атрофічний процес та розширення лікворних просторів. На основі даних

кількісної оцінки шляхом обчислення лінійних морфометричних індексів дана характеристика атрофічних явищ головного мозку у даної категорії хворих.

Уперше дана імунологічна характеристика хворих на системний червоний вовчак. Значно доповнено дані про роль антинуклераних антитіл, антикардіоліпінових антитіл та вовчакового антикоагулянту у виникненні неврологічної симптоматики у даних пацієнтів.

Уперше визначено прогностичне значення імунологічних факторів у розвитку неврологічних порушень у хворих на СЧВ.

Теоретична та практична цінність роботи. На основі отриманих даних визначено чинники, що асоційовані з неврологічними проявами СЧВ та розроблена комплексна прогностична модель їх розвитку, імплементація якої в клінічну практику дозволяє оптимізувати лікувально – діагностичні підходи до даної патології.

Обґрунтовано доцільність проведення поглибленого клініко – неврологічного огляду пацієнтів з СЧВ, що дає можливість найбільш раннього виявлення початкових проявів дисфункції НС.

Обґрунтовано доцільність упровадження в рутинний огляд пацієнтів з неврологічними проявами вовчака поглибленого нейропсихологічного тестування, що дасть змогу оптимізувати терапевтичну стратегію ведення даних хворих.

Обґрунтовано доцільність проведення комплексного нейровізуалізаційного обстеження головного мозку, яке включає якісну та кількісну оцінку отриманих результатів, що дозволяє удосконалити алгоритм діагностики неврологічних проявів системного червоного вовчака.

Результати дослідження впроваджено в лікувально – діагностичний процес відділення неврології №1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР», неврологічного відділення міської багатoproфільної клінічної лікарні № 9 (м. Запоріжжя).

Особистий внесок здобувача. Визначення ідеї дослідження, розробка етапів його проведення, постановка мети та задач, обговорення поточних результатів дослідження здійснювалися разом з науковим керівником, д.мед.н, доцентом О.В. Погорєловим. Автор самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та здійснено аналіз літературних даних з теми дослідження. Здобувачем особисто розроблено дизайн дослідження, проведено клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування, оцінено результати нейровізуалізаційного та імунологічного досліджень. Самостійно сформовано базу даних, проведено статистичну обробку результатів дослідження й сформульовано основні положення роботи. Усі розділи дисертації, висновки та рекомендації сформульовано та написано здобувачем самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було оприлюднено на XII Всеукраїнській конференції молодих учених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (с. Паляниця, Івано-Франківська область, 2021); X Міжнародній науково – практичній конференції «International Scientific Innovations in Human Life» (м. Манчестер, 2022); I Міжнародній науково – практичній конференції «Modern Research in World Science» (м. Львів, 2022).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 праць, з них: 6 – статті в наукових фахових виданнях України (6 – одноосібних, у виданнях, що входять у міжнародні наукометричні бази, з них 1 - огляд літератури), 4 – тези доповідей у матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 180 сторінках друкованого тексту (з них – 114 сторінок основного тексту). Вона має класичну структуру та складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, загальної характеристики хворих та методів обстеження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних

рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертацію ілюстровано 24 таблицями, 27 рисунками, 2 клінічними прикладами. Список літератури містить 180 джерела, з них: 12 – кирилицею, 168 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

1.1. Загальна характеристика системного червоного вовчак: епідеміологічні дані, клінічні прояви, критерії діагностики

Системний червоний вовчак (СЧВ) – хронічне запальне аутоімунне захворювання, що характеризується мультисистемністю ураження і, як наслідок, значним поліморфізмом клінічних проявів [1-6]. Точні дані про етіологію даного захворювання залишаються не до кінця вивченими. У якості факторів ризику розглядаються численні: генетична схильність, фактори навколишнього (у тому числі, фізичні, хімічні та біологічні) та внутрішнього (як, наприклад, гормональний статус) середовища. Указані фактори можуть впливати як на виникнення хвороби, тобто бути тригерами, так і впливати на активність захворювання [21].

Вовчак — це захворювання, що зустрічається на всіх континентах, яке особливо часто вражає жінок дітородного віку. У пацієнтів у віці від 15 до 44 років співвідношення жінок і чоловіків становить 13:1, тоді як у дітей і літніх людей воно становить лише 2:1 [22, 23, 24]. Хоча СЧВ може вражати людей різних етнічних груп, більш поширений він у представників не - європеїдної раси. Проте слід зазначити, що не дивлячись на те, що поширеність захворювання у Європі та США вища серед людей африканського походження, у країнах Африки воно зустрічається відносно нечасто [25, 26]. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, поширеність системного червоного вовчак в Україні в середньому складає 14,9 випадків на 100 тисяч населення [7]. За даними систематичного огляду епідеміологічних досліджень, це одні з найнижчих показників у світі – найменша поширеність у Північній Австралії (0 випадків у дослідженій вибірці з 847 осіб), найбільша - у Північній Америці (241 випадок на 100 000 осіб з 95% ДІ 130 - 352) [8]. У цілому, поширеність системного червоного

вовчака варіює в залежності від етнічного походження і коливається від 40 до 200 на 100 000 населення, частіше зустрічається в осіб африканського та азійського походження, ніж у європейців [27].

Ураховуючи мультисистемність ураження та поліморфізм проявів СЧВ для найбільш точної діагностики було розроблено велику кількість діагностичних критеріїв. Так, наприклад, критерії, запропоновані Американською Колегією Ревматологів (American College of Rheumatology - ACR) у 1982 році та переглянуті у 1997 році, широко використовуються протягом понад 3 десятиліть [28, 29].

Критерії, розроблені у 2012 році Міжнародною організацією співпраці клінік СЧВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC), [30] були засновані на засадах доказової медицини та для встановлення діагнозу вимагають (табл.1.1.):

1. Наявності 4 критеріїв, з яких повинен бути хоча б один клінічний та один імунологічний.
2. Наявності люпус-нефриту у поєднанні з антинуклеарними антитілами (Antinuclear antibodies – ANA) або антитілами до дволанцюгової ДНК.

Таблиця 1.1

Діагностичні критерії СЧВ SLICC 2012 року

Клінічні	Імунологічні
Гостре чи підгостре ураження шкіри Хронічне ураження шкіри	Антинуклеарні антитіла
Виразки слизової оболонки ротової та носової порожнини	Антитіла до нативної ДНК
Нерубцева алопеція	Антитіла до Sm

Артрит	Антифосфоліпідні антитіла
Серозити	Низький рівень комплементу
Ураження нирок	Позитивний прямий тест Кумбса
Нейропсихіатричні прояви	
Гемолітична анемія	
Тромбоцитопенія <100 000/мм ³	

Критерії, що були розроблені Європейською антиревматичною лігою (European Alliance of Associations For Rheumatology- EULAR) у 2018 році, вимагають наявності ANA у титрі 1:80 або вище, а потім оцінюють клінічні прояви вовчака [31]. Пряме порівняння цих трьох систем критеріїв за допомогою когорти перевірки SLICC показало, що вони працюють подібно з чутливістю та специфічністю 89% і 90% для EULAR, 83% і 96% для класифікації ACR і 97% і 84% для SLICC критерії відповідно [32]. Систематичний огляд та мета-аналіз, що включав 5236 пацієнтів з СЧВ і 1313 учасників групи контролю, показали, що критерії SLICC мають кращу чутливість (94,6% проти 89,6%) і подібну специфічність (95,5% проти 98,1%) для дорослих з СЧВ у порівнянні з критеріями ACR 1997 року [33].

1.2. Епідеміологічні характеристики та основні ланки патогенезу ураження нервової системи при системному червоному вовчаку.

Як уже було зазначено, СЧВ – це захворювання, що залучає в патологічний процес майже всі системи органів. Ураження НС є одним з «класичних» і найбільш поширених проявів хвороби [6, 13, 14].

У різних країнах, частота виникнення неврологічних розладів при СЧВ, за узагальненими оцінками, коливається від 11 % до 80 % [15].

За даними сучасних українських досліджень Абрагамович У.О., ураження нервової системи, що включає напади судом і/або психічні розлади, виявляється у 12,43 % хворих на системний червоний вовчак [16].

Узагалі патогенез СЧВ характеризується зниженням толерантності до ядерних антигенів, утворенням аутоантитіл та імунних комплексів, що призводить до активації комплементу, руйнування клітин та запалення тканин [34]. Характерними є ознаки змін в активації В- та Т-клітин, порушення кліренсу апоптотичного матеріалу та активація системи інтерферону І типу [35].

Наразі наявна велика кількість інформації про фактори ризику ураження НС при СЧВ [36], проте, говорячи про патогенез її ураження, слід зазначити, що на сьогоднішній день остаточно він не з'ясований і припускається про існування двох основних патогенетичних механізмів виникнення нейропсихіатричного СЧВ (НПСЧВ) [36, 37]:

1. *Запальний, або аутоімунний механізм.* Ураження структур НС виникає через дію аутоантитіл або медіаторів запалення за умови пошкодження гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) або у випадку інтратекального синтезу імунних комплексів, антитіл або медіаторів запалення. При цьому ушкодження НС виникає або через безпосередню дію цих факторів або опосередковано – шляхом активації інших клітин.
2. *Судинний, або ішемічний механізм,* що реалізується за рахунок ураження судин головного мозку (ГМ) малого та великого калібру різними факторами (вплив аутоантитіл, відкладання імунних комплексів на стінці судин, прискорений розвиток атеросклерозу) з подальшим виникненням тромбозу та оклюзії ураженої судини.

Тож ключова роль у реалізації як першого, так і другого патогенетичних механізмів належить антитілам. Вважається, що деякі з них, – наприклад, антифосфоліпідні антитіла (АФА) – асоційовані з появою фокальних форм НПСЧВ через реалізацію судинного механізму, інші – такі,

як анти-NMDA-рецепторні антитіла та антитіла проти рибосомального протеїну Р (антирибосомальні) – здійснюють безпосередній вплив на паренхіму ГМ і відповідальні за виникнення дифузних форм цієї патології [38].

Вплив АФА. Даний клас аутоантитіл є біомаркером антифосфоліпідного синдрому (АФС) – клінічного стану, що характеризується виникненням артеріальних або венозних тромбозів і невиношуванням вагітності. Даний синдром може з'являтися ізольовано, але частота його виникнення серед хворих на СЧВ значно вища, ніж у загальній популяції – 10 – 44% порівняно з 0,1 – 5,0% відповідно [39]. До класу АФА належать дві групи – антикардіоліпінові антитіла (ACL) та вовчаковий антикоагулянт (ВА). Роль АФА у виникненні клінічних форм НПСЧВ, пов'язаних з первинним ураженням судин пояснюється тим, що судинна система центральної нервової системи (ЦНС) більш схильна до тромбоутворення, ніж більшість тканин [40]. Крім того є дані про те, що АФА прискорюють ризик розвитку атеросклерозу, який теж є одним із факторів ризику тромботичних подій [41]. Серед хворих на СЧВ у осіб, що мають позитивний статус за АФА, ризик виникнення нейропсихіатричної симптоматики значно більший, ніж у тих, у кого ці антитіла відсутні і наявність їх вважається сильним фактором ризику виникнення НПСЧВ [42]. Проте слід зазначити, що наявність АФА не завжди асоційована з виникненням фокальних форм НПСЧВ, розвиток яких традиційно пов'язують із судинною патологією. Так, наприклад, є повідомлення про зв'язок між цими антитілами та виникненням таких проявів, як епілептичні напади, рухові розлади (хорея), когнітивна дисфункція (КД) [43-47]. Дані знахідки дозволяють зробити припущення про те, що крім протромботичного ефекту, дані антитіла можуть здійснювати безпосередній вплив на структури НС [38]. До того ж, локальне ураження судин може призвести до пошкодження цілісності ГЕБ, що створює умови для

проникнення з кровотоку до нервової тканини факторів, що теж можуть викликати її ураження (аутоантитіла, клітини імунної системи тощо) [48].

Антирибосомальні антитіла є дуже специфічними для СЧВ і визначаються майже у половини хворих [49]. Даний підклас аутоантіл давно розглядається в якості одного з можливих маркерів розвитку НПСЧВ з огляду на численні дані щодо асоціації високих їх титрів з такими проявами, як гострий психоз [50], депресія, порушення свідомості, епілептичні напади та асептичний менінгіт [51, 52]. Дослідження продемонстрували, що антирибосомальні антитіла зв'язуються з нейронами гіпокампа та поясної кори та порушують їх структуру, що й призводить до розвитку депресії у пацієнтів з НПСЧВ [51]. Також виявлено кореляційний зв'язок між наявністю антирибосомальних антитіл та поганим прогнозом у пацієнтів з дифузними формами НПСЧВ [53].

Анти-NMDA-рецепторні антитіла. Відомо також, що наявність антитіл до глутаматних рецепторів (NMDA-рецепторів) може відігравати роль у розвитку когнітивних порушень і психічних розладів при СЧВ. У великій кількості досліджень зазначено, що ці антитіла присутні у 25-30% хворих на це захворювання [36, 54]. Хоча деякі дослідження не виявили кореляції між наявністю антитіл до NMDA - рецепторів та КД [54, 55] інші дослідники повідомляють про зв'язок між ними та КД і депресією [56]. Їх патогенетичний ефект часто асоційований із взаємодією з антитілами до двоспіральної ДНК; найбільш вивченим є вплив цієї комбінації антитіл на розвиток люпус-нефриту [57]. Але також є дані про те, що поява комплексів зв'язаних антитіл до двоспіральної ДНК з NR2A та NR2B субодиницями NMDA-рецепторів призводить до загибелі нейронів за рахунок збільшення потоку кальцію всередину клітини, що імітує механізм глутаматної ексайтотоксичності [58]. Поява таких комплексів «антитіла – рецептори» часто зустрічається у пацієнтів з НПСЧВ [59]. Також є інший механізм пошкодження ЦНС антитілами до NMDA-рецепторів, який полягає у руйнуванні розгалужень дендритів, що веде до порушення просторового

розпізнавання нейронів [60]. Доведено, що асоціація антитіл до дволанцюгової ДНК з рецепторами NMDA пов'язана з розладами емоційної сфери, станом гострої сплутаності свідомості, зниженням когнітивних функцій [56].

Антитіла до аквапорину-4. Аквапорин-4 є білком, який експресується на відростках астроцитів, завдяки чому можлива регуляція потоку молекул води до тканини ГМ. Поява антитіл до аквапорину-4 веде до появи астроцитарної токсичності, яка є одним з імовірних механізмів розвитку такого прояву НПСЧВ, як оптикомієліт – демієлінізуючий процес ЦНС [61, 62]. Є дані про те, що антитіла до аквапорину-4 були виявлені у 3% усіх пацієнтів з НПСЧВ, а ще одне дослідження продемонструвало наявність цих антитіл у 27 % пацієнтів з НПСЧВ які мали прояви демієлінізуючого процесу ЦНС [62].

MAP-2 антитіла. Асоційований з мікротубулами білок-2 (Microtubule-associated protein 2 – MAP-2) є одним з компонентів цитоскелету, який переважно експресується у нейронах. Цей білок регулює зародження та стабілізацію мікротубул, транспорт органел відростками нейронів та закріплення регуляторних білків [63]. Антитіла до MAP-2 виявляються у пацієнтів з НПСЧВ та їх наявність прямо корелює з виразністю неврологічних проявів захворювання [64].

Цитокінове запалення. Цитокінове запалення відіграє важливу роль у патогенезі НПСЧВ. Було виявлено високий рівень інтерлейкіну-6, 2, 10 у цереброспінальній рідині (ЦСР) пацієнтів з судомами та\або проявами психозу [65]. Вищезазначені інтерлейкіни можуть бути синтезовані як клітинами нейроглії, так й імунними клітинами, що інфільтрують тканини ЦНС при НПСЧВ [65]. Також вони можуть синтезуватися ендотелієм ГЕБ, але слід звернути увагу на те, що цей процес запускається після приєднання до тканин ендотелію анти-NMDA-рецепторних антитіл або антирибосомальних антитіл [66]. Аутоантитіла утворюють комплекси з антигенами білків РНК та запускають каскад прозапальних реакцій за

рахунок приєднання до Fc-рецепторів дендритних клітин. Далі відбувається ендоцитоз та активація Toll-подібних рецепторів, що призводить до підвищення продукції інтерферону- α , який у свою чергу призводить до нейродегенерції при НПСЧВ шляхом ураження структур синапсів у нервовій тканині [67].

Ліпокалін-2. Ліпокалін-2 – це білок, який є важливою ланкою розвитку запального процесу у ЦНС при НПСЧВ. Він являє собою протеїн-реагент гострої фази, який продукується різноманітними клітинами імунної системи, такими як макрофаги, нейтрофіли та активовані лейкоцити [68]. Але, окрім того, ліпокалін-2 бере участь у процесах, що супроводжують хронічне запалення та активується при аутоімунних захворюваннях, зокрема, при НПСЧВ. Ураження НС при НПСЧВ, спричинені впливом ліпокаліна-2, реалізуються за рахунок підвищення проникності ГЕБ, нейротоксичності та активації глії. Існують дані про те, що ліпокалін-2 є основним регулятором негативної нейроімунної дії при НПСЧВ [69].

Система комплементу. У дослідженнях доведено наявність кореляції між підвищенням рівня компонентів системи комплементу та наявністю проявів НПСЧВ [70]. Також існує зв'язок між підвищенням компоненту С3 системи комплементу у пацієнтів з НПСЧВ та виникненням стану гострої сплутаності свідомості [71]. Компонент С5 системи комплементу теж бере участь у розвитку НПСЧВ за рахунок своєї властивості до підвищення проникності ГЕБ до антитіл [72].

Порушення ГЕБ. Дискутабельним є питання щодо зв'язку виникнення НПСЧВ з підвищеною проникністю ГЕБ для антитіл. Вогнищеві прояви НПСЧВ, імовірно, пов'язані з патологією церебральних судин, яка може проявлятися у вигляді як макроангіопатії, так і мікроангіопатії [73]. Тож, існує думка, що саме порушення структури та цілісності судинної стінки макро- та мікросудин та розвиток локального запалення і є факторами, які призводять до підвищення проникності ГЕБ [74].

Опосередковано підтвердити дифузію антитіл через ГЕБ можливо завдяки показнику співвідношення рівня альбуміну ЦСР до рівня сироваткового альбуміну. Цей метод дозволяє зробити висновок щодо наявності порушення цілісності ГЕБ [75]. Доведено, що наявність у ЦСР та сироватці крові хворих на НПСЧВ антитіл, які спричинюють пряме ураження нейронів, наприклад, таких, як анти-NMDA-рецепторні антитіла, анти-Sm-антитіла та антитіла до рибосомального протеїну Р [76] прямо корелює з підвищенням показника співвідношення альбумін ЦСР/сироватковий альбумін, що є підтвердженням проникнення вищеназаних антитіл з сироватки крові до ЦНС через ГЕБ [77].

Також присутність антитіл у ЦНС може бути спричинена прямою інтратекальною продукцією антитіл плазматичними клітинами [78]. Не можна виключати можливість транспорту антитіл за допомогою глімфатичної системи, яка являє собою периваскулярну псевдолімфатичну систему, що забезпечує транспорт інтерстиціальної рідини у паренхімі ГМ, та інтрадуральної лімфатичної мережі [79].

Судинні сплетення ГМ також є ще потенційним шляхом проникнення антитіл до ЦСР. Завдяки наявності фенестрованого епітелію у капілярах судинного сплетення реалізується не тільки секреторна функція, але й фільтрація будь-яких розчинених у плазмі крові речовин [59]. Ця гіпотеза підтверджується виявленням депозитів імунних комплексів навколо судинних сплетень у пацієнтів з НПСЧВ [80].

Другий, судинний, патогенетичний механізм виникнення НПСЧВ, як уже було зазначено, пов'язаний з пошкодженням судинної стінки або оклюзією судини, що спричинює розвиток тромботичних ускладнень. Факторами, що призводять до цього є пошкоджуючий вплив аутоантитіл й імунних комплексів, передчасний розвиток атеросклерозу, осадження на стінці судини компонентів комплементу.

1.3. Класифікаційні системи нейролупусу та характеристики основних клінічних проявів.

Класифікаційні системи. На сьогоднішній день найбільш загальноприйнятою та широко вживаною класифікацією НПСЧВ є та, що була розроблена та запропонована до використання ACR у 1999 році [81]. Вона включає в себе 19 клінічних синдромів (проявів), що розділяються на дві групи: ті, що пов'язані з ураженням ЦНС та ті, що пов'язані з ураженням периферичної нервової системи (ПНС). У свою чергу, перша група розділяється на дифузні та фокальні прояви (табл. 1.1)

Також, говорячи про підходи до класифікації проявів НПСЧВ, слід додати, що виділяють первинний і вторинний НПСЧВ. До першого відносять симптоми та синдроми ураження НС, що виникли через безпосередню реалізацію запального або ішемічного механізмів НПСЧВ, а до другого – прояви з боку НС, що виникли через прийом певних медикаментів для лікування СЧВ або на фоні СЧВ - асоційованого ураження інших органів [37, 83].

Таблиця 1.2

Класифікація проявів НПСЧВ за версією ACR.

З боку периферичної нервової системи	З боку центральної нервової системи	
	<i>Дифузні</i>	<i>Фокальні</i>
Гостра запальна демієлінізуюча полінейропатія (синдром Гієна-Барре)	Стан гострої сплутаності свідомості	Цереброваскулярна хвороба
Вегетативні розлади	Тривожний розлад	Демієлінізуючі процеси

Мононевропатії (одиночні/множинні)	Когнітивна дисфункція	Моторні розлади
Міастенія гравіс	Депресія	Епілептичні напади
Краніальні нейропатії	Психози	Головний біль
Плексопатії		Мієлопатія
Полінейропатії		Асептичний менінгіт

Нижче наведені характеристики основних клінічних проявів НПСЧВ.

Головний біль. Головний біль є одним із найбільш поширених проявів НПСЧВ з частотою виникнення, що сягає 60% [55]. Проте не дивлячись на це, даний симптом є вкрай неспецифічним для нейролюпусу і наразі не існує опису патерну клінічних рис СЧВ-асоційованого головного болю [42]. Патогенетичні механізми виникнення даного прояву залишаються не з'ясованими [84, 85]. Також не підтверджено зв'язку між виникненням головного болю та такими факторами, як активність вовчака, лікування та наявність певних антитіл [55].

Епілепсія. Частота виникнення епілептичних нападів при СЧВ різна, у середньому складає 15% і більш поширена серед дітей та підлітків, ніж серед дорослих [86]. У більшості випадків розвиваються генералізовані (перш за все, тоніко – клонічні) напади (приблизно, у 70% – 90%), рідше – фокальні прості або складні [42]. Епілептичні напади зазвичай маніфестують на ранніх стадіях хвороби і у досить великій кількості (до 40%) випадків схильні до рецидиву [86]. Установлений зв'язок між активністю СЧВ та часом виникнення нападів: чим вище активність, тим більш ранній спостерігається початок епілепсії [43]. Хоча точний механізм виникнення даного прояву не з'ясований, існують дані про зв'язок між появою епілепсії у хворих на СЧВ та наявністю АФА або антирибосомальних антитіл у крові пацієнтів або у ЦСР [87].

Цереброваскулярні порушення. Ураження НС судинного генезу є одним із найбільш частих проявів НПСЧВ із частотою виникнення, що коливається від 3% до 20% і летальністю, що складає приблизно 15% [88, 89]. Патогенетичні механізми виникнення цереброваскулярних розладів включають у себе АФС і пов'язаний з ним стан гіперкоагуляції, кардіоемболію внаслідок ендокардиту Лібмана-Сакса та ураження клапанів серця, атеросклеротичне ураження судин ЦНС та васкуліт ЦНС [42, 90].

Рухові розлади. Говорячи про рухові розлади в контексті клінічних проявів НПСЧВ, слід зазначити, що у світовій літературі під цим поняттям маються на увазі моторні порушення, пов'язані з ураженням екстрапірамідної системи – перш за все, різні види гіперкінезів, що включають хорею, дистонію, атетоз тощо. Хорея є найбільш частим руховим розладом, що виникає у пацієнтів з СЧВ. Частота його виникнення коливається, за різними даними, від 1% до 4% [91, 92]. Хореїчний гіперкінез зазвичай виникає у пацієнтів дитячого та підліткового віку. Також відомо, що даний розлад маніфестує на ранніх стадіях захворювання, а у деяких випадках може виникати за декілька років до встановлення діагнозу вовчака [93]. Патогенетичні механізми виникнення хореї залишаються не до кінця з'ясованими, але є припущення про пряму дію деяких аутоантитіл на структури екстрапірамідної системи (перш за все, базальні ганглії), що веде до деполяризації клітин цих ділянок мозку та, можливо, до ушкодження нейронів [94]. Також є відомості про зв'язок між виникненням хореї та АФС або наявністю АФА [92]. Клінічно хореїчний гіперкінез при НПСЧВ не має будь-яких специфічних рис, що дозволяли б відрізнити його від хореї іншого походження.

Демієлінізуюче ураження ЦНС. Розвиток центральної демієлінізації у хворих на СЧВ – дуже складна з діагностичної точки зору ситуація, тому що клінічно, а інколи і радіологічно, складно відрізнити маніфестацію демієлінізуючого процесу у пацієнтів з СЧВ від дебюту розсіяного склерозу. До того ж дані стани можуть співіснувати як оверлап-синдром. Ситуація

також ускладнюється тим, що СЧВ, так само, як розсіяний склероз, у більшості випадків уражає осіб жіночої статі молодого віку. Не існує жодної специфічної клінічної, радіологічної та лабораторної характеристики, яка дозволяла би достовірно відрізнити розсіяний склероз та СЧВ-асоційовану демієлінізацію, тож остаточний висновок слід робити на основі сукупності анамнестичних, клінічних, інструментальних і лабораторних даних [90]. Демієлінізуючий процес ЦНС є доволі рідкісною формою НПСЧВ. Частота його виникнення оцінюється авторами у межах від 0,3% до 1% [96, 97].

У приблизно 40% випадків демієлінізуючий процес ЦНС розвивається на початку захворювання [98]. Зазвичай пацієнти, у яких були діагностовані демієлінізуючі ураження, мали позитивний статус за АФА, антитілами до аквапорину-4 та антитілами до білку мієліну олігодендроцитів [96, 98]. Останні два типи антитіл зазвичай виявляються у хворих на нейрооптикомієліт.

Асептичний менінгіт. Даний прояв є одним із найбільш рідкісних у структурі НПСЧВ. Частота виникнення асептичного менінгіту коливається у межах від 1% до 2,7% [14, 99]. Його появу пояснюють декількома чинниками: він може бути зумовлений безпосередньо самим захворюванням чи виникати як реакція на застосування таких препаратів як нестероїдні протизапальні засоби [100] та імуносупресанти [101] або, врешті решт, виникає через проникнення інфекційних агентів. Клінічно асептичний менінгіт при СЧВ характеризується такими ж проявами як і більшість серозних менінгітів: головним болем, температурою, загальною слабкістю, а в лікворі цих пацієнтів виявляється лімфоцитарний або нейтрофільний плеоцитоз [102].

Мієлопатія. Ураження спинного мозку є однією з рідкісних клінічних форм НПСЧВ і його поширеність складає 1-3,5% [99, 103 - 106]. Мієлопатія може протікати у вигляді поперечного ураження спинного мозку на одному рівні чи у вигляді повздожнього його ураження, захоплюючи 3 або більше сегментів. Мієлопатія в рамках НПСЧВ може бути асоційована з АФС і

антитілами, що виникають при ньому, проте також може мати вторинний генез: як наслідок ішемічного ураження спинного мозку на фоні тромбозу та васкуліту [107]. Виникнення тих чи інших симптомів залежить від локалізації вогнища (або вогнищ) та структур, що були залучені. Так, якщо спостерігається залучення переважно сірої речовини, то в клінічній картині домінують ознаки ураження нижнього рухового нейрона (м'язова слабкість з гіпотонією та гіпореклексією), а при залученні білої речовини, домінують ознаки ураження верхнього рухового нейрона (м'язова слабкість у комбінації з гіпертонусом, гіперреклексією та патологічними рефlekсами) та чутливі розлади [42]. У першому випадку, зазвичай, мієлопатія характеризується монофазним перебігом та виникає на фоні високої активності вовчака. У другому випадку мієлопатія може бути асоційована з наявністю АФС чи з нейрооптикомієлітом [106]. Саме тому пацієнти, у яких було діагностовано ураження спинного мозку на фоні СЧВ, повинні бути тестовані на наявність антитіл до аквапорину-4 та антитіл до білку мієліну олігодендроцитів [104].

Психоз. Психотична симптоматика у хворих на СЧВ може виникати безпосередньо як прояв захворювання або, що частіше, як наслідок прийому медикаментів, зокрема, глюкокортикостероїдів (ГКС). У першому випадку частота виникнення цього явища знаходиться в межах біля 2% [108], в той час, як від 5% до 57% пацієнтів, що отримують високі дози ГКС мають симптоми даного розладу [109, 110]. Психоз зазвичай маніфестує до інших проявів СЧВ або виникає на ранніх його стадіях і асоційований з високою активністю захворювання [108]. Причини появи даного прояву є не досить з'ясованими, проте відомо, що ризик його виникнення пов'язаний з присутністю у сироватці крові або лікворі антирибосомальних та інших антитіл, що мають антинейрональні властивості [111 - 113].

Гостре порушення свідомості. Даний стан, що в оригінальній класифікації ACR, зветься «acute confusional state» характеризується зниженням рівня свідомості та порушенням здатності до фокусування,

підтримування або переключення уваги у комбінації з когнітивними, емоційними та поведінковими розладами [81]. Частота виникнення цього стану при СЧВ оцінюється від 1% до 8% [14, 47, 99, 114]. Даний прояв зазвичай з'являється на фоні виникнення супутньої патології або стану, найчастіше – інфекції або метаболічних розладів. Відомо, що стан гострої сплутаності свідомості асоційований із наявністю в крові пацієнтів АФА, анти-Sm антитіл, а також високим рівнем інтерлейкіну-6 і фактора С3 комплементу в лікворі [87].

Когнітивні порушення. КД – є одним із найпоширеніших проявів НПСЧВ [115-117]. АСР визначає цей розлад у пацієнтів з НПСЧВ як клінічно значуще зниження функціонування хоча б по одному з наступних когнітивних доменів: проста та складна увага, пам'ять (здатність до запам'ятовування та згадування), зорово-просторова орієнтація, мова, виконавчі здібності (планування, організація, виконання), здатність до побудування причинно-наслідкових зв'язків, темп мислення [81, 118]. У більшості (14-95%) випадків інтелектуально-мнестичні здібності порушуються до рівня легкого та помірного ступенів [119]. Проте тяжкий ступінь зниження когнітивних здібностей теж можливий, хоча і спостерігається у 3-5% випадків [117]. Найчастіше у пацієнтів з НПСЧВ виникають порушення таких доменів як пам'ять, увага, виконавчі функції та швидкість мислення [120]. Точні причини та механізми появи КД у пацієнтів з НПСЧВ залишаються не з'ясованими. Є відомості про роль імунних та судинних механізмів у розвитку цього прояву [116]. Так, наприклад, виявлений зв'язок між присутністю АФА та КД у пацієнтів з СЧВ [121,122]. Також є зв'язок між КД і такими факторами як активність захворювання та лікування з використанням ГКС [116].

Тривожні та депресивні розлади. Порушення емоційної сфери (тривога та депресія), за даними деяких авторів, знаходяться на другому місці за частотою виникнення [123, 124]. Відомо, що їх поширеність серед хворих на СЧВ майже у 2 рази більше, ніж у загальній популяції [125, 126].

Щодо даних стосовно частоти їх виникнення безпосередньо у когорті пацієнтів з СЧВ, можна сказати, що для депресії вона коливається в межах 2,1-78,6% [127, 123], а для тривоги – 2,9 - 84,9% [114, 128]. Емоційні розлади можуть виникати ізольовано або у поєднанні з іншими проявами НПСЧВ і негативно впливають на якість життя [123, 129]. Декілька факторів були пов'язані з цими проявами, включаючи наявність антирибосомальних антитіл, сироваткових антиендотеліальних антитіл, АФА та фактору некрозу пухлин- α [130 - 133]. Розвиток афективних розладів або їх можуть бути пов'язані з лікуванням при використанні ГКС та гідроксихлорохіну [134].

Одинична та множинна мононейропатія. Даний розлад характеризується ураженням одного (проста мононейропатія) або асиметричним ураженням декількох (множинна мононейропатія) периферичних нервів кінцівок (частіше, нижніх), що проявляється руховими та чутливими порушеннями [135, 136]. Це відносно рідкісний прояв НПСЧВ, частота виникнення якого знаходиться в межах 1% [137]. Механізм виникнення мононейропатій у пацієнтів з СЧВ, вочевидь, пов'язаний з васкулітом *vasa vasorum*, тромбозом або лімфоцитарною інфільтрацією [136].

Вегетативні розлади. Через помітну неспецифічність симптомів даний клінічний прояв є одним з найгірше вивчених та описаних. Поширеність його коливається у дуже широких межах: від 6% до 93%. Факторами, що асоційовані з виникненням вегетативної нейропатії є висока активність СЧВ та ураження нирок [138]. Як уже було зазначено, симптоматика вкрай неспецифічна і включає в себе ознаки порушень багатьох систем і органів: сухість або підвищена пітливість шкіри, порушення температури шкіри кінцівок, пекучі болі в кінцівках, сухість у носі, діарея або закреп, імпотенція та інші [139].

Краніальна нейропатія. Ураження черепномозкових нервів також є одним із клінічних проявів НПСЧВ з боку периферичної нервової системи.

Частота виникнення цього розладу є низькою: 1,7 - 24% [90]. Найбільш часто у патологічний процес залучаються окоруховий, трійчастий, відвідний та лицьовий нерви [137]. Можливе ураження одного чи більше черепномозкових нервів.

Гостра запальна демієлінізуюча полінейропатія (синдром Гійєна – Барре). Не дивлячись на те, що у класифікації клінічних проявів НПСЧВ, запропонованій ACR наведена лише гостра запальна демієлінізуюча полінейропатія, слід зазначити, що хронічна форма у хворих на вовчак також має місце і зустрічається навіть частіше, хоча і обчислюється одиничними випадками [140]. Проявляються ці дві форми у вигляді чутливих та рухових порушень; превалювання сенсорних розладів вказує на хронічну запальну демієлінізуючу полінейропатію [141].

Міастенія гравіс. Можливий зв'язок між міастенією та СЧВ давно є дискутабельним питанням. Серед хворих на СЧВ частота виникнення міастенії складає 0,2%, у той час, як епідеміологічні дані щодо когорти пацієнтів з міастенією говорять, що поширеність вовчака, як супутньої патології, у цих хворих складає 2,6 – 10% [14, 142-144]. Цікавим є той факт, що у більшості випадків міастенія гравіс, діагностується раніше, ніж СЧВ [145]. Наявність цього розладу асоційована з більш низькою імовірністю виникнення шкірних, ниркових та неврологічних порушень, більш старшим віком та присутністю АФА [14]. Патогенез виникнення міастенії у хворих на вовчак не з'ясований. У контексті більш раннього її початку, розглядається роль тимектомії як можливого тригерного фактору розвитку СЧВ [146].

Полінейропатії. Частота виникнення ураження периферичних нервів у хворих на СЧВ складає від 1,5% до 14%, проте імовірно, що лише 2/3 цих випадків є безпосереднім проявом цього захворювання [143, 137]. За своїм патогенезом ці полінейропатії можуть бути демієлінізуючими, аксональними або змішаними; залучаються як рухові так і чутливі волокна, викликаючи моторні та сенсорні розлади відповідно [137]. Окреме місце

займає так звана нейропатія малих волокон, що є частим проявом ураження ПНС у пацієнтів з вовчаком. Її поширеність серед цих хворих складає 17%. Вона зазвичай проявляється інтенсивним пекучим стріляючим болем [147].

Плексопатії. Ураження сплетень передніх гілок спинномозкових нервів (плечового, шийного, поперекового, крижового) є вкрай рідкісним проявом НПСЧВ. Частота виникнення плексопатій у цих хворих знаходиться в межах 0,1 – 1,2% [147, 148].

1.4. Структурні зміни головного мозку у хворих на системний червоний вовчак та їх радіологічна картина.

Говорячи про структурні ураження ГМ у хворих на СЧВ, слід зазначити, що вони є вкрай частими знахідками у даних пацієнтів – як при наявності неврологічної симптоматики так і в її відсутність [149]. Поширеність цього явища коливається в межах від 19% до 70% [150], проте слід зауважити, що у 25-60% пацієнтів з НПСЧВ при проведенні нейровізуалізаційного обстеження ГМ не виявляється жодної структурної аномалії [151, 152]. На сьогоднішній день найбільш часто вживаним методом оцінки морфологічного стану ГМ у хворих з НПСЧВ є магнітно – резонансна томографія (МРТ) ГМ [42]. Найбільш частими радіологічними знахідками, що виявляються у пацієнтів з НПСЧВ при проведенні МР – дослідження ГМ є поява гіперінтенсивних вогнищ у білій речовині (white matter hyperintensities) або лейкоареоз та атрофія паренхіми ГМ. Дані прояви реєструються у 30-75% та 15-70% хворих відповідно [153]. Авжеж, вищезазначені радіологічні аномалії не є специфічними для НПСЧВ і швидше свідчать про широке різноманіття факторів їх виникнення та множинність і гетерогенність патогенетичних механізмів формування [73, 154].

