

Системная красная волчанка с нейropsychическими проявлениями у ребенка: описание клинического случая и обзор международных рекомендаций по диагностике и лечению

Е.М. Кучинская¹, Ю.А. Яковлева², М.А. Ракова³, Н.А. Любимова¹, Е.Н. Суспицын^{3,4}, М.М. Костик³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Systemic Lupus Erythematosus with neuropsychiatric manifestations in a child: case report and review of the international recommendations for the diagnostics and management

Е.М. Kuchinskaya¹, Yu.A. Yakovleva², M.A. Rakova³, N.A. Lyubimova¹, E.N. Suspitsin^{3,4}, M.M. Kostik³

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

²Bekhterev Psychoneurological National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁴Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

Приведен клинический случай системной красной волчанки, дебютировавшей с нейropsychических проявлений, у девочки-подростка. В обзорной части описаны современные подходы к диагностике и лечению системной красной волчанки с поражением центральной нервной системы у детей. Обсуждены действующие российские и международные клинические рекомендации, большое внимание уделено несовершенству и противоречивости классификаций, различиям терминологических систем, особенностям подхода ревматологов и психиатров к ведению таких пациентов в клинической практике. Предложены рекомендации по корректной формулировке диагноза у детей с психоневрологической симптоматикой в структуре основного аутоиммунного заболевания. Обоснована необходимость междисциплинарного подхода и сотрудничества детских ревматологов, психиатров, неврологов, клинических психологов в данной области педиатрии.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, нейropsychические нарушения, депрессивное расстройство, МКБ-10, классификации.

Для цитирования: Кучинская Е.М., Яковлева Ю.А., Ракова М.А., Любимова Н.А., Суспицын Е.Н., Костик М.М. Системная красная волчанка с нейropsychическими проявлениями у ребенка: описание клинического случая и обзор международных рекомендаций по диагностике и лечению. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 98–105. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-98-105

The article describes a clinical case of a teenage girl with systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations. The overview part describes modern approaches to the diagnosis and treatment of children with systemic lupus erythematosus with central nervous system lesions. The authors describe actual Russian and international clinical recommendations, they pay particular attention to the imperfection and inconsistency of classifications, differences in terminological systems, and the features of the rheumatologists' and psychiatrists' clinical practice. They provide the recommendations on the correct diagnosis wording in children with neuropsychiatric symptoms as a part of autoimmune disease. The article substantiates the necessity of an interdisciplinary approach and the cooperation of pediatric rheumatologists, psychiatrists, neurologists, clinical psychologists.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric disorder, depressive disorder, ICD-10, classifications.

For citation: Kuchinskaya E.M., Yakovleva Yu.A., Rakova M.A., Lyubimova N.A., Suspitsin E.N., Kostik M.M. Systemic Lupus Erythematosus with neuropsychiatric manifestations in a child: case report and review of the international recommendations for the diagnostics and management. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 98–105 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-98-105

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Кучинская Екатерина Михайловна — к.м.н., врач-ревматолог амбулаторно-консультативного отделения для детей Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-1383-3373
e-mail: kuchinskaya.link@gmail.com

Любимова Наталья Андреевна — врач-ревматолог отделения педиатрии и медицинской реабилитации для детей №1 Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-5782-8373

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Яковлева Юлия Александровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отделения подростковой психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,

ORCID: 0000-0001-9647-7628

192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

Ракова Мария Александровна — врач-невролог отделения психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7803-3764

Костик Михаил Михайлович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1180-8086

Суспицын Евгений Николаевич — к.м.н., доц. кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, ORCID: 0000-0001-9764-2090
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Системная красная волчанка — аутоиммунное заболевание с мультиорганным вовлечением. В детском возрасте системная красная волчанка имеет тенденцию к более тяжелому течению; согласно результатам когортных исследований такие проявления поражения центральной нервной системы (ЦНС) как судороги, хорея, острое нарушение мозгового кровообращения у детей встречаются чаще, чем у взрослых [1, 2].

У большинства детей с системной красной волчанкой отмечается множественная и разнообразная психоневрологическая симптоматика: тревожность, когнитивные дисфункции (снижение памяти, внимания, замедленность психомоторных реакций), нарушение настроения. Обычно подобные проявления протекают в мягкой форме и не отражают степени вовлечения ЦНС в патологический процесс [3].

