

Нейроімунологічна характеристика хворих на системний червоний вовчак

С.О. Макаров

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Анотація. Стаття присвячена нейроімунологічній характеристиці хворих на системний червоний вовчак (СЧВ). Недивлячись на те що неврологічні порушення є досить типовим проявом цього захворювання і навіть виділяються деякими авторами в окремий стан — нейропсихіатричний СЧВ — патогенез їх виникнення залишається не досить з'ясованим. Існує припущення про два основних патогенетичних механізми: аутоімунний (запальний) і судинний. Це дослідження присвячене вивченню першого з них. **Мета:** вивчити роль антитіл з антинейрональними властивостями у виникненні неврологічних проявів у хворих на СЧВ. **Об'єкт і методи дослідження.** Об'єктом дослідження були антитіла з можливими антинейрональними властивостями у хворих на СЧВ. Лабораторне обстеження передбачало проведення трьох різних аналізів крові: аналіз на наявність антинуклеарних антитіл (antinuclear antibodies — ANA) з визначенням їх типу та титру, аналіз крові на наявність антитіл до кардіоліпіну (antibodies to cardiolipin — aCL) та аналіз крові на вовчаковий антикоагулянт (ВА). **Результати.** Проведено комплексне обстеження 64 хворих на СЧВ, які перебували на лікуванні у відділенні ревматології та відділенні нефрології Комунального підприємства «Дніпровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпровської обласної ради в період 2018–2021 рр. Неврологічні розлади діагностовано у 54 (84,4%) учасників, ці пацієнти увійшли до основної групи дослідження. У 10 (15,6%) осіб цих проявів не виявлено, вони включені до групи порівняння. Аналіз крові на виявлення ВА проводився коагулометричним методом та включав два тести: скринінговий (LA1) та підтверджуючий (LA2), а також подальший розрахунок співвідношення цих двох тестів — LA1/LA2. За результатами цього співвідношення робили висновки про наявність або відсутність ВА у крові хворого, а також про ступінь вираженості позитивного результату. Негативний результат виявлено у 23 хворих (у 16 (29,6%) основної групи та у 7 (70,0%) групи порівняння) ($p=0,002$). Дослідження крові на наявність aCL проводили методом імуноферментного аналізу. За результатами дослідження наявність цього типу антитіл виявлено у 29 учасників основної групи і не виявлено зовсім у групі порівняння ($p=0,002$). За результатами аналізу на визначення ANA встановлено, що найчастішим типом ANA у хворих з неврологічними проявами (основна група) були антитіла до дво- та одноланцюгової ДНК, гістонів та нуклеосом, антитіла до нуклеоплазми (анти-SS-A, анти-SS-B) та антитіла до рибосомального білка Р, тоді як у учасників групи порівняння виявляли переважно антитіла до ядерної мембрани та антитіла до дво- та одноланцюгової ДНК, гістонів та нуклеосом, причому титри цих антитіл були достовірно нижчими, ніж у хворих основної групи ($p<0,001$). Також виявлено численні кореляційні зв'язки між виявленням окремих антитіл і різними клініко-параклінічними знахідками. **Висновки.** Неврологічна симптоматика — один з найчастіших проявів СЧВ. Найбільш поширеними типами аутоантитіл, асоційованими з неврологічною симптоматикою, є aCL, ВА, а також деякі підтипи ANA. Ці антитіла можуть у майбутньому використовуватися для розробки алгоритму діагностики неврологічних розладів у хворих на СЧВ та вибудовування прогностичної моделі цих розладів.

Ключові слова: нейропсихіатричний системний червоний вовчак, антинуклеарні антитіла, вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла.

Вступ

Системний червоний вовчак (СЧВ) — мультисистемна хвороба, яка має хронічний перебіг, в основі якої лежить зниження толерантності імунної системи до власних органів і тканин. Ознаки ураження нервової системи у пацієнтів із цим захворюванням, за різними даними, виявляють у 12–95% випадків [1–5]. Існує багато класифікаційних систем клінічних форм ураження нервової системи, проте найбільш прийнятною є класифікація, запропонована Американською колегією ревматологів (American College of Rheumatology), згідно з якою виділено 19 клінічних проявів нейропсихіатричного СЧВ (НСЧВ), які умовно можна поділити на фокальні та дифузні форми [6]. Патогенетичні механізми виникнення НСЧВ достовірно невідомі, проте на сьогодні виділяють два найбільш імовірних: аутоімунний та судинний [7].