Лейкоареоз. На тлі ураження судин при проведенні МРТ ГМ у пацієнтів з НПСЧВ можна виявити гіперінтенсивні вогнища або лейкоареоз (на T2-зважених та FLAIR зображеннях) у білій речовині, що в основному

розташовуються в підкіркових та перивентрикулярних зонах лобової та тім'яної часток; стовбурові структури також можуть бути залучені, проте значно рідше [73]. Ці гіперінтенсивні області частіше є точковими та ізольовані одна від одної, проте іноді можуть набувати зливного характеру. Ще однією характерною рисою є відсутність реакції з боку цих вогнищ при контрастному підсиленні. Описані кореляційні зв'язки між наявністю цих вогнищ та активністю запального процесу [73]. Також є дані про те, що у переважної більшості пацієнтів, у яких були виявлені подібні знахідки на МРТ ГМ були наявні АФА [155], що дає підставу робити припущення про наявність зв'язку між ними.

Атрофічні зміни ГМ. Дифузна або регіонарна атрофія ГМ спостерігається у значній кількості з НПСЧВ. Поширеність може значно відрізнятися у дослідженнях через різні методи візуалізації [156]. Атрофія паренхіми ГМ являє собою втрату маси та об'єму білої та сірої речовини з компенсаторним генералізованим розширенням лікворовмісних просторів (субарахноїдального простору, шлуночкової системи тощо), розширенням борозн. Дане явище часто спостерігається на фоні залучення у патологічний процес судин. Проте нерідко атрофія мозку виникає в осіб з НПСЧВ раніше (у середньому віці 42,5 років у 6,0-18,5% хворих), ніж у загальній популяції [156]. Зв'язок появи атрофії ГМ при лікуванні ГКС є дискутабельним [157, 158]. Також встановлена кореляція між атрофічними явищами ГМ зі ступенем ураження білої речовини, лакунарними інфарктами, тривалістю захворювання, КД, наявністю АФА та цереброваскулярною хворобою [157]. Існують дослідження, які доводять наявність кортикальної атрофії у пацієнтів з НПСЧВ на відміну від пацієнтів з СЧВ без неврологічних проявів та пацієнтів з контрольної групи. Кортикальна атрофія кори ГМ при НПСЧВ має характерну локалізацію, а саме у постцентральної, надкрайовій, ростральній, передклиноподібній та середній лобній звивинах у лівій півкулі та у нижній тім'яній та постцентральної звивині правої півкулі [159].

Резюме

СЧВ є аутоімунним захворюванням з мультисистемним характером ураження, що, переважно, вражає жінок молодого віку. Незважаючи на великий обсяг інформації про фактори ризику та окремі патогенетичні механізми, точна етіологія захворювання та єдина патогенетична модель розвитку залишаються невідомими. Існує декілька систем діагностичних критеріїв СЧВ, які постійно модифікуються.

Ураження НС, за даними світових авторів, може виникати у 80% випадків СЧВ. Точні патогенетичні механізми виникнення НПСЧВ залишаються невідомими: на сьогоднішній день існує припущення про 2 основних патогенетичних механізми – запальний, у якому провідна роль належить аутоантитілам і судинний, ключова роль у реалізації якого належить первинному ураженню судин ГМ.

Найбільш прийнятою на сьогодні класифікаційною системою проявів НПСЧВ є класифікація ACR, що включає в себе 19 неврологічних і психіатричних синдромів.

Найбільш поширеними знахідками на МРТ ГМ у пацієнтів з СЧВ є атрофічні явища та лейкоареоз.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ.

ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ
ПАЦІЄНТІВ.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1. Критерії включення та виключення. Дизайн дослідження.

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету (Дніпро, Україна). Обстеження пацієнтів проводилося в період з липня 2018 року по січень 2021 року на базі Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова Дніпропетровської обласної ради»», місто Дніпро, Україна.

Перед проведенням будь-яких процедур у рамках дослідження всі учасники згоду на участь у дослідженні, збір та обробку даних, підписавши форму інформованої згоди на участь у дослідженні.

Відбір хворих для участі у дослідженні проводився за допомогою критеріїв включення та виключення.

Критерії включення:

1. Здатність пацієнта підписати інформовану згоду на участь у дослідженні.
2. Установлений діагноз «Системний червоний вовчак» (згідно критеріїв EULAR/ACR 2019 року та/або критеріїв ACR 1997 року або критеріїв SLICC 2012 року).
3. Вік пацієнта від пацієнта від 18 років.

Критерії виключення:

1. Установлений діагноз «Змішане захворювання сполучної тканини» (М. 35.1 за Міжнародною класифікацією хвороб - 10),

«Системне ураження сполучної тканини неуточнене» (М.35.9 за МКХ – 10) або оверлап-синдром.

2. Черепно-мозкова травма в анамнезі.
3. Зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами в анамнезі.
4. Онкологічні захворювання.
5. Оперативні втручання на мозку в анамнезі.
6. Декомпенсація основного захворювання.
7. Тяжкі декомпенсовані супутні захворювання.
8. Наявність психічних розладів в анамнезі (у тому числі, порушення емоційної сфери, розлади когнітивних функцій тощо).
9. Протипоказання до проведення будь – яких процедур дослідження (протипоказання до проведення МРТ, відсутність периферичного венозного доступу і т.д.)

Дизайн. При плануванні дослідження було розроблено його дизайн, що складався з 6 етапів.

На першому етапі проводили збір і аналіз літературних даних щодо обраної теми, визначався об'єм вибірки.

На другому, третьому, четвертому та п'ятому етапах проводили поглиблене проспективне клініко-параклінічне обстеження хворих основної вибірки.

На заключному етапі аналізувалися отримані дані, визначалися основні прогностичні чинники, що впливають на розвиток неврологічних проявів захворювання для розроблення прогностичної моделі.

2.2. Загальна характеристика обстежених хворих.

Проведено комплексне клінічне, лабораторне та радіологічне обстеження 64 хворих з установленим діагнозом СЧВ. Усі обстежені хворі були розподілені за принципом наявності/відсутності неврологічної

симптоматики: 54 (84,4 %) хворих, що мали неврологічні прояви склали основну групу дослідження – групу 1. Решта обстежених не мали проявів неврологічних розладів та склали групу співставлення – групу 2, що складалася з 10 осіб (15,6 %).

Усі обстежені хворі – жителі Дніпропетровської та Донецької областей, що перебували на лікуванні в ревматологічному або нефрологічному відділеннях КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР».

За статтю більшість серед обстежених склали жінки – 55 осіб (85,9 %), решту – чоловіки 9 (14,1 %), що відповідає гендерним епідеміологічним особливостям захворювання. Ця структура простежується і у групах дослідження, статистично значущих розбіжностей за розподілом обстежених за статтю не виявлено ($p=0,115$).

Вік хворих, включених до дослідження (рис. 2.1, табл. 2.1), коливався від 20 до 67 років і складав у середньому 39,5 (11,53) років (95 % ДІ 36,65-42,41) без статистично значущих розбіжностей між групами: 39,7 (11,30) та 38,7 (13,37) років відповідно у 1-й та 2-й групах ($p=0,806$).

Не було виявлено розбіжностей між групами за віковим розподілом ($p=0,994$): більшість представлена хворими у віці 25-50 років (68,8 % серед усіх обстежених) та рівнем освіти ($p=0,527$): у більшості обстежених (73,5 %) середньо-спеціальна або вища освіта.

Проведене співставлення груп дослідження між собою показало, що вони істотно не відрізняються за статтю, віковою структурою, рівнем освіти ($p>0,05$). Це підтверджує їх співставність за загальними характеристиками та дозволяє коректно порівнювати за іншими параметрами.

Розподіл хворих на групи дослідження та загальну характеристику обстежених хворих наведено у таблиці 2.1

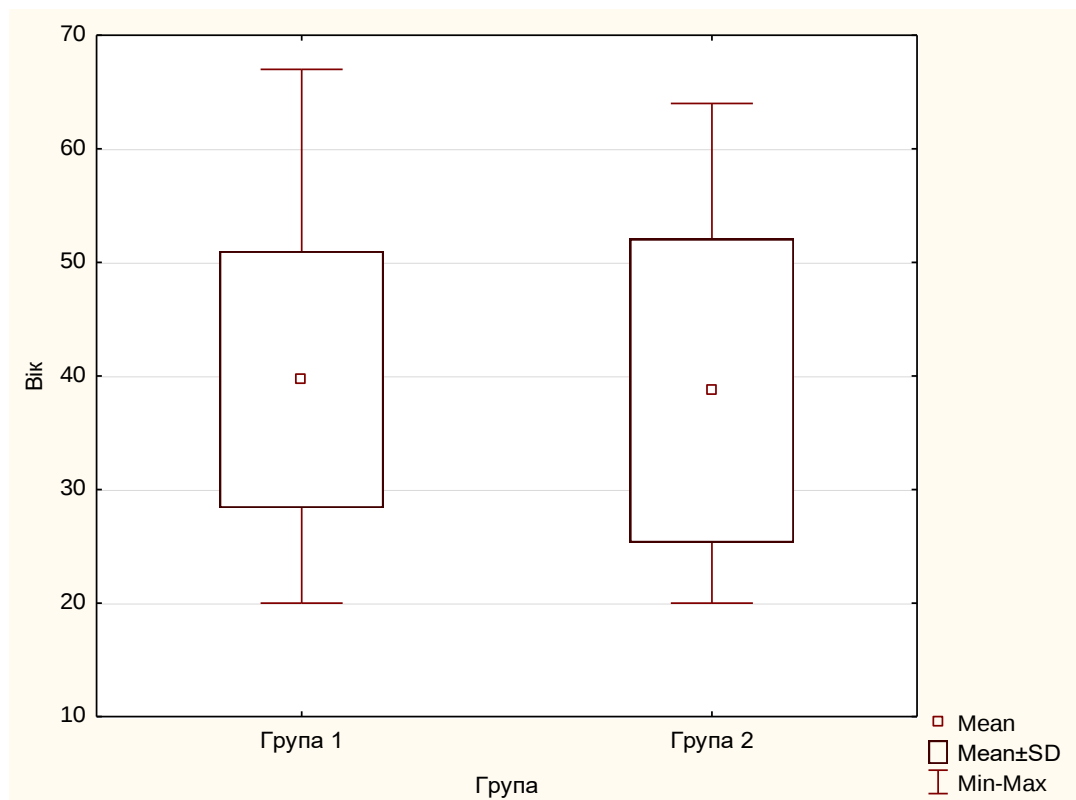


Рисунок 2.1 Середній вік обстежених хворих на СЧВ за групами дослідження (середня арифметична, стандартне відхилення, мінімальне та максимальне значення).

Таблиця 2.1

Загальні характеристики обстежених хворих на СЧВ.

Характеристики	Усі обстежені	Група 1	Група 2	<i>p</i>
Загальна кількість, n (%)	64 (100,0)	54 (84,38)	10 (15,62)	-
<i>Стать, n (%)</i>				

Продовження таблиці 2.1

Жінки	55 (85,9)	48 (88,9)	7 (70,0)	0,115
Чоловіки	9 (14,1)	6 (11,1)	3 (30,0)	
Вік				
до 25 років	7 (10,9)	6 (11,1)	1 (10,0)	0,994
25 - 50 років	44 (68,8)	37 (68,5)	7 (70,0)	
старше 50 років	13 (20,3)	11 (20,4)	2 (20,0)	
Освіта, n (%)				
Середня	17 (26,6)	15 (27,8)	2 (20,0)	0,527
Середньо-спеціальна	25 (39,1)	22 (40,7)	3 (30,0)	
Вища	22 (34,4)	17 (31,5)	5 (50,0)	

Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона

Таблиця 2.2

Вікові характеристики появу симптомів СЧВ та неврологічних проявів у групах обстежених хворих, М (SD) та 95 % ДІ

Характеристики М (SD) 95 % ДІ	Усі обстежені n=64	Група 1 n=54	Група 2 n=10	p
Вік на момент обстеження, років	39,53 (11,53) 36,65 - 42,41	39,69 (11,3) 36,6 - 42,77	38,7 (13,37) 29,14 - 48,26	0,806

Продовження таблиці 2.2

Вік перших симптомів СЧВ, років	28,98 (8,77) 26,79 - 31,17	28,69 (8,91) 26,25 - 31,12	30,6 (8,19) 24,74 - 36,46	0,530
Вік встановлення діагнозу СЧВ, років	30,14 (9,21) 27,84 - 32,44	30,02 (9,46) 27,44 - 32,6	30,8 (8,12) 24,99 - 36,61	0,808
Час від перших симптомів до встановлення діагнозу СЧВ, років	1,16 (2,27) 0,59 - 1,72	1,33 (2,43) 0,67 - 2	0,2 (0,42) -0,1 - 0,5	0,148
Вік перших неврологічних скарг, років	32,86 (9,24) 30,55 - 35,17	33,24 (9,45) 30,66 - 35,82	-	-
Час від встановлення діагнозу СЧВ до неврологічних скарг, років	2,72 (5,04) 1,46 - 3,98	3,22 (5,35) 1,76 - 4,68	-	-
Час від перших симптомів СЧВ до неврологічних скарг, років	3,88 (5,33) 2,54 - 5,21	4,56 (5,54) 3,04 - 6,07	-	-
Час від перших симптомів СЧВ до неврологічних симптомів, місяців	44,25 (63,01) 28,51 - 59,99	52,44 (65,43) 34,58 - 70,3	-	-

Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм Ст'юдента (t)

Вік виявлення перших симптомів системного червоного вовчака статистично не розрізнявся у групах обстеження ($p=0,530$) і складав серед усієї вибірки досліджених 28,98 (95 % ДІ 26,79 - 31,17) років (табл.2.2).

Не було виявлено розбіжностей ($p=0,808$) між групами щодо віку встановлення діагнозу СЧВ, який становив у основній групі 30,0 (95 % ДІ 27,44 - 32,6) років, у групі порівняння – 30,8 (95 % ДІ 24,99 - 36,61) років.

Час від перших симптомів до встановлення діагнозу СЧВ складав серед усіх обстежених в середньому 1-1,1 (95% ДІ 0,59 - 1,72) років. Без статистично суттєвих розбіжностей ($p>0,05$) був більшим у основній групі дослідження.

Вікові характеристики неврологічних проявів при СЧВ аналізувалися лише у групі 1, без порівняння з групою 2, ураховуючі те, що у групу співставлення було включено пацієнтів без неврологічної симптоматики (рис.2.2)

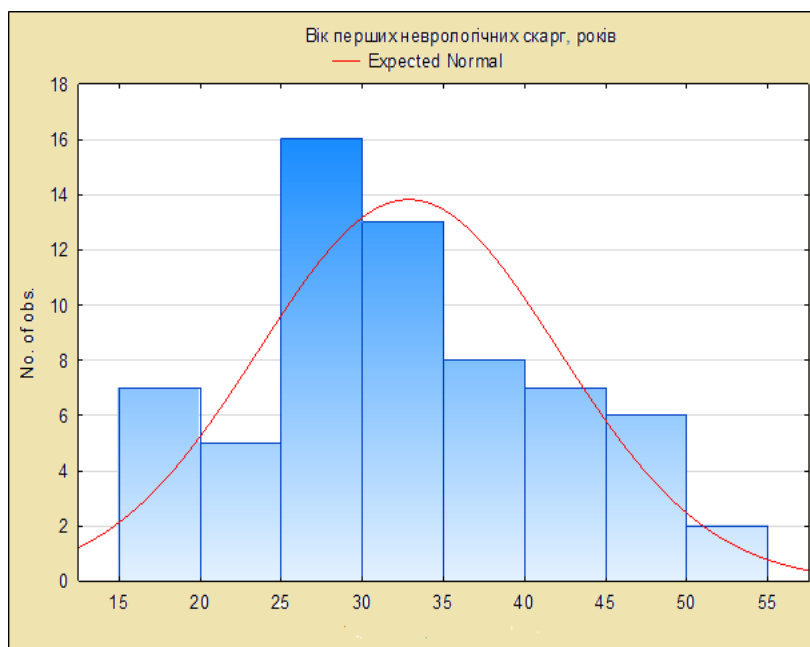


Рисунок 2.2. Розподіл обстежених пацієнтів (основної групи) за віком появи перших неврологічних симптомів.

За даними дослідження, через 4,5 (95 % ДІ 3,0 - 6,0) років після перших симптомів СЧВ та через 3,2 (95 % ДІ 1,8 - 4,7) роки від постановки діагнозу СЧВ у хворих основної групи з'являлися перші неврологічні скарги, що відповідало віку у 33,2 (95 % ДІ 30,7- 35,8) роки (рис. 2.3).

Від перших симптомів системного червоного вовчака до неврологічних проявів у хворих основної групи пройшло від 0 днів до 35 років, в середньому за медіанним значенням 38,5 (15,0; 62,0) місяців. У чверті обстежених основної групи (26,6 %) поява перших симптомів СЧВ та неврологічних проявів співпадала, у кожного п'ятого (20,3 %), термін від перших проявів системного червоного вовчака до появи неврологічної симптоматики складав від 6 місяців до 2-х років, майже у половини (43,3 %) цей термін тривав від 2 до 5 років, а у незначної частки (7,8 %) – більше 5-ти років (рис. 2.4, 2.5).

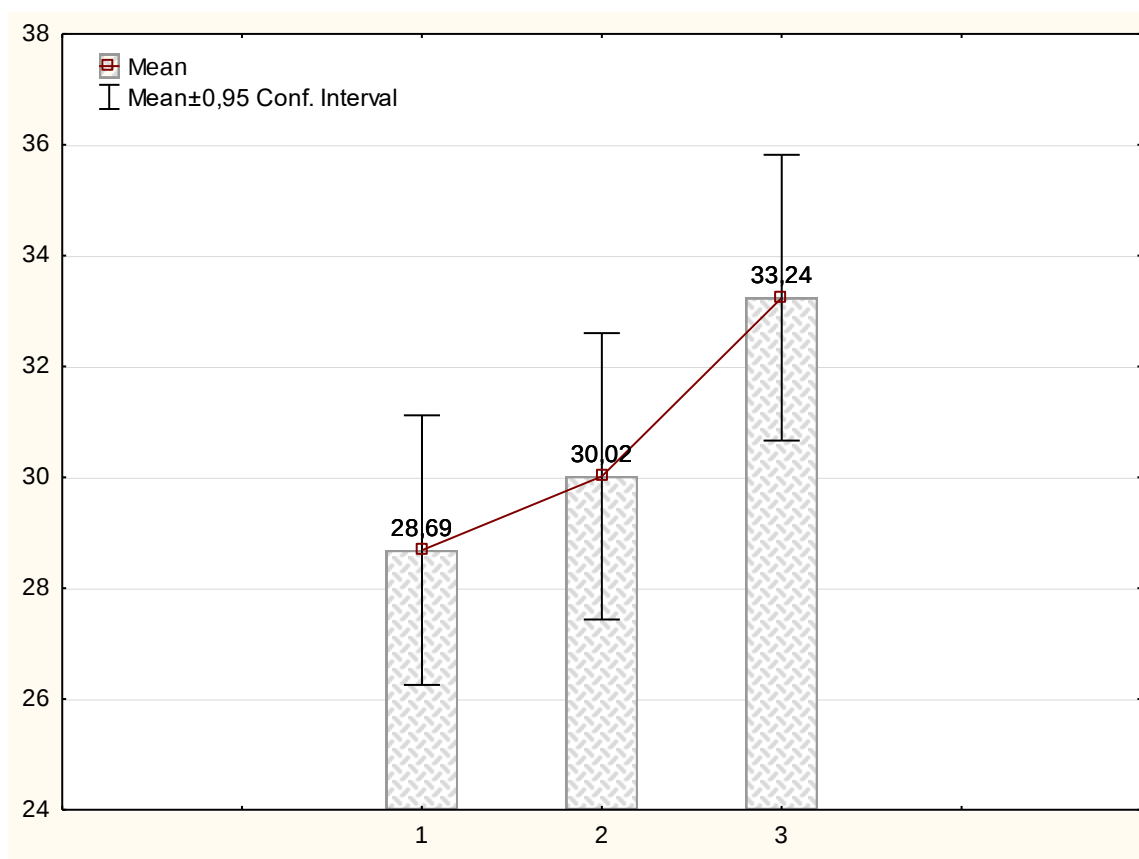


Рисунок 2.3. Середній вік хворих (років) від перших симптомів системного червоного вовчака до появи неврологічних проявів у хворих основної групи (М та 95 % ДІ)

Примітка. 1 – вік перших симптомів СЧВ, років; 2 – вік постановки діагнозу СЧВ, років; 3 – вік перших неврологічних скарг

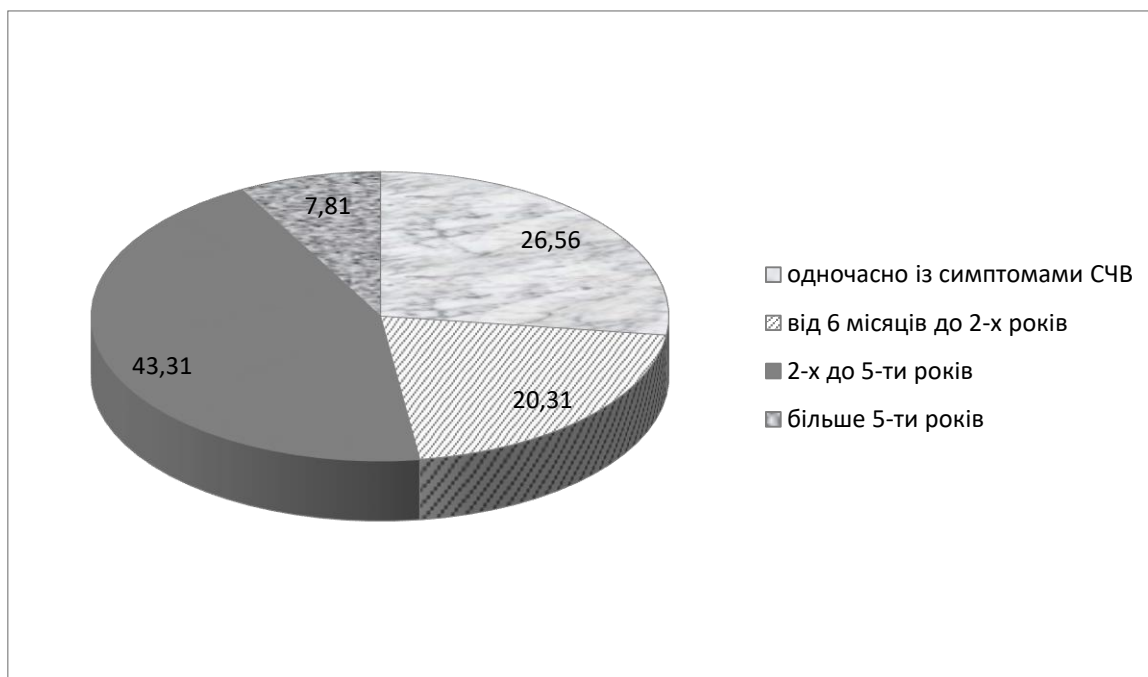


Рисунок 2.4. Структура розподілу за періодами часу від перших симптомів системного червоного вовчака до неврологічних проявів у хворих основної групи (у %)

Згідно рангового кореляційного аналізу, вік перших неврологічних скарг корелює із віком перших симптомів та віком постановки діагнозу СЧВ (відповідні коефіцієнти рангової кореляції Спірмена $r_s=0,84$; $p<0,001$ та $r_s=0,85$; $p<0,001$).

Коморбідність. Частота загальної супутньої патології серед усіх обстежених хворих складала 233,3 % (95,0 % ДІ 186,29 - 280,4) і була вищою в основній групі дослідження - 226,6% (95,0 % ДІ 185,0 - 268,0) порівняно з 2-ю – 80,0 % (95,0 % ДІ 55,21 - 104,79) зі статистично значущими розбіжностями між групами ($p=0,027$).

Частота окремих нозологій у хворих дещо відрізнялася (табл. 2.3), але суттєвих розбіжностей між групами не спостерігалось за більшістю захворювань ($p>0,05$).

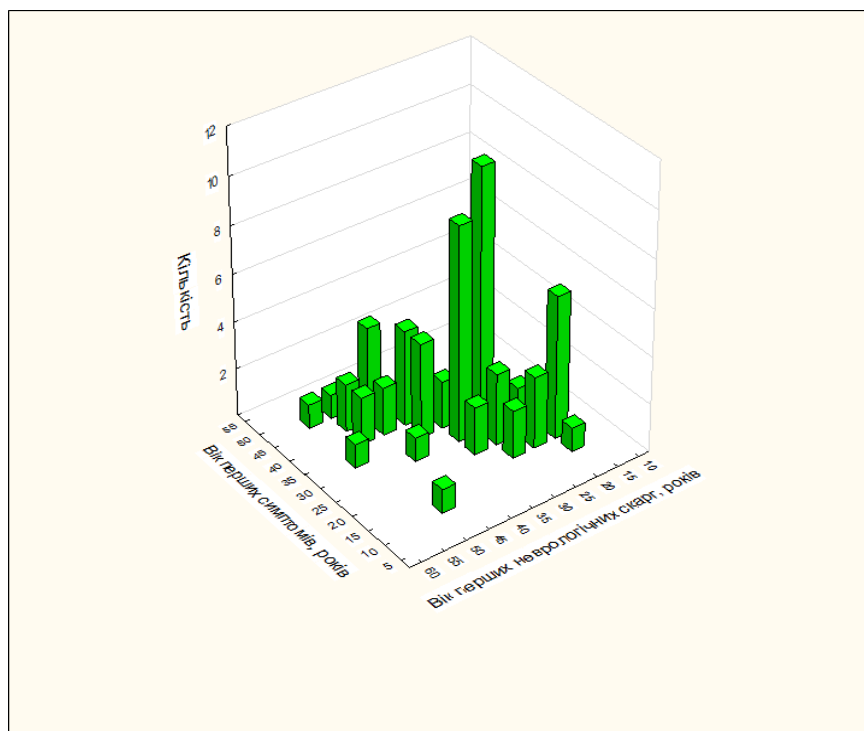


Рисунок 2.5. Співвідношення віку перших симптомів системного червоного вовчака та віку неврологічних проявів у хворих основної групи.

Розбіжності між групами ($p < 0,05$) виявлено за частотою ендокринної патології, яка не зустрічалася у 2-й групі на відміну від 1-ї, де фіксувалася із частотою 40,7 %; серцево-судинними захворюваннями та нефрологічними хворобами які частіше виявлялися у хворих 2-ї групи (рис. 2.6).

На першому місці за частотою серед усіх обстежених хворих на СЧВ зустрічалися хвороби шлунково-кишкового тракту, які фіксувалися із частотою 50 % (95 % ДІ 37,75 - 62,25), на другому місці знаходяться ендокринні хвороби – 34,4 % (95 % ДІ 22,7 - 46,0), третє місце з однаковою частотою поділяють гінекологічні та захворювання опорно-рухового апарату – 31,25 % (95 % ДІ 19,89 - 42,61), на останньому ранговому місці знаходилися хвороби нирок – 17,19 % (95 % ДІ 7,94 - 26,43).

На одного хворого припадає від 0 до 5 супутніх захворювань – в середньому 2,0 (2,0; 3,0 %) за медіанним значенням ($p = 0,314$ між групами).

Таблиця 2.3

Частота супутньої патології у обстежених хворих на системний червоний вовчак (% на 100 хворих та 95 % ДІ).

Патології % (95 % ДІ)	Усі обстежені n=64	Група 1 n=54	Група 2 n=10	<i>p</i>
Захворювання опорно – рухового апарату	31,2 % (19,8 - 42,6)	35,1 % (22,4 - 47,9)	10 % (8,5 - 28,5)	0,227
Ендокринна патологія	34,4 % (22,74 - 46,01)	40,7 % (27,64 - 53,85)	0 %	0,033
Серцево – судинні хвороби	20,3 % (10,5 - 30,1)	14,8 % (5,3 - 24,3)	50 % (19,0 - 81,0)	0,035
Хвороби шлунково – кишкового тракту	50 % (37,7 - 62,2)	51,85 % (38,5 - 65,1)	40 % (9,6 - 70,4)	0,731
Офтальмологічні хвороби	23,4 % (13,0 - 33,8)	22,2 % (11,1 - 33,3)	30 % (1,6 - 58,4)	0,899
Гінекологічні захворювання	31,2 % (19,9 - 42,6)	35,1 % (22,45 - 47,92)	10 % (8,6 - 28,6)	0,227
Хвороби ЛОР органів	18,75 % (9,1 - 28,3)	22,22 % (11,1 - 33,3)	0 %	0,225
Хвороби нирок	17,19 % (7,9 - 26,4)	11,11 % (2,73 - 19,5)	50 % (19,0 - 81,0)	0,011

Примітка. *p* - розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса

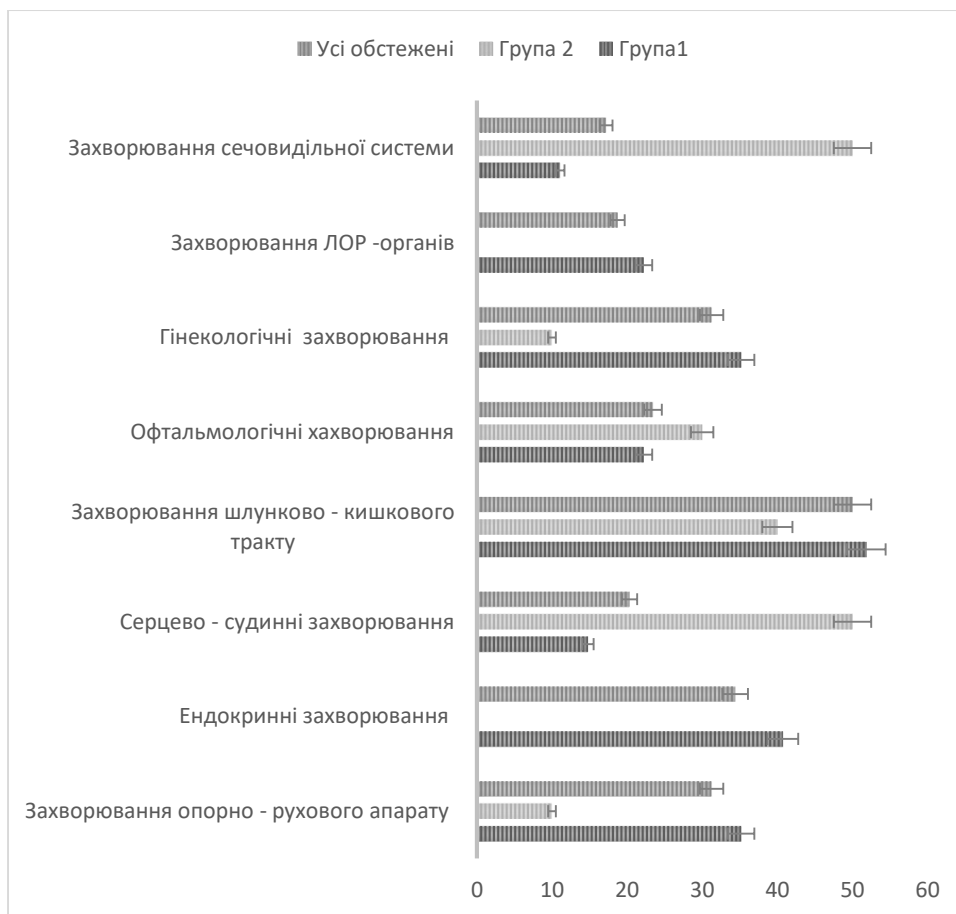


Рисунок 2.6. Частота супутньої патології у обстежених хворих на СЧВ за групами обстеження (% та 95 % ДІ)

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою за критерієм χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса

Загальна характеристика неврологічної та нейропсихологічної симптоматики. Загалом серед обстежених хворих на СЧВ, порушення НС зустрічалися із частотою 84,4 % (95 % ДІ 75,5-93,3).

На першому місці із неврологічних проявів, за частотою виявлення серед усіх обстежених із СЧВ – стомлюваність 65,6 % (95,0 % ДІ 54,0-77,2), далі у порядку убутання – порушення концентрації уваги – 64,0 % (95,0 % ДІ 52,3-75,8) та головний біль – 62,5% (95 % ДІ 52,3-75,8).

Узагальнені дані щодо частоти та структури неврологічних порушень наведена відображені на рисунку 2.6 і наведені в таблиці 2.4.



Рисунок 2.7. Структура неврологічної симптоматики у обстежених хворих на СЧВ в основній групі (% на 100 неврологічних проявів)

Частота проявів, більша або відповідна 50 % характерна для порушення пам'яті, тривожності, пригніченості, хиткості, порушення сну; від 30 % до 50 % для перепадів настрою, оніміння у кінцівках, запаморочення, порушення координації рухів, шуму у вухах, слабкості у кінцівках та плаксивості.

Частота неврологічних симптомів у обстежених хворих на системний червоний вовчак (% на 100 обстежених хворих та 95 % ДІ).

Неврологічні порушення	n	%	95% ДІ
Шум у вухах	20	31,2 %	19,9 - 42,6
Епілептичні напади	16	25,0 %	14,4 - 35,6
Запаморочення	26	40,6 %	28,6 - 52,7
Порушення координації рухів	23	35,9 %	24,2 - 47,7
Хиткість	32	50,0 %	37,7 - 62,2
Слабкість у кінцівках	20	31,2 %	19,9 - 42,6
Оніміння у кінцівках	27	42,2 %	30,0 - 54,3
Порушення пам'яті	37	57,8 %	45,7 - 69,9
Порушення концентрації уваги	41	64,0 %	52,3 - 75,8
Головний біль	40	62,5%	50,6 - 74,4
Плаксивість	20	31,2 %	19,9 - 42,6
Тривожність	37	57,8 %	45,7 - 69,9
Пригніченість	35	54,7 %	42,5 - 66,9
Біль в кінцівках	18	28,1 %	17,1 - 39,1
Насильницькі рухи	5	7,8 %	1,2 - 14,4
Стомлюваність	42	65,6 %	54,0- 77,2

При неврологічному огляді учасників дослідження були виявлені численні неврологічні симптоми та відхилення, деякі з яких вдалося об'єднати у клінічні синдроми (наприклад, центральний парез у кінцівках), проте у доволі великої кількості хворих дані клінічні знахідки були незначними, тож нами було прийнято рішення об'єднати їх під терміном «розсіяна неврологічна симптоматика». Слід зауважити, що в іноземних літературних джерелах даний термін або аналогічний йому відсутній,

вочевидь, через неможливість класифікувати ці прояви та відсутність критеріїв діагностики даного стану, тому порівняти поширеність такої неврологічної мікросимптоматики з даними інших авторів неможливо. Узагальнена інформація щодо даних неврологічного огляду пацієнтів з НПСЧВ наведені у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Частота неврологічних синдромів у обстежених хворих на системний червоний вовчак (% на 100 обстежених хворих та 95 % ДІ).

Неврологічні синдроми	n	%	95% ДІ
Порушення функції ЧМН	3	4,7 %	0,5 - 9,9
Гіперкінетичний	5	7,8%	1,2 - 14,4
Сенсорні порушення	24	37,5 %	25,6 - 49,3
Периферичний парез у кінцівках	7	10,9 %	3,3 - 18,6
Центральний парез у кінцівках	13	20,3 %	10,5 - 30,1
Вегетативні розлади	12	18,7%	9,1 - 28,3
Атактичний	27	42,1 %	30,0 - 54,3
Розсіяна неврологічна симптоматика	21	32,81 %	21,3 - 44,3

Між окремими неврологічними симптомами встановлено наявність асоціативних зв'язків, найбільш потужні визначені між запамороченням та порушенням координації рухів ($r_s=0,79$; $p<0,001$), хиткістю ($r_s=0,72$; $p<0,001$) і перепадами настрою ($r_s=0,67$; $p<0,001$); між порушенням координації рухів та хиткістю ($r_s=0,81$; $p<0,001$), між порушення концентрації уваги та порушенням пам'яті ($r_s=0,83$; $p<0,001$); між перепадами настрою та плаксивістю ($r_s=0,71$; $p<0,001$) і пригніченістю ($r_s=0,79$; $p<0,001$).