Наиболее серьезные поражения ЦНС у детей с системной красной волчанкой — острое нарушение мозгового кровообращения, вызванное тромбозом в структуре антифосфолипидного синдрома либо церебрального васкулита, а также такие воспалительные изменения ЦНС как асептический менингит, поперечный миелит, неврит зрительного нерва, периферическая нейропатия, судороги, острые психотические состояния, в том числе делирий, аффективные расстройства. Симптомы поражения ЦНС разной степени выраженности у пациентов с системной красной волчанкой могут возникать одновременно и в любом сочетании. Их диагностика осложняется отсутствием единых стандартизированных подходов. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга не позволяет визуализировать все формы поражения ЦНС, а обнаруженные при МРТ изменения могут быть неспецифическими для системной красной волчанки [4]. В настоящее время не выявлено специфических аутоантител, которые следует использовать для диагностики поражения ЦНС при системной красной волчанке. В предыдущих исследованиях показана определенная связь поражения ЦНС с антителами к рибосомам, однако для диагностики данный тест не является валидным [5]. Круг дифференциальных диагнозов при системной красной волчанке с нейropsychическим вовлечением включает нейроинфекции, нежелательные явления при приеме лекарственных препаратов и метаболические нарушения, что делает ведение больного с поражением ЦНС при системной красной волчанке сложной задачей для лечащего врача.

Клинический случай. Пациентка 17 лет впервые обратилась за помощью к психиатру в связи с повторной суицидальной попыткой. С 7-го класса отмечалось снижение настроения длительностью несколько месяцев (в период обучения), которое сопровождалось чувством повышенной тревоги, подавленностью, постоянной усталостью, нарушением сна. В летний период состояние улучшалось. В 9-м классе

снижение настроения стало сопровождаться апатией, плаксивостью, чувством «сдавления в груди», «кома в горле», начала «ненавидеть себя за лишний вес», пыталась худеть, соблюдая строгие диеты и вызывая рвоту после приемов пищи; беспокоили частые головные боли. После окончания 9 классов поступила в колледж, но учиться не смогла: трудно адаптировалась в коллективе, прогуливала занятия, настроение оставалось сниженным, появились стойкие суицидные мысли, предпринимались попытки суицида (поднималась на крышу высотного здания, чтобы прыгнуть, пыталась отравиться смесью лекарственных препаратов). После одной из попыток отравления была госпитализирована.

В стационаре длительное время была подавлена, апатична, отмечались проявления аутоагрессии (нанесение самоповреждений), монотерапия антидепрессантом (сертралин) без эффекта, при добавлении антипсихотика (сульпирид) состояние улучшилось, но из-за побочных эффектов препарат был отменен. В последующем переведена на клопирамин, на фоне приема которого во время урока физкультуры развилось синкопальное состояние с потерей сознания. Во время госпитализации в неврологический стационар при электроэнцефалографии выявлены диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга (описаны генерализованные разряды высокоамплитудной заостренной активности), диагностирована юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца).

При МРТ головного мозга выявлен единичный очаг глиоза в белом веществе правой лобной доли. В анализе крови обращала внимание гипохромная анемия легкой степени: гемоглобин 96 г/л; уровень железа сыворотки 2,9 мкмоль/л (норма от 9 до 30 мкмоль/л) и повышение уровня ревматоидного фактора до 125 МЕ/мл (норма до 20 МЕ/мл). Начатая в стационаре противосудорожная терапия (леветирацетам) после выписки была самостоятельно прервана пациенткой; получала гидроксизин и клопирамин.

При амбулаторном наблюдении сохранялась гипохромная анемия легкой степени, отмечалась тенденция к лейкопении (лейкоциты до $4,2 \cdot 10^9/\text{л}$). Диагноз «эпилепсия» вызвал у девочки сильный стресс, участились ссоры дома из-за отказа пациентки от терапии, после одной из ссор девочка нанесла себе несколько глубоких порезов, в связи с чем была госпитализирована в отделение реанимации с геморрагическим шоком I степени. Получила заместительную гемотрансфузию. За время нахождения в стационаре в клиническом анализе крови, помимо гипохромной анемии, отмечалась лейкопения (до $2,3 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтропения (до $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$), которые были расценены как нежелательные явления антипсихотических препаратов. Обращало внимание повышение содержания ревматоидного фактора до 211 МЕ/мл. При иммунологическом обследовании выявлено повышение антинуклеарного фактора