Аутоімунний, чи запальний, механізм виникнення НСЧВ реалізується за рахунок дії аутоантитіл на структури нервової системи. Неврологічні розлади можуть виникати або через пряму дію цих антитіл, або опосередковано — через активацію інших імунних клітин. Імовірно, ці антитіла відіграють провідну роль у патогенезі ураження нервової системи при СЧВ. Хоча специфічних аутоантитіл не виявлено, кілька досліджень підтвердили наявність зв'язку між синтезом антифосфоліпідних антитіл (насамперед вовчакового антикоагулянту — ВА), антирибосомальних антитіл і цереброваскулярною патологією та гострим психозом відповідно [8]. Вважається, що антифосфоліпідні антитіла пов'язані з виникненням неврологічних порушень шляхом індукції тромбозу, що призводить до розвитку фокальних форм НСЧВ [9]. Однак цей протромботичний ефект не пояснює взаємозв'язок між цим видом антитіл та дифузними формами

НСЧВ [10]. Антирибосомальні та анти-SS-A-антитіла були виявлені у спинномозковій рідині пацієнтів із НСЧВ. Наявність зв'язку між ними та неврологічними проявами СЧВ доведено шляхом порівняння з хворими на СЧВ без ознак ураження нервової системи [11]. Відомо також, що наявність антитіл до глутаматних рецепторів (NMDA-рецепторів) може відігравати роль у розвитку когнітивних порушень і психічних розладів при СЧВ. У значній кількості досліджень відзначено, що ці антитіла наявні у 25–30% пацієнтів із цим захворюванням [12–14]. Хоча деякі дослідження не показали кореляції між наявністю антитіл до NMDA-рецепторів та когнітивною дисфункцією [12, 15], інші дослідники повідомили про зв'язок між цим типом антитіл та когнітивною дисфункцією та депресією [16] або лише депресією [15]. Також деякі підтипи антитіл до дволанцюгової ДНК взаємодіють з рецепторами NMDA. Наявність цих комплексів асоціювалася із розладами емоційної сфери, станом гострої сплутаності свідомості, зниженням когнітивних функцій [16]. Антитіла з антинейрональними властивостями можуть продукуватися шляхом інтрацельного синтезу або синтезу в органах кровотворення (червоні лімфатичні вузли). Зв'язок між високими титрами деяких антитіл у лікворі з підвищеним рівнем у ній альбумінів та ознаками пошкодження гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) підтверджує теорію про пасивну дифузії антитіл із системного кровотоку [17]. У той самий час наявність антитіл до NMDA-рецепторів у спинномозковій рідині свідчить про їх локальний синтез, що підтверджується підвищенням співвідношення їх рівнів у спинномозковій рідині та сироватці крові [18].

Пошкодження ГЕБ є складовою патогенезу неврологічних проявів СЧВ [19]. Процеси, що лежать в основі його порушен-

ня, ймовірно, пов'язані з патологічною лейкоцитарно-ендотеліальною взаємодією, яка дозволяє антитілам та клітинам імунної системи проникати у тканини центральної нервової системи. Крім того, клітини ендотелію судин можуть стимулюватися прозапальними цитокинами або аутоантитілами, що призводить до експресії білків адгезії на їх поверхні та до проникнення лімфоцитів у центральну нервову систему [20].

Мета: вивчити роль антитіл з антинейрональними властивостями у виникненні неврологічних проявів у хворих на СЧВ.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом дослідження були антитіла з можливими антинейрональними властивостями у хворих на СЧВ. Лабораторне обстеження передбачало проведення трьох різних аналізів крові: аналіз на наявність антинуклеарних антитіл (antinuclear antibodies — ANA) з визначенням їх типу та титру, аналіз крові на наявність антитіл до кардіоліпіну (anticardiolipin antibodies — aCL) та аналіз крові на ВА.

Результати та їх обговорення

Проведено комплексне обстеження 64 хворих на СЧВ, які перебували на лікуванні у відділенні ревматології та відділенні нефрології Комунального підприємства «Дніпровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпровської обласної ради в період 2018–2021 рр. Комплексне обстеження передбачало проведення повного соматичного та неврологічного огляду, нейропсихологічного тестування, радіологічного лабораторного дослідження.

Неврологічні розлади діагностовано у 54 (84,4%) учасників, ці пацієнти увійшли до основної групи дослідження. У 10 (15,6%) осіб цих проявів не виявлено, їх було включено до групи порівняння.

Аналіз крові на виявлення ВА проводили коагулометричним методом. Він включав два тести — скринінговий (LA1) та підтверджуючий (LA2), а також подальший розрахунок співвідношення цих двох тестів — LA1/LA2. За результатами цього співвідношення робили висновок про наявність або відсутність ВА в крові хворого, а також про ступінь вираженості позитивного результату. Негативний результат виявлено у 23 хворих (у 16 (29,6%) основної групи та у 7 (70,0%) групи порівняння; $p=0,002$). Слабопозитивний результат ($LA1/LA2=1,2-1,5$) був наявний у 6 (11,1%) учасників основної групи та 3 (30%) — групи порівняння. Таким чином, помірнопозитивний ($LA1/LA2=0,8-1,2$) і сильнопозитивний ($LA1/LA2 >2,0$) результат зареєстровані тільки у пацієнтів із неврологічними проявами: 18 (33,3%) і 14 (25,9%) відповідно.