Також було виявлено зв'язки віку хворих з такими неврологічними симптомами, як шум у вухах ($r_s=0,48$; $p<0,001$), запаморочення ($r_s=0,37$; $p=0,005$), прущення координації рухів ($r_s=0,36$; $p=0,013$) та хиткістю ($r_s=0,29$; $p=0,034$). Наявність епілептичних напади корелювала з такими супутніми захворюваннями, як хвороби опорно – рухового апарату ($r_s=0,29$; $p=0,036$). Із захворюваннями органів зору корелювали неврологічні прояви – слабкість у кінцівках ($r_s=0,32$; $p=0,019$), тривожність ($r_s=0,36$; $p=0,007$), пригніченість ($r_s=0,39$; $p=0,003$), перепади настрою ($r_s=0,41$; $p=0,002$); супутні гінекологічні захворювання корелювали із шумом у вухах ($r_s=0,48$; $p=0,002$), запамороченням ($r_s=0,53$; $p<0,001$), порушенням координації рухів ($r_s=0,41$; $p=0,004$), хиткістю ($r_s=0,45$; $p=0,001$), слабкість у кінцівках ($r_s=0,32$; $p=0,017$), пригніченістю ($r_s=0,30$; $p=0,028$), болем у кінцівках ($r_s=0,270$; $p=0,044$), перепадами настрою ($r_s=0,37$; $p=0,005$); захворювання нирок корелювали із слабкістю у кінцівках ($r_s=0,34$; $p=0,012$), тривожністю ($r_s=0,39$; $p=0,003$), та пригніченістю ($r_s=0,36$; $p=0,008$).

2.3. Загальна характеристика методів дослідження.

Для визначення стану когнітивних функцій та оцінки емоційного статусу пацієнтів проводилося поглиблене нейропсихологічне обстеження. Стан когнітивних функцій вивчався та оцінювався за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment - MoCA). Даний тест дозволяє визначити загальний когнітивний статус пацієнта, визначити ступінь когнітивної дисфункції, та оцінити окремі когнітивні домени та їх порушення. З метою оцінки емоційного статусу пацієнта використовувалися наступні шкали: Госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) – у якості скринінгового інструменту; для більш детальної характеристики емоційних розладів використовувалася шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory - BDI) та шкала тривожності Спілбергера – Ханіна (State – Trait Anxiety Inventory - STAI).

Для визначення структурно-морфологічних змін речовини головного мозку пацієнтам проводилася МРТ ГМ.

Лабораторне обстеження всіх учасників дослідження передбачало проведення трьох тестів: аналіз крові на виявлення ANA (з підрахунком величини їх титру та визначенням патерна), аналіз крові на виявлення ACL та аналіз крові на виявлення ВА.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася використанням методів описової і аналітичної біостатистики та багатовимірного статистичного аналізу.

Оцінка когнітивних функцій за МоСА. МоСА вважається достатньо надійним інструментом для виявлення, оцінки та характеристики когнітивних порушень та широко використовується в усьому світі. Шкала включає в себе декілька когнітивних доменів, які оцінюються різною кількістю балів: орієнтація у просторі та часі (6 балів), називання (3 бали), увага (6 балів), мова (3 бали), абстракція (2 бали), пам'ять та відстроковане відтворення (5 балів), зорово – конструктивні та виконавчі здібності (5 балів). Загальний результат тесту складається шляхом підсумовування результатів по кожному з доменів, а якщо стаж освіти досліджуваного дорівнює 12 або нижче, то до загального балу слід ще додати 1. Максимальна кількість балів, що може набрати пацієнт дорівнює 30. Нормальним результатом вважаються показники, що знаходяться в межах від 26 до 30 балів. [160]. Офіційний сайт МоСА [161] для ранжування ступенів тяжкості виявленої когнітивного дефіциту пропонує наступні критерії:

- 26 – 30 балів – норма;
- 18 – 25 балів – легка КД;
- 10 – 17 балів – помірна КД;
- <10 – тяжка КД.

Оцінка за HADS. З метою стартової оцінки емоційного статусу пацієнтів, а саме – з метою реєстрації тривожної та депресивної симптоматики використовувався опитувальник, який широко застосується у клінічній практиці в якості скринінгового методу – HADS [162]. Шкала являє собою опитувальник пацієнта для самостійного заповнення, що складається з двох частин: перша частина служить для оцінки рівня тривожності, друга – для оцінки рівня депресії. Кожна частина містить по 7 тверджень стосовно характеристики емоційного стану. Кожному твердженню відповідає по 4 варіанти відповіді, кожна з яких дорівнює певній кількості балів. Пацієнту пропонується вибрати той з варіантів, що найбільш точно характеризує його стан за останні 7 днів. Після цього лікар повинен окремо підсумувати бали для кожної з частин. Інтерпретація результатів також повинна проводитися для двох частин окремо та включає наступні градації:

- 0–7 балів — норма;
- 8–10 балів — субклінічна тривога/депресія;
- ≥ 11 балів — клінічно виражена тривога/депресія.

Оцінка за BDI. Для більш поглибленого вивчення депресивної симптоматики та більш детальної характеристики депресивного розладу використовувалася інша широко вживана методика – оцінка за BDI [163]. Вона також являє собою опитувальник пацієнта для самостійного заповнення. Даний опитувальник включає 21 категорію характеристик емоційного стану, кожна категорія містить певне число тверджень, які відповідають різним проявам депресії. Кожне з цих тверджень оцінюється певною кількістю балів – від 0 до 3 (у залежності від ступеню тяжкості прояву). Пацієнта просять прочитати їх і вибрати лише один варіант, що відображає його стан за останні 2 тижні, включаючи день огляду. Після закінчення пацієнтом заповнення отримують загальний результат шляхом складання усіх балів. Різні категоріальні характеристики відповідають

різним проявам депресії: так, наприклад категоріальні характеристики 1 – 13 призначені для встановлення когнітивно – афективних проявів, категорії 14 – 21 – для соматичних. Тобто, використання цієї методики дає змогу не тільки встановити факт присутності депресивного розладу та визначити ступінь його тяжкості, а й дає змогу більш детально вивчити та охарактеризувати цей стан. Інтерпретація результатів за BDI представлена нижче:

- Від 0 до 9 балів — відсутність депресії;
- Від 10 до 15 балів — депресія легкого ступеню;
- Від 16 до 19 балів — депресія помірного ступеню;
- Від 20 до 29 балів — виражена депресія;
- Від 30 до 63 балів — тяжкий ступінь депресії.

Оцінка тривожності за STAI. З метою більш детального вивчення та характеристики тривожності у хворих була використана шкала, що була розроблена С.Д. Spielberger та співавторами [164], а потім адаптована Ю.Л. Ханіним для країн пострадянського простору – шкала Спілбергера – Ханіна. Для оцінки за цією шкалою пацієнтові було запропоновано самостійно заповнити опитувальник, що розділений на два блоки – блок ситуативної (реактивної) тривожності (СТ) (стан) та блок особистісної тривожності (ОТ) (характеристика особистості) – кожен з яких містить по 20 тверджень (загалом 40 тверджень). Праворуч від тверджень наведено варіанти відповідей, що полягають у відношенні пацієнта до даного твердження: від «Ні, це не так» до «Абсолютно вірно». Кожному з варіантів відповідає певна кількість балів: від 1 до 4. Також слід зазначити, що у кожному блоці є так звані прямі та зворотні питання (твердження). Рівень ситуативної та особистісної тривожності обчислюється окремо за формулами:

Ситуативна тривожність=прямі питання (бали) – зворотні питання (бали) + 50 (балів);

Особистісна тривожність= прямі питання (бали) – зворотні питання (бали) + 35 (балів);

- Інтерпретація результатів наведена нижче:
- До 30 балів – низький рівень тривожності;
- Від 30 до 45 балів – помірний рівень тривожності;
- Більше 45 балів – високий рівень тривожності.

Бланки та форми усіх психодіагностичних шкал наведені у додатку В.

Нейровізуалізаційне обстеження. МРТ - це неінвазивний метод дослідження, що був винайдений у 1973 році. Даний метод заснований на реєстрації відповіді атомів ядер, перш за все – водню, при впливі на них магнітного поля високої напруженості із подальшою обробкою отриманої картини за допомогою комп'ютера та формуванням зображення. Порівняно з іншими методами нейровізуалізації (наприклад, з комп'ютерною томографією) МРТ є одним з найбільш безпечних, оскільки пацієнт не підпадає під дію іонізуючого випромінювання. У даному дослідженні використовувався магнітно – резонансний томограф Toshiba Vantage з величиною індукції магнітного поля 1,5 Тесла (рік виробництва – 2009).

Проводилася якісна та кількісна візуальна оцінка всіх томограм.

Для виявлення та встановлення ступеню атрофії паренхіми ГМ використовувалася кількісна оцінка.

З цією метою проводилося обчислення чотирьох лінійних морфометричних індексів атрофії. Це – відносні величини, що відображають об'єм тканини головного мозку в певній його ділянці [165]. Два з цих індексів, а саме – міжпівкульний індекс (Frontal interhemispheric fissure ratio – FFR) та індекс Сільвієвої борозни (Sylvian fissure ratio – SFR) – вимірювалися для оцінки кіркової атрофії. Біфронтальний індекс (Bifrontal ratio – BFR) і бікаудальний індекс (Bicaudate ratio – BCR) обчислювалися з метою визначення підкіркової атрофії. Розрахунок даних показників проводився наступним чином:

Для обчислення SFR треба розділити середнє значення максимальних ширин латеральної борозни на транспінеальний внутрішньочерепний діаметр на зрізі, що показує найбільш широку латеральну борозну.

Величина FFR є відношенням найбільшої ширини міжпівкульної борозни до транспінеального внутрішньочерепного діаметру на зрізі, де представлені лобові частки ГМ.

Для визначення BCR слід розділити величину відстані між передніми рогами бічних шлуночків на внутрішній діаметр черепа. Для цих обчислень використовується зріз, де візуалізуються голівки хвостатих ядер.

Величина BFR є відношенням відстані верхівками фронтальних рогів латеральних шлуночків до внутрішньочерепного діаметру на цьому ж рівні.

Обстеження на наявність ANA. Обстеження щодо виявлення ANA проводилося скринінговим методом: за допомогою реакції непрямой імуофлюоресценції з використанням у якості субстрату епітеліальних клітин раку гортані людини (Her-2). Дана методика рекомендована ACR і EULAR в якості рутинного скринінгового обстеження на наявність ANA. У залежності від різновиду антигену з яким реагують антитіла Міжнародний консенсус патернів ANA (International Consensus of ANA Patterns – ICAP) розробив перелік типів світіння, що включає 28 варіантів патернів.

У нашому дослідженні використовувався лабораторний кіт EUROIMMUN FA1520. Даний кіт дозволяє виявити патерни антитіл проти наступних антигенів:

1. Двоспіральна ДНК, односпіральна ДНК, нуклеосоми, гістони – викликає гомогенний ядерний тип світіння (рис. 2.8)

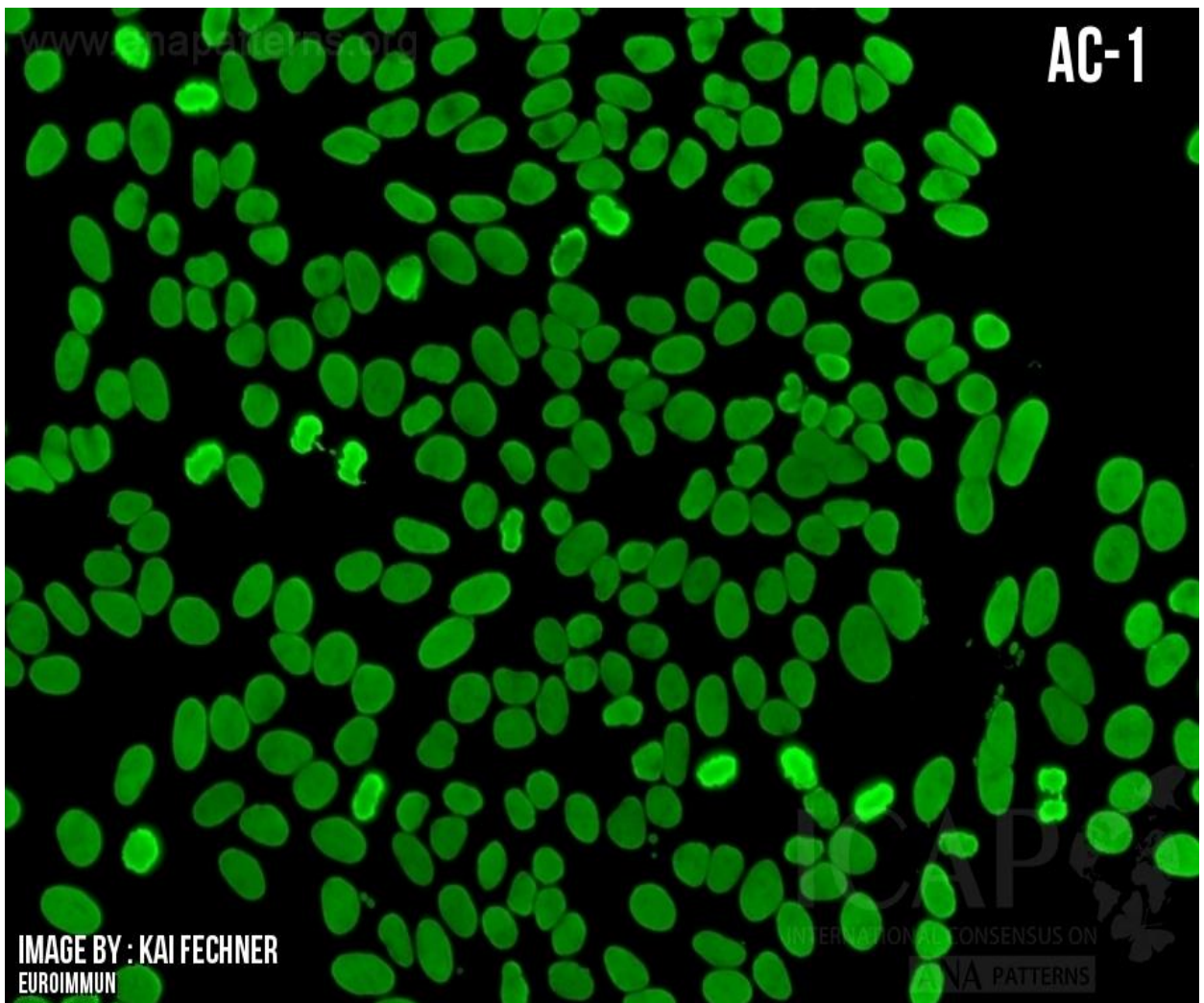


Рисунок 2.8. Ядерне гомогенне світіння викликане реакцією антигенів ядра та ANA (зображення взято з офіційного сайту ICAP [166]).

2. Антигени DFS70 та LEDGF – викликає гомогенне ядерне зернисте світіння хромосом у метафазі мітозу.

3. Антигени ядерної мембрани (GP210, ламіни A, B, C) – викликає периферійну флюорисценцію мембрани ядра.

4. Антигени нуклеоплазми (U1-nRNP, Sm, SS-A (Ro), SS-B (La)) – викликає гранулярне світіння нуклеоплазми (рис. 2.9)

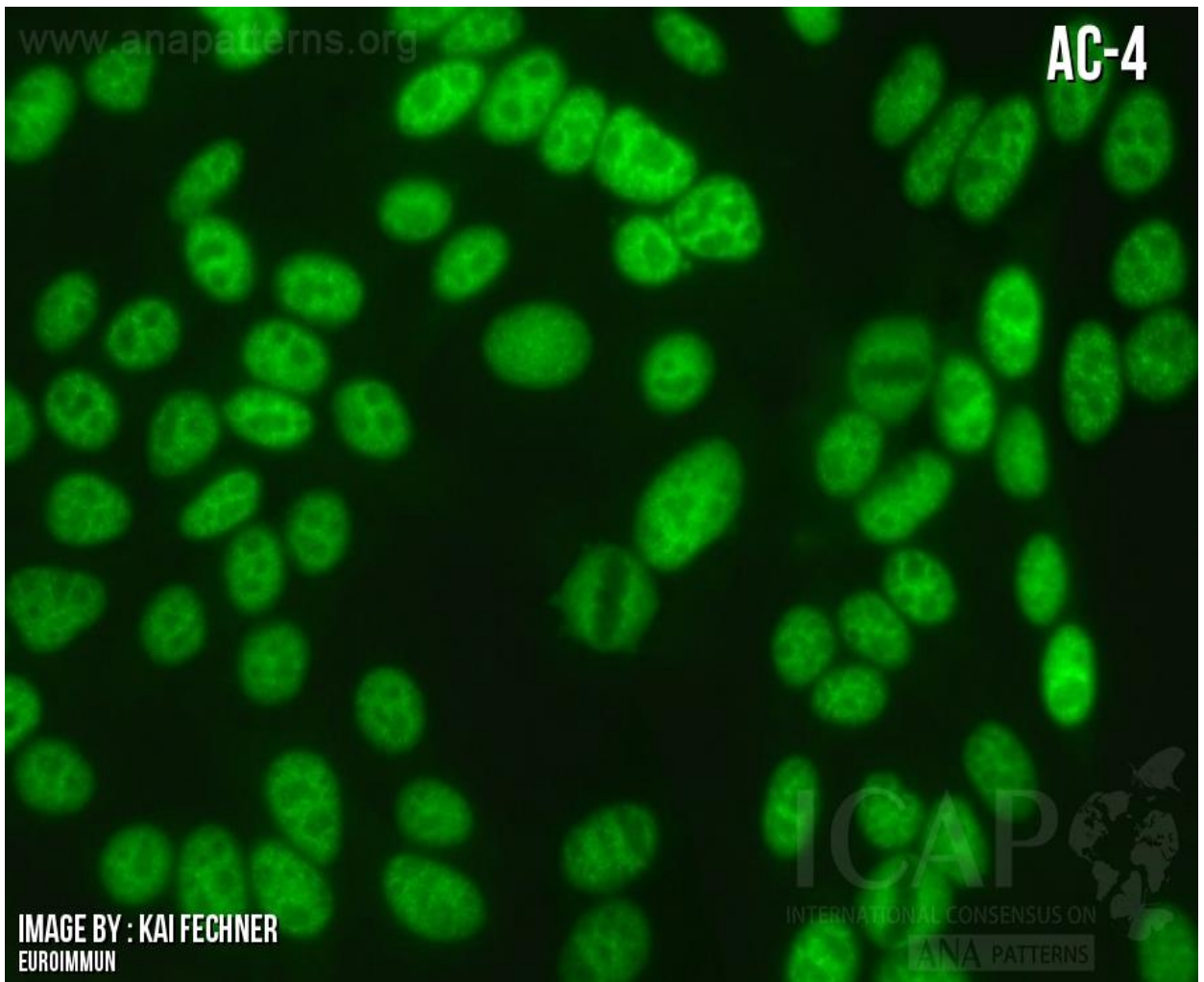


Рисунок 2.9. Ядерне гранулярне світіння нуклеоплазми, викликане реакцією антигенів нуклеоплазми та ANA (зображення взято з офіційного сайту ICAP [166]).

5. Ku – антиген – викликає ретикулярне світіння.
6. Mi-1, Mi-2 антигени – викликає мілкозернисте світіння нуклеоплазми.
7. Антиген PM-Scl (PM-1) – характеризуються появою гомогенного нуклеолярного світіння.
8. РНК полімераза1 – викликає зернисте нуклеолярне світіння.
9. U3-nRNP (фібриларін) – характеризуються появою гранулярної флюоресценції ядра клітин у мітозі.

10. Антиген Scl-70 – викликає майже гомогенне світіння нукліолей.
11. Ядерні точки (Sp 100, Sp 140, p80-coilin і т.д.) – викликає точкове світіння нуклеоплазми.
12. Центромери (білки кінетохор) – викликає гранулярне центромерне світіння.
13. Циклін (PCNA) – характеризується появою плейоморфного крапчастого світіння клітинного циклу.
14. Центріолі (енолаза, перицентрин, нінеїн) – викликає флюоресценцію центріолей, апарату веретена.
15. Елементи мітотичного веретена (MSA1, MSA2, H5AG5) – викликає світіння мітотичного веретена.
16. Рибосомальний протеїн Р – викликає цитоплазматичну гомогенну флюоресценцію (рис. 2.10).
17. Антиген Jo-1 – характеризується появою цитоплазматичного гранулярного світіння.
18. Антигени SRP та PL-12 – викликає цитоплазматичну гомогенну флюоресценцію.
19. Елементи апарату Гольджі – викликає цитоплазматичне гранулярне світіння.
20. Лізосоми – характеризується появою гранулярного світіння цитоплазми.
21. F – актин – викликає філаментарну флюоресценцію.
22. Віментін, актин, міозин – викликає філаментарний тип світіння.

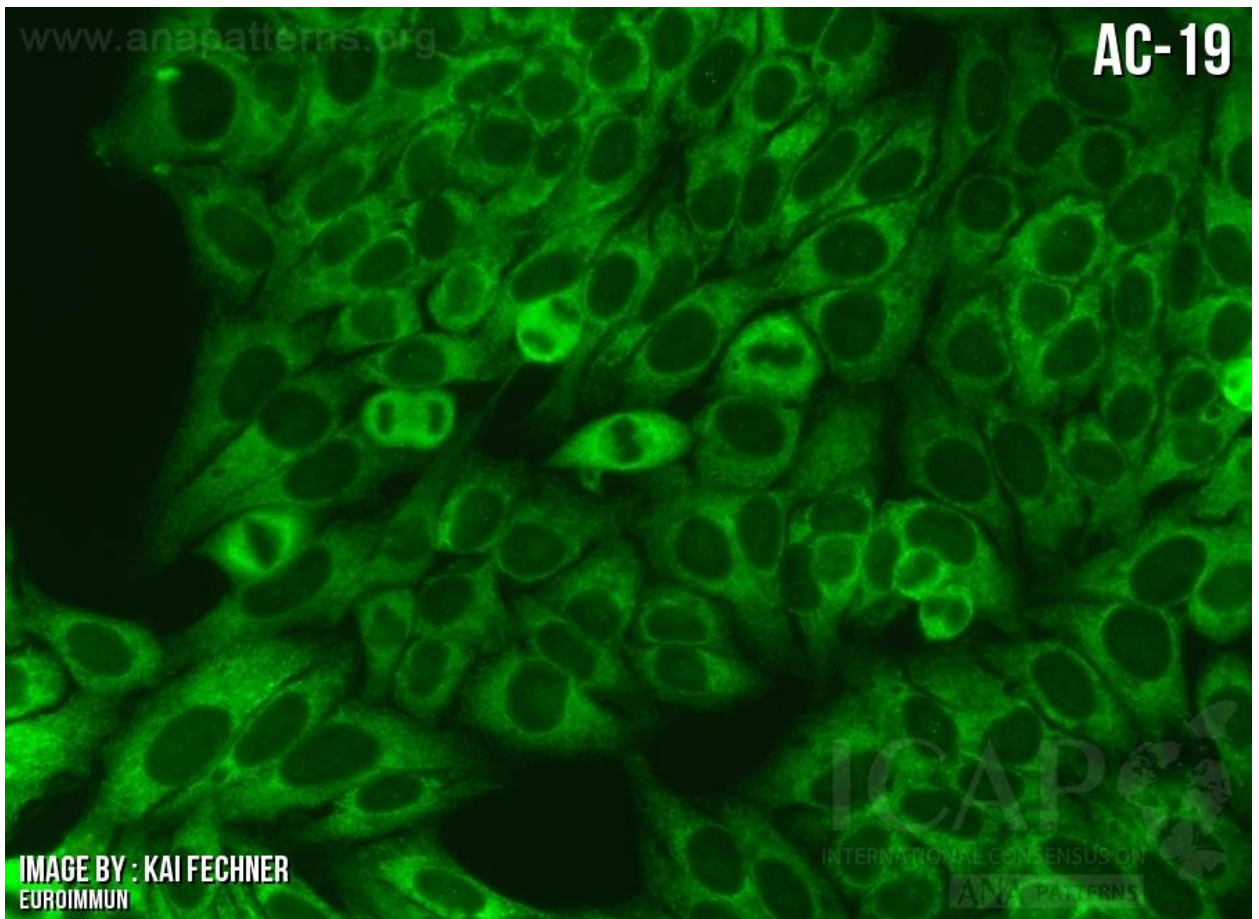


Рисунок 2.10. Гомогенне світіння цитоплазми, викликане реакцією антигенів рибосом та ANA (зображення взято з офіційного сайту ICAP [166]).

Дослідження ACL. Також, як уже було зазначено, усім пацієнтам проводився аналіз крові на наявність ACL. Ще раз зазначимо, що ACL являють собою імуноглобуліни класів М і G, що вступають у реакцію з кардіоліпіном – важливим складовим компонентом мембранних структур клітини та ліпопротеїнів плазми. У нашому дослідженні даний клас аутоантитіл був досліджений за допомогою методу імуноферментного аналізу, або ELISA та використовувався лабораторний кіт DEMEDITEC Cardiolipin Ab IgG/IgM ELISA DE 7300. Високоочищений кардіоліпін нанесений на мікролунки, насичені бета-2-глікопротеїном І. Визначення ґрунтується на непрямій імунній реакції, пов'язаній з ферментом, з наступними етапами: специфічні антитіла у зразку пацієнта зв'язуються з антигеном, нанесеним на поверхню лунки. Після інкубації на етапі

промивання видаляють незв'язану та неспецифічно зв'язану сироватку або компоненти плазми. Згодом доданий кон'югат ферменту зв'язується з іммобілізованими комплексами антитіло-антиген. Після інкубації другий етап промивання видаляє незв'язаний кон'югат ферменту. Після додавання розчину субстрату зв'язаний кон'югат ферменту гідролізує субстрат, утворюючи продукт синього кольору. Додавання кислоти зупиняє реакцію з утворенням жовтого кінцевого продукту. Інтенсивність жовтого кольору корелює з концентрацією комплексу антитіло-антиген і може бути виміряний фотометрично. У нашому дослідженні виявлялися антитіла класу імуноглобулін G (IgG). Позитивним вважався результат при концентрації $\text{IgG} \geq 10 \text{ МОД/л}$.

Обстеження на наявність ВА. Також лабораторне дослідження пацієнтів включало в себе аналіз крові на наявність ВА. Даний представник групи АФА являє собою IgG, що пригнічує реакцію перетворення протромбіну на тромбін у крові. Для проведення аналізу використовувався лабораторний кіт SIEMENS LA1 Screening Reagent/LA2 Confirmation Reagent, що являє собою інтегровану тест – систему і дозволяє провести скринінговий (LA1) та підтверджуючий (LA2) тести на наявність ВА, а також обчислити їх співвідношення LA1/LA2. Тести LA1 та LA2 є аналізами з використанням розведеної отрути гадюки Рассела (Dilute Russell's viper venom time – DRVVT) і засновані на оцінці часу згортання в тесті активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ). Збільшення АЧТЧ при проведенні скринінгового тесту може бути спричинено низкою факторів, окрім присутності ВА, тому для виявлення фактора впливу ВА на дане подовження АЧТЧ проводиться підтверджуюча проба - оцінка часу згортання після додавання реагенту з надлишком фосфоліпідів. Якщо час згортання нормалізується (фосфоліпіди зв'язують АФА і нейтралізують їх вплив на час згортання), то це підтверджує вплив ВА і в результаті величина співвідношення часу згортання в скринінговому тесті до часу згортання в підтверджуючому тесті (LA1/LA2) буде більшою

за 1,2 і аналіз вважатиметься позитивним. Якщо нормалізації часу немає і подовження зберігається, а величина LA1/LA2 менша, за 1,2, то результат аналізу вважався негативним. Перед тестуванням на виявлення ВА усім хворим відмінявся прийом гепарину за 2 дні, а кумаринові препарати відмінялися за 2 тижні до забору крові з огляду на те, що прийом вказаних препаратів міг би вплинути на результат аналізу.

Статистична обробка. Перевірку відповідності розподілу кількісних ознак нормальному закону проводили за критерієм Шапіро-Уїлка (SW-W), перевірку гіпотези про рівність дисперсій – за критеріями Левіна та Фішера (F).

При нормальному законі розподілу застосовували параметричні характеристики і методи аналізу: середню арифметичну (M), стандартну похибку (m), стандартне відхилення (SD), 95% довірчий інтервал для середньої (95% ДІ), критерій Стюдента для залежних (T) і незалежних вибірок (t) з урахуванням гомо-/гетерогенності дисперсій (оцінка за критерієм Фішера F). Для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували непараметричні характеристики і критерії: медіану (Me), інтерквартильний розмах (25 %;75 %) – 25 та 75 процентилі відповідно Q1 та Q3 – перший та третій квартилі), для порівняння двох незалежних вибірок U-критерій Манна-Уїтні, для оцінки динамічних змін – T критерій Вілкоксона [167 - 169].

Для описання відносних величин використовувалися статистичні характеристики: кількість спостережень (n), відносні величини (%), 95 % довірчий інтервал (ДІ), рівень статистичної значущості (p). Довірчі інтервали для відносних величин розраховувалися за методом Вальда з нормальною апроксимацією. Оцінка достовірності відмінностей номінальних змінних проводилася за критерієм Хі-квадрат (χ^2) Пірсона в тому числі з поправкою Йейтса на безперервність для малих частот та значень показників близьких до 0 або 100 %.

Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової

кореляції Спірмена (r_s). Коефіцієнт кореляції у діапазоні $0,65 \leq |r| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,25 \leq |r| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили; $0 < |r| < 0,25$ – на слабкий кореляційний зв'язок [168].

Для аналізу взаємозв'язку між двома підмножинами кількісних ознак використовувався канонічний кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнту канонічної кореляції (R), канонічних коренів та їх ваги. За відсутності нормального розподілу у кількісних даних було проведено перетворення цих первинних даних за методом Бокса-Кокса для отримання нормального розподілу змінних, що підлягали аналізу.

Проводився простий парний і множинний логістичний регресійний аналіз. Простий логістичний регресійний аналіз включав розрахунок відношення шансів (ВШ, англ. odds ratio - OR) із 95 % ДІ. Якщо ВШ знаходиться у діапазоні від 0 до 1 – це відповідає зниженню ризику виникнення небажаної події, відношення шансів, яке дорівнює 1, означає, що несприятливий результат може статися в обох порівнюваних групах з однаковою ймовірністю, чим більше відношення шансів, тим ймовірніше поява події у групі порівняння [169].

Для визначення дискримінаційної здатності показників проводився ROC-аналіз (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis), що включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC - Area under the curve) зі стандартною похибкою площі під кривою та 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ); показників чутливості (Se) та специфічності (Sp).

Значення площі під ROC кривою інтерпретували у показниках діагностичної точності: 0,9-1,0 – відмінна; 0,8-0,9 – дуже добра; 0,7-0,8 – добра; 0,6-0,7 – середня; 0,5-0,6 – незадовільна; значення 0,5 вказує на непридатність методу [170].

Критичне значення рівня статистичної значимості (p) для всіх видів аналізу приймалося $<5\%$ ($p < 0,05$) [167, 168].

Обробка результатів дослідження проводилась за допомогою

персонального комп'ютера з використанням програмних продуктів Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, Open License 67528927), STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та MedCalc Statistical Software trial version 20.009 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021).

Резюме.

СЧВ – захворювання, що вражає переважно осіб жіночої статі молодого віку.

У обстеженій когорті пацієнтів, що складалася з 64 учасників дослідження, більшу частину (55 хворих – 85,9%) складали жінки.

Середній вік хворих, що були включені в дослідження склав 39,53 (11,53) років (95 % ДІ 36,65 – 42,41).

Середній вік появи перших симптомів захворювання склав 28,98 (95 % ДІ 26,79 - 31,17) років.

Середній вік появи перших неврологічних симптомів склав 33,24 (95 % ДІ 30,66 - 35,82) роки, тобто через 4,56 (95 % ДІ 3,04 - 6,07) років після виникнення перших симптомів захворювання та через 3,22 (95 % ДІ 1,76 - 4,68) роки від установлення діагнозу.

Найбільш частою супутньою патологією у обстежених пацієнтів були хвороби шлунково – кишкового тракту, ендокринні захворювання, хвороби опорно – рухового апарату та гінекологічні захворювання.

Неврологічна симптоматика була зареєстрована у 54 учасників дослідження, що становить 84,38%. Найбільш частими скаргами, що висловлювали пацієнти з неврологічними проявами були стомлюваність, порушення концентрації уваги, головний біль. При неврологічному огляду частіше за все реєструвалися ознаки атактичного синдрому, сенсорні порушення та розсіяна неврологічна симптоматика.

РОЗДІЛ 3

НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ (ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІОНОГО СТАТУСУ ТА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ)

Як уже зазначалося раніше, одним з найбільш типових проявів НПСЧВ є порушення в області емоційно – вольової сфери. Розвиток тривоги та депресії є найбільш частим варіантом патології у цій області.

3.1. Оцінка тривожності у хворих на СЧВ.

У якості скринінгового тестування щодо виявлення цих двох станів була використана широковживана процедура – анкетування за HADS. Усім хворим було запропоновано заповнити відповідну форму опитувальника та проведено детальний інструктаж щодо її заповнення, описаний у розділі 2. Як уже зазначалося раніше, отримані результати були розподілені наступним чином: рівень тривожності від 0 до 7 балів було інтерпретовано, як нормальний; від 8 до 10 балів – як тривожність доклінічного рівня виразності; від 11 балів і більше – клінічно виражена тривожність.

Медіана показника тривоги серед усіх хворих дорівнювала 12 (6,0; 16,0), що являє собою високий (клінічно виражений) рівень. У той же час, аналогічний показник по групах 1 та 2 склав 13,0 (7,0; 17,0) та 4,5 (4,0; 6,0) відповідно зі статистично доведеною значущістю розбіжностей ($p < 0,001$).

Окремо проводили оцінку розподілу хворих за ступенем виразності проявів тривоги. Аналіз отриманих результатів показав, що у 27 (42,2%) хворих тривожність була відсутня, причому 17 пацієнтів належали до 1-ї групи і 10 – до 2-ї (тобто 100% відсотків пацієнтів групи 2) ($p < 0,001$). Таким чином, усі хворі, в яких були виявлені рівні тривоги клінічного та субклінічного ступенів виразності були з дослідницької групи 1. Так, наприклад, у 3 пацієнтів (4,7% від загальної кількості хворих) була виявлена доклінічна тривожність, а у 34 (53,1% від загальної кількості) хворих даний розлад досягнув ступеню клінічно вираженого ($p < 0,001$). Таким чином, за

результатами початкового обстеження на наявність тривоги, проведеного за допомогою HADS, було виявлено доволі високий рівень середніх показників тривожності серед усіх хворих і низький показник у хворих групи 2 ($p < 0,001$) і суттєву різницю за частотою виникнення цього стану між хворими 1-ї та 2-ї груп ($p < 0,001$). Узагальнена інформація щодо результатів даного обстеження наведена у таблиці 3.1 і на рисунку 3.2, 3.3.

Таблиця 3.1

Результати тестування хворих на СЧВ за HADS (частина тривоги).

Показники тривоги за HADS	Усі обстежені n=64	Група 1 n=54	Група 2 n=10	<i>p</i>
Показник тривоги за HADS, Me	12,0	13,0	4,5	<i>p<0,001</i>
Нижній кuartиль	6,0	7,0	4,0	
Верхній кuartиль	16,0	17,0	6,0	
<i>Розподіл за ступенем виразності тривоги за HADS, n (%)</i>				
Відсутність тривоги (≤7 балів)	27 (42,2)	17 (31,5)	10 (100)	<i>p*$<0,001$</i>
Доклінічна тривога (8 -10 балів)	3 (4,7)	3 (5,6)	0 (0)	
Клінічна тривога (≥11 балів)	34 (53,1)	34 (63)	0 (0)	

Примітки. *p* - розбіжності між групами за критерієм Манна-Уїтні (U);

*p** – розбіжності між розподілами за критерієм χ^2 Пірсона

Для більш детального вивчення тривожності серед пацієнтів з СЧВ також проводилася оцінка за STAI. Як уже було зазначено раніше, тестування особи за допомогою цього опитувальника дозволяє визначити дві основні характеристики тривожності – ОТ та СТ.

За результатами дослідження ОТ усіх обстежених було виявлено низький її рівень (0- 30 балів) у 92,2% хворих: медіана показника дорівнювала 19,5 балам (16,0; 23,0), що відповідає низькому рівню ОТ.

При аналізі показників ОТ у групах установлена статистично значуща різниця за середніми показниками. Так, наприклад, визначено, що середній показник цієї характеристики серед пацієнтів групи 1 дорівнював 20 (17,0; 24,0) балів (відповідає низькому рівню). У групі співставлення цей показник складав 15,5 (14,0; 18,0), що також є низьким рівнем ($p = 0,03$).

Розподіл за ступенем виразності ОТ оцінювався окремо, проте достовірної різниці між основною та групою співставлення не було виявлено ($p > 0,05$) і у пацієнтів реєструвався здебільшого низький рівень даного параметра.

Узагальнена інформація щодо ОТ наведена у таблиці 3.2 та на рисунку 3.1.

Таблиця 3.2

Особистісна тривожність у хворих на СЧВ

Особистісна тривожність	Усі хворі	Група 1	Група 2	<i>p</i>
Нижній кuartиль	16,0	17,0	14,0	<i>p=0,003</i>
Медіана	19,5	20,0	15,5	
Верхній кuartиль	23,0	24,0	18,0	
<i>Розподіл за ступенем виразності ОТ, n (%)</i>				
Низький (0 - 30 балів)	59 (92,2)	49 (90,7)	10 (100,0)	<i>p*=0,605</i>
Середній (31-44 бали)	2 (3,1)	2 (3,7)	0 (0)	
Високий (≥45 балів)	3 (4,7)	3 (5,6)	0 (0)	

Примітки. p - розбіжності між групами за критерієм Манна-Уїтні (U);

p^* – розбіжності між розподілами за критерієм χ^2 Пірсона

Рівень СТ у більшості хворих коливався в межах низького (37,5%) і помірного (31,3%) з медіаною цього показника 37,5 балів (27,0; 51,0). Слід зазначити, що рівень СТ був достовірно вищим за рівень ОТ як у групах обстеження, так і в цілому ($p < 0,01$ за критерієм Т Вілкоксона).