в титре 1:2560 (ядерный гранулярный тип свечения), при этом иммуноблот антинуклеарных антител, включающий антитела к двуспиральной ДНК, отрицательный; антитела к кардиолипину отрицательные. По результатам МРТ головного мозга выявлен единичный очаг гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала в режимах T2В и FLAIR — в субкортикальных отделах лобной доли справа, размером 0,75 см (см. рисунок); электроэнцефалография типичной очаговой и эпилептиформной активности не зафиксировала. Анализ мочи, уровни комплемента, данные рентгенографии грудной клетки, электрокардиограмма и данные эхокардиографии были в пределах нормы. При уточнении анамнеза стало известно, что в течение длительного времени (не менее 2 лет) отмечались периодические высыпания на коже (мелкая пятнисто-папулезная сыпь на коже бедер, груди, живота) и фоточувствительность, что длительное время трактовалось как аллергический дерматит.

Ребенок проконсультирован ревматологом, диагностирована системная красная волчанка с поражением ЦНС. После перевода в ревматологический стационар начата пульс-терапия метилпреднизолоном — 3 введения по 1000 мг внутривенно, с переводом на пероральный прием преднизолона в дозе 1,4 мг/кг с постепенным снижением. В качестве базисной терапии выбран циклофосфамид 1000 мг внутривенно (700 мг/м²) в комбинации с гидроксихлорохином 400 мг/сут. Проведена замена антидепрессанта на флуоксетин 20 мг/сут и продолжена анксиолитическая терапия гидроксизин 25 мг/сут. После второго введения циклофосфамида и метилпреднизолона (через 1 мес) появились жалобы на потерю массы тела, мышечную слабость, боли в конечностях, что было расценено как проявления стероидной миопатии. Пациентка отмечала значительное улучшение эмоционального фона (свое настроение характеризовала как ровное, спокойное). Для дообследования и коррекции терапии госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

При поступлении: пациентка пониженного питания (индекс массы тела 16,4). Контактна, не агрессивна; при этом, несмотря на улучшение настроения, апатична, малоподвижна, со сниженным интересом к жизни. Кожные покровы с гиперпигментированными пятнисто-папулезными элементами сыпи на туловище и конечностях, посттравматические рубцы в области предплечий. Отмечаются болезненность при пальпации мышц верхних и нижних конечностей, боли при максимальном сгибании в левом коленном суставе. Мышечная сила в верхних и нижних конечностях снижена, встает из горизонтального положения с миопатическими приемами. Очаговой и менингеальной неврологической симптоматики нет. Координационные пробы выполняет неточно. В позе Ромберга неустойчива, интенционный тремор. Мозжечковой симптоматики нет.

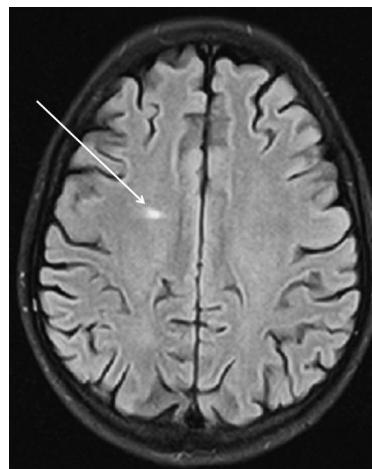


Рисунок. Очаг гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала в субкортикальных отделах лобной доли справа (магнитно-резонансная томография, режим FLAIR).

Figure. Subcortical FLAIR hyperintensity in the right frontal lobe on cranial magnetic resonance imaging.

При обследовании выявлены отсутствие повышения СОЭ и уровня С-реактивного белка в крови, снижение в динамике титра антинуклеарного фактора — 1:1000 (норма менее 1:100) и ревматоидного фактора — 37,9 МЕ/мл (норма менее 20 МЕ/мл), отсутствие повышения активности лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы, нормальные показатели коагулограммы. Мочевой осадок без изменений, суточной потери белка нет. В клиническом анализе крови лейкопения до $3,1 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(4,0-9,0) \cdot 10^9/\text{л}$, которая появилась после введения циклофосфамида. По результатам МРТ головного мозга — единичный очаг в правой лобной доле, вероятно, сосудистого генеза — без динамики (см. рисунок); по сравнению с предыдущим исследованием отмечаются небольшое увеличение размеров желудочковой системы и расширение наружных ликворных пространств, вероятно, вследствие атрофических изменений вещества мозга.

По результатам электронейромиографии данных, подтверждающих полинейропатию, первично-мышечное поражение, не получено. Клинически и по данным ультразвукового исследования — умеренно выраженные признаки синовита левого коленного и левого голеностопного сустава. Имеющаяся мышечная симптоматика расценена как стероидная миопатия.