Дослідження крові на наявність aCL проводили методом імуноферментного аналізу. За результатами цього дослідження такий тип антитіл виявлено у 29 учасників основної групи і не відмічено зовсім у групі порівняння ($p=0,002$). Достовірну статистично значущу різницю також виявлено у значенні середніх титрів цього типу антитіл. Наприклад, у хворих основної групи середнє значення титру aCL становило 11,1 МО/л (2,3–30,0 МО/л), а у пацієнтів групи порівняння — 1,1 МО/л (0,8–1,5 МО/л) ($p<0,001$).

За результатами аналізу на визначення ANA встановлено, що найчастішим типом ANA у хворих із неврологічними проявами (основна група) були антитіла до дво- та одноланцюгової ДНК, гістонів та нуклеосом, антитіла до нуклеоплазми (анти-SS-A, анти-SS-B) та антитіла до рибосомального білка Р, тоді як у учасників групи порівняння виявляли переважно антитіла до ядерної мембрани та антитіла до дво- та одноланцюгової ДНК, гістонів та нуклеосом, причому титри цих антитіл були достовірно нижчими, ніж у хворих основної групи ($p<0,001$).

Також встановлено численні кореляційні зв'язки між виявленням окремих антитіл і різними клініко-параклінічними знахідками. Наприклад, наявність aCL корелює з розвитком неврологічних проявів ($r_s=0,48$; $p<0,001$), парезу в кінцівках ($r_s=0,32$; $p<0,005$), атактичних розладів ($r_s=0,34$; $p<0,001$), виявлення ВА

(точніше величина індексу LA1/LA2) корелює 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 боєм ($r_s=0,38$; $p=0,002$), порушенням пам'яті ($r_s=0,34$; $p=0,006$), а позитивний статус за ANA корелює з неврологічними проявами ($r_s=0,30$; $p=0,016$).

Ці результати повністю узгоджуються з даними інших дослідників [1–20].

Висновки

Неврологічна симптоматика — один з найчастіших проявів СЧВ. Найбільш поширеними типами аутоантитіл, асоційованими з неврологічною симптоматикою, є антикардіоліпінові антитіла, ВА, а також деякі підтипи ANA: антитіла до дво- та одноланцюгової ДНК, гістонів та нуклеосом, антитіла до нуклеоплазми та до рибосомного білка Р. Ці антитіла можуть у майбутньому використовуватися для розробки алгоритму діагностики неврологічних розладів у хворих на СЧВ та вибудовування прогностичної моделі цих розладів.

Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає.

Назва та номер державної реєстрації наукової теми

Робота є фрагментом виконання теми науково-дослідної роботи кафедри неврології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», № державної реєстрації 0119U000001. Робота виконана в рамках дисертаційної роботи «Особливості порушень нервової системи та їх аутоімунні маркери у хворих на системний червоний вовчак».

Список використаної літератури

- Unterman A., Nolte J.E.S., Boaz M. et al. (2011) Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. In Semin. Arthritis Rheum., 41(1): 1–11.
- Ainiala H., Loukkola J., Peltola J. et al. (2001) The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. Neurology, 57(3): 496–500.
- Bertsias G.K., Boumpas D.T. (2010) Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. Nat. Rev. Rheumatol., 6(6): 358–367.
- Boroway A.M., Pope J.E., Silverman E. et al. (2012) Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort. In Semin. Arthritis Rheum., 42(2): 179–185.
- Makarov S.O. (2021) Structure of neurological manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. Bull. Probl. Biol. Med., 159(2): 90–93.
- American College of Rheumatology (1999) The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis and rheumatism, 42(4): 599–608.
- Jeltsch-David H., Muller S. (2014) Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. Nat. Rev. Neurol., 10(10): 579–596.
- Sciascia S., Bertolaccini M.L., Roccatello D. et al. (2014) Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review. J. Neurol., 261(9): 1706–1714.
- Hanly J.G. (2014) Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. Nat. Rev. Rheumatol., 10(6): 338–347.
- Nourelidine M.H., Harifi G., Berjawi A. et al. (2016) Hughes syndrome and epilepsy: when to test for antiphospholipid antibodies? Lupus, 25(13): 1397–1411.
- Hu C., Huang W., Chen H. et al. (2015) Autoantibody profiling on human proteome microarray for biomarker discovery in cerebrospinal fluid and sera of neuropsychiatric lupus. PLoS One, 10(5): e0126643.
- Harrison M., Ravdin L., Volpe B. et al. (2004) Anti-NR2 antibody does not identify cognitive impairment in a general SLE population. Arthritis Rheum., 50(9): 596.
- Husebye E.S., Stoeher Z.M., Dayan M. et al. (2005) Autoantibodies to a NR2A peptide of the glutamate/NMDA receptor in sera of patients with systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis., 64(8): 1210–1213.
- Omdal R., Brokstad K., Waterloo K. et al. (2005) Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. Eur. J. Neurol., 12(5): 392–398.
- Lapteva L., Nowak M., Yarboro C.H. et al. (2006) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 54(8): 2505–2514.