Аналіз результатів дослідження СТ у групах виявив статистично значущі переважання величини медіани цього показника у пацієнтів 1-ї групи – 39,0 (28,0; 52,0) порівняно з 2-ю групою – 25,0 (14,0; 29,0) ($p < 0,01$).

Розподіл за виразністю СТ виявив статистично значущу різницю між групами дослідження. Так, у пацієнтів основної групи реєструвався здебільшого високий (37,0%) та помірний (35,2%) рівні СТ, в той час як серед абсолютної більшості учасників групи співставлення (90,0%) – низький її рівень ($p = 0,01$).

Зведена інформація щодо СТ серед хворих подана у Таблиці 3.3. та на Рисунку 3.1

Таблиця 3.3

Ситуативна тривожність у хворих на СЧВ

Ситуативна тривожність	Усі обстежені n=64	Група 1 n=54	Група 2 n=10	<i>p</i>
Нижній кuartиль	27,0	28,0	14,0	<i>p<0,001</i>
Медіана	37,5	39,0	25,0	
Верхній кuartиль	51,0	52,0	29,0	
<i>Розподіл за ступенем виразності СТ, n (%)</i>				
Низький (до 30 балів)	24 (37,5)	15 (27,8)	9 (90,0)	<i>p*=0,001</i>
Помірний (31-44 бали)	20 (31,3)	19 (35,2)	1 (10,0)	
Високий (≥45 балів)	20 (31,3)	20 (37,0)	0 (0)	

Примітки. p - розбіжності між групами за критерієм Манна-Уїтні (U);

p^* – розбіжності між розподілами за критерієм χ^2 Пірсона

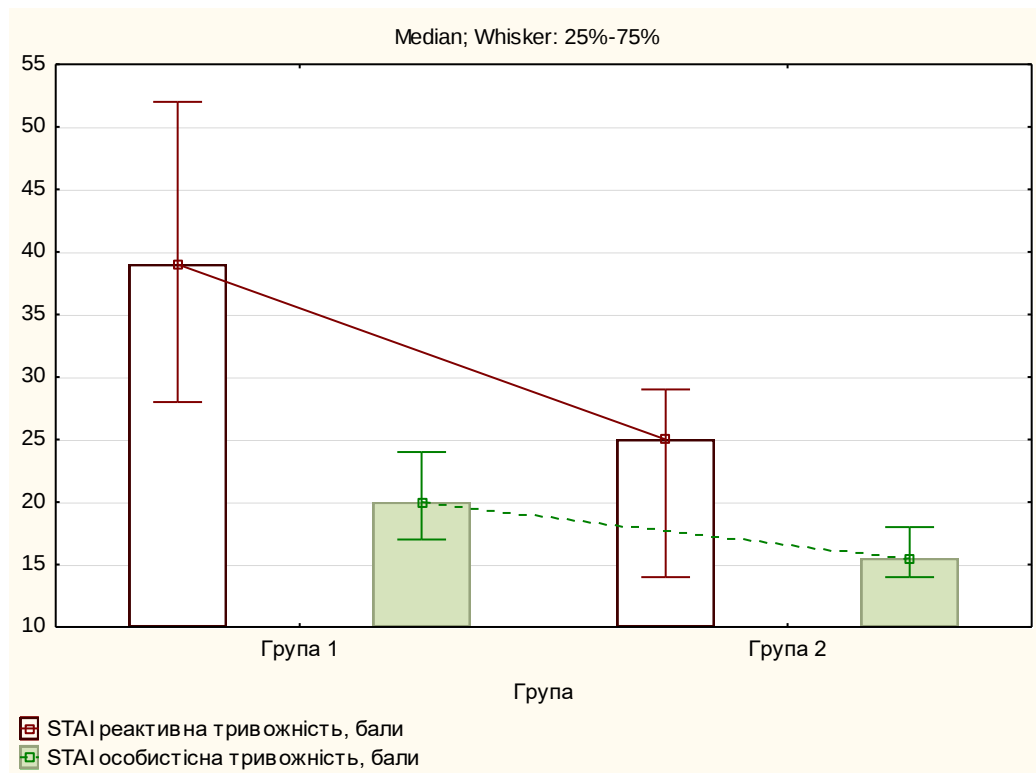


Рисунок 3.1. Показники СТ та ОТ у хворих на СЧВ за шкалою Спілбергера - Ханіна за групами дослідження (медіана та міжквартильний розмах).

3.2. Оцінка депресивної симптоматики у хворих на СЧВ.

Вивчення депресивних проявів у досліджуваних пацієнтів також відбувалося у два етапи: у якості скринінгу використовувалася HADS, а для подальшого, більш детального, дослідження цієї симптоматики хворі було тестовані за BDI.

Дані обстеження за HADS показали статистично значущу різницю за показником депресії між хворими групи 1 та 2 з помітним переважанням середніх показників у групі 1 (рис. 3.2, табл. 3.4). Так, наприклад, клінічний ступінь виразності депресивних проявів (≥ 11 балів) був зареєстрований 57,4% учасників основної групи, в той час як відсутність депресії (≤ 7 балів) було зареєстровано у 100% хворих групи 2.

Медіана показника депресії серед усіх пацієнтів складала 10,0 (4,0; 15,0), що є рівнем субклінічно виражених проявів. Проте медіани показників у основній та групі співставлення суттєво ($p < 0,001$) розбігалися: 12,0 (5,0; 16,0) та 3,0 (2,0; 4,0) для 1-ї та 2-ї групи відповідно.

У розподілі хворих обох груп за ступенем виразності депресивних проявів також була виявлена статистично значуща різниця ($p=0,005$), хоча й меншого рівня достовірності, ніж у частині даного обстеження, присвячені вивченню симптомів тривоги.

Відсутність депресії була виявлена у 28 (43,8%) учасників дослідження, з яких 18 належали до групи 1, а 10 – до групи 2, тобто у жодного пацієнта з групи співставлення не було зареєстровано депресивних проявів. У 5 (9,3%) хворих з групи 1 була виявлена субклінічна депресія, в той час як клінічний ступінь виразності цього прояву був зареєстрований у 31 (57,4%) пацієнта основної групи.

Інформація щодо результатів вивчення депресивної симптоматики за HADS представлена у таблиці 3.4 і на рисунку 3.2, 3.3.

Таблиця 3.4

Результати тестування хворих на СЧВ за HADS (частина депресії).

Показники депресії за HADS	Усі обстежені n=64	Група 1 n=54	Група 2 n=10	<i>p</i>
Показник депресії за HADS, Me	10,0	12,0	3,0	<i>p<0,001</i>
Нижній кuartиль	4,0	5,0	2,0	
Верхній кuartиль	15,0	16,0	4,0	
<i>Розподіл за ступенем виразності депресії за HADS, n (%)</i>				
Відсутність депресії (≤7 балів)	28 (43,8)	18 (33,3)	10 (100)	<i>p*=0,005</i>
Доклінічна депресія (8 -10 балів)	5 (7,8)	5 (9,3)	0 (0)	
Клінічно виражена депресія (≥11 балів)	31 (48,4)	31 (57,4)	0 (0)	

Примітки. p - розбіжності між групами за критерієм Манна-Уїтні (U);

p^* – розбіжності між розподілами за критерієм χ^2 Пірсона

Для більш точного вивчення депресивних проявів усім учасникам дослідження було запропоновано пройти тестування з використанням BDI. Як уже зазначалося раніше, цей опитувальник є більш чутливим методом виявлення депресії, дозволяє більш точно визначити ступінь виразності даного розладу, а також дозволяє більш точно охарактеризувати симптоматику: одна частина категорій скарг і симптомів відповідає когнітивно – афективним проявам депресії, інша – соматичним проявам. У залежності від загальної кількості балів, що визначалася шляхом складання їх по кожній з 21 категорії, результати інтерпретувалися як «відсутність депресії» (≤ 9 балів), «депресія легкого ступеню» (10 – 15 балів), «депресія помірного ступеню» (16 – 19 балів), «виражена депресія» (20 – 29 балів) і «тяжка депресія» (≥ 30 балів).

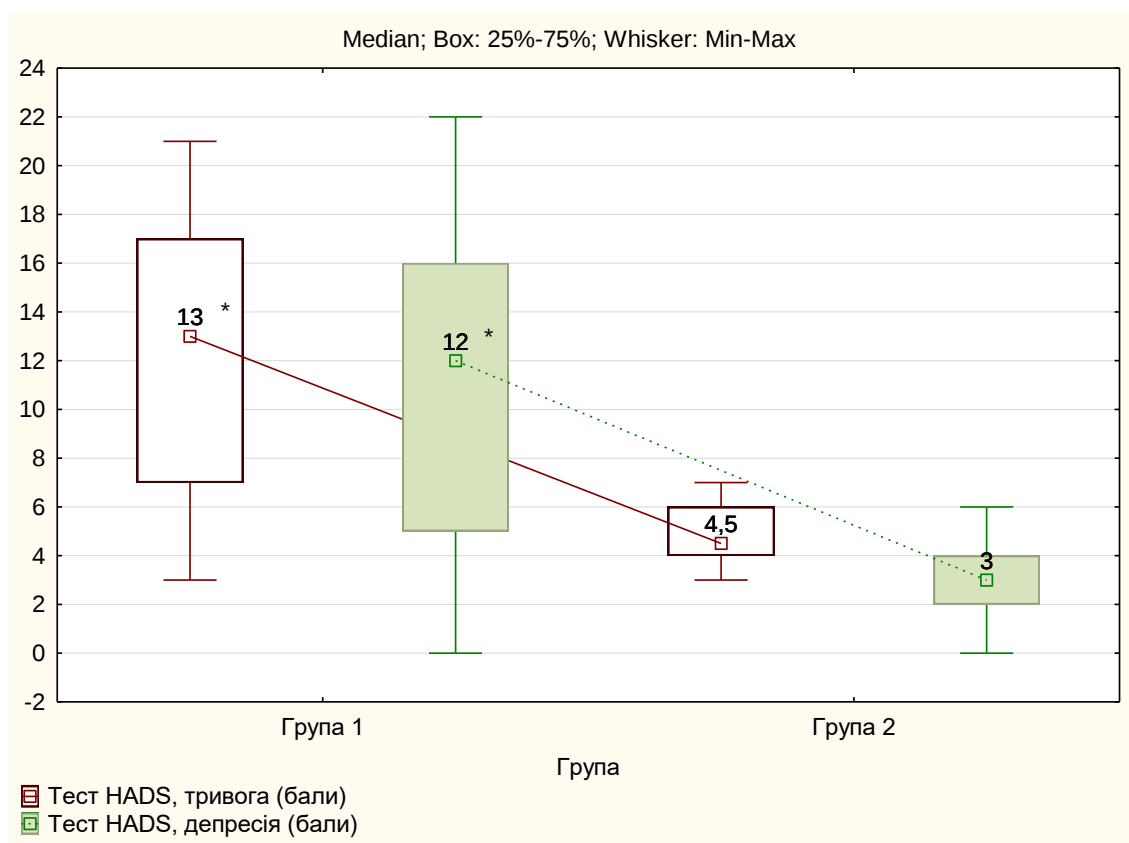


Рис. 3.2 Оцінка рівня тривоги і депресії у обстежених хворих за шкалою HADS у групах дослідження (середні бали – медіана, інтерквартильний розмах та мінімальне і максимальне значення)

Примітка. * – $p < 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні (U) порівняно з 2-ю групою.

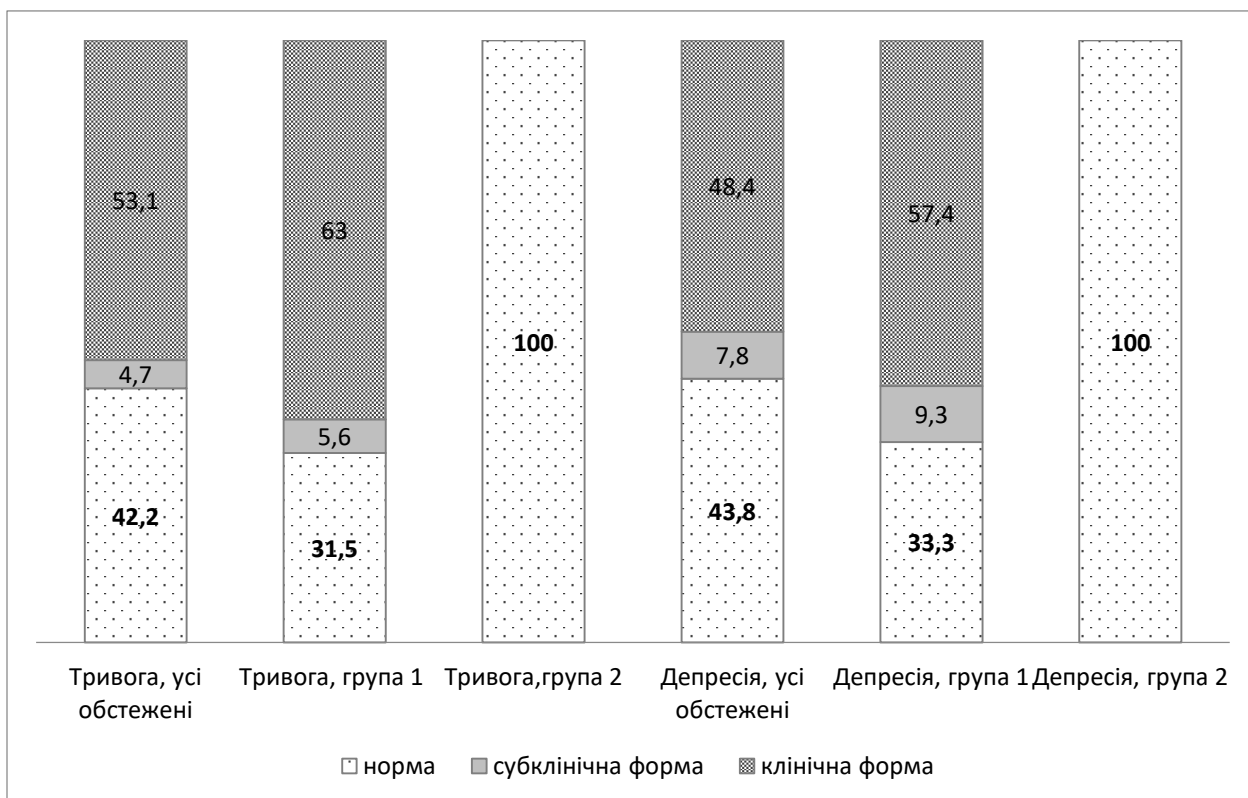


Рисунок 3.3. Розподіл обстежених хворих за рівнем тривоги і депресії за шкалою HADS у групах дослідження (%)

Медіана показника депресії за BDI серед усіх хворих дорівнювала 15,5 (8,0; 21,0), у групі 1 – 17,0 (9,0; 21,0), у групі 2 – 7,0 (4,0; 8,0) ($p < 0,001$). Проте аналіз розподілу хворих за ступенем виразності депресивних проявів показав картину, аналогічну тій, що була виявлена при тестуванні за HADS. Так, у жодного учасника групи 2 не було виявлено депресії, в той час як тільки у 17 (31,5%) пацієнтів групи 1 цей розлад був відсутнім. Легка депресія була зареєстрована у 5 (9,3%) хворих з основної групи, помірний її ступінь – у 13 (24,1%) хворих, виражена – у 18 (33,3%), тяжка – у 1 (1,9%) хворого. Усі виявлені розбіжності мали достатній рівень достовірності ($p = 0,003$).

Узагальнена інформація щодо результатів оцінювання пацієнтів за BDI подана у таблиці 3.5

Оцінка депресії у хворих на СЧВ за BDI.

Рівень депресії/ступінь виразності за BDI	Усі обстежені n=64	Група 1 n=54	Група 2 n=10	<i>p</i>
Нижній кuartиль	8,0	9,0	4,0	<i>p<0,001</i>
Медіана	15,5	17,0	7,0	
Верхній кuartиль	21,0	21,0	8,0	
<i>Розподіл за ступенем виразності депресії за BDI, n (%)</i>				
Норма (≤ 9 балів)	27 (42,2)	17 (31,5)	10 (100)	<i>p*=0,003</i>
Легка депресія (10 -15 балів)	5 (7,8)	5 (9,3)	0 (0)	
Помірна депресія (16-19 балів)	13 (20,3)	13 (24,1)	0 (0)	
Виражена депресія (20-29 балів)	18 (28,1)	18 (33,3)	0 (0)	
Тяжка депресія (≥30 балів)	1 (1,6)	1 (1,9)	0 (0)	

Примітки. *p* - розбіжності між групами за критерієм Манна-Уїтні (U);

*p**– розбіжності між розподілами за критерієм χ^2 Пірсона

3.3. Оцінка когнітивної сфери у хворих на СЧВ.

Порушення когнітивних здібностей у пацієнтів, що мають діагноз СЧВ є, як було сказано раніше, одним з найбільш частих неврологічних проявів.

Слід зазначити, що скарги, які найбільш часто співвідносяться з порушенням пізнавальних функцій, якто: «зниження пам'яті», «погіршення пам'яті», «труднощі концентрації уваги», «складнощі із запам'ятовуванням», «швидка розумова стомлюваність» тощо – були одними з найбільш поширених. Ураховуючи широке розмаїття

формулювань, якими оперували пацієнти для висловлення своїх скарг, для спрощення розрахунків і уникнення надмірних семантичних ускладнень, нами було прийнято рішення умовно звести їх до 2 дескрипторів: «погіршення пам'яті» (сюди були включені скарги, якими пацієнти відображали розлади запам'ятовування нової інформації, пригадування, порушення мови тощо) і «порушення концентрації уваги» (сюди були включені такі скарги, як складнощі із зосередженням та утримуванням уваги, труднощі з переключенням уваги тощо). Авжеж, ці дескриптори далеко не відображають повного різноманіття симптомів і скарг пацієнтів, які мають КД, проте вони, на нашу думку, охоплюють розлади більшості основних доменів пізнавальних функцій. Аналіз скарг пацієнтів показав, що на «погіршення пам'яті» поскаржилися 37 учасників дослідження (57,8%, ДІ – 45,7 – 70,0), а «порушення концентрації уваги» турбувало 41 хворого (64,0%, ДІ – 52,3 – 75,8).

Для діагностики та детальної характеристики цих розладів було використано широко розповсюджене в клінічній практиці дослідження – МоСА. Усі пацієнти були ретельно проінструктовані щодо правил виконання завдань тесту.

За результатами тестування учасників за МоСА було виявлено, що медіана показника серед усіх обстежених становить 25,0 (22,0; 27,5) бали. Аналогічний показник серед хворих 1-ї групи дорівнював 24,0 (22,0; 26,0) бали, серед пацієнтів 2-ї – 28,0 (27,0; 29,0) балів і між цими розбіжностями була виявлена статистично значуща різниця ($p < 0,001$) (табл. 3.6, рис. 5.1).

Окремо проводили оцінку розподілу хворих за ступенем виразності проявів КД. Слід зазначити, що максимальної (30) кількості балів не було виявлено у жодного учасника і в той же час у жодного учасника не було виявлено тяжкої когнітивної дисфункції (менше 10 балів). Аналіз отриманих даних продемонстрував, що у 25 (39,0%) хворих було відсутнє зниження пізнавальних функцій, з них 15 пацієнтів належали до 1-ї групи і десять – до 2-ї (тобто 100% відсотків учасників групи 2) ($p < 0,001$). Таким

чином, усі хворі, у яких були виявлені КД різних ступенів виразності належали до групи дослідження 1. Так, наприклад, у 36 пацієнтів (56,2% від загальної кількості хворих) було виявлено когнітивне зниження легкого ступеню, у 3 (4,7% від загальної кількості) хворих – виявлено помірне порушення когнітивних функцій ($p < 0,001$).

Узагальнену інформацію щодо тестування учасників дослідження за МоСА наведено у таблиці 3.6 та рисунку 3.4.

Таблиця 3.6

Оцінка когнітивних функцій за МоСА у хворих на СЧВ

Бал за МоСА	Усі обстежені n=64	Група 1 n=54	Група 2 n=10	<i>p</i>
Медіана	25,0	24,0	28,0	<i>p<0,001</i>
Нижній кuartиль	22,0	22,0	27,0	
Верхній кuartиль	27,5	26,0	29,0	
<i>Розподіл за ступенем виразності когнітивної дисфункції за МоСА, n (%)</i>				
Відсутність когнітивної дисфункції (≥ 26 балів)	25 (39,0)	15 (27,8)	10 (100)	<i>p*<0,001</i>
Когнітивні порушення легкого ступеню (18 - 25 балів)	36 (56,2)	36 (63,0)	0 (0)	
Когнітивні порушення помірного ступеню (10 - 17 балів)	3 (4,7)	3 (5,5)	0 (0)	
Когнітивні порушення тяжкого ступеню (< 10 балів)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Примітки. p - розбіжності між групами за критерієм критерій Манна-Уїтні (U);

p^* – розбіжності між розподілами за критерієм χ^2 Пірсона

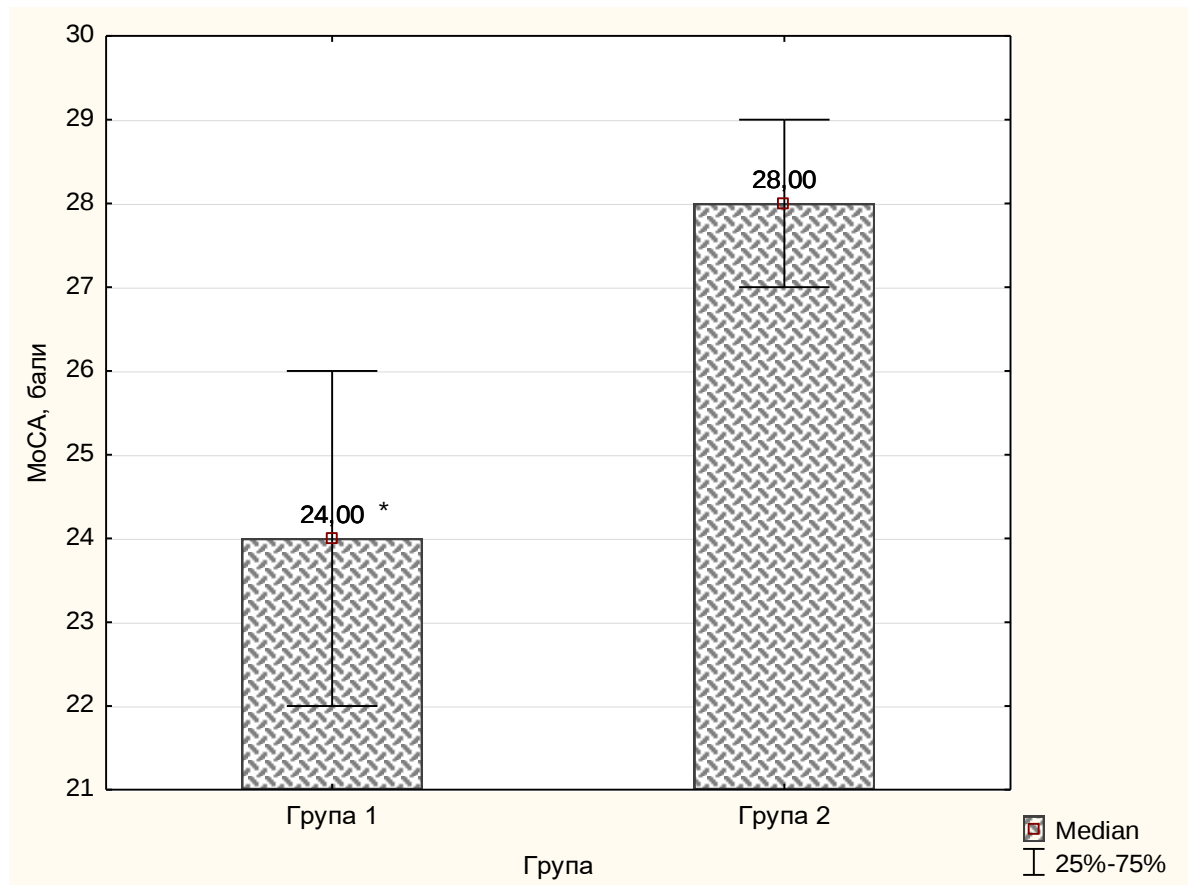


Рисунок 3.4 Середні бали за тестом МоСА у групах дослідження (медіана та інтерквартильний розмах)

Примітка. *– $p < 0,001$ за критерієм критерій Манна-Уїтні (U) порівняно з 2-ю групою

3.4. Кореляційні зв'язки показників нейропсихологічного тестування з іншими клінічними даними у хворих на СЧВ.

При подальшій обробці отриманих результатів нами було виявлено численні кореляційні зв'язки між показниками нейропсихологічного між собою, а також з деякими клінічними даними.

Так, наприклад, виявлено потужний кореляційний зв'язок між показниками депресії BDI та депресією за HADS ($r_s = 0,95$; $p < 0,001$), а також між показником тривожності за HADS та результатом тестування за BDI ($r_s = 0,87$; $p < 0,001$).

Крім того виявлені кореляційні зв'язки між результатом оцінки когнітивних функцій за МоСА та наявністю неврологічної симптоматики взагалі ($r_s =$ -

0,51; $p < 0,001$), а також з деякими окремими проявами та скаргами, як то: епілептичні напади ($r_s = -0,35$; $p < 0,001$), атактичними розладами ($r_s = -0,51$; $p < 0,001$), диссомнічними розладами ($r_s = -0,37$; $p < 0,001$) та низкою інших скарг і симптомів. Також цікавим вдається факт наявності статистично достовірних кореляційних зв'язків між балом КД за МоСА та показниками оцінки психоемоційного статусу: показниками рівня тривожності ($r_s = -0,30$; $p < 0,001$) та депресії ($r_s = -0,37$; $p < 0,001$) за HADS, результатом оцінки за BDI ($r_s = -0,31$; $p < 0,001$), а також рівнем СТ за STAI ($r_s = -0,31$; $p < 0,001$).

Крім того виявлені кореляційні зв'язки між результатом оцінки рівня тривожності за HADS з іншими параметрами, як то: наявністю неврологічної симптоматики ($r_s = 0,49$; $p < 0,001$), наявністю супутніх захворювань ($r_s = 0,37$; $p < 0,001$) та низкою інших неврологічних скарг і симптомів. Рівень депресії за HADS також корелював з наявністю неврологічних розладів ($r_s = 0,47$; $p < 0,001$), супутніми захворюваннями ($r_s = 0,30$; $p = 0,015$) та певними неврологічними симптомами. СТ за STAI ($r_s = -0,31$; $p < 0,001$). Узагальнені дані щодо кореляційних зв'язків нейрорсихологічних характеристик із іншими клінічними даними наведені нижчу у таблиці 3.7

Таблиця 3.7

Кореляційні взаємозв'язки між показниками нейропсихологічного тестування та клінічними даними у хворих на СЧВ (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s)

Показники	Тривога за HADS	Депресія за HADS	Депресія за BDI	Ситуативна тривожність за STAI	Особистісна тривожність за STAI
Наявність неврологічної симптоматики	0,49*	0,47*	0,46*	0,47*	0,38*
Епілептичні напади	0,37*	0,33*	0,33*	0,24*	0,16

Продовження таблиці 3.7

Запаморочення	0,49*	0,44*	0,46*	0,53*	0,34*
Порушення координатії рухів	0,41*	0,43*	0,42*	0,47*	0,20
Порушення пам'яті	0,26*	0,33*	0,27*	0,20	0,29*
Порушення концентрації уваги	0,35*	0,43*	0,37*	0,28*	0,28*
Головний біль	0,41*	0,39*	0,35*	0,41*	0,34*
Стомлюваність	0,35*	0,36*	0,35*	0,41*	0,13
Порушення сну	0,36*	0,43*	0,47*	0,44*	0,39*
Слабкість у кінцівках	0,37*	0,49*	0,38	0,13*	0,18
Насильницькі рухи в кінцівках	0,32*	0,46*	0,45*	0,32*	0,17
Біль у кінцівках	0,019	0,31*	0,36*	-0,05	-0,06

Примітка. * – статистично значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти кореляції

Резюме

Отже такі психоемоційні порушення як тривога, депресія та КД є вкрай поширеними станами у хворих на СЧВ та вважаються одними із найбільш частих проявів.

Тривога була досліджена за допомогою HADS і STAI. За результатом оцінювання за HADS тривога була виявлена у 37 (57,8%) учасників дослідження. Усі вони належали до групи 1, у більшості частини був установлений клінічний ступінь виразності її.

Рівень ОТ у абсолютної більшості учасників дослідження (59 хворих – 92,2%) відповідав низькому показнику, без статистично значущої різниці між групами ($p > 0,05$). Проте рівні СТ достовірно відрізнялися у хворих обох груп. У пацієнтів основної групи реєструвався здебільшого помірний (35,2%) і високий (37,0) рівні, в учасників групи співставлення – низький (90,0%). Тож можна припустити, що наявність неврологічної симптоматики не впливає на рівень ОТ у хворих на СЧВ, проте, можливо, впливає на рівень РТ у даних хворих.

Депресивні розлади у хворих на СЧВ за результатом оцінювання за HADS були наявні у 38 (59,3%) пацієнтів. Усі вони належали до основної групи дослідження. У розподілі за ступенем виразності домінував клінічний рівень – він був виявлений у 31 (57,4%) пацієнта з групи 1. Результати оцінки даного стану за BDI здебільшого співпадали з результатами оцінювання за HADS: депресія була виявлена у 37 (57,8%) учасників дослідження, що належали до групи 1. Серед учасників групи 2 даного стану не було зареєстровано. У більшості хворих рівень виразності коливався в межах помірної (13 пацієнтів – 24,1%) та вираженої (18 пацієнтів – 33,3%).

Зниження інтелектуально – мнестичних функцій також посідає одне з провідних місць у структурі неврологічних порушень серед хворих на СЧВ. КД за результатом оцінювання за MoCA була виявлена у 39 хворих (60,9%). Усі учасники дослідження, у яких була виявлена КД мали неврологічні симптоми, тобто, належали до групи 1. У абсолютної більшості (36 – 63,0%) пацієнтів із цієї групи мала місце КД легкого ступеню виразності, а лише у 3 (5,5%) – КД середнього ступеню.

РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Структурно – морфологічні зміни ГМ пацієнтів, як зазначалося раніше, оцінювалися за допомогою якісної та кількісної оцінки МРТ.

4.1. Якісна оцінка МРТ ГМ у пацієнтів з СЧВ.

Якісна оцінка томограм передбачала реєстрацію патологічних знахідок та структурних аномалій ГМ. Найбільш частими знахідками на МРТ були: лейкоареоз (як прояв хронічної судинної недостатності), розширення лікворовмісних просторів, постінсультні (ПІ) кісти та демієлінуючий процес. Ті чи інші аномалії були виявлені загалом у 35 (54,7%) учасників дослідження.

При якісній оцінці МРТ було виявлено, що частота виникнення структурних аномалій була достовірно вище у пацієнтів 1-ї групи. Так, наприклад наявність лейкоареозу була зареєстрована у 25 хворих (46,3%, $p = 0,006$), розвиток демієлінізації – у 8 пацієнтів (14,8%), атрофія паренхіми ГМ – у 33 (61,1%, $p=0,001$), розширення лікворовмісних просторів – у 34 (63,0%, $p = 0,002$), а ПІ кісти були присутні у 7 пацієнтів з групи 1 (13,0%). Серед пацієнтів групи розширення лікворних просторів виявлено у 1 учасника (10%), атрофія ГМ – у 3 (30%), інших знахідок виявлено не було (рис 4.1).

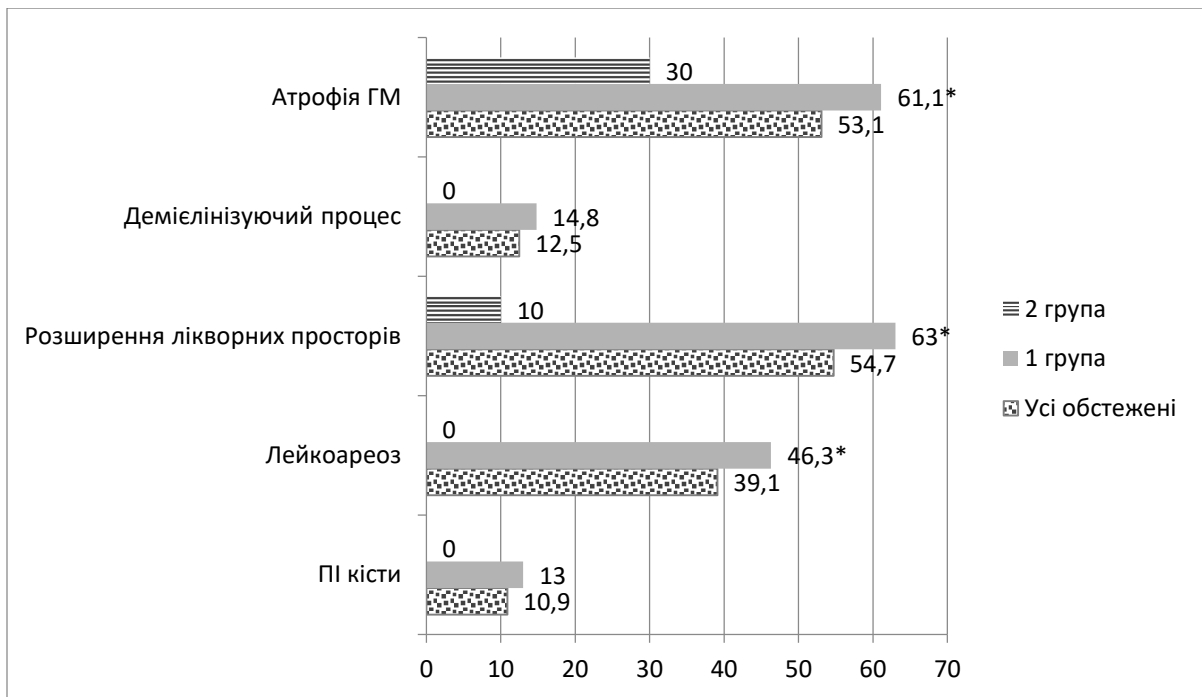


Рисунок 4.1 Частота виявлення структурних аномалій ГМ на МРТ у хворих (у % на 100 обстежених).

Примітка. *– $p < 0,01$ за критерієм χ^2 Пірсона порівняно з 2-ю групою.

4.2. Оцінка атрофічних явищ ГМ у хворих на СЧВ.

За результатом аналізу отриманих результатів щодо оцінки рівня кіркової атрофії виявлені статистично значущі розбіжності між групами зі суттєво вищими ($p < 0,001$) середніми даними у пацієнтів групи 1 (статистично значуща різниця між показниками кіркової атрофії – індексами FFR, SFR). Це свідчить про те, що серед хворих 1-ї групи атрофія кори ГМ, як явище, зустрічається частіше та має більшу виразність у порівнянні з групою 2.

Узагальнені результати показників кіркової атрофії для груп 1 і 2 наведені в таблиці 4.1, а також продемонстровані на рисунку 4.4.

Показники атрофії ГМ кіркового типу у хворих на СЧВ

Індекс	Статистичні показники	Усі обстежені	Група 1	Група 2	P
FFR	Нижній кuartиль	0,034	0,128	0,029	$<0,001$
	Медіана (Me)	0,055	0,148	0,032	$<0,001$
	Верхній кuartиль	0,061	0,158	0,036	$<0,001$
SFR	Нижній кuartиль	0,036	0,046	0,031	$<0,001$
	Медіана (Me)	0,057	0,058	0,034	$<0,001$
	Верхній кuartиль	0,061	0,062	0,038	$<0,001$

Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм Манна - Уїтні (U)

Також було виявлені зв'язки між кірковою атрофією та присутністю інших структурно – морфологічних аномалій ГМ у хворих: так, наприклад, виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між індексом FFR та розширенням лікворовмісних просторів ($r_s=0,52$; $p<0,001$).

Нижче на рисунках 4.2 і 4.3 в якості прикладу наведені МР томограми пацієнтки, на яких продемонстровано явища кіркової атрофії.



Рисунок 4.1. МР – томограма ГМ пацієнтки Л. 40 років з групи 1 (основної) (історія хвороби №759), режим Т -2 зваженого зображення, сагіттальний зріз, на якому продемонстровано (стрілкою) початкові явища кіркової атрофії.

Атрофічні явища підкіркового типу, як уже зазначалося раніше оцінювалися за допомогою обчислення величин BCR і BFR.

Отримані результати оцінки атрофічних явищ ГМ підкіркового типу виявили статистично значущі розбіжності між групами зі статично суттєво вищими ($p < 0,001$) середніми даними у пацієнтів основної групи (статистично достовірна різниця між показниками кіркової атрофії – BFR, BCR). Це свідчить про те, що серед хворих 1-ї групи атрофія підкіркових структур ГМ зустрічається частіше та має більшу виразність у порівнянні з групою порівняння.