За время нахождения в отделении ускорено снижение дозы перорального преднизолона (к моменту выписки получала 0,7 мг/кг/сут), осуществлено очередное введение циклофосфамида в прежней дозе и 1000 мг метилпреднизолона внутривенно, сопутствующая терапия продолжена. В динамике отмечалось увеличение мышечной силы; девочка стала активнее, эмоциональный тонус положительный, на протяжении всего периода пребывания в стационаре посещала лечебную физкультуру.

Амбулаторно наблюдается психиатром. Отмечается заметное улучшение состояния: настроение ровное, спокойна, доброжелательна, контактна, настроена на сотрудничество, мимика живая, речь немного тихая, обычного темпа, эмоционально адекватна, сон, аппетит в норме. Интеллект в норме. Суицидальных и опасных тенденций не выявлено. Гидроксизин отменен 6 мес назад, получает терапию флуоксетином (20 мг/сут). После третьего введения циклофосамида (кумулятивная доза 3000 мг) была инициирована терапия ритуксимабом в дозе 500 мг в неделю, на курс 4 введения, в качестве базисной терапии продолжено применение гидроксихлорохина.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует длительный и сложный путь установления диагноза системной красной волчанки у пациентки с преобладающими нейropsychическими проявлениями в дебюте заболевания и нарастанием психопатологической симптоматики в динамике. Описанный случай также указывает на необходимость подробного изучения соматического статуса и данных инструментальных и лабораторных исследований специалистами психоневрологического профиля.

Заболевание дебютировало с проявлений церебрастенического синдрома (утомляемость, эмоциональная лабильность, трудности в обучении, нарушение сна) и «переросло» в неврозоподобный тревожно-депрессивный синдром, который в связи с отсутствием патогенетической терапии трансформировался в тяжелое депрессивное расстройство с аноректическим синдромом и суицидальным поведением. Появление эпилептических приступов поддержало направление диагностического поиска в сторону заболеваний психоневрологического профиля; установленный диагноз «эпилепсия» был тяжело воспринят пациенткой, что усилило депрессивные проявления и привело к повторной суицидальной попытке, назначению дополнительной неэффективной терапии с формированием фармакорезистентной депрессии. При этом выраженность психоневрологической симптоматики и соответствующая терапия привели к тому, что другие симптомы заболевания (кожные проявления, изменения в анализах крови) оценивались неадекватно. В чем же причина трудностей диагностики данной формы системной красной волчанки?

Определения и классификации. В классификационные критерии системной красной волчанки ACR (American College of Rheumatology) в редакции 1997 г. входят 2 формы поражения нервной системы: судорожные приступы и психотическое состояние. В новых критериях SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) 2012 г. к этим формам добавлены миелит, моно- и полиневрит, патология черепных нервов, а также делириозные состояния, возникшие в отсутствие известных токсических и метаболических причин [6, 7]. Наша паци-

ентка стала соответствовать критериям SLICC (4 из 11) только после появления артрита, а до этого ее заболевание могло быть классифицировано лишь как неполная форма системной красной волчанки: на первый план в течении заболевания выходило депрессивное расстройство, которое в классификационные критерии системной красной волчанки не входит.

В реальной клинической практике нейropsychическая симптоматика представлена гораздо шире. Согласно действующим в настоящий момент в Российской Федерации клиническим рекомендациям поражение высших психических функций у детей с системной красной волчанкой представлено следующими состояниями [8]:

- острый психоз с появлением продуктивной симптоматики в виде зрительных и слуховых галлюцинаций;
- шизофреноподобные расстройства;
- аффективные синдромы (маниакальный и депрессивный);
- двигательное беспокойство;
- нарушения сна.

Могут выявляться симптомы органического поражения головного мозга, со следующими проявлениями:

- прогрессирующее ухудшение когнитивных функций (памяти, внимания, мышления);
- заметное снижение интеллекта, ухудшение успеваемости в школе; утрата определенных навыков;
- эмоционально-личностные расстройства (эмоциональная лабильность, апатия, депрессия, иногда эйфория и др.).

Приведенные определения оставляют простор для толкований и могут врачами расцениваться с определенной долей субъективизма.

