Системная красная волчанка и эпилепсия

Д.м.н. Н.В. ПИЗОВА

Systemic lupus erythematosus and epilepsy

N.V. PIZOVA

Кафедра неврологии и нейрохирургии Ярославской государственной медицинской академии

Ключевые слова: *системная красная волчанка, центральная нервная система, эпилепсия.*

Kew words: *systemic lupus erythematosus, central nervous system, epilepsy.*

Эпилептические припадки являются одним из самых частых симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС) при системной красной волчанке (СКВ) как у взрослых пациентов, так и у детей. Не случайно они включены в номенклатуру нейропсихических расстройств Американской организации ревматологов [53].

Частота эпилептических припадков при СКВ

Распространенность эпилептических приступов различается в зависимости от возраста больных и этапа развития основного заболевания.

Эпилептические припадки среди детей с СКВ определяются частотой 9,4—84,4%, нередко являясь первым клиническим симптомом этого заболевания [59] (табл. 1).

В ходе ретроспективного изучения 91 ребенка с СКВ M. Steinlin и соавт. [51] выявили, что в 48% случаев СКВ манифестировала неврологическими симптомами и эпилептические припадки, как дебютный симптом, наблюдались у 20% больных. Но они могут возникать и через несколько лет после постановки диагноза СКВ [19, 30, 42, 45]. Крупное сравнительное исследование по эпилепсии среди детской и взрослой популяции больных с СКВ было проведено H. Gomez и соавт. [17], которые, обследовав 870 пациентов, у 98 из них обнаружили неврологическую и психиатрическую патологию. Эпилептические припадки в детской группе (40 больных в возрасте до 16 лет) были одним из самых распространенных неврологических симптомов — в 20%, а среди взрослых (88) они были выявлены в 14% случаев. По данным других авторов [4, 36, 39, 46], у взрослых пациентов с СКВ эпилептические припадки развиваются в 3—42,9% случаев (табл. 2). Как у детей, так и у взрослых пациентов эпилептические припадки могут быть первым манифестным симптомом этого системного ревматического заболевания, возникая до постановки основного диагноза, а также после его установления.

Одним из масштабных исследований последних лет стала работа S. Appenzeller и соавт. [5], посвященная определению частоты и факторов риска развития эпилептических приступов, выполненная в соответствии Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов (1981) [14]; были обследованы 519 больных с СКВ. Наличие эпилептических приступов отмечалось у 88 (17%) пациентов, но 5 из дальнейшего анализа были исключены, поскольку эпилептические припадки,

Таблица 1. **Исследования, посвященные эпилептическим припадкам у детей с СКВ**

Автор, год	Число пациентов	Частота эпилепсии, %
M. Steinlin и соавт., 1995 [51]	91	20
W. Loh и соавт., 2000 [30]	21	42,8
A. Quintero-Del-Rio, Van Miller, 2000 [45]	86	18,6
L. Harel и соавт., 2006 [21]	106	9,4
H. Yu и соавт., 2006 [59]	185	84,4

© Н.В. Пизова, 2010

E-mail: pizova@yandex.ru

Таблица 2. **Исследования, посвященные эпилептическим припадкам у взрослых пациентов с СКВ**

Автор, год	Число пациентов	Частота эпилепсии, %
F. Karassa и соавт., 2000 [26]	126	25
H. Ainiala и соавт., 2001 [2]	46	9
A. Swaak и соавт., 2001 [52]	187	3
R. Brey и соавт., 2002 [11]	128	17
G. Sanna и соавт., 2003 [48]	323	8,3
J. Mikdashi и соавт., 2005 [37]	195	14
C. Mok и соавт., 2006 [40]	282	20
M. Robert и соавт., 2006 [47]	50	20,5
S. Chow и соавт., 2006 [13]	232	42,9
M. Asmahan и соавт., 2006 [6]	48	37,5

возникшие до начала СКВ, были вызваны другими заболеваниями. Как первое манифестное проявление поражения ЦНС эпилептические приступы отмечались у 60 (11,6%) пациентов, при этом у 19 (31,6%) непосредственно предшествуя постановке диагноза СКВ и у 41 (68,3%) после клинической манифестации заболевания. Однократный эпизод имел место у 53 (88,3%) пациентов в виде генерализованных тонико-клонических приступов без парциального компонента и ассоциировался с инсультом (p=0,0004), наличием нефрита (p=0,001) и антифосфолипидных антител (p=0,0013—0,005). У 23 из них причинами возникновения эпилептических припадков были метаболические нарушения, такие как уремия (у 6 пациентов), гипертензия (у 10), сахарный диабет (у 2) и электролитные изменения (у 5). Повторные эпилептические приступы возникали у 7 (11,7%) пациентов с вторичным антифосфолипидным синдромом. На МРТ головного мозга у всех пациентов с повторными приступами и у 11 из 25 с единичными приступами наблюдались признаки общей церебральной атрофии и рассеянные мелкие перивентрикулярные и корково-подкорковые очаги, которые чаще определялись у пациентов с повторными эпизодами судорог (p=0,06). Из наблюдаемых 519 пациентов 58 умерли, причем эпилептический статус как причина смерти был зарегистрирован у 2 больных, которые имели в анамнезе повторные непровоцируемые эпилептические припадки. Межприступная ЭЭГ была выполнена 38 (63,3%) из 60 пациентов с эпилептическими припадками. При этом 28 больных имели неизмененную ЭЭГ, а у всех больных с повторными эпилептическими припадками выявлялись различные патологические изменения с преобладанием на межприступной ЭЭГ эпилептической активности в височных областях.