Узагальнені дані щодо показників, які демонструють атрофічні явища підкіркового типу наведені у таблиці 4.2 та продемонстровані на рисунку 4.4.

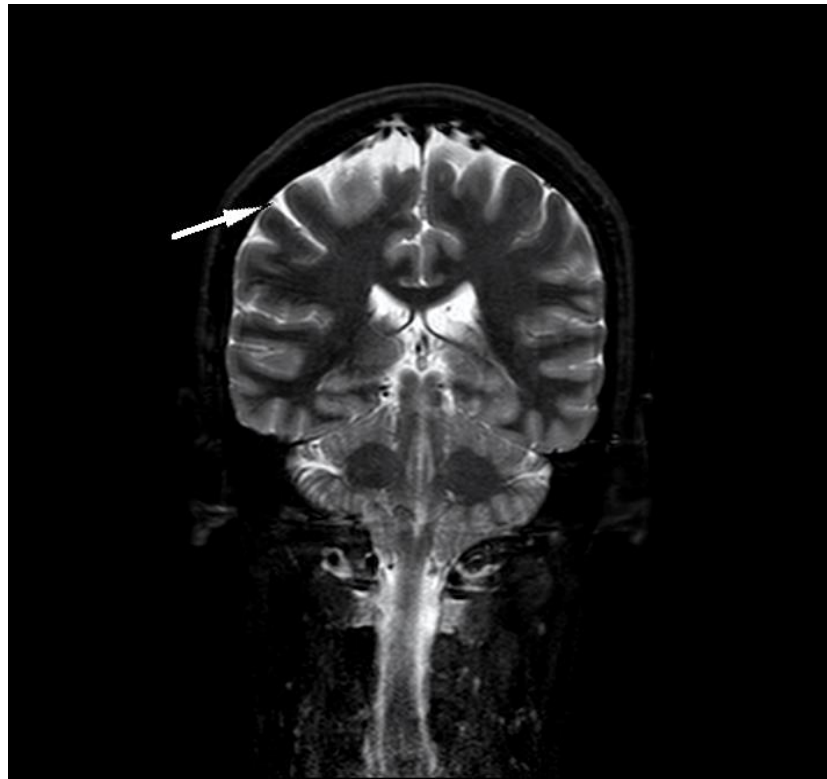


Рисунок 4.3. МР – томограма ГМ пацієнтки Л. 40 років з групи 1 (основної) (історія хвороби №759), режим Т-2 зваженого зображення, фронтальний зріз, на якому продемонстровано (стрілкою) явища кіркової атрофії.

Узагальнені дані щодо показників, які демонструють атрофічні явища підкіркового типу наведені у таблиці 4.2 та продемонстровані на рисунку 4.4.

Таблиця 4.2.

Показники атрофії ГМ підкіркового типу у хворих на СЧВ

Індекс	Статистичні показники	Усі обстежені	Група 1	Група 2	Р

BFR	Нижній кuartиль	0,282	0,298	0,202	$<0,001$
	Медіана (Me)	0,304	0,312	0,212	$<0,001$
	Верхній кuartиль	0,318	0,322	0,282	$<0,001$
BCR	Нижній кuartиль	0,124	0,128	0,006	$<0,001$
	Медіана (Me)	0,139	0,148	0,074	$<0,001$
	Верхній кuartиль	0,157	0,158	0,126	$<0,001$

Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм Манна - Уїтні (U)

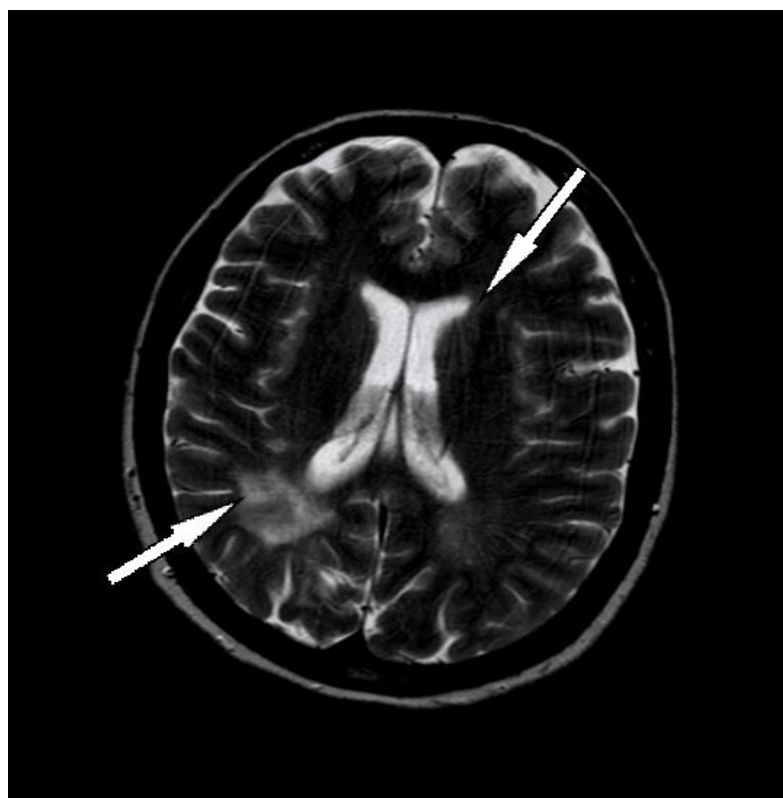


Рисунок 4.4. МР – томограма ГМ пацієнтки М., 38 років з групи 1 (основної) (історія хвороби №7030), режим Т-2 зваженого зображення, горизонтальний зріз, на якому продемонстровано (верхня стрілка) початкові явища підкіркової атрофії, розширення латеральних шлуночків і вогнище демієлінізації у правій півкулі (нижня стрілка).

Окрім цього виявлений зв'язок між одним із показників атрофії підкіркового типу та наявності на МРТ інших патологічних змін ГМ: так, наприклад, виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між індексом BFR та розширенням лікворних просторів ($r_s=0,52$; $p<0,001$). На рисунках 4.4 та 4.5 наведені МР томограми пацієнтки з явищами підкіркової атрофії, розширенням лікворних просторів та демієлінізуючим процесом ГМ.

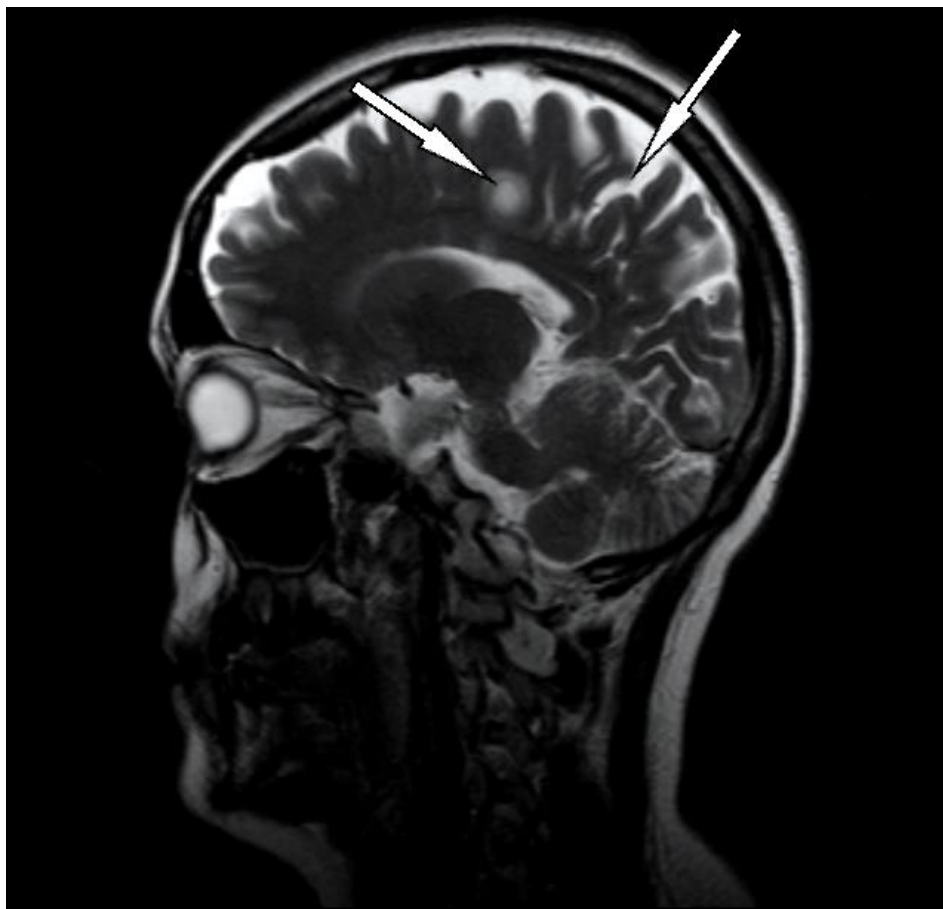


Рисунок 4.4. МР – томограма ГМ пацієнтки, 38 років з групи 1 (основної) (історія хвороби №7030), режим Т – 2 зваженого зображення, сагітальний зріз, на якому продемонстровано (права стрілка) початкові явища підкіркової атрофії, і вогнище демієлінізації у правій півкулі (ліва стрілка).

Тобто, спираючись на дані результати, можна зробити висновки, що у пацієнтів групи 1 показники кіркової та підкіркової атрофії ГМ були достовірно вищими, ніж у пацієнтів, що не мають неврологічних проявів (група 2), що наочно демонструється на рисунку 4.5 і у пацієнтів з неврологічними проявами вовчака має місце кірково-підкірковий тип атрофії ГМ.

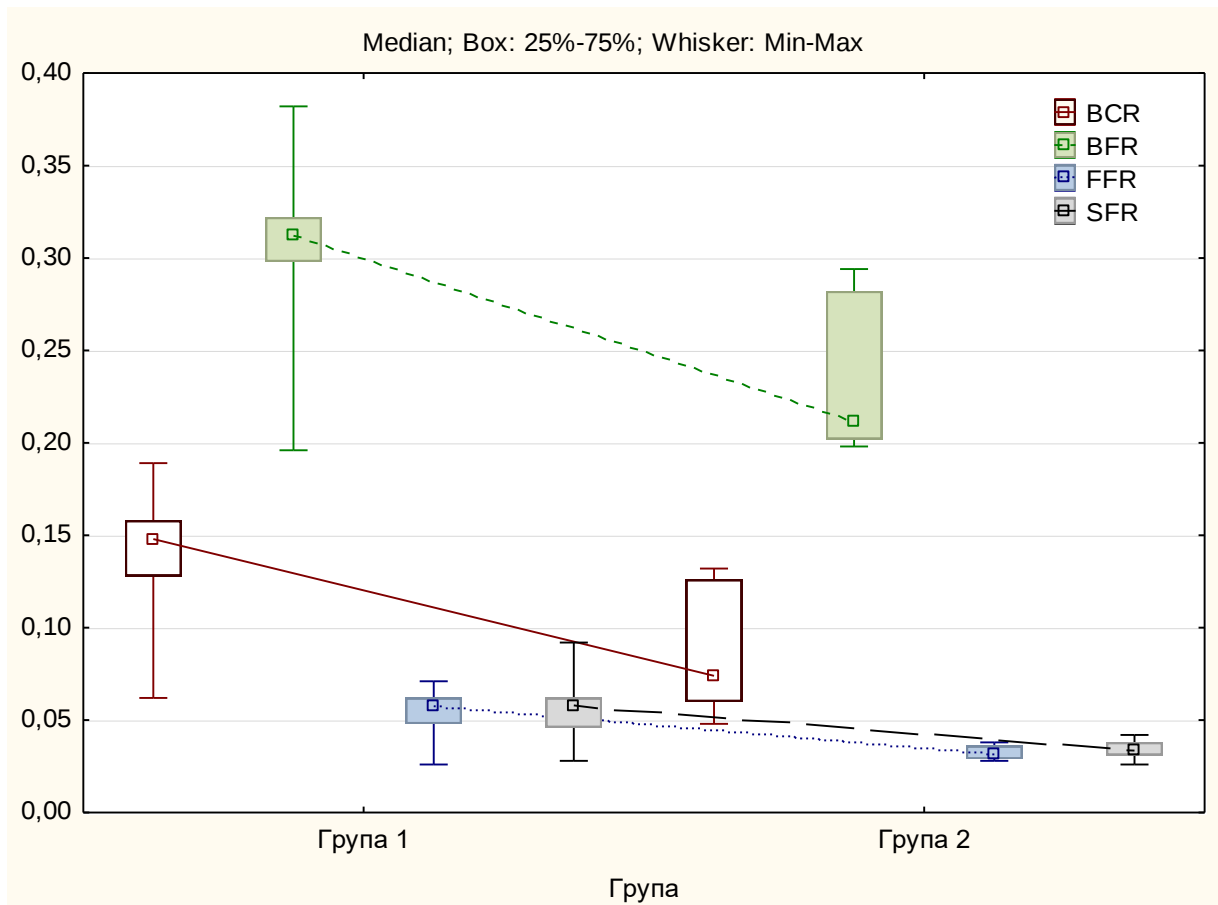


Рисунок 4.5. Оцінка середнього рівня морфометричних індексів, що відображають атрофічні явища ГМ у хворих на СЧВ у групах дослідження (середні бали – медіана, міжквартильний розмах та найменше та найбільше значення).

4.3. Кореляційні зв'язки між нейровізуалізаційними змінами та клінічними та нейропсихологічними характеристиками у хворих на СЧВ.

При аналізі отриманих даних було отримано низку зв'язків величин морфометричних індексів, наявністю структурних аномалій, виявлених на МРТ ГМ та іншими клініко-неврологічними та нейропсихологічними даними.

Так, наприклад, наявність ПІ кіст корелювала з епілептичними нападами ($r_s=0,26$; $p<0,05$), скаргами на слабкість у кінцівках ($r_s=0,52$; $p<0,05$), порушення пам'яті ($r_s=0,30$; $p<0,05$), головним болем ($r_s=0,27$; $p<0,05$).

Наявність лейкоареозу корелювала зі скаргами на запаморочення ($r_s=0,58$; $p<0,001$), порушення координації рухів ($r_s=0,62$; $p<0,001$), хиткість ($r_s=0,54$; $p<0,001$), порушення пам'яті ($r_s=0,49$; $p<0,001$), порушення концентрації уваги ($r_s=0,47$; $p<0,001$) та низкою інших симптомів.

Такий прояв як розширення лікворних просторів корелював зі скаргами на запаморочення ($r_s=0,30$; $p<0,05$), порушення координації рухів ($r_s=0,34$; $p<0,05$), погіршення пам'яті ($r_s=0,43$; $p<0,001$), порушення концентрації уваги ($r_s=0,49$; $p<0,001$), головний біль ($r_s=0,46$; $p<0,001$), порушення сну ($r_s=0,28$; $p<0,05$).

Такий радіологічний прояв, як демієлізуючий процес ГМ корелював зі скаргами на порушення концентрації уваги ($r_s=0,28$; $p<0,05$) та оніміння в кінцівках ($r_s=0,34$; $p<0,01$).

Крім того виявлено потужні статистично достовірні кореляційні зв'язки між усіма морфометричними індексами та присутністю неврологічної симптоматики. Також знайдено зв'язки між величинами BFR, SFR та FFR та наявності в анамнезі пацієнтів іншої автоімунної патології (табл. 3.3).

Було проведено співставлення значень індексів атрофії ГМ та основними скаргами та клінічними симптомами, знайденими при неврологічному огляді.

Результати дозволяють стверджувати, що атрофічні зміни ГМ (як кіркового так і підкіркового типу) супроводжуються скаргами пацієнтів на порушення концентрації уваги, зниження пам'яті, головний біль, розлад координації рухів, запаморочення. Окремо слід зазначити, що було виявлено кореляційний зв'язок між наявністю у пацієнтів епілептичних нападів та значеннями індексів FFR і SFR, що, як було зазначено, відображають ступінь кіркової атрофії (табл. 3.3).

Також спостерігалася наявність статистично значущих зв'язків між показниками атрофії ГМ та результатами нейропсихологічного тестування та результатом оцінки когнітивних функцій пацієнтів. Так, наприклад, була виявлена присутність потужного зворотного кореляційного зв'язку між величинами усіх індексів і значенням показника тестування за МоСА (таб. 4.3). Дане спостереження дозволяє припускати, що когнітивні порушення, у тому числі – деменція, у хворих на СЧВ розвиваються за змішаним – кірково-підкірковим типом.

Крім того було виявлено кореляційні зв'язки між значеннями лінійних індексів атрофії та результатом тестування пацієнтів за BDI (табл. 3.3).

Таблиця 4.3.

Кореляційні взаємозв'язки між індексами атрофії мозку та результатами клініко-неврологічного і нейропсихологічного обстеження хворих на СЧВ (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s)

Показники	BCR	BFR	FFR	SFR
Неврологічні прояви	0,5*	0,51*	0,49*	0,47*

Продовження таблиці 4.3

Епілептичні напади	0,38*	0,24	0,3*	0,32*
Запаморочення	0,29*	0,38*	0,46*	0,49*
Порушення координації рухів	0,32*	0,44*	0,54*	0,59*
Порушення пам'яті	0,65*	0,66*	0,74*	0,68*
Порушення концентрації уваги	0,57*	0,61*	0,7*	0,65*
Головний біль	0,54*	0,54*	0,58*	0,58*
Пригніченість	0,35*	0,37*	0,35*	0,37*
Стомлюваність	0,26*	0,33*	0,44*	0,38*
Показник за MoCA	-0,74*	-0,72*	-0,84*	-0,85*
Показник за HADS, тривога	0,37*	0,35*	0,21	0,25*
Показник за HADS, депресія	0,32*	0,39*	0,35*	0,35*
Показник за BDI	0,26*	0,33*	0,28*	0,29*

Примітка. * – статистично значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти кореляції

Резюме.

МР – дослідження є широко вживаним методом виявлення структурно – морфологічних змін ГМ у хворих на СЧВ.

При проведенні якісної оцінки МРТ ГМ у 54,7% учасників дослідження виявлено ті чи інші радіологічні знахідки ГМ. Найбільш частими структурними аномаліями були явища лейкоареозу, розширення лікворних просторів, атрофія ГМ, наявність ПІ кіст і розвиток демієлінізуючого процесу ГМ.

Лейкоареоз був наявний у 25 (46,3%) учасників дослідження, кожен з яких представляв основну групу, у той час, як у жодного пацієнта групи 2 не було виявлено даного радіологічного синдрому ($p = 0,006$).

Розширені лікворні простори у були виявлені загалом у 35 учасників дослідження (54,7%), абсолютна більшість з яких належала до групи 1 (63,0%, $p = 0,002$) і лише 1 (10%) – до групи 2. Нерозривно пов'язана з цим проявом ще одна морфологічна аномалія, що була виявлена в обстежених хворих – атрофічний процес ГМ. Загалом він був виявлений у 36 хворих (56,2%), більша частина з котрих належала до групи 1 (33 – 61,1%).

Для кількісної оцінки МРТ з метою визначення ступеню та типу атрофії гм були обчислені лінійні морфометричні індекси ГМ.

Аналіз отриманих даних показав статистично достовірне переважання значень усіх чотирьох індексів – SFR, FFR, BFR, BCR – серед пацієнтів групи 1. Також виявлений кореляційні зв'язки між значеннями цих індексів, наявністю неврологічної симптоматики та низкою інших клінічних рис і даних нейропсихологічного тестування.

РОЗДІЛ 5

ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СЧВ

Усі хворі, що брали участь у дослідженні проходили лабораторне обстеження: аналіз крові на наявність антитіл (з обчисленням їх титрів), які за даними літературних джерел, найбільш часто асоційовані з різноманітними формами НПСЧВ.

5.1. Дослідження на наявність ACL.

Усім учасникам дослідження проводився аналіз крові на виявлення ACL з обов'язковим визначенням їх титру. Дане дослідження виконувалося методом імуноферментного аналізу. Позитивним вважався результат ≥ 10 МОд/л.

За даними лабораторного дослідження на наявність ACL позитивний результат (≥ 10 МОд/л) було виявлено у 29 (53,7 %) обстежених основної групи і у жодного пацієнта із групи порівняння ($p=0,002$). Також визначені суттєві розбіжності ($p<0,001$) за середнім показником титру ACL, який складав у основній групі 11,1 (2,3; 30,0), в той час, як у групі порівняння цей показник дорівнював 1,1 (0,8; 1,5) (Табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Результати лабораторного обстеження хворих на СЧВ на наявність ACL

Показник індексу ACL, МОд/л	Усі обстежені n=64	Група 1 n=54	Група 2 n=10	<i>p</i>
Медіана	8,8	11,1	1,1	<i>p<0,001</i>
Нижній кuartиль	1,3	2,3	0,8	
Верхній кuartиль	22,5	30,0	1,5	

Розподіл за статусом позитивності ACL, n (%)				
Позитивний статус (ACL $\geq$ 10 МОд/л)	29 (45,3)	29 (53,7)	0 (0,0)	$p=0.002$
Негативний статус (ACL<10 МОд/л)	35 (54,7)	25 (46,3)	10 (100,0)	

Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм критерій Манна-Уїтні (U)

5.1. Дослідження крові на наявність ВА.

Іншим лабораторним дослідженням, що виконувалося був аналіз на виявлення ВА. Даний аналіз виконувався коагулометричним методом і передбачував проведення двох проб: скринінгової (LA1) та підтверджуючої (LA2) з подальшим обчислюванням нормалізованого ВА відношення – індекса LA1/LA2. Негативним результатом, який говорив би про відсутність у крові пацієнта ВА, вважався індекс LA1/LA2 менший, ніж 1,2. Також у залежності від величини LA1/LA2 (якщо він виявлявся позитивним) результати були інтерпретовані наступним чином: 1,2 – 1,5 – слабкопозитивний результат, 1,5 – 2,0 – помірно позитивний результат, > 2,0 – сильно позитивний результат.

За результатами аналізу отриманих результатів щодо тестування пацієнтів на присутність у їх крові ВА були отримані підчас суперечливі дані. Так, наприклад, середній показник скринінгової проби (LA1) як серед учасників дослідження в цілому, так і по групах, перевищував референтні значення: 53,80 (43,80; 68,25) – для всіх обстежених і 54,65 (44,30; 72,80) та 46,3 (41,6; 49,1) – для учасників групи 1 та групи 2 відповідно ($p=0,027$). У той же час, результати підтверджуючої проби (LA2) хоча і теж виходили за межі референтних значень по показнику медіани як у всіх обстежених в цілому, так і по групах, однак у хворих групи 2 ці показники достовірно

перевищували аналогічні серед учасників основної групи ($p=0,009$), що говорить про те, що при проведенні підтверджуючого тесту час згортання крові зменшувався, що опосередковано свідчить про відсутність ВА у крові даних пацієнтів. Проте, як уже зазначалося раніше, найбільш точну відповідь дає обчислення індекса LA1/LA2. За результатом аналізу показників цього параметру виявлено суттєве переважання його у хворих групи 1 порівняно з хворими групи 2 ($p=0,002$). Як уже було зазначено, позитивним вважався результат при значенні цього відношення більше за 1,2. Серед усієї вибірки з таким результатом виявився 41 (64%) хворий, з них 38 учасників належали до 1 групи (70,3%), до групи 2 належало 3 учасники (30%). Окремо проводили оцінку розподілу хворих за ступенем виразності результату LA1/LA2. Аналіз отриманих даних показав, що у 23 (35,9%) хворих результат виявився негативним, причому 16 (29,6%) пацієнтів належали до 1-ї групи і 7 – до 2-ї (тобто 70% відсотків пацієнтів групи 2). Слабопозитивний результат був виявлений у 9 хворих (14,0%), із них 6 (11,1%) перебували в основній групі дослідження і 3 (30%) – у групі порівняння. Помірно позитивний і сильно позитивний результати таким чином були наявні тільки у хворих групи 1 – у 18 (33,3%) і 14 (25,9%) учасників цієї групи відповідно.

Узагальнена інформація щодо обстеження пацієнтів дослідження на предмет наявності ВА у крові наведено в таблиці 5.2 та рисунку 5.1.

Таблиця 5.2

Результати лабораторного обстеження хворих на СЧВ на наявність ВА

Показник проби на ВА	Усі обстежені n=64	Група 1 n=54	Група 2 n=10	<i>p</i>
LA1 Me (25 %; 75 %)	53,8 (43,8; 68,25)	54,65 (44,3; 72,8)	46,3 (41,6; 49,1)	0,027

Продовження таблиці 5.2

LA2 Me (25 %; 75 %)	35,2 (33,1; 38,7)	34,9 (32,8; 37,3)	39,3 (36,4; 47,3)	0,009
LA1/LA2 Me (25 %; 75 %)	1,55 (1,14; 1,87)	1,60 (1,2; 2,08)	1,12 (1,06; 1,24)	0,002
<i>Розподіл за ступенем виразності результату індекса LA1/LA2, n (%)</i>				
Негативний результат (0,8 – 1,2)	23 (35,9)	16 (29,6)	7 (70)	<i>p* < 0,001</i>
Слабопозитивний результат (1,2 – 1,5)	9 (14,0)	6 (11,1)	3 (30)	
Помірно позитивний результат (1,5 – 2,0)	18 (28,1)	18 (33,3)	0 (0)	
Сильно позитивний результат (> 2,0)	14 (21,9)	14 (25,9)	0 (0)	

Примітки. *p* - розбіжності між групами за критерієм критерій Манна-Уїтні (U);

*p** – розбіжності між розподілами за критерієм χ^2 Пірсона

5.3. Вивчення характеристик ANA у хворих на СЧВ.

Крім того проводилося дослідження крові на наявність, величину титру та визначення патерну (або патернів) ANA. Аналіз проводився за допомогою реакції імунофлюорисценції. ANA - це група автоантитіл, що вступають у реакцію з різними компонентами ядра клітини. Лабораторний кіт, що використовувався для дослідження дозволяє виявити 24 патерни ANA та визначити їх титр. Позитивним вважався результат при значенні величини титру більше, ніж 1:100.

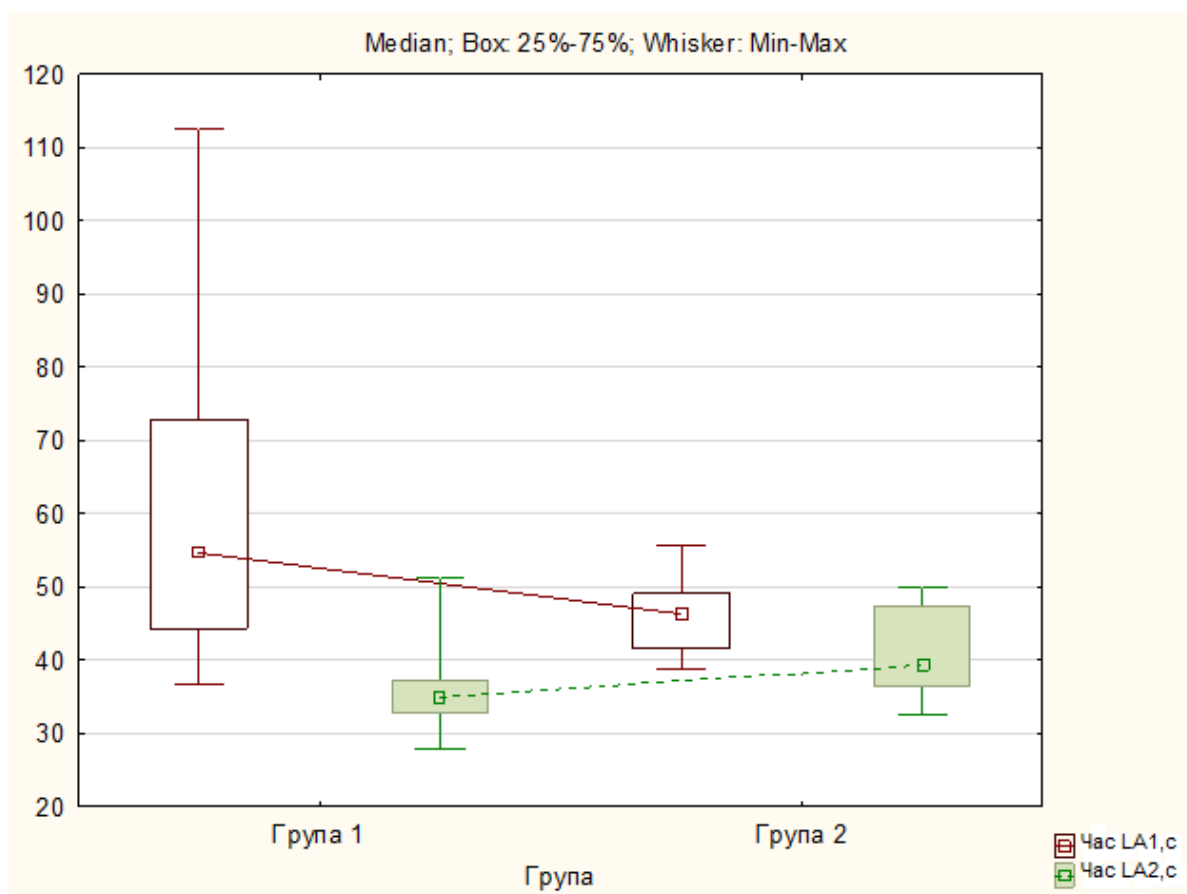


Рисунок 5.1 Середній рівень показників тестів ВА у обстежених хворих на СЧВ у групах дослідження (середні бали – медіана, інтерквартильний розмах та мінімальне і максимальне значення).

За часткою хворих з виявленим титру ANA $\geq 1:100$ (позитивний) групи дослідження статистично суттєво розрізнялися: у основній групі таких обстежених було 43 (79,6 %), у групі порівняння – у 5 учасників був виявлений позитивний результат 50,0% ($p=0,046$). Також визначається суттєве перевищення значення титру ANA у основній групі порівняно з групою порівняння ($p=0,026$) (рис. 5.2). Також були виявлені розбіжності були виявлені у патерні ANA. Так, наприклад, серед хворих групи 1 найбільш часто визначалися наступні патерни антитіл: антитіла до двоспіральної ДНК (були наявні у 20 хворих – 37,0%), антитіла до антигенів нуклеоплазми (зустрічалися у 18 хворих – 33,3%), антирибосомальні антитіла (реєструвалися у 20 пацієнтів – 37,0%), Найбільш частими

патернами антитіл, що зустрічалися в учасників групи співставлення були антитіла до двоспиральної ДНК (наявні у 2 хворих – 20%), антирибосомальні антитіла (реєструвалися у 1 хворого – 10%) і антитіла проти антигенів мітохондрій (зафіксовані у 2 пацієнтів – 20%). Статистично значущих розбіжностей між цими показниками виявлено не було ($p>0,05$).

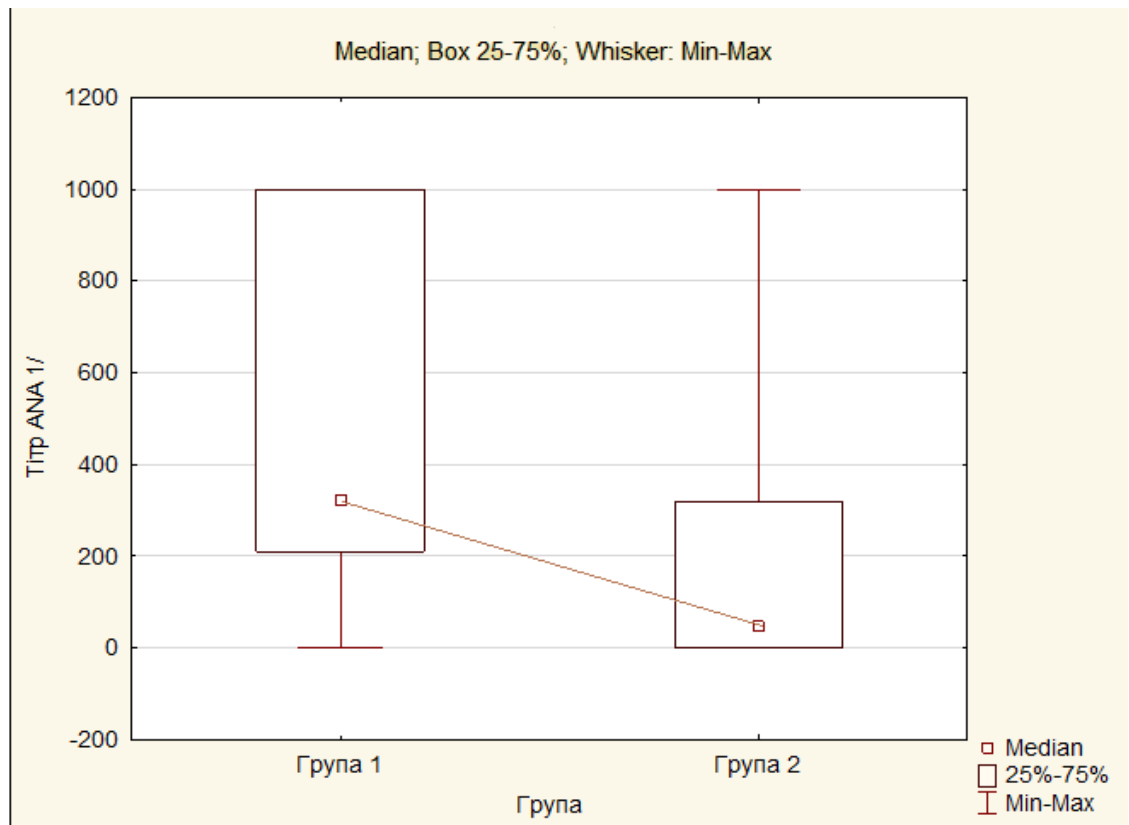


Рисунок 5.2. Середні значення титрів ANA у обстежених хворих на СЧВ у групах дослідження (середні бали – медіана, інтерквартильний розмах та мінімальне і максимальне значення).

5.4. Кореляційні зв'язки між імунологічними характеристиками та клініко-параклінічними показниками.

Між наявністю окремих видів антитіл та іншими клінічними та параклінічними параметрами виявлені численні кореляційні зв'язки.

Так, наприклад, виявлена кореляція між титром ACL і наявністю неврологічних проявів ($r_s=0,48$; $p<0,001$) та численними конкретними неврологічними та нейропсихологічними симптомами. Також подібний зв'язок визначений з показником когнітивних функцій за MoCA ($r_s=-0,56$; $p<0,001$), рівнем тривоги за HADS ($r_s=0,37$; $p=0,003$), рівнем депресії за HADS ($r_s=0,34$; $p=0,006$) та BDI ($r_s=0,29$; $p<0,019$). Крім того позитивний статус за ACL корелює з індексами атрофії ГМ: BCR ($r_s=0,57$; $p<0,001$), BFR ($r_s=0,55$; $p<0,001$), FFR ($r_s=0,48$; $p<0,001$), SFR ($r_s=0,46$; $p<0,001$). Також визначено статистично значущий середньої сили кореляційний зв'язок між титром ACL та наявністю ВА (індекс LA1/LA2) ($r_s=0,39$; $p=0,001$).

Також виявлені кореляційні зв'язки величини індекса LA1/LA2 з низкою показників. Так, наприклад існує кореляція з наявністю неврологічної симптоматики ($r_s=0,40$; $p<0,001$), кількістю неврологічних симптомів ($r_s=0,34$; $p=0,006$), порушенням концентрації уваги ($r_s=0,39$; $p=0,001$), головним болем ($r_s=0,38$; $p=0,002$), порушенням пам'яті ($r_s=0,34$; $p=0,006$), порушенням координації рухів ($r_s=0,30$; $p=0,025$), порушенням сну ($r_s=0,26$; $p=0,041$), когнітивним індексом MoCA ($r_s=-0,41$; $p<0,001$), індексами атрофії BFR ($r_s=0,29$; $p=0,018$), FFR ($r_s=0,45$; $p<0,001$), SFR ($r_s=0,46$; $p<0,001$).

Величина титру ANA корелювала лише з наявністю неврологічної симптоматики. Жодних кореляційних зв'язків між титром ANA та іншими клінічними та параклінічними рисами не було виявлено.

Узагальнену інформацію щодо кореляційних зв'язків імунологічних показників з клінічними та параклінічними параметрами наведено у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3.