В 2017 г. европейской рабочей группой экспертов SHARE (Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe) был выпущен вариант рекомендаций, разработанный с целью унификации подходов к диагностике и лечению системной красной волчанки у детей в различных странах [4]. В 2018 г. обзор и комментарии этих рекомендаций были опубликованы в России в журнале «Научно-практическая ревматология». Всем пациентам с подозрением на системную красную волчанку с признаками поражения нервной системы рекомендуется проведение консультации неврологом, с признаками стероидного психоза — психиатром, т.е. психиатр приглашается к пациентам с уже установленным диагнозом системной красной волчанки [9]. Однако пациенты с доминирующими психоневрологическими симптомами в структуре системной красной волчанки могут самостоятельно первично обратиться за помощью к неврологу или психиатру, а не к ревматологу и тогда диагностика заболевания может пойти в неверном направлении и терапия (как в представленном клиническом случае) будет неэффективна.

В рекомендациях SHARE упомянуто несовершенство определений, используемых в настоящее время для описания поражения нервной системы у детей с системной красной волчанкой. Они позаимствованы из заключения специального комитета ACR и изначально предназначены для использования у взрослых пациентов (табл. 1) [10].

ACR рекомендует использовать действующую номенклатуру психических болезней, учитывая вторичность синдромов по отношению к основному заболеванию. Среди отечественных и зарубежных детских психиатров отсутствует единый методологический подход к формулировке ряда диагнозов и, как следствие, имеется терминологическая неопределенность в связи с использованием разных классификаций: в США — это DSM (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам), в России — Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В контексте нейропсихических проявлений системной красной волчанки у детей и подростков это порождает терминологическую путаницу. Так, в России по настоящее время используется термин «органическое поражение головного мозга» (согласно заключению специального комитета ACR считается устаревшим), которому в МКБ-10 соответствует диагностический блок «Органические, включающие симптоматические психические расстройства F00–09».

Для диагностики психических расстройств в структуре соматических заболеваний подходят диагнозы из рубрики F06 («Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью»). В эту руб-

рику включены смешанные состояния, причинно связанные с мозговыми нарушениями, обусловленными первичной болезнью головного мозга, системным заболеванием, вторично поражающим головной мозг, воздействием экзогенных токсичных веществ или гормонов, эндокринными расстройствами или другими соматическими заболеваниями. Диагностические под- рубрики, наиболее полноценно характеризующие кли- ническую картину в зависимости от ведущего симп- тома, следующие [11]:

- F06.0. Органический галлюциноз;
- F06.2. Органическое бредовое [шизофреноподоб- ное] расстройство;
- F06.3. Органические расстройства настроения [аффективные];
- F06.4. Органическое тревожное расстройство;
- F06.5. Органическое диссоциативное расстройство;
- F06.6. Органическое эмоционально лабильное [астеническое] расстройство;
- F06.7. Легкое когнитивное расстройство;
- F06.8. Другие уточненные психические расстрой- ства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью.

Следует отметить, что органические аффектив- ные расстройства в дополнение к общим критериям, предполагающим органическую этиологию F06, должны также отвечать требованиям диагноза, ука- занном в рубрике F30–F33 (Расстройства настроения [Аффективные расстройства]), что редко используется в педиатрической практике. К сожалению, современ- ные классификационные подходы в должной степени не отражают всего многообразия непсихотических и психотических форм органических психических рас-

Таблица 1. Клинические категории и соответствующие им синдромы поражения ЦНС при системной красной волчанке по данным консенсуса специального междисциплинарного комитета [10]

Table 1. Neurologic syndromes observed in systemic lupus erythematosus by clinical category: ACR Ad Hoc Committee On Neuropsychiatric Lupus Nomenclature diagnostic agreement [10]

Клиническая категория	Синдром
Психопатологические/нейропсихологические синдромы	Тревожное расстройство Делирий Когнитивные нарушения Расстройство настроения Психоз
Неврологические синдромы поражения центральной нервной системы	Нарушение мозгового кровообращения Демиелинизирующий синдром Головная боль (включая мигрень и доброкачественную внутричерепную гипертензию) Асептический менингит Хорея (двигательные нарушения) Судороги Миелопатия
Неврологические синдромы поражения периферической нервной системы	Острая воспалительная полирадикулоневропатия (синдром Гийена–Барре) Вегетативные расстройства Мононейропатия (множественная, одиночная) Миастения гравис Нейропатия краниальная Плексопатия Полинейропатия

Таблица 2. Соотношение классификационных подходов энцефалопатических форм органических психических расстройств у детей В.В. Ковалева и МКБ-10 [12]