16. Govoni M., Bortoluzzi A., Padovan M. et al. (2016) The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J. Autoimmun.*, 74: 41–72.
17. Hirohata S., Sakuma Y., Yanagida T., Yoshio T. (2014) Association of cere-brospinal fluid anti-Sm antibodies with acute confusional state in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.*, 16(5): 1–9.
18. Gulati G., Iffland P.H., Janigro D. et al. (2016) Anti-NR2 antibodies, blood- brain barrier, and cognitive dysfunction. *Clin. Rheumatol.*, 35(12): 2989–2997.
19. Abbott N.J., Mendonca L.L., Dolman D.E. (2003) The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 12(12): 908–915.
20. Zaccagni H., Fried J., Cornell J. et al. (2004) Soluble adhesion molecule levels, neuropsychiatric lupus and lupus-related damage. *Frontiers in Bioscience*, 9: 1654–1661.

Neuroimmunological features in patients with systemic lupus erythematosus

S.O. Makarov

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Abstract. The article is devoted to the neuroimmunological characteristics of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Despite the fact that neurological disorders are a fairly typical manifestation of this disease and are even singled out by some authors as a separate condition — neuropsychiatric SLE, the pathogenesis of their occurrence remains insufficiently elucidated. There is an assumption about two main pathogenetic mechanisms: autoimmune (inflammatory) and vascular. This study is devoted to the study of the first of them. **Aim:** to study the role of antibodies with antineuronal properties in the occurrence of neurological manifestations in patients with SLE. **Object and methods of the research.** The object of the study were antibodies with possible antineuronal properties in patients with SLE. Laboratory examination involved three different blood tests: an analysis for the presence of antinuclear antibodies (ANA) with the determination of their type and titer, a blood test for the presence of antibodies to cardiolipin (aCL) and a blood test for lupus anticoagulant (LA). **Results.** A compre-

hensive examination of 64 patients with SLE, who were treated in the department of rheumatology and the department of nephrology of the Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital during 2018–2021, was carried out. Neurological disorders were diagnosed in 54 (84.4%) participants, these patients were included in the main study group. In 10 (15.6%) individuals, these manifestations were not found and they were included in the comparison group. A blood test for the detection of LA was performed by the coagulometric method and included two tests: screening (LA1) and confirmatory (LA2) and further calculation of the ratio of these two tests — LA1/LA2. Based on the results of this ratio, a conclusion was made about the presence or absence of LA in the patient's blood, as well as the severity of the positive result. A negative result was detected in 23 patients (in 16 (29.6%) of the main group and in 7 (70.0%) of the comparison group) ($p=0.002$). A blood test for the presence of aCL was carried out by enzyme immunoassay. According to the results of this study, the presence of this type of antibody was found in 29 participants in the main group and was not found at all in the comparison group ($p=0.002$). According to the results of the analysis for the determination of ANA, it was found that the most common type of ANA in patients with neurological manifestations (main group) were antibodies to double- and single-stranded DNA, histones and nucleosomes, antibodies to the nucleoplasm (anti-SS-A, anti-SS-B) and antibodies to the ribosomal protein P, whereas in the participants of the comparison group, antibodies to the nuclear membrane and antibodies to double- and single-stranded DNA, histones and nucleosomes were predominantly detected, and the titers of these antibodies were significantly lower than in patients of the 1st group ($p<0.001$). Numerous correlations were also found between the detection of individual antibodies and various clinical and para-clinical findings. **Conclusions.** Neurological symptoms are one of the most common manifestations of SLE. The most common types of autoantibodies associated with neurological symptoms are aCL, LA, and some ANA subtypes. These antibodies can be used in the future to develop an algorithm for diagnosing neurological disorders in SLE patients and to build a prognostic model for these disorders.

Key words: neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, antinuclear antibodies, lupus anticoagulant, anti-cardiolipin antibodies.

Відомості про автора:

Макаров Сергій Олександрович — асистент кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Макаров Сергій Олександрович
E-mail: makarov295062@gmail.com

Information about the authors:

Makarov Serhii O. — Assistant Professor of Department of Neurology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Address for correspondence:

Serhii Makarov
E-mail: makarov295062@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 22.02.2022

Прийнято до друку/Accepted: 24.02.2022