Кореляційні зв'язки імунологічних показників та результатів клініко-неврологічного, нейропсихологічного і нейровізуалізаційного обстеження хворих на СЧВ (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s)

Показники	Титр ACL	Титр ANA	LA1	LA2	LA1/LA2
Неврологічні прояви	0,48*	0,30*	0,28*	-0,33*	0,4*
Епіприступи	0,42*	0,17	0,18	-0,1	0,08
Порушення координації рухів	0,34*	-0,12	0,36*	-0,13	0,3*
Хиткість	0,28*	-0,12	0,24	-0,09	0,18
Слабкість у кінцівках	0,32*	0,18	0,16	0,22	0,18
Порушення пам'яті	0,54*	0,05	0,32*	-0,2	0,34*
Порушення концентрації уваги	0,49*	0,11	0,34*	-0,23	0,39*
Головний біль	0,42*	-0,09	0,35*	-0,16	0,38*
Тривожність	0,32*	0,04	0,21	-0,17	0,2
Біль в кінцівках	0,02	0,19	0	-0,02	0,05
Стомлюваність	0,45*	0,13	0,16	-0,15	0,2
Порушення сну	0,24	-0,12	0,29*	-0,2	0,26*
Кількість неврологічних симптомів	0,47*	0,01	0,38*	-0,21	0,34*
Показник за MoCA	-0,56*	0,02	-0,47*	0,13	-0,41*
Тест HADS, тривога	0,37*	0,12	0,14	-0,18	0,1
Тест HADS, депресія	0,34*	0,08	0,17	-0,13	0,17
Показник за BDI	0,29*	0,15	0,16	-0,14	0,16

Показник СТ STAI	0,17	0,11	0,22	-0,29*	0,24
Індекс атрофії BCR	0,57*	0,05	0,27*	-0,15	0,25*
BFR	0,55*	0,04	0,29*	-0,14	0,29*
FFR	0,48*	0,08	0,42*	-0,15	0,45*
SFR	0,46*	0,02	0,5*	-0,05	0,46*

Примітка. *– статистично значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти кореляції

Резюме

Імунологічна характеристика пацієнтів із СЧВ включала в себе дослідження крові на наявність ACL і визначення їх титру, дослідження крові на наявність ANA і визначення їх титру та патерну ANA, а також проведення скринінгового та підтверджуючого теста ВА та обчислення їх співвідношення, що грає ключову роль у питанні наявності чи відсутності ВА в крові пацієнта.

Найбільш поширеним імунологічним маркером у хворих на СЧВ виявилися ANA. Позитивний результат аналізу щодо виявлення цих антитіл був визначений у 79,6% учасників основної групи дослідження. Проте не дивлячись на це, слід зауважити, що у 50% хворих без неврологічних порушень теж був визначений позитивний результат. Значення титру ANA достовірно переважало у хворих з групи 1, а його величина корелює з наявністю неврологічної симптоматики. Також не дивлячись на те, що у пацієнтів основної та групи співставлення зазвичай виявлялися дещо різні патерни ANA статистично достовірних розбіжностей між цим виявлено не було.

Друге місце за поширеністю посідає ВА. Остаточний результат про наявність або відсутність даного маркеру робився на основі обчислення відношення LA1/LA2. Даний маркер виявився позитивним у 70,3% пацієнтів з неврологічною симптоматикою та у 30% пацієнтів без неї. Також

цікавим видається той факт, що у цих 3 пацієнтів з групи 2 з позитивним статусом за ВА результат виявився слабопозитивним, а більша частина хворих, що мала позитивний статус за ВА з групи 1 давала помірно та сильно позитивні результати цього аналізу.

Останнім за поширеністю імунологічним маркером були ACL. Дані антитіла були виявлені лише 29 хворих, проте особливу увагу привертає на себе те, що усі ці хворі належали до групи 1. Тобто у жодного хворого без неврологічних проявів не було виявлено ACL.

Крім того були виявлені численні кореляційні зв'язки між даними антитілами та клініко – параклінічними даними.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КЛІНІКО – ПАРАКЛІНІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

6.1. Канонічна кореляція

Ураховуючи велику кількість різноманітних зв'язків як внутрішньогрупових, так і міжгрупових, між клініко-імунологічними показниками та результатами нейропсихологічного і нейровізуалізаційного дослідження було проведено канонічний кореляційний аналіз для даних груп змінних.

У результаті канонічного кореляційного аналізу було отримано статистично значущі результати щодо канонічних коренів у випадку аналізу зв'язку між об'єднаними результатами нейропсихологічного і нейровізуалізаційного дослідження та рівнем титру досліджених антитіл ($p < 0,05$), коефіцієнт канонічної кореляції при цьому складав $R = 0,70$ ($\chi^2 = 81,95$; $p = 0,032$), що дозволяє стверджувати про наявність сильного зв'язку між дослідженими показниками. Між групами клініко-імунологічних показників та результатами психологічного тестування канонічної кореляції не було виявлено, тоді як, визначено наявність статистично значущих канонічних коефіцієнтів кореляції між титрами досліджених антитіл та індексами атрофії мозку: $R = 0,68$ ($\chi^2 = 52,08$; $p = 0,001$); між індексами атрофії мозку та результатами психологічного тестування $R = 0,91$ ($\chi^2 = 133,25$; $p < 0,001$). Однак у випадку даних видів аналізу не було визначено наявності статистично значущих канонічних коренів.

Результати канонічного кореляційного аналізу в якому було визначено, як статистично значущі коефіцієнти кореляції, так і статистично значущий канонічний корінь між об'єднаними результатами

психологічного тестування й індексів атрофії мозку (психологічно-візуалізаційного дослідження) та рівнем титру досліджених антитіл (імунологічного дослідження) наведено у таблиці 6.1 та на рисунку 6.1.

Отриманий канонічний корінь витягує 66,56 % дисперсії з лівої множини змінних і 100,0 % – з правої множини змінних. Отже, незалежні канонічні змінні лівої множини (результати психологічного тестування та індекси атрофії мозку) здатні пояснити 66,56 % варіабельності нейропсихологічного стану обстежених пацієнтів, а показники проведених імунологічних досліджень здатні пояснити 100,0 % різноманітності титрів досліджених антитіл.

Спільна надмірність у одній групі показує наскільки ця група впливає на іншу множину змінних. Отже, було визначено, що результати психологічного тестування та індекси атрофії мозку на 24,51 % впливають на результати імунологічних досліджень. В свою чергу, титри досліджених антитіл на 23,61 % обумовлюють значення показників психологічно-візуалізаційного та імунологічного дослідження.

Чим більше абсолютне значення канонічної ваги, тим більший внесок відповідного показника у значення канонічної змінної. Отже найбільший внесок у групу показників лівої множини (результатів психологічного тестування та індексів атрофії мозку) здійснюють індекс атрофії FFR (0,935) і SFR (-0,718) та тривога за HADS (0,510); найбільший внесок у групу показників правої множини (результатів імунологічного дослідження) – титри ACL (-0,436), ANA (0,510) та LA2 (-0,262).

Навантаження канонічних факторів показує, що з числа нейропсихологічних показників найбільше навантаження на узагальнений фактор нейроімунологічних показників мають MoCA (-0,865), індекси атрофії FFR (0,859) та BCR (0,827).

Серед правої множини показників найсильніше корелюють з канонічною змінною показників психологічно-візуалізаційного дослідження титри ACL (0,737), LA1 (0,517) та LA2 (-0,425)

Таблиця 6.1

**Канонічні ваги для множини змінних та їх факторна структура у
обстежених хворих на СЧВ**

Показники	Канонічні ваги	Структурні коефіцієнти/ Навантаження канонічних факторів	Пояснена дисперсія	Спільна надмірність
Ліва множина показників (результати психологічного тестування та індекси атрофії мозку)				
MoCA	-0,436	-0,865	66,56 %	24,51 %
Тривога за HADS	0,510	0,510		
Депресія за HADS	-0,092	0,456		
Депресія за BDI	-0,262	0,404		
Ситуативна тривожність за STAI	0,132	0,447		
Особистісна тривожність за STAI	-0,071	0,020		
Індекс атрофії мозку BCR	0,189	0,827		
Індекс атрофії мозку BFR	0,017	0,796		
Індекс атрофії мозку FFR	0,935	0,859		
Індекс атрофії мозку SFR	-0,718	0,726		
Права множина показників (титри досліджених антитіл)				
Титр ACL	-0,436	0,737	100,0 %	23,61 %
Титр ANA	0,510	0,112		
Час LA1	-0,092	0,517		
Час LA2	-0,262	-0,425		
Індекс LA1/LA2	0,132	0,311		

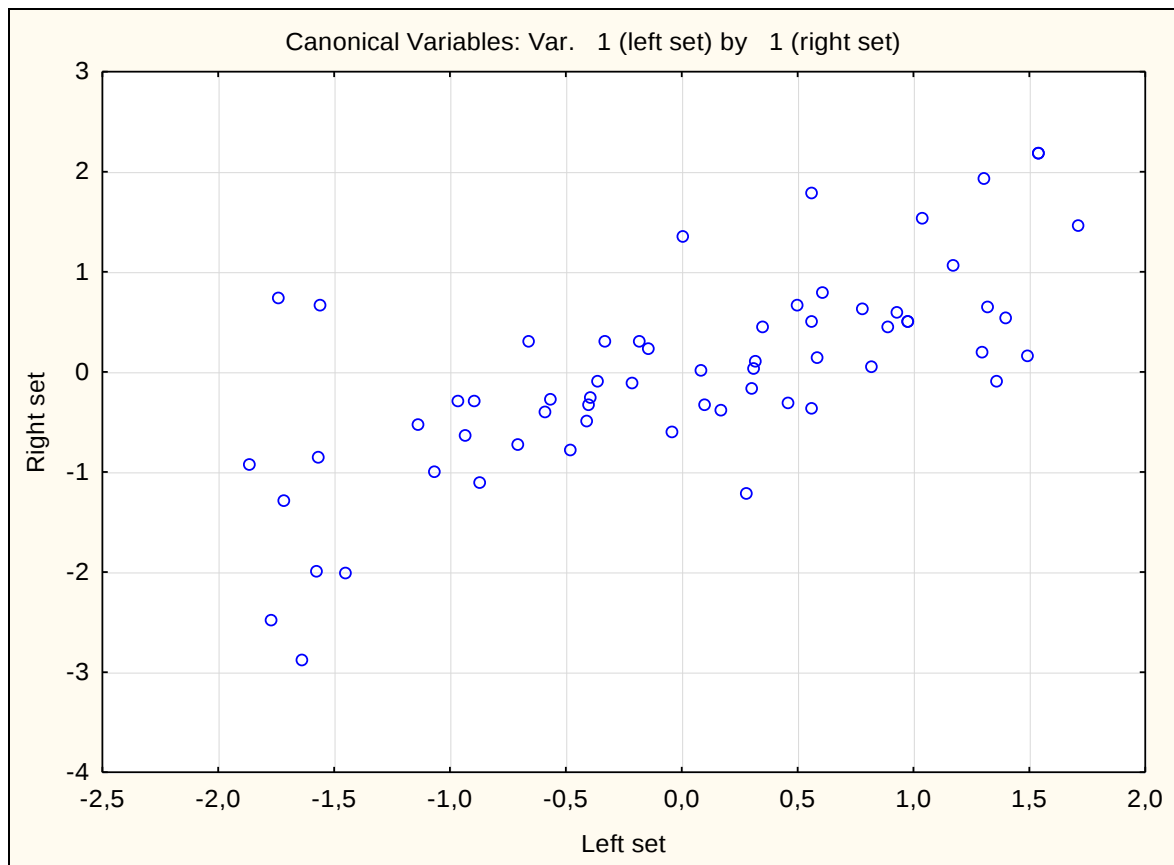


Рисунок 6.1. Канонічний кореляційний взаємозв'язок між показниками психологічно-візуалізаційного дослідження (ліва множина показників – МоСА, тривога за HADS, депресія за HADS, депресія за BDI, реактивна тривожність за STAI, особистісна тривожність за STAI, індекси атрофії BCR, BFR, FFR, SFR) та показниками титрів досліджених антитіл (права множина показників –ACL, ANA, LA1, LA2, LA1/LA2) у обстежених хворих на СЧВ.

Отже, на підставі проведеного канонічного кореляційного аналізу, можна стверджувати, що результати нейроімунологічного дослідження (у порядку убутання титр ACL, час LA2, час LA1, індекс LA1/LA2, титр ANA) впливають на психологічний стан пацієнтів та індекси атрофії мозку (у порядку убутання на МоСА, величину індексів атрофії мозку FFR, BCR, BFR, SFR, показник тривоги за HADS, показник депресії за HADS, показник СТ за STAI, показник депресії за BDI, показник ОТ за STAI) та здатні пояснити 23,61 % змінності вивчених показників психологічно-

візуалізаційного дослідження, які в свою чергу на 24,51 % обумовлюють нейропсихопатологічний стан пацієнтів (результати психологічного тестування та індекси атрофії мозку).

6.2. ROC аналіз імунологічних маркерів розвитку СЧВ

ROC аналіз (ROC – Receiver Operating Characteristic) проводився для оцінки здатності імунологічних маркерів щодо прогнозу неврологічних проявів при СЧВ (табл. 6.2; рис. 6.2 – 6.4).

Площі під ROC-кривою практично усіх досліджених імунологічних маркерів досягли статистично значущого рівня ($p < 0,05$) та мають добрі (титр ANA, час LA1 та час LA2) і дуже добрі характеристики (титр ACL та індекс LA1/LA2) прогностичної здатності щодо прогнозу неврологічних проявів при системному червоному вовчаку.

Найкращі операційні характеристики (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) мають титри ACL ($Se=74,07$; $Sp=90,0$; $AUC=0,881$; $p < 0,001$) та індекс LA1/LA2 ($Se=61,11$; $Sp=100$; $AUC=0,819$; $p < 0,001$). При порівняння даних ROC кривих між собою (рис. 6.2-6.4) статистично значущих розбіжностей між ними не було виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 6.2

Оцінка прогностичних можливостей автоімунних маркерів щодо передбачення неврологічних проявів при СЧВ (операційні характеристики за даними ROC аналізу)

Антитіла	AUC	SE AUC	95 % ДІ AUC	<i>P</i>	Se	Sp	Optimal cut-off point
Титр ACL	0,881	0,048	0,775 - 0,948	$<0,001$	74,07	90,0	$>2,3$

Титр ANA	0,725	0,096	0,597 - 0,831	0,019	90,38	50,0	>0
Час LA1	0,722	0,068	0,596 - 0,827	0,001	68,52	80,0	>49,1
Час LA2	0,763	0,087	0,640 - 0,860	0,002	79,63	70,0	≤37,9
Індекс LA1/LA2	0,819	0,055	0,702 - 0,904	<0,001	61,11	100	>1,49

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;

SE (Standard Error) – стандартна похибка;

Se (Sensitivity) – чутливість;

Sp (Specificity) – специфічність;

Optimal cut-off point – оптимальна точка відсікання

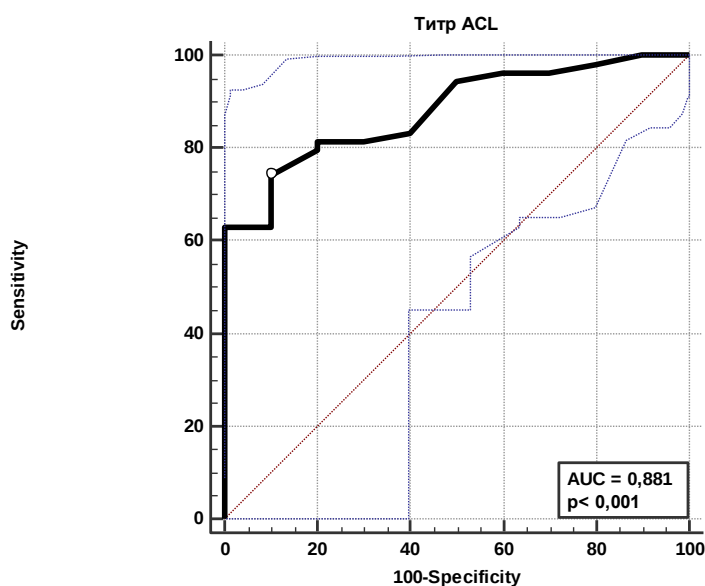


Рисунок 6.2. ROC крива прогнозування неврологічних проявів при СЧВ на підставі визначення титру ACL у обстежених хворих.

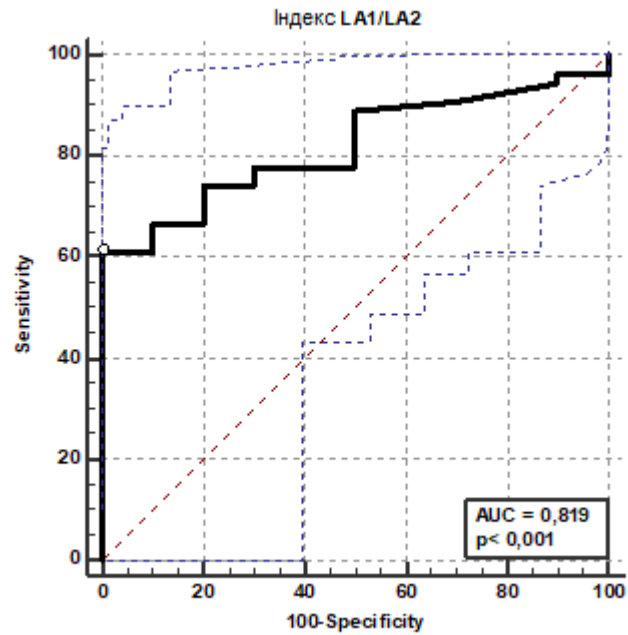


Рисунок 6.3. ROC крива прогнозування неврологічних проявів при СЧВ на підставі визначення титру індексу LA1/LA2 у обстежених хворих

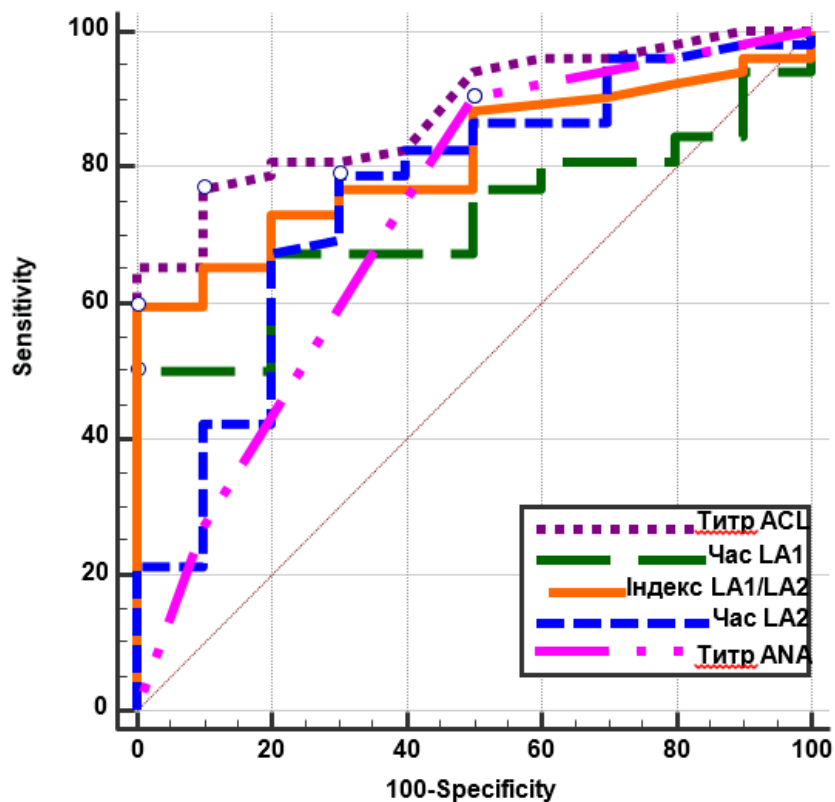


Рисунок 6.4. ROC криві прогнозування неврологічних проявів СЧВ на підставі визначення титрів ANA, ACL та LA1/LA2 у обстежених хворих.

Отже, лише як титр ACL, так й індекс LA1/LA2 може бути використаний для прогнозу неврологічних проявів при системному червоному вовчаку. Ураховуючи дещо занижений рівень чутливості у співвідношення LA1/LA2 ($Se=61,11$), більш доцільним, за результатами ROC аналізу, є використання на практиці ACL.

Оптимальні точки відсікання (Optimal cut-off point), які можна використовувати у якості критичного рівню імунологічного маркера для прийняття рішення щодо прогнозу неврологічних проявів при системному червоному вовчаку складають для $ACL > 2,3$, для $LA1/LA2 > 1,49$ (табл. 6.2).

Порогове значення оптимальних точок відсікання досліджених антитіл використовувалося для розрахунку відношення шансів (ВШ, OR) із 95 % довірчим інтервалом (95% ДІ) за простим логістичним регресійним аналізом (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Відношення шансів прояву неврологічних симптомів при системному червоному вовчаку відносно титрів імунологічних маркерів

Антитіла	ВШ (OR)	95% ДІ	<i>p</i>
Титр $ACL > 2,3$	25,71	2,98 - 221,60	0,003
Титр $ANA > 0$	6,71	1,54 - 29,26	0,011
Час $LA1 > 49,1$	8,71	1,67 - 45,45	0,010
Час $LA2 \leq 37,9$	9,12	2,02 - 41,12	0,004
Індекс $LA1/LA2 > 1,49$	32,72	1,82 - 587,77	0,018

Відношення шансів, яке дорівнює 1, означає відсутність ефекту. Значення ВШ від 0 до 1 відповідає зниженню ризику. ВШ більше 1 вказує на підвищений ризик. Чим більше відношення шансів, тим сильніше вплив показника на розвиток порушення.

Шанси розвитку неврологічних проявів при системному червоному вовчаку підвищуються при зростанні титру досліджених ANA, ACL та BA ($p < 0,05$). При значенні індекса $LA1/LA2 > 1,49$ підвищуються шанси щодо неврологічних порушень у хворих на СЧВ в 32,72 рази (95 % ДІ 1,82 - 587,77); при титрі $ACL > 2,3$ – в 25,71 рази (95 % ДІ 2,98 - 221,60); при часі $LA2 \leq 37,9$ – в 9,12 рази (95 % ДІ 2,02 - 41,12); при часі $LA1 > 49,1$ – в 8,71 рази (95 % ДІ 1,67 - 45,45); при титрі $ANA > 0$ – в 6,71 рази (95 % ДІ 1,54 - 29,26).

6.3. Прогностична модель

Для оцінки ймовірності розвитку неврологічних порушень у хворих на системний червоний вовчак був проведений множинний логістичний регресійний аналіз з показниками, які потенційно можна використовувати у якості предикторів, визначених за результатами попереднього кореляційного (парного і канонічного) та ROC-аналізу.

Проводився покроковий множинний логістичний регресійний аналіз. За основу використовувалося логістичне рівняння, яке передбачає, що несприятливий результат (неврологічні порушення) пов'язаний із чинниками відповідно до формули:

$$y = \exp(b_0 + b_{1-n} \times x_{1-n}) / [1 + \exp(b_0 + b_{1-n} \times x_{1-n})]$$

(6.1),

де – y – результат (ймовірність появи неврологічних порушень у хворих на СЧВ);

b_0 – коефіцієнт, що вказує на значення результату у випадку, коли предиктор буде дорівнювати 0;

b_{1-n} – регресійні коефіцієнти, що показують наскільки у середньому зміниться логарифм шансу розвитку неврологічних порушень при зміні незалежної змінної на одиницю свого виміру;

x_{1-n} – предикторні змінні, показники кожного окремого хворого, для якого розраховується прогноз.

Для визначених предикторів показник у рівняння заноситься в отриманих значеннях одиниць виміру. Незалежно від величин x , передбачене значення результату (y) у цій моделі завжди буде лежати у діапазоні від 0 (відсутність неврологічних порушень) до 1 (розвиток неврологічних порушень). За загальноприйнятими підходами, якщо розрахована ймовірність матиме значення менше 0,5, то можна припустити, що подія не настане (не буде неврологічних порушень), при ймовірності більше 0,5 прогнозується розвиток неврологічних порушень.

В результаті покрокового включення незалежних змінних отримані параметри рівняння логістичної регресії (табл. 6.4).

Таблиця 6.4.

**Прогноз появи неврологічних порушень у хворих на СЧВ за даними
множинного логістичного регресійного аналізу**

Прогностичні змінні	Коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнту β	χ^2 Вальда	p-value χ^2 Вальда	Скориговані ВШ (95 % ДІ)
Вільний член рівняння	39,021	-	-	-	-
MoCA (x_1)	-1,486	0,838	3,144	0,018	0,40 (0,18 – 0,86)

Продовження таблиці 6.4

Індекс атрофії мозку BFR (x_2)	0,727	0,382	3,621	0,009	1,77 (1,59 – 2,18)
Тривога а тестом HADS (x_3)	-26,250	24,175	1,179	0,006	1,84 (1,19 – 2,84)
Індекс LA1/LA2 (x_4)	3,150	2,045	2,373	0,020	77,01 (1,98 – 299,52)

Примітка. В таблицю включено лише статистично значущі предиктори.

Ураховуючи отриманні дані (табл. 6.4), рівняння прогнозування неврологічних порушень у хворих на СЧВ має вигляд:

$$y = \exp(39,021 - 1,486 \times x_1 + 0,727 \times x_2 - 26,250 \times x_3 + 3,150 \times x_4) / [1 + \exp(39,021 - 1,486 \times x_1 + 0,727 \times x_2 - 26,250 \times x_3 + 3,150 \times x_4)] \quad (6.2)$$

Оцінку прогностичної точності рівняння логістичної регресії, яке було оцінене як адекватне та статистично значуще, проводили за значенням Хі-квадрат: $\chi^2 = 40,12$ ($p < 0,001$); відсотком конкордації – часткою правильно перекласифікованих за допомогою рівняння спостережень (93,75 %); тесту згоди Хосмера-Лемешова ($p = 0,999$, що дозволяє прийняти нульову гіпотезу щодо узгодженості теоретичного та реального перебігу хвороби) та ROC-аналізу.

Рівняння логістичної регресії має операційні характеристики (рис. 6.5) – чутливість 92,59 %, специфічність 100,00%, площу під ROC кривою – 0,981 (95 % ДІ 0,911 - 0,999), що характеризує прогностичну здатність отриманого регресійного рівняння як відмінну.

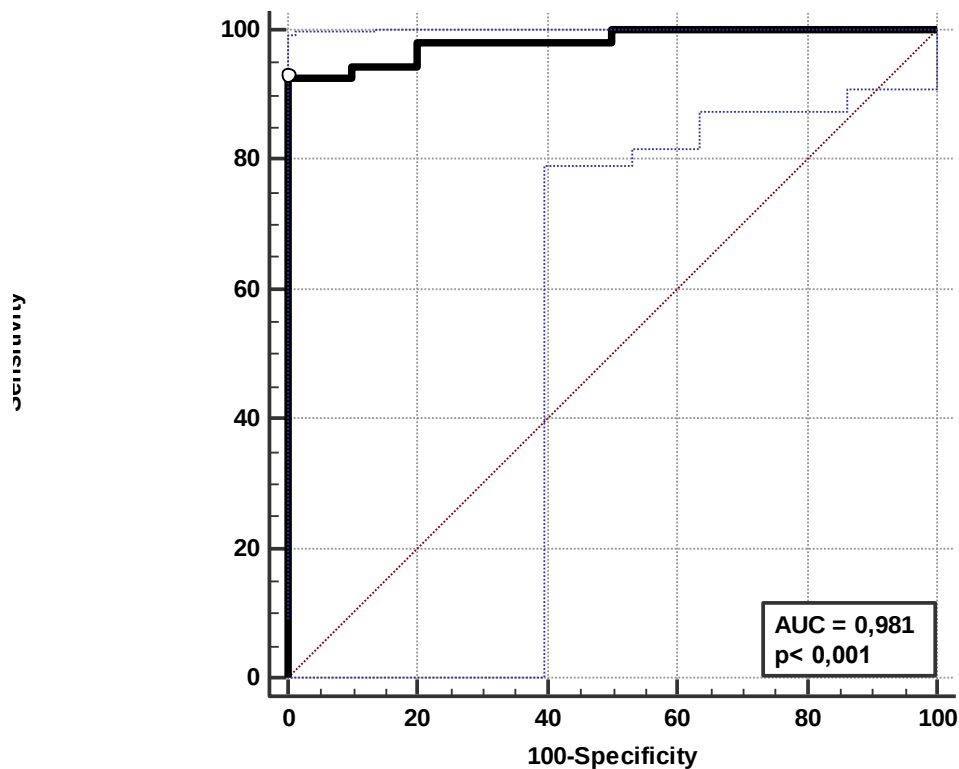


Рисунок 6.5. Результати ROC-аналізу оцінки прогнозування неврологічних порушень у хворих на СЧВ на підставі логістичної регресійної моделі

Обчислення за логістичним рівнянням та візуалізація теоретичних значень ймовірності (P) прогнозування неврологічних порушень у хворих на СЧВ (рис. 6.6) дозволило запропонувати детальну шкалу прогнозу:

більше 0,83 – дуже низька ймовірність розвитку неврологічних порушень у хворих на СЧВ ($P < 5,23\%$);

0,59 - 0,83 – низька ймовірність розвитку неврологічних порушень у хворих на СЧВ ($5,23\% \leq P < 25,07\%$);

0,44 - 0,59 – помірна ймовірність розвитку неврологічних порушень у хворих на СЧВ ($25,07\% \leq P < 50,79\%$);

0,29 - 0,15 – висока ймовірність розвитку неврологічних порушень у хворих на СЧВ ($50,79\% \leq P < 90,11\%$);

менше 0,15 – дуже висока ймовірність розвитку неврологічних порушень у хворих на СЧВ ($P > 90,11\%$).

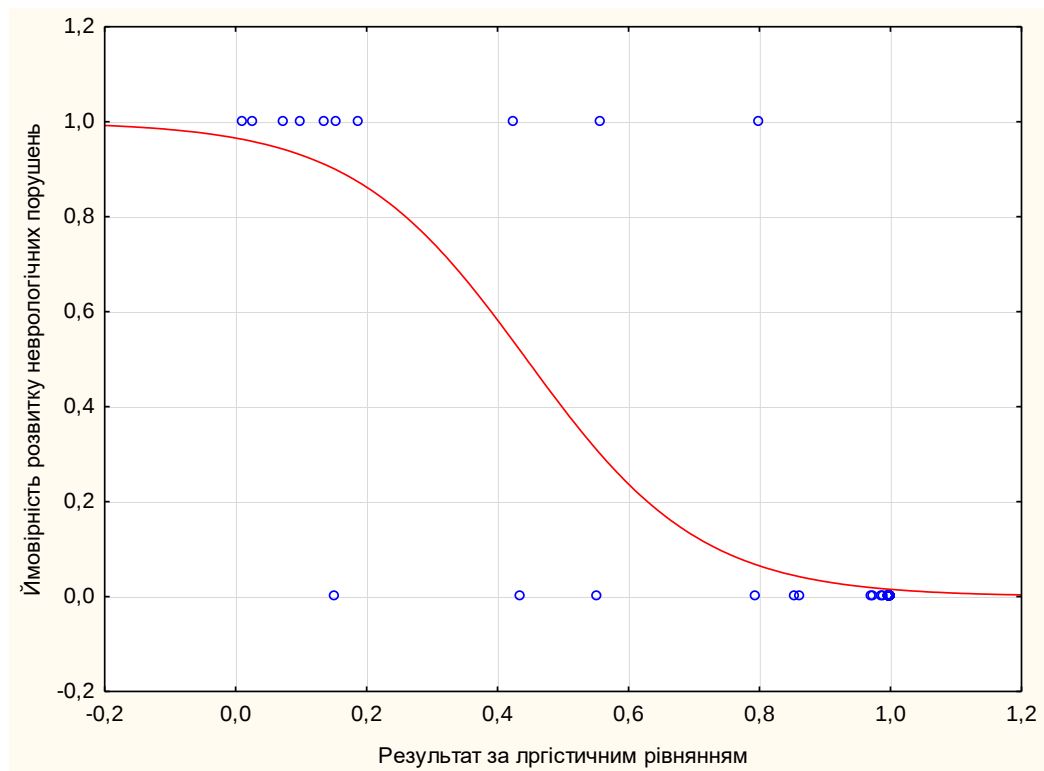


Рисунок 6.6. Залежність ймовірності розвитку неврологічних порушень у хворих на СЧВ від обчисленого за логістичним рівнянням результату.

Нижче наведено клінічні приклади використання пргностичної моделі.

Клінічний приклад №1

Хворий Х., 34 років, історія хвороби №775, діагноз: системний червоний вовчак. Скарги на шкірний висип в області обличчя, біль у суглобах, підвищення температури. Хворіє на СЧВ протягом 1 року. При неврологічному огляді симптомів неврологічної патології виявлено не було. У рамках обстеження виявлено: показник за МоСА – 28 балів, показник тривоги за HADS – 5 балів, показник ОТ – 15 балів, показник СТ – 27 балів, показник депресії за HADS – 3 бали, депресія за BDI – 4 бали, BCR – 0,127, BFR – 0,282, FFR – 0,032, SFR – 0,033. титр ACL - 7,9 МО/л; індекс LA1/LA2 – 1,43, титр ANA – не виявлено. Результат за логістичним рівнянням – 0,13;

P (імовірність розвитку неврологічних порушень) – 91,0% (дуже висока). Отже, зазначений пацієнт потребує динамічного спостереження з метою якнайбільш раннього виявлення та корекції неврологічних симптомів.

Клінічний приклад №2

Хвора О., 31 року, історія хвороби №13428, діагноз: системний червоний вовчак. Скарги на біль в області серця, набряки в області кінцівок і обличчя, підвищення температури тіла, біль у поперековій ділянці. Хворіє на СЧВ протягом 2 років. При неврологічному огляді симптомів неврологічної патології виявлено не було. У рамках обстеження виявлено: показник за МоСА – 27 балів, показник тривоги за HADS – 7 бали, показник ОТ – 18 балів, показник СТ – 33 бали, показник депресії за HADS – 6 балів, депресія за BDI – 8 балів, BCR – 0,126, BFR – 0,278, FFR – 0,029, SFR – 0,031. титр ACL - 1,5 МО/л; індекс LA1/LA2 – 1,49, титр ANA – не виявлено. Результат за логістичним рівнянням – 0,79; P (імовірність розвитку неврологічних порушень) – 6,5% (низька). Отже, зазначений пацієнт не потребує динамічного спостереження.

Резюме

Для оцінки здатності імунологічних маркерів щодо прогнозу неврологічних проявів при системному червоному вовчаку проводився ROC – аналіз.

Аналізуючи площу під ROC-кривою для імунологічних маркерів встановлено, що найкращі найбільшу чутливість та специфічність мають титр ACL (Se=74,07; Sp=90,0; AUC=0,881; $p<0,001$) та індекс LA1/LA2 (Se=61,11; Sp=100; AUC=0,819; $p<0,001$). Проте беручи до уваги низький рівень чутливості у LA1/LA2 (Se=61,11), більш доцільним, за результатами ROC аналізу, є використання на практиці титру ACL. Оптимальна точка відсікання для цього показника, яку можна використовувати для прийняття рішення щодо прогнозу виникнення неврологічних проявів СЧВ, становить

>2,3 МО/л.

Крім того було проведено множинний логістичний регресійний аналіз з покроковим включенням незалежних змінних. За результатами цього аналізу на основі рівняння логістичної регресії, яке передбачає, що розвиток неврологічних ускладнень пов'язаний з рівнем досліджених чинників, розроблено модель прогнозування розвитку неврологічних проявів.

РОЗДІЛ 7

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

СЧВ є надзвичайно актуальною міждисциплінарною проблемою сучасної медицини. Актуальність її обумовлюється загальносвітовою тенденцією до збільшення як поширеності, так і захворюваності до СЧВ [11], що призводить до значних соціально – економічних втрат. Повідомляється, що за останні 2 десятиліття частота реєстрації нових випадків захворювання виросла майже втричі [11]. За оцінкою Американського фонду вовчака (Lupus Foundation of America) на станом на 2021 поширеність СЧВ складає меншою мірою 1,5 мільйонів пацієнтів [10].

СЧВ має досить високий рівень інвалідизації, що складає 50-75 % [88].

Поширеність в Україні за даними міжнародних епідеміологічних досліджень складає 14,9 на 100 тис. населення [7].

Нейролюпус є вкрай поширеним, проте одним із найбільш незрозумілих, неоднозначних та складних з діагностичної точки зору, проявом вовчака. НПСЧВ описується як «клінічно найбільш складна «вісцеральна» хвороба», «що відповідає за високі рівні захворюваності та смертності», і як наслідок, спричиняє «великий економічний і соціальний тягар» [171]. За даними E.Muscal поширеність цього явища може досягати 80% [15]. До того ж неврологічна симптоматика суттєво знижує якість життя пацієнтів з СЧВ [20].

В Україні за даними Абрагамович У.О. неврологічні порушення у хворих на СЧВ виявляються приблизно у 12% випадків [16], що на нашу думку пов'язано з одного боку - з недостатньою діагностичною настороженістю неврологів і ревматологів щодо неврологічних маніфестацій хвороби (особливо тих, що потребують більш прицільного вивчення), а з іншого – з відсутністю чітких критеріїв діагностики нейролюпусу.

Тому з огляду на високу поширеність неврологічної симптоматики у хворих на СЧВ з одного боку і з потенційною курабельністю деяких проявів, а також суттєвий вплив неврологічних симптомів на якість життя пацієнтів.

Таким чином, дане дослідження було направлене на поглиблене вивчення клінічних і параклінічних особливостей неврологічних порушень у хворих на СЧВ, з метою поліпшення діагностичних можливостей та розробки моделі їх розвитку.

Було обстежено 64 особи, що хворіють на СЧВ у віці від 20 до 67 років. Усі хворі були розділені на основну групу (група 1), представники якої мали неврологічну симптоматику та групу співставлення (група 2), учасники якої не мали неврологічних порушень.