Table 2. Approaches to encephalopathic forms of organic mental disorders in children: Kovalev's classification and ICD-10 comparison

Классификация (В.В. Ковалев, 1988)	МКБ-10
II. Преимущественно энцефалопатические формы	
II.1. Церебрастенический синдром	F06.6. Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство
II.2. Неврозоподобные синдромы:	
Гиперкинетический	F90.0. Гиперкинетические расстройства
Тики	F95. Тикозные расстройства
Заикание	F98.5. Заикание
Страх	F93. Эмоциональные расстройства, специфические для детского возраста
Энурез	F98.0. Неорганический энурез
Энкопрез	F98.1. Неорганический энкопрез
Истерофорный	F06.5. Органическое диссоциативное расстройство
	F92. Смешанные расстройства поведения и эмоций
Депрессивно-дистимический	F92.0. Депрессивное расстройства поведения
Сенестопатически-ипохондрический	F92.8. Другие смешанные расстройства поведения и эмоций

стройств в детском возрасте, поэтому большинство отечественных детских психиатров используют классификацию органических психических расстройств В.В. Ковалева (1988). Соотношение клинических форм (синдромов) классификации В.В. Ковалева и МКБ-10 (отечественных подходов и международных) отражено в табл. 2. Представленные терминологические различия в классификациях применяются в качестве основы для клинических рекомендаций в России, в ряде случаев используются одновременно два кода или более из МКБ-10 [12].

Термину «acute confusional state», который входит в классификационные критерии SLICC, наиболее соответствует рубрика F05 («делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами»). Согласно МКБ-10 делирий — этиологически неспецифический органический церебральный синдром, характеризующийся одновременным нарушением сознания и внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, цикличности сна и бодрствования [11]. В российской клинической практике понятие «делирий» чаще используется в диагностике экзогенных психических расстройств (преимущественно токсического генеза), соответствующих рубрикам F0—F19. У детей этот диагноз устанавливается очень редко, преимущественно в подростковом возрасте. Сам термин «острая спутанность сознания» в российской клинической практике используется как синдромологический и описывает состояние, обусловленные как выпадением разных психических процессов, так и «добавлением» продуктивных симптомов, таких как двигательное беспокойство, конфабуляции и др. Особенности отдельных (по существу смешанных) синдромов определяются комбинацией соответствующих явлений [13]. В дет-

ско-подростковом возрасте при остром начале психотических симптомов наиболее распространено использование рубрики F23 («острые и преходящие психотические расстройства»), что отчасти соответствует понятию «психоз» в рекомендациях ACR [11]. Подобные несоответствия в терминологии и диагностических формулировках затрудняют сопоставление имеющейся психопатологической симптоматики и нейropsychических симптомов системной красной волчанки, упомянутых в рекомендациях ACR.

У описанной пациентки имеется активное системное заболевание, сопровождающееся вторичным поражением головного мозга, подходящим под описание подрубрики F06.3: расстройства, характеризующиеся изменениями настроения или аффекта, обычно сопровождающиеся изменениями общего уровня активности, депрессией (соответствует критериям F32), но возникающие как следствие органического заболевания [11]. Диагноз будет формулироваться следующим образом: M32.1. Системная красная волчанка с поражением других органов или систем. Системная красная волчанка (с поражением центральной нервной системы, цитопенией, кожно-суставным синдромом), подострое течение. Сопутствующий диагноз: F06.367. Непсихотическое депрессивное расстройство в связи с другими заболеваниями. G72.0. Лекарственная миопатия.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Рекомендации для диагностики и лечения нейropsychического вовлечения у детей с системной красной волчанкой позаимствованы из рекомендаций EULAR (European League Against Rheumatism) для взрослых [14]. Согласно этому документу на первом этапе у больных с системной красной волчанкой с поражением ЦНС проводится исключение нейроинфекций, метаболиче-

ских и эндокринных нарушений, а также нежелательных явлений, связанных с лекарственными препаратами. При системной красной волчанке самым частым психическим расстройством при этом является «стероидный психоз» описанный у 10% больных, получающих глюкокортикостероиды в суточной дозе 1 мг/кг/сут [15].