У всіх хворих проводився детальний збір скарг і анамнезу клініко-неврологічний огляд, виділялися неврологічні синдроми.

Загалом серед обстежених хворих на СЧВ, порушення НС зустрічалися із частотою 84,4 % (95 % ДІ 75,5-93,3), що суттєво перевищує вітчизняні дані [16] та кореспондується із закордонними дослідженнями [15].

Нами було виділено скарги, що найбільш часто висловлювали хворі з неврологічними проявами. До них відносяться стомлюваність, порушення концентрації уваги та головний біль. Присутність даних симптомів зазначали більше половини пацієнтів. Також частими скаргами були зниження пам'яті, хиткість, порушення сну, пригніченість і тривожність.

Повний неврологічний огляд дозволив виділити окремі неврологічні синдроми, що найчастіше реєструвалися у таких хворих. До найбільш поширених синдромів ми віднесли атактичний синдром, больовий, сенсорні розлади, автономну дисфункцію. Також при неврологічному огляді в багатьох випадках було зареєстровано мікросимптоматику, яку неможливо було класифікувати в контексті прояву конкретного синдрому, тому в нашій структурі неврологічних знахідок ми об'єднали ці симптоми терміном «розсіяна неврологічна симптоматика».

Окремо слід згадати про розлади епілептичного спектру в даних хворих, оскільки цей прояв є одним із найбільш поширених у структурі неврологічних маніфестацій НПСЧВ. Серед обстежених пацієнтів епілептичні напади реєструвалися у 16 (25%) хворих, що кореспондується з даними світових дослідників [44, 114, 172, 173]. У 100% пацієнтів епілепсія маніфестувала у вигляді генералізованих тоніко – клонічних нападів. У неврологічному статусі у даних пацієнтів або взагалі не реєструвалося відхилень від норми або реєструвалися незначні відхилення, що були нами класифіковані як загадана вище «розсіяна неврологічна симптоматика».

Окрему увагу в нашому дослідженні було приділено вивченню когнітивних порушень у хворих на СЧВ, оскільки, як уже було зазначено, скарги, що можуть відображати зниження інтелектуально – мнестичних функцій, були одними з найпоширеніших, а з іншого боку, за даними світових дослідників КД є одним із найбільш частих проявів НПСЧВ [117]. Обстеження за допомогою МоСА показало, що представники групи 1 мають нижчий бал, ніж пацієнти без неврологічних проявів. Узагалі КД була зареєстрована у 39 (60,9%) хворих. Із них абсолютна більшість – 36 (56,2%) мали КД легкого ступеню і лиш є 3 (4,7%) – КД помірного ступеню. Такі результати повністю кореспондуються з даними інших дослідників щодо частоти виникнення КД [174] та ступеню її тяжкості [119, 117]. Цікавим видається той факт, що кількість пацієнтів, що висловлювала скарги на зниження концентрації уваги, яка зазвичай асоціюється зі зниженням когнітивних функцій, була вище за кількість пацієнтів, що мали реальну КД за результатами МоСА (64,0% та 60,9% відповідно). Це говорить про те, що незважаючи на те, скарги, що можуть відображати КД є одними з найпоширеніших, діагностика цього стану має базуватися на проведенні об'єктивного та поглибленого тестування. На нашу думку, МоСА є надійним варіантом для скринінгового тестування з огляду на простоту процедури та час, необхідний для проведення (біля 10 хвилин). У той же час

для більш детальної і повної характеристики даного стану, на нашу думку, доцільно використовувати й інші діагностичні методики.

Для характеристики емоційних порушень у хворих на СЧВ використовували спектр психодіагностичних шкал і опитувальників. Узагалі, психоемоційні порушення, перш за все – тривога та депресія – посідають одне з провідних місць у структурі проявів НПСЧВ [123]. Скарги пацієнтів, що зазвичай асоційовані з цими станами були одними з найпоширеніших і висловлювалися більше, ніж 50% пацієнтів.

Для вивчення цих явищ використовувалися HADS, BDI та STAI. Результати дослідження за HADS показали наявність тривоги у 37 (57,8%) хворих. В усіх цих пацієнтів були наявні неврологічні розлади. У 34 (53,1%) пацієнтів рівень тривоги досягав клінічного ступеню виразності, у 3 (4,7%) – тривога була на доклінічному рівні. Для вивчення тривожності як характеристики особистості використовувалася STAI, що дозволяє оцінити ступені ОТ та СТ в учасників дослідження.

Цікавим видається той факт, що рівень ОТ у абсолютної більшості (92,2%) хворих був на низькому рівні з медіаною цього показника, що дорівнює 19,5 (відповідає низькому рівню) і без статистично достовірної різниці у розподілі за ступенем виразності ОТ між хворими групи 1 та групи 2. Зовсім іншу картину продемонструвало вивчення СТ у хворих на СЧВ. У цілому рівень СТ знаходився в межах низького (37,5%) і помірного (31,3%) рівнів з медіаною показника у 37,5 балів. Проте аналіз результатів дослідження СТ у групах показав статистично значущу різницю між відповідними показниками. Так, серед хворих групи 1 медіана СТ склала 39,0 балів (28,0; 52,0), а серед учасників групи співставлення – 25,0 (14,0; 29,0). Крім того, розподіл за виразністю СТ теж виявив суттєву статистично значущу різницю між групами: у пацієнтів групи 1 фіксувався переважно високий (37,0%) та помірний (35,2%) рівні, у пацієнтів групи 2 – низький (90,0%) її рівень. Дані результати, на нашу думку, дозволяють більш

оптимально організувати роботи з цими пацієнтами та обумовлюють доцільність їх урахування при призначенні лікування.

Шкала HADS, як уже зазначалося, також використовується для виявлення ознак депресивного розладу. Загалом депресія була виявлена у 36 (56,2%) хворих, кожен з яких належав до групи 1. У представників групи співставлення депресії за допомогою шкали HADS виявлено не було. У абсолютної більшості учасників (31 учасник – 57,4% групи 1) депресія сягала клінічного ступеню виразності.

Також депресивні розлади у хворих на СЧВ були досліджені за допомогою BDI. Результати цього дослідження практично відтворили результати попереднього: депресія була виявлена у 37 пацієнтів (57,8%) і всі вони належали до основної групи дослідження. Так, медіана показника депресії за BDI у групі один становила 17,0 (9,0; 21,0), у групі 2 – 7,0 (4,0; 8,0). Аналіз розподілу хворих групи 1 за ступенем виразності депресії показав, що більшість пацієнтів мала помірну (24,1%) та виражену (33,3%) депресію.

Подальший аналіз отриманих даних показав наявність статистично значущих кореляційних зв'язків між наявністю неврологічної симптоматики та величиною показників тривоги та депресії за HADS, BDI та STAI. Тож, на нашу думку пацієнти з неврологічними проявами потребують ретельного та своєчасного обстеження на предмет виявлення відповідних станів, своєчасного лікування, а також постійного їх контролю та моніторингу з огляду на значний вплив цих проявів на якість життя пацієнтів з СЧВ [20].

Структурно – морфологічні зміни ГМ оцінювалися кількісно та якісно за допомогою МРТ.

Дані, отримані в ході нейровізуалізаційного обстеження ГМ пацієнтів з неврологічними проявами СЧВ співставляються з даними світових дослідників, опублікованими в численних літературних джерелах. Так, радіологічні ті чи інші радіологічні знахідки були виявлені загалом у 35

учасників дослідження (54,7%), при чому, як зазначалося раніше, у одному випадку присутність цих змін не супроводжувалася наявністю неврологічної патології. Така частота виявлення нейровізуалізаційних знахідок на МРТ ГМ повністю корелює з даними інших дослідників, що оцінюють її в межах між 19% та 70% відсотками [150]. Натомість слід зауважити, що у 20 (37%) хворих з неврологічними проявами не було виявлено жодної радіологічної знахідки, що також відображає дані щодо поширеності цього явища у літературних джерелах [151, 152].

У результаті аналізу даних якісної оцінки томограм встановлено, що одною з найбільш частих радіологічних знахідок були гіперінтенсивні вогнища у білій речовині ГМ (white matter hyperintensities), що у традиціях вітчизняної нейрорадіології зазвичай називається терміном «лейкоареоз», тому у нашому дослідженні ми використовували цей термін для позначення даних знахідок. Дані знахідки були виявлені у 25 учасників дослідження (39% загальної кількості учасників). Отриманий результат повністю вкладається в дані інших дослідників щодо частоти виникнення цього явища у хворих на СЧВ [175]. Проте слід зауважити, що у жодного пацієнта без неврологічної симптоматики не було виявлено на МРТ ГМ лейкоареозу, що дещо розходиться з літературними даними [176, 177].

Одною з найчастіших знахідок на МРТ ГМ у обстежених хворих було розширення лікворовмісних просторів. Дана аномалія була виявлена загалом у 35 учасників дослідження, що складає 54,7% загальної вибірки. Звертає на себе увагу той факт, що у вітчизняній літературі даний прояв практично не описаний [178, 179], а в іноземних джерелах – у контексті збільшення лікворних просторів на фоні атрофічних змін ГМ або в контексті розширення периваскулярних просторів [156, 180]. У нашому дослідженні у термін «розширення лікворовмісних просторів» ми включали як збільшення шлуночкової та субрахноїдальної систем мозку, так і збільшення периваскулярних просторів. Проте з огляду, на те, що останнє наразі розглядається як можливий маркер активності нейрозапального

процесу ГМ, більш детальне його вивчення вдається перспективним направленням щодо подальших досліджень з цією теми.

Атрофічні зміни посідають, за деякими даними, провідну роль в структурі радіологічних аномалій ГМ, що виявляють у хворих на СЧВ [156]. У нашому дослідженні атрофічні зміни ГМ оцінювалися як якісно, так і кількісно – за допомогою обчислення лінійних морфометричних індексів ГМ. Так, атрофія ГМ була виявлена загалом у 36 (56,2%) хворих, більшість з яких (33 пацієнта – 51,6%) належали до основної групи, проте і в групі порівняння виявилось 3 (4,7%) учасники, у яких було виявлено даний процес.

Для більш детальної характеристики атрофічних явищ ГМ були обчислені морфометричні індекси, що допомагають установити тип атрофічного процесу. Результати дослідження цих індексів показують суттєве статистично достовірне переважання значень медіан усіх індексів у пацієнтів групи 1 порівняно з пацієнтами групи 2. Подальший аналіз показав наявність статистично значущих кореляційних зв'язків між значенням кожного з індексів та наявністю неврологічної симптоматики. Крім того, отримані дані дозволяють говорити про те, що у пацієнтів з неврологічними проявами СЧВ місце атрофічний процес залучає кіркові структури, так і підкіркові, тобто має місце кірково – підкірковий тип атрофії ГМ, що дозволяє робити припущення, що у генезі атрофії ГМ грають роль як судинний так і запальний механізм формування.

Лабораторна діагностика пацієнтів з СЧВ включала проведення імунологічних досліджень: аналізу крові на наявність ANA з визначенням титру та патерну, аналіз крові на визначення титру ACL та аналіз крові на наявність ВА.

Позитивний результат на наявність ANA був виявлений загалом у 48 (75%) учасників дослідження, з них 43 належали до групи 1, а 5 (тобто 50% пацієнтів без неврологічних симптомів) – до групи 2. Подальший аналіз показав статистично достовірну перевищення значення титру даних антитіл

у пацієнтів основної групи. Аналіз патернів ANA, нажаль, не показав статистично значущих розбіжностей між представниками різних груп ($p > 0,05$). Таким чином, ураховуючи, низьку чутливість, наявність ANA не доцільно використовувати в якості лабораторного маркера НПСЧВ. Крім того, жодний з патернів ANA, не підтверджує свою роль у якості діагностичного маркера НПСЧВ.

Дослідження ВА шляхом обчислення співвідношення LA1/LA2 показало, що даний різновид антитіл був виявлений у 41 пацієнта (64,0%), з яких 38 належали до групи 1 (70,3% учасників групи 1) і лише у 3 без неврологічної симптоматики (30% учасників групи 2). До того ж важливим вдається той факт, що у цих представників групи 2 був виявлений слабопозитивний результат. Узагалі аналіз результатів цього дослідження показав суттєве статистично достовірне переважання значення індексу LA1/LA2 у пацієнтів з наявністю неврологічної симптоматики ($p = 0,002$), а також наявність статистично достовірного кореляційного зв'язку між величиною індексу та наявністю неврологічних проявів. Проте слід зауважити, що при проведенні скринінгового (LA1) та підтверджуючого (LA2) тестів на ВА були отримані неоднозначні результати, що дозволяє припускати, що найбільшу цінність у використанні аналізу на ВА в якості можливого лабораторного маркера НПСЧВ має індекс LA1/LA2.

Аналіз крові на наявність ACL виявив їх у 29 учасників дослідження (45,3%), проте слід звернути увагу, що усі хворі з позитивним статусом за даним видом антитіл належали до групи 1, що складає 53,7% загальної кількості учасників групи 1. Крім того виявлені статистично достовірні розбіжності за медіаною титру ACL. Так, у групі 1 цей показник склав 11,15 (2,3; 30,0), а у групі 2 – 1,1 (0,8; 1,5). До того ж був виявлений кореляційний зв'язок між величиною титру цього класу антитіл і наявністю неврологічної симптоматики.

Між описаними клінічними та параклінічними даними виявлено численні кореляційні зв'язки, які, на нашу думку, збагачують об'єм знань про можливі механізми виникнення тих чи інших проявів.

Для оцінки здатності імунологічних маркерів щодо прогнозу неврологічних проявів при СЧВ проводився ROC – аналіз.

Аналізуючи площу під ROC-кривою для імунологічних маркерів встановлено, що найкращі операційні характеристики (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) мають титри ACL ($Se=74,07$; $Sp=90,0$; $AUC=0,881$; $p<0,001$) та індекс LA1/LA2 ($Se=61,11$; $Sp=100$; $AUC=0,819$; $p<0,001$). Проте беручи до уваги низький рівень чутливості у співвідношення LA1/LA2 ($Se=61,11$), більш доцільним, за результатами ROC аналізу, є використання на практиці ACL. Оптимальна точка відсікання для титру ACL яку можна використовувати для прийняття рішення щодо прогнозу виникнення неврологічних проявів СЧВ, становить $>2,3$ МО/л.

ВИСНОВКИ

1. У роботі представлено теоретичне узагальнення та нове науково-практичне вирішення проблеми діагностики та прогнозування неврологічних порушень у хворих на системний червоний вовчак, яке ґрунтується на даних комплексного клінічного, радіологічного, імунологічного, нейропсихологічного дослідження, що дали змогу розробити прогностичну модель розвитку неврологічної симптоматики.

2. Установлено, що у структурі порушень провідне місце належить проявам з боку центральної нервової системи, а саме: стомлюваність (зафіксована у 65,6 %), порушення концентрації уваги (наявна у 64,0 %) та головний біль (zareєстрований у 62,5%).

3. Виявлено високий рівень поширеності КД у хворих на СЧВ (60,9%). Доведена взаємозалежність між розвитком неврологічної симптоматики та ступенем тяжкості КД при обстеженні за МоСА. Підтверджено, що МоСА є надійним скринінговим тестом для виявлення КД навіть на ранній стадії формування даного порушення.

4. Установлено, що у 57,8% хворих реєструвалися тривожні порушення (HADS), а у 59,3% - депресивні прояви. Виявлено достовірний кореляційний зв'язок між глибиною депресії (BDI) та рівнем СТ (STAI) та розвитком неврологічної симптоматики.

5. Досліджена структура морфологічних змін головного мозку у хворих на системний червоний вовчак, у якій домінують: лейкоареоз (46,3%), розширення лікворовмісних просторів (54,7%) та атрофічні явища (56,2%). Підтверджено наявність достовірного зв'язку між наявністю атрофії мозку, ступенем її виразності за індексом BFR, BCR, SFR, FFR і розвитком неврологічної симптоматики. Визначено, що для хворих на системний червоний вовчак характерний кірково – підкірковий тип атрофії мозку.

6. Доведена роль імунологічних факторів у розвитку неврологічних проявів у хворих на системний червоний вовчак. Доведено, що розвиток неврологічних проявів взаємозалежність між розвитком неврологічної симптоматики та титром ANA, наявністю ВА, та титром ACL.

7. Установлено, що шанси розвитку неврологічних проявів при СЧВ підвищуються при зростанні титру досліджених ANA, ACL та значенні індексу ВА ($p < 0,05$). При значенні індексу LA1/LA2 $> 1,49$ шанси щодо розвитку неврологічних ускладнень у хворих на СЧВ збільшуються в 32,7 разів; при титрі ACL $> 2,3$ МО/л – в 25,7 разів; при титрі ANA > 0 – в 6,7 разів. Отримані дані дозволили розробити модель прогнозування розвитку неврологічних порушень у хворих на СЧВ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ураховуючи отримані дані щодо поширеності неврологічних порушень у хворих на СЧВ доцільно підвищити діагностичну настороженість лікарів щодо їх виявлення та проводити поглиблений клініко – неврологічний огляд з цією метою.

2. Хворим на системний вовчак доцільно проводити оцінку когнітивних функцій. У якості скринінгового метода рекомендується використовувати Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій.

3. Хворим з неврологічними проявами системного червоного вовчака доцільно проводити поглиблене нейропсихологічне дослідження, що має включати в себе обстеження на наявність тривоги та депресії, визначення рівня ситуативної та особистісної тривожності, а також дослідження когнітивних функцій.

4. У якості нейровізуалізаційного обстеження головного мозку пацієнтів, що страждають на СЧВ, доцільно проводити МРТ, аналіз результатів якої має включати якісну та кількісну оцінку з обчисленням лінійних морфометричних індексів атрофії.

5. Використання запропонованої статистичної моделі дозволяє прогнозувати розвиток неврологічних ускладнень вже на ранніх (субклінічних) етапах їх розвитку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Weinstein, A., Alexander, R. V., & Zack, D. J. (2021). A review of complement activation in SLE. *Current rheumatology reports*, 23(3), 1-8.
2. Choi, M. Y., & Fritzler, M. J. (2019). Autoantibodies in SLE: prediction and the p value matrix. *Lupus*, 28(11), 1285-1293.
3. Savelli, S. L., Roubey, R. A., Kitzmiller, K. J., Zhou, D., Nagaraja, H. N., Mulvihill, E., ... & Yu, C. Y. (2019). Opposite profiles of complement in antiphospholipid syndrome (APS) and systemic lupus erythematosus (SLE) among patients with antiphospholipid antibodies (aPL). *Frontiers in immunology*, 10, 885.
4. Rekvig, O. P. (2020). Autoimmunity and SLE: Factual and semantic evidence-based critical analyses of definitions, etiology, and pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 2395.
5. Catalina, M. D., Owen, K. A., Labonte, A. C., Grammer, A. C., & Lipsky, P. E. (2020). The pathogenesis of systemic lupus erythematosus: harnessing big data to understand the molecular basis of lupus. *Journal of autoimmunity*, 110, 102359.
6. Макаров С.О. (2018). Ураження нервової системи при системному червоному вовчаку: аспекти патогенезу, поширеність, погляди на класифікацію клінічних виявів. *Український неврологічний журнал*, (2), 25-29.
7. Nasonov, E., Soloviev, S., Davidson, J. E., Lila, A., Ivanova, R., Togizbayev, G., ... & Pereira, M. H. S. (2014). The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus*, 23(2), 213-219.
8. Rees, F., Doherty, M., Grainge, M., Davenport, G., Lanyon, P., & Zhang, W. (2016). The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(1), 136-141.

9. Malaviya, A. N., Singh, R. R., Singh, Y. N., Kapoor, S. K., & Kumar, A. (1993). Prevalence of systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*, 2(2), 115-118.
10. <https://www.lupus.org>
11. Lewis, M. J., & Jawad, A. S. (2017). The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 56(1), 67-77.
12. Carls, G., Li, T., Panopalis, P., Wang, S., Mell, A. G., Gibson, T. B., & Goetzel, R. Z. (2009). Direct and indirect costs to employers of patients with systemic lupus erythematosus with and without nephritis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 66-79.
13. Borowoy, A. M., Pope, J. E., Silverman, E., Fortin, P. R., Pineau, C., Smith, C. D., ... & Peschken, C. (2012, October). Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, 42(2), 179-185.
14. Unterman, A., Nolte, J. E., Boaz, M., Abady, M., Shoenfeld, Y., & Zandman-Goddard, G. (2011, August). Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, 41, (1), 1-11.
15. Muscal, E., & Brey, R. L. (2010). Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurologic clinics*, 28(1), 61–73.
16. Абрагамович У.О. Характеристика соматичних коморбідних уражень у хворих на системний червоний вовчак: систематизація: вплив на клінічний перебіг, ефективність лікування, прогноз : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.02 - внутрішні хвороби; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького МОЗ України. Львів : б.в, 2021. 517 с.
17. Rood, M. J., Breedveld, F. C., & Huizinga, T. W. J. (1999). The accuracy of diagnosing neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in a series of

- 49 hospitalized patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 17, 55-62.
18. Jonsen, A., Bengtsson, A. A., Nived, O., Ryberg, B., & Sturfelt, G. (2002). Outcome of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus within a defined Swedish population: increased morbidity but low mortality. *Rheumatology*, 41(11), 1308-1312.
 19. Zhu, T. Y., Tam, L. S., Lee, V. W., Lee, K. K., & Li, E. K. (2009). Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestation incurs high disease costs: a cost-of-illness study in Hong Kong. *Rheumatology*, 48(5), 564-568.
 20. Monahan, R. C., Beaart-Van De Voorde, L. J. J., Steup-Beekman, G. M., Magro-Checa, C., Huizinga, T. W. J., Hoekman, J., & Kaptein, A. A. (2017). Neuropsychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: impact on quality of life. *Lupus*, 26(12), 1252-1259.
 21. Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity*, 96, 1-13.
 22. Petri, M. (2002). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Best practice & research *Clinical rheumatology*, 16(5), 847-858.
 23. Johnson, A. E., Gordon, C., Palmer, R. G., & Bacon, P. A. (1995). The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 38(4), 551-558.
 24. Danchenko, N., Satia, J. A., & Anthony, M. S. (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15(5), 308-318.
 25. Symmons, D. P. M. (1995). Occasional Series: Lupus Around the World Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus*, 4(3), 176-178.
 26. Pons-Estel, G. J., Alarcón, G. S., Scofield, L., Reinlib, L., & Cooper, G. S. (2010, February). Understanding the epidemiology and progression of

- systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 39 (4), 257-268.
27. Shaikh, M. F., Jordan, N., & D'Cruz, D. P. (2017). Systemic lupus erythematosus. *Clinical medicine (London, England)*, 17(1), 78–83.
28. Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., & McShane, D. J. (1982). Rothfi eld NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 25(11), 1271-7.
29. Hochberg, M. C. (1997). Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 40(9), 1725-1725.
30. Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., ... & Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 64(8), 2677-2686.
31. Tedeschi, S. K., Johnson, S. R., Boumpas, D., Daikh, D., Dörner, T., Jayne, D., ... & Costenbader, K. H. (2018). Developing and refining new candidate criteria for systemic lupus erythematosus classification: an international collaboration. *Arthritis care & research*, 70(4), 571-581.
32. Petri, M. (2018, October). Validation of proposed EULAR/ACR SLE classification criteria versus SLICC SLE classification criteria. In 2018 ACR/ARHP Annual Meeting. ACR.
33. Hartman, E. A., van Royen-Kerkhof, A., Jacobs, J. W., Welsing, P. M., & Fritsch-Stork, R. D. (2018). Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 17(3), 316-322.
34. Макаров СО. (2022). Нейроімунологічна характеристика хворих на системний червоний вовчак. *Український медичний часопис*, 6(146).

35. Tsokos G. C. (2011). Systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*, 365(22), 2110–2121.
36. Hanly J. G. (2014). Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nature reviews. Rheumatology*, 10(6), 338–347.
37. Zirkzee, E. J., Steup-Beekman, G. M., Bollen, E. L., Baptist, E., Slee, T. M., Huisman, M. V., ... & Huizinga, T. W. (2012). Prospective study of clinical phenotypes in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; multidisciplinary approach to diagnosis and therapy. *The Journal of rheumatology*, 39(11), 2118-2126.
38. Schwartz, N., Stock, A. D., & Putterman, C. (2019). Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(3), 137-152.
39. Schreiber, K., Sciascia, S., De Groot, P. G., Devreese, K., Jacobsen, S., Ruiz-Irastorza, G., ... & Hunt, B. J. (2018). Antiphospholipid syndrome. *Nature reviews Disease primers*, 4(1), 1-20.
40. Giannakopoulos, B., & Krilis, S. A. (2013). The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *The New England journal of medicine*, 368(11), 1033–1044.
41. Narshi, C. B., Giles, I. P., & Rahman, A. (2011). The endothelium: an interface between autoimmunity and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus?. *Lupus*, 20(1), 5-13.
42. Bertsias, G. K., Ioannidis, J. P. A., Aringer, M., Bollen, E., Bombardieri, S., Bruce, I. N., ... & Boumpas, D. T. (2010). 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. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(12), 2074-2082.
43. Andrade, R. M., Alarcon, G. S., Gonzalez, L. A., Fernandez, M., Apte, M., Vila, L. M., ... & LUMINA Study Group. (2008). Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Annals of the rheumatic diseases*, 67(6), 829-834.

44. Appenzeller, S., Cendes, F., & Costallat, L. T. (2004). Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 63(10), 1808-1812.
45. McLaurin, E. Y., Holliday, S. L., Williams, P., & Brey, R. L. (2005). Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 64(2), 297–303.
46. Mok, M. Y., Chan, E. Y. T., Fong, D. Y. T., Leung, K. F. S., Wong, W. S., & Lau, C. S. (2005). Antiphospholipid antibody profiles and their clinical associations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 32(4), 622-628.
47. Sanna, G., Bertolaccini, M. L., Cuadrado, M. J., Laing, H., Khamashta, M. A., Mathieu, A., & Hughes, G. R. (2003). Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *The Journal of rheumatology*, 30(5), 985-992.
48. Knowland, D., Arac, A., Sekiguchi, K. J., Hsu, M., Lutz, S. E., Perrino, J., ... & Agalliu, D. (2014). Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke. *Neuron*, 82(3), 603-617.
49. Ebert, T., Chapman, J., & Shoenfeld, Y. (2005). Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: myth or reality?. *Lupus*, 14(8), 571-575.
50. Tzioufas, A. G., Tzortzakis, N. G., Panou-Pomonis, E., Boki, K. A., Sakarellos-Daitsiotis, M., Sakarellos, C., & Moutsopoulos, H. M. (2000). The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(2), 99-104.
51. Moscovitch, S. D., Szyper-Kravitz, M., & Shoenfeld, Y. (2009). Autoimmune pathology accounts for common manifestations in a wide range of neuro-psychiatric disorders: the olfactory and immune system interrelationship. *Clinical Immunology*, 130(3), 235-243.

52. Yoshio, T., Masuyama, J., Ikeda, M., Tamai, K., Hachiya, T., Emori, T., ... & Kano, S. (1995). Quantification of antiribosomal P0 protein antibodies by ELISA with recombinant P0 fusion protein and their association with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 22(9), 1681-1687.
53. Arinuma, Y., Kikuchi, H., & Hirohata, S. (2019). Anti-ribosomal P protein antibodies influence mortality of patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus involving a severe form of the disease. *Modern Rheumatology*, 29(4), 612-618.
54. Gulati, G., Iffland, P. H., Janigro, D., Zhang, B., & Luggen, M. E. (2016). Anti-NR2 antibodies, blood-brain barrier, and cognitive dysfunction. *Clinical rheumatology*, 35(12), 2989-2997.
55. Hanly, J. G., Urowitz, M. B., O'Keefe, A. G., Gordon, C., Bae, S. C., Sanchez-Guerrero, J., ... & Farewell, V. (2013). Headache in systemic lupus erythematosus: results from a prospective, international inception cohort study. *Arthritis & Rheumatism*, 65(11), 2887-2897.
56. Hanly, J. G., Urowitz, M. B., Sanchez-Guerrero, J., Bae, S. C., Gordon, C., Wallace, D. J., ... & Systemic Lupus International Collaborating Clinics. (2007). Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis & rheumatism*, 56(1), 265-273.
57. Du, H., Chen, M., Zhang, Y., Zhao, M. H., & Wang, H. Y. (2006). Cross-reaction of anti-DNA autoantibodies with membrane proteins of human glomerular mesangial cells in sera from patients with lupus nephritis. *Clinical & Experimental Immunology*, 145(1), 21-27.
58. Faust, T. W., Chang, E. H., Kowal, C., Berlin, R., Gazaryan, I. G., Bertini, E., ... & Huerta, P. T. (2010). Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(43), 18569-18574.

59. Tumani, H., Huss, A., & Bachhuber, F. (2018). The cerebrospinal fluid and barriers—anatomic and physiologic considerations. *Handbook of clinical neurology*, 146, 21-32.
60. Nestor, J., Arinuma, Y., Huerta, T. S., Kowal, C., Nasiri, E., Kello, N., ... & Diamond, B. (2018). Lupus antibodies induce behavioral changes mediated by microglia and blocked by ACE inhibitors. *Journal of Experimental Medicine*, 215(10), 2554-2566.
61. Verkman, A. S., Phuan, P. W., Asavapanumas, N., & Tradtrantip, L. (2013). Biology of AQP4 and anti-AQP4 antibody: Therapeutic implications for NMO. *Brain Pathology*, 23(6), 684-695.
62. Mader, S., Jeganathan, V., Arinuma, Y., Fujieda, Y., Dujmovic, I., Drulovic, J., ... & Diamond, B. (2018). Understanding the antibody repertoire in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and neuromyelitis optica spectrum disorder: do they share common targets?. *Arthritis & Rheumatology*, 70(2), 277-286.
63. Maccioni, R. B., & Cambiazo, V. (1995). Role of microtubule-associated proteins in the control of microtubule assembly. *Physiological reviews*, 75(4), 835-864.
64. Yamada, Y., Nozawa, K., Nakano, S., Mitsuo, Y., Hiruma, K., Doe, K., ... & Takasaki, Y. (2016). Antibodies to microtubule-associated protein-2 in the cerebrospinal fluid are a useful diagnostic biomarker for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology*, 26(4), 562-568.
65. Kothur, K., Wienholt, L., Brilot, F., & Dale, R. C. (2016). CSF cytokines/chemokines as biomarkers in neuroinflammatory CNS disorders: a systematic review. *Cytokine*, 77, 227-237.
66. Yoshio, T., Okamoto, H., Hirohata, S., & Minota, S. (2013). IgG anti-NR2 glutamate receptor autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus activate endothelial cells. *Arthritis and rheumatism*, 65(2), 457–463.

67. Bialas, A. R., Presumey, J., Das, A., van der Poel, C. E., Lapchak, P. H., Mesin, L., ... & Carroll, M. C. (2017). Microglia-dependent synapse loss in type I interferon-mediated lupus. *Nature*, 546(7659), 539-543.
68. Flo, T. H., Smith, K. D., Sato, S., Rodriguez, D. J., Holmes, M. A., Strong, R. K., ... & Aderem, A. (2004). Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*, 432(7019), 917-921.
69. Mike, E. V., Makinde, H. M., Gulinello, M., Vanarsa, K., Herlitz, L., Gadhvi, G., Winter, D. R., Mohan, C., Hanly, J. G., Mok, C. C., Cuda, C. M., & Putterman, C. (2019). Lipocalin-2 is a pathogenic determinant and biomarker of neuropsychiatric lupus. *Journal of autoimmunity*, 96, 59–73.
70. Cohen, D., Rijnink, E. C., Nabuurs, R. J., Steup-Beekman, G. M., Versluis, M. J., Emmer, B. J., Zandbergen, M., van Buchem, M. A., Allaart, C. F., Wolterbeek, R., Bruijn, J. A., van Duinen, S. G., Huizinga, T. W., & Bajema, I. M. (2017). Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement. *Rheumatology (Oxford, England)*, 56(1), 77–86.
71. Asano, T., Ito, H., Kariya, Y., Hoshi, K., Yoshihara, A., Ugawa, Y., ... & Watanabe, H. (2017). Evaluation of blood-brain barrier function by quotient alpha2 macroglobulin and its relationship with interleukin-6 and complement component 3 levels in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *PLoS One*, 12(10), e0186414.
72. Sakuma, Y., Nagai, T., Yoshio, T., & Hirohata, S. (2017). Differential activation mechanisms of serum C5a in lupus nephritis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology*, 27(2), 292-297.
73. Sarbu, N., Alobeidi, F., Toledano, P., Espinosa, G., Giles, I., Rahman, A., ... & Bargalló, N. (2015). Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: systematic MRI approach and correlation with

- clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmunity reviews*, 14(2), 153-159.
74. Kuntz, M., Mysiorek, C., Pétrault, O., Pétrault, M., Uzbekov, R., Bordet, R., ... & Bérézowski, V. (2014). Stroke-induced brain parenchymal injury drives blood–brain barrier early leakage kinetics: a combined in vivo/in vitro study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(1), 95-107.
75. Wen, J., Doerner, J., Weidenheim, K., Xia, Y., Stock, A., Michaelson, J. S., ... & Putterman, C. (2015). TNF-like weak inducer of apoptosis promotes blood brain barrier disruption and increases neuronal cell death in MRL/lpr mice. *Journal of autoimmunity*, 60, 40-50.
76. Fragoso-Loyo, H., Cabiedes, J., Orozco-Narváez, A., Dávila-Maldonado, L., Atisha-Fregoso, Y., Diamond, B., ... & Sánchez-Guerrero, J. (2008). Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PloS one*, 3(10), e3347.
77. Hirohata, S., Arinuma, Y., Yanagida, T., & Yoshio, T. (2014). 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 research & therapy*, 16(2), 1-7.
78. Stock, A. D., Gelb, S., Pasternak, O., Ben-Zvi, A., & Putterman, C. (2017). The blood brain barrier and neuropsychiatric lupus: new perspectives in light of advances in understanding the neuroimmune interface. *Autoimmunity reviews*, 16(6), 612-619.
79. Yang, L., Kress, B. T., Weber, H. J., Thiyagarajan, M., Wang, B., Deane, R., ... & Nedergaard, M. (2013). Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *Journal of translational medicine*, 11(1), 1-9.

80. Boyer, R. S., Sun, N. C., Verity, A. N. T. H. O. N. Y., Nies, K. M., & Louie, J. S. (1980). Immunoperoxidase staining of the choroid plexus in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 7(5), 645-650.
81. Liang, M. H., Corzillius, M., Bae, S. C., Lew, R. A., Fortin, P. R., Gordon, C., ... & Winer, J. B. (1999). The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and rheumatism*, 42(4), 599-608.
82. Magro-Checa, C., Zirkzee, E. J., Huizinga, T. W., & Steup-Beekman, G. M. (2016). Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current approaches and future perspectives. *Drugs*, 76(4), 459-483.
83. Макаров С.О. (2021). Структура клініко–неврологічних проявів у хворих на системний червоний вовчак. *Вісник проблем біології і медицини*, 159(1), 90-93.
84. Mitsikostas, D. D., Sfikakis, P. P., & Goadsby, P. J. (2004). A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*, 127(5), 1200-1209.
85. Cuadrado, M. J., & Sanna, G. (2003). Headache and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 12(12), 943-946.
86. Devinsky, O., Schein, A., & Najjar, S. (2013). Epilepsy Associated with Systemic Autoimmune Disorders: Epilepsy and Systemic Autoimmune Disorders. *Epilepsy currents*, 13(2), 62-68.
87. Ho, R. C., Thiaghu, C., Ong, H., Lu, Y., Ho, C. S., Tam, W. W., & Zhang, M. W. (2016). A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*, 15(2), 124-138.
88. Cervera, R., Khamashta, M. A., Font, J., Sebastiani, G. D., Gil, A., Lavilla, P., ... & European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. (2003). Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*, 82(5), 299-308.

- 89.Nikolopoulos, D., Fanouriakis, A., & Boumpas, D. T. (2019). Cerebrovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Management. *Mediterranean journal of rheumatology*, 30(1), 7–15.
- 90.Shaban, A., & Leira, E. C. (2019). Neurological complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Current neurology and neuroscience reports*, 19(12), 1-10.
- 91.Cassidy, J. T., Petty, R. E., Laxer, R. M., & Lindsley, C. B. (2010). *Textbook of pediatric rheumatology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- 92.Baizabal-Carvallo, J. F., Bonnet, C., & Jankovic, J. (2013). Movement disorders in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Journal of neural transmission*, 120(11), 1579-1589.
- 93.Baizabal-Carvallo, J. F., Alonso-Juarez, M., & Koslowski, M. (2011). Chorea in systemic lupus erythematosus. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 17(2), 69-72.
- 94.Panzer, J., & Dalmau, J. (2011). Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Current opinion in neurology*, 24(4), 346.
- 95.Zandman-Goddard, G., Chapman, J., & Shoenfeld, Y. (2007). Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 36(5), 297–315.
- 96.Checa, C. M., Cohen, D., Bollen, E. L., van Buchem, M. A., Huizinga, T. W., & Steup-Beekman, G. M. (2013). Demyelinating disease in SLE: is it multiple sclerosis or lupus?. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 27(3), 405-424.
- 97.Chessa, E., Piga, M., Floris, A., Mathieu, A., & Cauli, A. (2017). Demyelinating syndrome in SLE: review of different disease subtypes and report of a case series. *Reumatismo*, 69(4), 175–183.
- 98.Piga, M., Chessa, E., Peltz, M. T., Floris, A., Mathieu, A., & Cauli, A. (2017). Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: do we need new classification criteria? Pooled results from systematic

- literature review and monocentric cohort analysis. *Autoimmunity reviews*, 16(3), 244-252.
99. Hanly, J. G., Urowitz, M. B., Su, L., Bae, S. C., Gordon, C., Wallace, D. J., ... & Farewell, V. (2010). Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(3), 529-535.
 100. Widener, H. L., & Littman, B. H. (1978). Ibuprofen-induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *Jama*, 239(11), 1062-1064.
 101. Sergent, J. S., & Lockshin, M. (1978). Azathioprine-induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *Jama*, 240(6), 529-529.
 102. Sanna, G., Bertolaccini, M. L., & Khamashta, M. A. (2008). Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: current therapeutic approach. *Current pharmaceutical design*, 14(13), 1261-1269.
 103. Costallat, B. L., Ferreira, D. M., Costallat, L. T. L., & Appenzeller, S. (2016). Myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical, laboratory, radiological and progression findings in a cohort of 1,193 patients. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 56, 240-251.
 104. Saison, J., Costedoat-Chalumeau, N., Maucort-Boulch, D., Iwaz, J., Marignier, R., Cacoub, P., ... & Sève, P. (2015). Systemic lupus erythematosus-associated acute transverse myelitis: manifestations, treatments, outcomes, and prognostic factors in 20 patients. *Lupus*, 24(1), 74-81.
 105. Li, X. Y., Xiao, H. B., & Pai, P. (2017). Myelitis in systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 44, 18–22.
 106. Birnbaum, J., Petri, M., Thompson, R., Izbudak, I., & Kerr, D. (2009). Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(11), 3378-3387.

107. D'Cruz, D. P., Mellor-Pita, S., Joven, B., Sanna, G., Allanson, J., Taylor, J., ... & Hughes, G. R. (2004). Transverse myelitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus or lupus-like disease: good functional outcome and relevance of antiphospholipid antibodies. *The Journal of rheumatology*, 31(2), 280-285.
108. Pego-Reigosa, J. M., & Isenberg, D. A. (2008). Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology*, 47(10), 1498-1502.
109. Chau, S. Y., & Mok, C. C. (2003). Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 61(1), 104-107.
110. Sergent, J. S., Lockshin, M. D., Klempner, M. S., & Lipsky, B. A. (1975). Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus: therapy and prognosis. *The American Journal of Medicine*, 58(5), 644-654.
111. Marín, J. D., Posso-Osorio, I., Vargas, S., Nieto-Aristizábal, I., Ríos-Serna, L. J., & Tobón, G. J. (2019). Antibodies associated with neuropsychiatric lupus: pathophysiological role, prevalence and diagnostic usefulness. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*, 26(2), 111-117.
112. Hanly, J. G., Urowitz, M. B., Su, L., Bae, S. C., Gordon, C., Clarke, A., ... & Merrill, J. T. (2011). Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(10), 1726-1732.
113. Isshi, K., & Hirohata, S. (1998). Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 41(10), 1819-1827.
114. Brey, R. L., Holliday, S. L., Saklad, A. R., Navarrete, M. G., Hermosillo-Romo, D., Stallworth, C. L., ... & McGlasson, D. (2002).

- Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology*, 58(8), 1214-1220.
115. Ainiala, H., Loukkola, J., Peltola, J., Korpela, M., & Hietaharju, A. (2001). The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 57(3), 496-500.
116. Benedict, R. H. B., Shucard, J. L., Zivadinov, R., & Shucard, D. W. (2008). Neuropsychological impairment in systemic lupus erythematosus: a comparison with multiple sclerosis. *Neuropsychology review*, 18(2), 149-166.
117. Huerta, P. T., Gibson, E. L., Rey, C., & Huerta, T. S. (2015). Integrative neuroscience approach to neuropsychiatric lupus. *Immunologic research*, 63(1), 11-17.
118. Макаров С.О. (2021). Характеристика когнітивної дисфункції у хворих на системний червоний вовчак. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 5(33), 199-203.
119. Kozora, E., Thompson, L. L., West, S. G., & Kotzin, B. L. (1996). Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis & Rheumatism*, 39(12), 2035-2045.
120. Fanouriakis, A., Bertsias, G., & Govoni, M. (2019). Lupus and the Brain: Advances in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine*, 6, 52.
121. Szmyrka, M., Pokryszko-Dragan, A., Słotwiński, K., Gruszka, E., Korman, L., Podemski, R., & Wiland, P. (2019). Cognitive impairment, event-related potentials and immunological status in patients with systemic lupus erythematosus. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 28(2), 185-192.
122. Ünlü, O., Zuily, S., & Erkan, D. (2016). The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *European journal of rheumatology*, 3(2), 75.

123. Hanly, J. G., Su, L., Urowitz, M. B., Romero-Diaz, J., Gordon, C., Bae, S. C., ... & Farewell, V. (2015). Mood disorders in systemic lupus erythematosus: results from an international inception cohort study. *Arthritis & rheumatology*, 67(7), 1837-1847.
124. Макаров СО. (2021). Тривожні та депресивні розлади у хворих на системний червоний вовчак. *Український медичний часопис*, 6(146), 73-77.
125. Zhang, L., Fu, T., Yin, R., Zhang, Q., & Shen, B. (2017). Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, 17(1), 70.
126. Bachen, E. A., Chesney, M. A., & Criswell, L. A. (2009). Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 61(6), 822-829.
127. Seawell, A. H., & Danoff-Burg, S. (2005). Body image and sexuality in women with and without systemic lupus erythematosus. *Sex Roles*, 53(11), 865-876.
128. Yilmaz-Oner, S., Oner, C., Dogukan, F. M., Moses, T. F., Demir, K., Tekayev, N., ... & Direskeneli, H. (2015). Anxiety and depression predict quality of life in Turkish patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 33(3), 360-5.
129. Huang, X., Magder, L. S., & Petri, M. (2014). Predictors of incident depression in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 41(9), 1823-1833.
130. Postal, M., & Appenzeller, S. (2015). The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmunity reviews*, 14(1), 30-35.
131. Aldar, H., Lapa, A. T., Bellini, B., Sinicato, N. A., Postal, M., Fernandes, P. T., ... & Appenzeller, S. (2012). Prevalence and clinical significance of anti-ribosomal P antibody in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 21(11), 1225-1231.

132. Perricone, C., Pendolino, M., Olivieri, M., Conti, F., Valesini, G., & Alessandri, C. (2015). Neuropsychiatric manifestations associated with anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 17(3), 171-178.
133. Postal, M., Lapa, A. T., Sinicato, N. A., de Oliveira Pelicari, K., Peres, F. A., Costallat, L. T. L., ... & Appenzeller, S. (2016). Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus. *Journal of neuroinflammation*, 13(1), 1-7.
134. Bogaczewicz, J., Sobów, T., Bogaczewicz, A., Robak, E., Bienkowski, P., Sysa-Jędrzejowska, A., & Woźniacka, A. (2014). Exacerbations of bipolar disorder triggered by chloroquine in systemic lupus erythematosus—a case report. *Lupus*, 23(2), 188-193.
135. Martinez-Taboada, V. M., Blanco Alonso, R., Armona, J., Fernandez-Sueiro, J. L., Gonzalez Vela, C., & Rodriguez-Valverde, V. (1996). Mononeuritis multiplex in systemic lupus erythematosus: response to pulse intravenous cyclophosphamide. *Lupus*, 5(1), 74-76.
136. Rivière, E., Cohen Aubart, F., Maisonobe, T., Maurier, F., Richez, C., Gombert, B., ... & Amoura, Z. (2017). Clinicopathological features of multiple mononeuropathy associated with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *Journal of neurology*, 264(6), 1218-1226.
137. Florica, B., Aghdassi, E., Su, J., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., & Fortin, P. R. (2011). Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 41(2), 203–211.
138. Straub, R. H., Zeuner, M., Lock, G., Rath, H., Hein, R., Schölmerich, J., & Lang, B. (1996). Autonomic and sensorimotor neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, 23(1), 87-92.
139. Handa, R., Deepak, K. K., Bhatia, M., Aggarwal, P., & Pandey, R. M. (2006). Autonomic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*, 26(9), 837-840.

140. Vina, E. R., Fang, A. J., Wallace, D. J., & Weisman, M. H. (2005, December). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: prognosis and outcome. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, 35(3), 175-184.
141. Abraham, H., Kuzhively, J., & Rizvi, S. W. (2017). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): an uncommon manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE). *The American journal of case reports*, 18, 980.
142. Toledano, P., Orueta, R., Rodríguez-Pintó, I., Valls-Solé, J., Cervera, R., & Espinosa, G. (2017). Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre. *Autoimmunity Reviews*, 16(7), 750-755.
143. Xianbin, W., Mingyu, W., Dong, X., Huiying, L., Yan, X., Fengchun, Z., & Xiaofeng, Z. (2015). Peripheral neuropathies due to systemic lupus erythematosus in China. *Medicine*, 94(11), e625.
144. Tamer, S., Gunes, H. N. G., Gokcal, E., & Yoldas, T. K. (2016). Coexistence of autoimmune diseases and autoantibodies in patients with myasthenia gravis. *Neurology India*, 64(1), 45.
145. Jallouli, M., Saadoun, D., Eymard, B., Leroux, G., Haroche, J., Le Thi Huong, D., ... & Costedoat-Chalumeau, N. (2012). The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a series of 17 cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature. *Journal of neurology*, 259(7), 1290-1297.
146. Nagarajan, M., Maasila, A. T., Dhanapriya, J., Dineshkumar, T., Sakthirajan, R., Rajasekar, D., ... & Gopalakrishnan, N. (2019). Systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a rare association. *Indian Journal of Nephrology*, 29(1), 62.
147. Oomatia, A., Fang, H., Petri, M., & Birnbaum, J. (2014). Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease

- associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. *Arthritis & Rheumatology*, 66(4), 1000-1009.
148. Bortoluzzi, A., Piga, M., Silvagni, E., Chessa, E., Mathieu, A., & Govoni, M. (2019). Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a retrospective study on prevalence, associated factors and outcome. *Lupus*, 28(4), 465–474.
149. Макаров С.О. (2021). Структурні та атрофічні зміни головного мозку у хворих на системний червоний вовчак. *Український медичний часопис*, 5(145), 90-92.
150. Postal, M., Lapa, A. T., Reis, F., Rittner, L., & Appenzeller, S. (2017). Magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current state of the art and novel approaches. *Lupus*, 26(5), 517–521.
151. Csépany, T., Bereczki, D., Kollár, J., Sikula, J., Kiss, E., & Csiba, L. (2003). MRI findings in central nervous system systemic lupus erythematosus are associated with immunoserological parameters and hypertension. *Journal of neurology*, 250(11), 1348-1354.
152. Toledano, P., Sarbu, N., Espinosa, G., Bargalló, N., & Cervera, R. (2013). Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features. *Autoimmunity reviews*, 12(12), 1166-1170.
153. Sarbu, N., Bargalló, N., & Cervera, R. (2015). Advanced and Conventional Magnetic Resonance Imaging in Neuropsychiatric Lupus. *F1000Research*, 4, 162.
154. Steup-Beekman, G. M., Zirkzee, E. J., Cohen, D., Gahrman, B. M., Emmer, B. J., Steens, S. C., Bollen, E. L., van Buchem, M. A., & Huizinga, T. W. (2013). Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: epidemiology and radiology pointing to an immune-mediated cause. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(2), 76-79.

155. Appenzeller, S., Vasconcelos Faria, A., Li, L. M., Costallat, L. T., & Cendes, F. (2008). Quantitative magnetic resonance imaging analyses and clinical significance of hyperintense white matter lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 64(6), 635-643.
156. Ota, Y., Srinivasan, A., Capizzano, A. A., Bapuraj, J. R., Kim, J., Kurokawa, R., ... & Moritani, T. (2022). Central Nervous System Systemic Lupus Erythematosus: Pathophysiologic, Clinical, and Imaging Features. *RadioGraphics*, 42(1), 212-232.
157. Govoni, M., Bortoluzzi, A., Padovan, M., Silvagni, E., Borrelli, M., Donelli, F., ... & Trotta, F. (2016). The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *Journal of autoimmunity*, 74, 41-72.
158. Zivadinov, R., Shucard, J. L., Hussein, S., Durfee, J., Cox, J. L., Bergsland, N., ... & Shucard, D. W. (2013). Multimodal imaging in systemic lupus erythematosus patients with diffuse neuropsychiatric involvement. *Lupus*, 22(7), 675-683.
159. Jung, R. E., Segall, J. M., Grazioplene, R. G., Qualls, C., Sibbitt, W. L., & Roldan, C. A. (2010). Cortical thickness and subcortical gray matter reductions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *PloS one*, 5(3), e9302.
160. Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.
161. <https://www.mocatest.org>
162. Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370.

163. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4(6), 561-571.
164. Spielberger, C. D., Vagg, P. R., Barker, L. R., Donham, G. W., & Westberry, L. G. (1980). The factor structure of the state-trait anxiety inventory. *Stress and anxiety*, 7, 95-109.
165. Gomori, J. M., Steiner, I., Melamed, E., & Cooper, G. (1984). The assessment of changes in brain volume using combined linear measurements. *Neuroradiology*, 26(1), 21-24.
166. <https://anapatterns.org>
167. Лэнг, Т. А., & Сесик, М. (2011). Как описывать статистику в медицине.
168. Реброва, О. Ю. (2002). Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 305.
169. Біостатистика: підручник для студентів [Грузєва Т.С., Лехан В.М., Огнєв В.А. та ін.]; за ред. Т.С. Грузєвої. Вінниця: Нова Книга, 2020. 384 с.
170. Šimundić, A. M. (2009). Measures of diagnostic accuracy: basic definitions. *ejifcc*, 19(4), 203.
171. Adelman, D. C., Saltiel, E., & Klinenberg, J. R. (1986, February). The neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: an overview. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, 15(3), 185-199.
172. González-Duarte, A., Cantú-Brito, C. G., Ruano-Calderón, L., & García-Ramos, G. (2008). Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *European neurology*, 59(6), 320-323.
173. Hanly, J. G., Urowitz, M. B., Su, L., Gordon, C., Bae, S. C., Sanchez-Guerrero, J., ... & Farewell, V. (2012). Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(9), 1502-1509.

174. Hanly, J. G., Kozora, E., Beyea, S. D., & Birnbaum, J. (2019). Nervous system disease in systemic lupus erythematosus: current status and future directions. *Arthritis & rheumatology*, 71(1), 33-42.
175. Rovaris, M., Viti, B., Ciboddo, G., Gerevini, S., Capra, R., Iannucci, G., ... & Filippi, M. (2000). Brain involvement in systemic immune mediated diseases: magnetic resonance and magnetisation transfer imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68(2), 170-177.
176. Filley, C. M., Kozora, E., Brown, M. S., Miller, D. E., West, S. G., Arciniegas, D. B., ... & Zhang, L. (2009). White matter microstructure and cognition in non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 22(1), 38-44.
177. Jennekens, F. G. I., & Kater, L. (2002). The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology*, 41(6), 619-630.
178. Статинова, Е. А., Кривошей, А. А., Прокопенко, Е. Б., & Ткачева, Е. Л. (2010). Поражение нервной системы при системной красной волчанке. *Международный неврологический журнал*, (6), 17-20.
179. Кривошей, А. А. (2006). Ураження нервової системи при системному червоному вовчаку (діагностика, патогенез, лікування). Doctoral dissertation, спец. 14.01. 15 «нервові хвороби.
180. Miyata, M., Kakeda, S., Iwata, S., Nakayamada, S., Ide, S., Watanabe, K., ... & Korogi, Y. (2017). Enlarged perivascular spaces are associated with the disease activity in systemic lupus erythematosus. *Scientific reports*, 7(1), 1-10.

ДОДАТКИ

Додаток А

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Макаров С.О. (2021). Структура клініко–неврологічних проявів у хворих на системний червоний вовчак. Вісник проблем біології і медицини, 159(1), 90-93.
2. Макаров С.О. (2021). Структурні та атрофічні зміни головного мозку у хворих на системний червоний вовчак. Український медичний часопис, 5(145), 90-92.
3. Макаров С.О. (2021). Характеристика когнітивної дисфункції у хворих на системний червоний вовчак. Український журнал медицини, біології та спорту, 5(33), 199-203.
4. Макаров С.О. (2021). Тривожні та депресивні розлади у хворих на системний червоний вовчак. Український медичний часопис, 6(146), 73-77.
5. Макаров С.О. (2022). Нейроімунологічна характеристика хворих на системний червоний вовчак. Український медичний часопис, онлайн-публікація, <https://www.umj.com.ua/article/228541/nejroimunologichna-harakteristika-hvorih-na-sistemnij-chervonij-vovchak>.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи

6. Макаров С.О. (2018). Основні аспекти патогенезу та погляди на класифікацію неврологічних проявів системного червоного вовчака. Актуальні питання клінічної медицини: Збірник тез XII Всеукраїнської науково – практичної конференції молодих вчених та студентів, Запоріжжя, 27 жовтня 2018 року: 59–61.
7. Макаров С.О. (2021). Розлади емоційно – вольової сфери у хворих на системний червоний вовчак. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського (за матеріалами науково – практичної конференції з

- міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології», с. Паляниця, 15 – 16 березня 2021 року) 1-2: 59–61.
8. Makarov S.O. (2022). Affective changes in patients with systemic lupus erythematosus. Збірник тез X Міжнародної науково-практичної конференції «International Scientific Innovations in Human Life», м. Манчестер, 13-15 квітня 2022 року: 106-107.
9. Макаров С.О. (2022). Прогнозування розвитку неврологічних проявів при системному червоному вовчаку. Збірник тез I Міжнародної науково-практичної конференції «Modern Research in World Science», м. Львів, 17-19 квітня 2022 року: 176-179.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

10. Макаров С.О. (2018). Ураження нервової системи при системному червоному вовчаку: аспекти патогенезу, поширеність, погляди на класифікацію клінічних виявів. Український неврологічний журнал, (2), 25-29.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КП «ДОКЛ ім. І. І. Мечникова» ДОР»

д.мед.н., професор Риженко С.А.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«28» 12 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики неврологічних проявів та ускладнень у хворих, що страждають на системний червоний вовчак.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Дніпровський державний медичний університет, Україна, 49044, м.Дніпро, вул. В.Вернадського, 9. Макаров Сергій Олександрович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Макаров С.О. Структурні та атрофічні зміни головного мозку у хворих на системний червоний вовчак. Український медичний часопис. – 2021. – Том 5 - №145. С. (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2021 рік в КП «ДОКЛ ім. І. І. Мечникова» ДОР» (відділення неврології №1)
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з жовтень 2021 року по грудень 2021 року
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Точність діагностики атрофічних змін головного мозку у хворих з системним червоним вовчаком (питома вага спостережень, щодо яких було вірно визначено індекси атрофії як маркерів нейродегенеративних процесів)	95%	92%

8. Зауваження, додатки: немає

«28» 12 2021 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення неврології №1
КП «ДОКЛ ім. І. І. Мечникова» ДОР»

Пашковський В. І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Міська лікарня №9»
Запорізької міської ради
доцент Кирило НЕРЯНОВ

(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«14» 01 2022р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики неврологічних проявів та ускладнень у хворих, що страждають на системний червоний вовчак.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Дніпровський державний медичний університет, Україна, 49044, м.Дніпро, вул. В.Вернадського, 9. Макаров Сергій Олександрович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Макаров С.О. Структура клініко-неврологічних проявів у хворих на системний червоний вовчак. Вісник проблем біології і медицини. Том 159, №1. – 2021. – С. 90-93
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2021 рік в КНП «Міська лікарня №9» Запорізької міської ради (відділення неврології)
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з липень 2021 року по грудень 2021 року
6. Загальна кількість спостережень 27
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Точність діагностики неврологічних проявів та ускладнень у хворих на системний червоний вовчак (питома вага спостережень, щодо яких було вірно визначено діагноз)	97%	90%

8. Зауваження, додатки: немає
«14» 01 2022р.

Відповідальна за впровадження:
Завідувачка відділення неврології
КНП «Міська лікарня №9»
Запорізької міської ради

Ольга ГРУНІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Міська лікарня №9»
Запорізької міської ради
доцент Кирило **НЕРЯНОВ**

(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«14» 01 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики неврологічних проявів та ускладнень у хворих, що страждають на системний червоний вовчак.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Дніпровський державний медичний університет, Україна, 49044, м.Дніпро, вул. В.Вернадського, 9. Макаров Сергій Олександрович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Макаров С.О. Структурні та атрофічні зміни головного мозку у хворих на системний червоний вовчак. Український медичний часопис. – 2021. – Том 5 - №145. С.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2021 рік в КНП «Міська лікарня №9» ЗМП» (відділення неврології)
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з жовтень 2021 року по грудень 2021 року
6. Загальна кількість спостережень 31
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Точність діагностики атрофічних змін головного мозку у хворих з системним червоним вовчаком (питома вага спостережень, щодо яких було вірно визначено індекси атрофії як маркерів нейродегенеративних процесів)	95%	91%

8. Зауваження, додатки: немає

«14» 01 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка відділення неврології
КНП «Міська лікарня №9» ЗМП»

Ольга ГРУНІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КП «ДОКЛ ім. І. І. Мечникова» ДОР»

д.мед.н., професор Риженко С.А.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«28» 12 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики неврологічних проявів та ускладнень у хворих, що страждають на системний червоний вовчак.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Дніпровський державний медичний університет, Україна, 49044, м.Дніпро, вул. В.Вернадського, 9. Макаров Сергій Олександрович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Макаров С.О. Структура клініко-неврологічних проявів у хворих на системний червоний вовчак. Вісник проблем біології і медицини. Том 159, №1. – 2021. – С. 90-93
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2021 рік в КП «ДОКЛ ім. І. І. Мечникова» ДОР» (відділення неврології №1)
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з липень 2021 року по грудень 2021 року
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Точність діагностики неврологічних проявів та ускладнень у хворих на системний червоний вовчак (питома вага спостережень, щодо яких було вірно визначено діагноз)	97%	91%

8. Зауваження, додатки: немає

«28» 12 2021 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення неврології №1
КП «ДОКЛ ім. І. І. Мечникова» ДОР»

 Пашковський В. І.

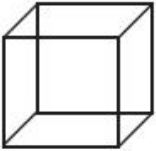
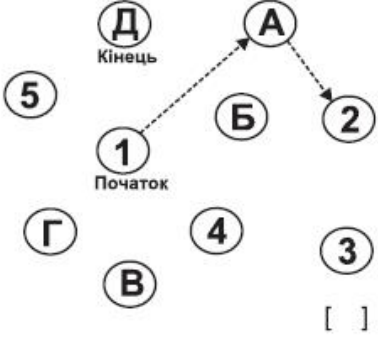
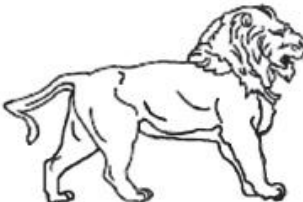
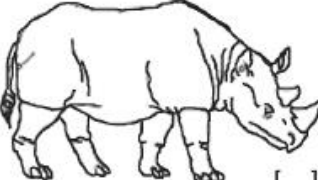
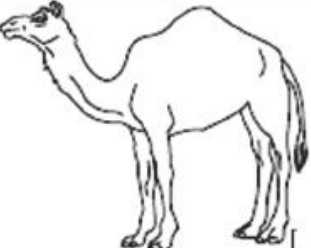
Бланк для проведення МоСА

Монреальське оцінювання когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment — MoCA)
http://www.mocatest.org/pdf_files/test/MoCA-test-Ukrainian.pdf

Монреальський когнітивний тест (МОСА)

Ім'я:
Освіта:
Стать:

Дата народження:
ДАТА:

Зорово-конструктивні/виконавчі		 Скопіюйте куб []		Намалуйте годинник (10 хвилин на дванадцять) (3 бали) [] [] [] Контур Цифри Стрілки		Бали ___/5
						
Назви						
 []		 []		 []		___/3
Пам'ять		Прочитайте список слів. Обстежуваний повинен їх повторити. Зробіть дві спроби, навіть якщо обстежуваний повторив усі слова після першої спроби. Перепитайте слова через 5 хвилин.		обличчя оксамит школа ромашка червоний 1-ша спроба [] [] [] [] [] 2-га спроба [] [] [] [] []		Бали не додаються
Увага		Прочитайте список цифр (1 цифра/с). Обстежуваний повинен повторити їх у такому ж порядку. [] 2 1 8 5 4 Обстежуваний повинен їх повторити у зворотному порядку. [] 7 4 2				___/2
		Прочитайте список букв. Обстежуваний повинен вдарити долонею по столу кожен раз при проголошенні букви «а». [] Ф Б А С М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б		Бали не додаються, якщо є дві або більше помилки		___/1
		Серійне віднімання 7, починаючи зі 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 або 5 правильних віднімань: 3 бали; 2 або 3 прав. віднім.: 2 бали; 1 прав. відн.: 1 бал; 0 прав. відн.: 0 балів				___/3
Мова		Повторіть: Я упевнений в одному, тільки Євген — це той, хто може сьогодні допомогти. [] Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті. []				___/2
		Вербальна швидкість / Назвати за одну хвилину максимальну кількість слів, що починаються з букви Н [] ____ (N ≥ 11 слів)				___/1
Абстракція		Спільне між словами, наприклад, яблуко і апельсин — фрукти [] поїзд і велосипед [] лінійка і годинник []				___/2
Відкладене повторення		Повторені слова без підказки обличчя оксамит школа ромашка червоний [] [] [] [] []		Бали присуджуються тільки за названі слова без підказок		___/5
Опційно		Категоріальна підказка [] [] [] [] []				
		Список слів для вибору [] [] [] [] [] []				
Орієнтація		[] Дата [] Місяць [] Рік [] День тижня [] Місце [] Місто				___/6

Z. Nasreddine MD Версія 7.1

www.mocatest.org

Норма ≥ 26/30

Сума балів:

Переклад: Труфанов Є.О. MD PhD
 Тестування проводив

Додайте 1 бал, якщо освіта ≤ 12

Опитувальник Спілбергера-Ханіна

Шкала самооцінки реактивної тривожності

Прізвище _____ Дата _____

		Ні, це	Мабуть,	Так	Цілк
1.	Я спокійний.....	1	2	3	4
2.	Мені ніщо не загрожує.....	1	2	3	4
3.	Я перебуваю у напрузі.....	1	2	3	4
4.	Я відчуваю жаль.....	1	2	3	4
5.	Я почуваюся вільно.....	1	2	3	4
6.	Я не в настрої.....	1	2	3	4
7.	Мене хвилюють можливі невдачі.....	1	2	3	4
8.	Я почуваюся відпочившим.....	1	2	3	4
9.	Я стривожений.....	1	2	3	4
10.	Я відчуваю внутрішнє задоволення.....	1	2	3	4
11.	Я впевнений у собі.....	1	2	3	4
12.	Я нервую.....	1	2	3	4
13.	Я не знаходжу собі місця.....	1	2	3	4
14.	Я збентежений.....	1	2	3	4
15.	Я не відчуваю скутості і напруги.....	1	2	3	4
16.	Я задоволений.....	1	2	3	4
17.	Я заклопотаний.....	1	2	3	4
18.	Я надто збуджений і почуваюся ніяково.....	1	2	3	4
19.	Мені радісно.....	1	2	3	4
20.	Мені приємно	1	2	3	4

Опитувальник Спілбергера-Ханіна

Шкала самооцінки особистісної тривожності

Прізвище _____

Дата _____

		Майже	Інколи	Часто	Майже
21.	Я відчуваю задоволення.....	1	2	3	4
22.	Я дуже швидко втомлююсь.....	1	2	3	4
23.	Я легко можу заплакати.....	1	2	3	4
24.	Я хотів би бути таким же щасливим, як інші.....	1	2	3	4
25.	Нерідко я програю через те, що не досить швидко приймаю рішення...	1	2	3	4
26.	Зазвичай я почуваюся бадьоро.....	1	2	3	4
27.	Я спокійний, холонокровний, зібраний.....	1	2	3	4
28.	Очікувані труднощі зазвичай дуже бентежать мене.....	1	2	3	4
29.	Я надто переживаю через дрібниці.....	1	2	3	4
30.	Я цілком щасливий.....	1	2	3	4
31.	Я все беру надто близько до серця.....	1	2	3	4
32.	Мені не вистачає впевненості в собі.....	1	2	3	4
33.	Зазвичай я почуваюся у безпеці.....	1	2	3	4
34.	Я намагаюся уникати труднощів і критичних ситуацій.....	1	2	3	4
35.	У мене буває хандра.....	1	2	3	4
36.	Я задоволений.....	1	2	3	4
37.	Різні дрібниці відволікають і хвилюють мене.....	1	2	3	4
38.	Я так сильно переживаю свої розчарування, що потім довго не можу про них забути.....	1	2	3	4
39.	Я врівноважена людина.....	1	2	3	4
40.	Мене охоплює неспокій, коли я думаю про свої справи та турботи.....	1	2	3	4

Госпітальна шкала тривоги і депресії

1.Т Я відчуваю напруженість, мені не по собі.

3 Весь час.

2 Часто.

1 Час від часу, іноді.

0 Зовсім не відчуваю.

2.Д Те, що раніше приносило мені велике задоволення, і зараз викликає у мене таке ж почуття.

0 Безумовно це так.

1 Напевно, це так.

2 Лише в дуже малому ступені це так.

3 Це зовсім не так.

3.Т Я відчуваю страх, здається, ніби щось жахливе може ось-ось статися.

3 Безумовно це так, і страх дуже сильний.

2 Це так, але страх не дуже сильний.

1 Іноді, але це мене не турбує.

0 Зовсім не відчуваю.

4.Д Я здатний розсміятися і побачити в тій чи іншій події смішне.

0 Безумовно це так.

1 Напевно, це так.

2 Лише в дуже малому ступені це так.

3 Зовсім не здатний.

5.Т Неспокійні думки крутяться у мене в голові.

3 Постійно.

2 Велику частину часу.

1 Час від часу і не так часто.

0 Тільки іноді.

6.Д Я відчуваю бадьорість.

3 Зовсім не відчуваю.

2 Дуже рідко.

1 Іноді.

0 Практично весь час.

7.Т Я легко можу сісти і розслабитися.

0 Безумовно це так.

1 Напевно, це так.

2 Лише зрідка це так.

3 Зовсім не можу.

8.Д Мені здається, що я почав все робити дуже повільно.

3 Практично весь час.

2 Часто.

1 Іноді.

0 Зовсім ні.

9.Т Я відчуваю внутрішнє напруження або тремтіння.

0 Зовсім не відчуваю.

1 Іноді.

2 Часто.

3 Дуже часто.

10.Д Я не стежу за своєю зовнішністю.

3 Безумовно це так.

2 Я не приділяю цьому стільки часу, скільки потрібно.

1 Може бути, я став менше приділяти цьому уваги.

0 Я стежу за собою так само, як і раніше.

11.Т Я відчуваю непосидючість, немов мені постійно потрібно рухатися.

3 Безумовно це так.

2 Напевно, це так.

1 Лише в деякій мірі це так.

0 Зовсім не відчуваю.

12.Д Я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені почуття задоволення.

0 Точно так само, як і зазвичай.

1 Так, але не в тій мірі, як раніше.

2 Значно менше, ніж зазвичай.

3 Зовсім так не вважаю.

13.Т У мене буває раптове відчуття паніки.

3 Дуже часто.

2 Досить часто.

1 Не так уже часто.

0 Зовсім не буває.

14.Д Я можу отримати задоволення від гарної книги, радіо чи телепрограми.

0 Часто.

1 Іноді.

2 Рідко.

3 Дуже рідко.

“Ключ”

Субшкала Т –“тривога”: непарні пункти 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13.

Субшкала Д –“депресія”: парні пункти 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14.

ОПИТУВАЛЬНИК ДЕПРЕСІЇ БЕКА

№		
1	0. Мені не сумно. 1. Мені сумно, я чуюсь пригніченим. 2. Я увесь час чуюсь сумним, пригніченим і не можу відволіктись від цього стану. 3. Я відчуваю нестерпний сум та тугу.	
2	0. Я спокійно думаю про майбутнє. 1. Думки про майбутнє викликають в мені страх та тривогу. 2. Мені нема чого чекати від майбутнього і на що надіятися. 3. Я відчуваю, що в моєму майбутньому нема нічого доброго і я нічого не можу змінити.	
3	0. Я не відчуваю себе невдахою. 1. Я відчуваю, що в мене більше невдач, ніж у інших людей. 2. Моє життя – це суцільна низка невдач та помилок. 3. Я абсолютний невдаха в усьому (навчанні, праці, сімейному житті і т.д.)	
4	0. Я отримую задоволення від улюблених занять і речей. 1. Я не отримую такого задоволення, як раніше од улюблених занять та речей. 2. Я ні від чого не отримую задоволення. 3. Будь-яке заняття викликає в мені нудьгу та тугу.	
5	0. Я не відчуваю відчуття провини. 1. Я доволі часто відчуваю провину. 2. Я дуже часто чуюсь поганою людиною і мене мучить відчуття провини. 3. Мене мучить постійне відчуття провини.	
(6)	1. Я не вважаю, що заслуговую покарання. 2. Я допускаю, що заслуговую покарання. 3. Я вважаю, що маю бути покараний. 4. Я відчуваю, що доля карає мене.	
7	0. Я в основному задоволений тим, ким я є. 1. Я незадоволений собою. 2. Я гидкий собі. 3. Я ненавиджу себе.	
(8)	0. Я не думаю, що я гірший, ніж інші люди. 1. Я критикую себе за слабкості та помилки. 2. Я постійно докоряю собі за різні помилки. 3. Я докоряю собі за усе погане, що діється навколо.	
9	0. У мене не виникає думок про самогубство. 1. У мене бувають думки про самогубство, але я знаю, що не зроблю цього. 2. Я хочу вмерти і планую самогубство. 3. Якщо б була нагода, я б зробив самогубство.	
(10)	0. Я не плачу більш часто, ніж звичайно. 1. Я плачу частіше, ніж звичайно. 2. Я увесь час плачу. 3. Раніше я часто плакав, але тепер не можу заплакати навіть тоді, коли мені цього хочеться.	

(11)	0. Я не дратуюсь частіше, ніж звичайно. 1. Я дратуюся легше, ніж звичайно. 2. Я постійно відчуваю роздратування та почуття внутрішнього незадоволення. 3. Те, що раніше дратувало мене, тепер мені стало байдуже.	
12	0. Я не втратив цікавості до людей. 1. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше. 2. Я майже повністю втратив інтерес до людей. 3. Люди мені глибоко байдужі.	
13	0. Мені не є важче, ніж звичайно приймати рішення. 1. Тепер частіше, ніж раніше я зволікаю з прийняттям рішень. 2. Мені дуже важко прийняти будь-яке рішення. 3. Я не в стані приймати жодних рішень.	
14	0. Я не вважаю, що виглядаю гірше, ніж звичайно. 1. Мене турбує, що я виглядаю дещо гірше ніж звичайно і старшим, ніж на свій вік. 2. Я відчуваю, що з кожним днем виглядаю усе гірше. 3. Я переконаний, що виглядаю жахливо.	
15	0. Мені працюється так, як і раніше. 1. Тепер мені часто доводиться змушувати себе братися до праці. 2. Я з великою трудністю змушую себе взятися до праці. 3. Я не в стані працювати.	
(16)	0. Я сплю не менше і не гірше, ніж раніше. 1. Я сплю гірше, ніж раніше. 2. Я буджуся на 1-2 години раніше, ніж звичайно і мені важко знову заснути. 3. Я буджуся на декілька годин раніше, ніж звичайно і вже не можу заснути.	
17	0. Я не втомлююся більше, ніж звичайно. 1. Я втомлююся значно легше, ніж раніше. 2. Я втомлююся від будь-якого заняття. 3. Я чуюся настільки втомленим, що не в стані будь-чим займатися.	
18	0. У мене нормальний апетит. 1. У мене погіршився апетит. 2. У мене майже відсутній апетит. 3. У мене зовсім нема апетиту.	
(19)	1. Моя вага залишається незмінною. 2. За останній час я схуд більше ніж на 3 кг. 3. За останній час я схуд більше ніж на 5 кг. 4. За останній час я схуд більше ніж на 7 кг. Я намагаюся схуднути, свідомо обмежуючи себе в їжі: так / ні	
(20)	0. Моє тілесне здоров'я є добре. 1. Мене турбують наявні у мене фізичні симптоми (наприклад, болі в животі, запори та ін.). 2. Я дуже занепокоєний наявними в мене фізичними симптомами. 3. Я настільки занепокоєний станом свого тілесного здоров'я, що практично не можу думати ні про що інше.	
(21)	0. Мій інтерес до статевого життя за останній час не зменшився. 1. Статеве життя мене цікавить зараз менше, ніж звичайно. 2. Мій інтерес до статевого життя значно зменшився. 3. Я повністю втратив інтерес до статевого життя.	

Примітки:

ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ БАЛІВ:

180