Для исключения нейроинфекций (при наличии лихорадки и других специфических симптомов) проводят исследование цереброспинальной жидкости, для исключения эпилептической активности — электроэнцефалограмму. Оптимальным методом нейровизуализации является МРТ в режимах T1/T2, FLAIR, DWI и T1 с контрастированием. Однако чувствительность метода для системной красной волчанки с поражением ЦНС невысока — в среднем 57%. Самая частая находка — небольшие очаги гиперинтенсивного сигнала (T2), расположенные субкортикально или перивентрикулярно в белом веществе, как правило, в лобных и затылочных долях. Аналогичные изменения также выявляются у пациентов без вовлечения ЦНС; их специфичность составляет 60–82%. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография более чувствительна, чем МРТ, в случаях психоза и острой спутанности сознания (80–100%), демонстрируя значимое снижение перфузии [14]. При когнитивных нарушениях тяжесть проявлений коррелирует с количеством и размером магнитно-резонансных очагов, а также со степенью атрофии вещества головного мозга. В серии МР-томограмм у пациентов с системной красной волчанкой даже без очевидного поражения ЦНС продемонстрирована прогрессирующая атрофия головного мозга по сравнению с группой контроля (здоровые взрослые), что указывает на субклиническое поражение ЦНС. Часто такая атрофия в динамике ассоциируется с нарушением функций высшей нервной деятельности — памяти, внимания, эмоций [16]. У представленной пациентки МР-картина неспецифична и характерна для системной красной волчанки с нейропсихическими нарушениями.

Для проведения дифференциальной диагностики с эндогенными психотическими и аффективными расстройствами выполняют экспериментально-психологическое исследование когнитивных функций (память, внимание, мышление), а также личности пациента с использованием батарей стандартных психологических тестов (проводится клиническим психологом) [10]. В российской клинической практике используется ряд психологических методик для выявления когнитивных нарушений у детей и подростков (корректурная проба, таблицы Шульце, запоминание 10 слов, парные ассоциации, пиктограмма, малая предметная классификация, сравнение понятий, конструирование объектов, простые аналогии, кубики Кооса и др.). Тест Векслера (WISC) позволяет получить представление не только об общем уровне интеллекта, но и об особенностях его структуры, дать

количественный анализ интеллектуальной деятельности ребенка. Исследование эмоциональной сферы и индивидуально-психологических особенностей личности проводится с помощью различных само-оценочных шкал (по Дембо—Рубенштейн, «Самочувствие—активность—настроение» — САН, опросник Бэка и др.), проективных тестов (тесты Розенцвейга, Вагнера, рисуночные методики и др.) [12]. В США для скрининга нарушений когнитивных функций у детей с системной красной волчанкой были приняты попытки валидации Ped-ANAM (Automated Neuropsychological Assessment Metrics) — компьютерной системы тестирования, которая может быть использована неспециалистами [17].

Лечение и прогноз. Лечение детей с системной красной волчанкой и нейропсихическими проявлениями направлено в основном на купирование системного воспалительного процесса, лежащего в основе патогенеза этих нарушений (предполагается, что тромбоцитическая природа симптомов исключена). Используются системные глюкокортикостероиды, как правило, в сочетании с иммуносупрессорами (азатиоприн, циклофосфамид). В тяжелых случаях, рефрактерных к стандартной терапии, могут применяться внутривенный иммуноглобулин, плазмообмен, генно-инженерная терапия (ритуксимаб) [14]. В случае когнитивных дисфункций, по мнению зарубежных авторов, эффективны психообразовательные программы; в российской практике для лечения когнитивных нарушений органического генеза рекомендовано проведение патогенетической дегидратирующей, сосудистой, ноотропной терапии [12, 18]. Для лечения психических нарушений применяется соответствующая медикаментозная терапия (антипсихотические препараты, антидепрессанты), эффективна когнитивно-поведенческая психотерапия с использованием биологической обратной связи [12, 19].

Большинство случаев психического заболевания у больных системной красной волчанкой купируются полностью на фоне адекватной терапии за 2–4 нед, но приблизительно у 20% пациентов можно ожидать хронического нетяжелого течения [14].

Заключение

Нейропсихические проявления — один из наименее изученных аспектов системной красной волчанки у детей. Этому способствует ограниченное число контролируемых исследований и вытекающих из них рекомендаций уровня А, а также несовершенство существующей номенклатуры. Случаи преимущественного нервно-психического поражения нередки в клинической практике; они требуют совместной работы лечащего ревматолога, невролога и психиатра. Необходимо усовершенствование действующих клинических рекомендаций (особенно в части номенклатуры и классификации), требуются дальнейшие клинические исследования в педиатрической популяции.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Carreño L., López-Longo F.J., Monteagudo I., Rodríguez-Mahou M., Bascones M., González C.M. et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8(4): 287–292. DOI: 10.1191/096120399678847786
2. Ramírez Gómez L.A., Uribe Uribe O., Osio Uribe O., Grisales Romero H., Cardiel M.H., Wojdyla D. et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. *Lupus* 2008; 17(6): 596–604. DOI: 10.1177/0961203307088006
3. Yu H.H., Lee J.H., Wang L.C., Yang Y.H., Chiang B.L. Neuro-psychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus* 2006; 15(10): 651–657. DOI: 10.1177/0961203306070990
4. Groot N., Graeff N., Avcin T., Bader-Meunier B., Brogan P., Dolezalova P. et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative *Ann Rheum Dis* 2017; 76(11): 1788–1796. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
5. Briani C., Lucchetta M., Ghirardello A., Toffanin E., Zampieri S., Ruggero S. et al. Neurolupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies: an inception cohort study. *J Autoimmun* 2009; 32(2): 79–84. DOI: 10.1016/j.jaut.2008.12.002
6. Petri M., Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004; 13(11): 829–837. DOI: 10.1191/0961203304lu2019oa
7. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J. T., Fortin P. R. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2012; 64(8): 2677–2686. DOI: 10.1002/art.34473
8. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с системной красной волчанкой. <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/DETYAM-S-SISTEMNOJ-KRASNOJ-VOLCHANKOJ.pdf>. Ссылка активна на 27.06.2020. [Federal Clinical Guidelines for the Care of Children with Systemic Lupus Erythematosus. <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/DETYAM-S-SISTEMNOJ-KRASNOJ-VOLCHANKOJ.pdf>. (in Russ.)]
9. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никушина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Т.С., Сухоруких О.А. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии 2018; 17(1): 19–37. DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1853 [Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Nikishina I.P., Denisova R.V., Podchernyaeva T.S., Sukhorukikh O.A. et al. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 1. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2018; 17(1): 19–37. (in Russ.)]
10. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42(4): 599–608. DOI: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-AN-R2>3.0.CO;2-F
11. МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <https://mkb-10.com>. Ссылка активна на 27.06.2020. [ICD-10 — International Statistical Classification of Diseases. <https://mkb-10.com> (in Russ.)]
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению органического психического расстройства в детском возрасте. <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/2249.pdf> Ссылка активна на 27.06.2020 [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of organic mental disorders in childhood <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/2249.pdf>. (in Russ.)]
13. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д., Коляскина Г.И., Концевой В.А., Конейко Г.И. и др. Руководство по психиатрии. Т. 2. М.: Медицина, 1999; 784. [Tiganov A.S., Snezhnevskij A.V., Orlovskaja D.D., Koljaskina G.I., Koncevoj V.A., Kopejko G.I. et al. *Psychiatry Guide*. V. 2 Moscow: Meditsina, 1999; 784. (in Russ.)]
14. Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J., Bollen E., Bombardieri S., Bruce I.N. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR standing Committee for International clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(2): 195–205. DOI: 10.1136/ard.2010.130476
15. Chau S.Y., Mok C.C. Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2003; 61(1): 104–107. DOI: 10.1212/wnl.61.1.104
16. Ainiala H., Dastidar P., Loukkola J., Lehtimäki T., Korpe-la M., Peltola J. et al. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(5): 376–382. DOI: 10.1080/03009740510026643
17. Vega-Fernandez P., Vanderburgh White S., Zelko F., Ruth N.M., Levy D.M., Muscal E. et al. Cognitive Performance scores for the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in Childhood-Onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2015; 67(8):1119–1127. DOI: 10.1002/acr.22571
18. Harrison M. J., Morris K. A., Horton R., Toglia J., Barsky J., Chait S. et al. Results of intervention for lupus patients with self-perceived cognitive difficulties. *Neurology* 2005; 65(8): 1325–1327. DOI: 10.1212/01.wnl.0000180938.69146.5e
19. Greco C.M., Rudy T.E., Manzi S. Effects of a stress-reduction program on psychological function, pain, and physical function of systemic lupus erythematosus patients: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 51(1): 625–634. DOI: 10.1002/art.20533

Поступила: 15.08.20

Received on: 2020.08.15

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования грантом РНФ «Геномика и транскриптомика аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний» № 20-45-01005.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of grant Russian national Funding «Genomics and transcriptomics of autoimmune and autoinflammatory disease» № 20-45-01005.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.