Другое заслуживающее внимание исследование провели R. Andrade и соавт. [4], обследовавшие 600 пациентов с СКВ, из которых у 40 (6,7%) имелись эпилептические припадки. По данным проведенного авторами мультивариационного анализа, активность заболевания и молодой возраст были независимыми факторами риска развития эпилептическими припадков непосредственно после манифестации СКВ (p=0,0004 и p=0,0304 соответственно), в то время как длительное использование гидроксихлорокина оказалось независимым фактором риска возникновения эпиприпадков в последние годы после дебюта ревматического заболевания (p=0,0131).

Патогенез эпилептических припадков

Большинством авторов [10, 11, 15, 23, 24, 27, 31, 38, 41, 48, 49, 55] в проведенных исследованиях анализировались факторы риска, ассоциирующиеся с развитием эпилептических припадков, однако до настоящего времени их патогенез при СКВ остается до конца не изученным. В качестве возможных механизмов рассматриваются перенесенные цереброваскулярные заболевания и влияние антител, повреждающих церебральную ткань [1, 20, 23, 50, 56]. Эпилептические приступы как у взрослых, так и у детей с СКВ наиболее часто связаны с антифосфолипидными [9, 35, 48], а также с антирибосомальными [12], антимозговыми [58] и анти-Ro [22] антителами. J. Mikdashi и соавт. [37] в течение 12 лет наблюдали за 195 пациентами с СКВ, эпилептические припадки были зафиксированы у 28 (14%). Согласно Международной классификации эпилепсий у 21 пациента были генерализованные и у 7 — парциальные эпилептические припадки. Повторные приступы встречались у 12 (43%) из 28 больных. Определенными клиническими признаками, лежащими в основе развития судорог, были активность болезни, наличие умеренных или высоких титров антикардиолипиновых и анти-Smith антител, нарастающее повреждение, предшествующий инсульт и мужской пол.

В ряде исследований [3, 31, 48, 49, 60] была показана ассоциация эпилептических припадков с атрофией коры головного мозга, выявляемой с помощью рентгеновской или магнитно-резонансной компьютерной томографии (КТ, МРТ). Так, V. Zanardi и соавт. [60] при обследовании 107 пациентов с СКВ с различными нейропсихическими синдромами отметили, что самым частым клиническим проявлением среди пациентов с атрофией

коры головного мозга по данным нейровизуализации были эпилептические припадки. В то же время F. Joseph и соавт. [25] при ретроспективном анализе 41 пациента с СКВ из Юго-Западной Англии и Южного Уэльса показали отсутствие структурных изменений или наличие неспецифических изменений головного мозга по результатам МРТ у пациентов с эпилепсией.

В литературе упоминаются и другие причины развития эпилептических припадков при СКВ: церебральный васкулит [28], паренхиматозное кровоизлияние [57], микроэмболию [7], длительное лечение ритуксимабом [54], поражение ЦНС в виде Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome (RPLS) [44], множественные мелкие инфаркты в нескольких областях головного мозга [22].

ЭЭГ при СКВ с эпилептическими припадками

Электроэнцефалографическим данным при СКВ с эпилептическими припадками посвящено достаточно большое число публикаций [16, 29, 30, 43, 51]. Так, Y. Matsukawa и соавт. [32], обследовав 120 пациентов с СКВ, патологические изменения на ЭЭГ отметили в 90,8% случаев. Эпилептическая активность выявлялась у 33 (27,5%) больных в виде спайков и комплексов «спайк—волна», при этом такие изменения чаще выявлялись у пациентов, получающих низкие дозы преднизолона (30 мг/сут и ниже). Вместе с тем частота патологических изменений на ЭЭГ имелась у пациентов как с патологией ЦНС, так и без нее (80,0 и 88,2% соответственно), но у больных с патологией ЦНС соответствующие изменения были более выраженными. Сопоставимые с приведенными результатами данные были представлены M. Gora и соавт. [18], которые обследовали 83 пациента с СКВ: у 41 были обнаружены патологические изменения на ЭЭГ, но только 6 имели эпилептические припадки. В соответствующей литературе, однако, имеются работы [51], в которых у больных эпилептическими припадками на фоне СКВ на межприступной ЭЭГ не было отмечено каких-либо патологических изменений.

Эпилептические припадки при СКВ

Что касается эпилептических припадков при СКВ, их клинических проявлений и особенностей, то они, согласно результатам многих зарубежных исследований [5, 8, 11, 31, 33, 34, 37, 50, 51], могут протекать в самых различных формах — генерализованные тонико-клонические, тонические судороги, простые и сложные парциальные приступы, миоклонические эпилептические припадки, рефлекторные приступы и эпилептический статус — как единичные, так и повторные.

Приведенные выше данные зарубежных исследователей согласуются с нашими собственными наблюдениями: среди 139 пациентов эпилептические припадки выявлялись у 9 (6,6%). Эпилептические приступы развивались одинаково часто на различных этапах развития заболевания: до 1 года от постановки диагноза СКВ — у 22,2% больных, от 1 года до 3 лет — у 22,2%, от 3 до 5 лет — у 22,2% и через 10 лет и позднее — у 33,4%. Согласно Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (1981) парциальные приступы отмечались в 22,2% наблюдений и генерализованные — в 77,8%. На МРТ головного моза у всех пациентов определялась корковая атрофия, в 33,3% случаев — корковые очаги и в 22,2% — перивентрикулярные очаги. На межприступной ЭЭГ патологические изменения отсутствовали у 22,2% больных, локальная эпилептическая активность регистрировалась у 33,3% и диффузные изменения — у 44,4%. Не получено достоверной зависимости развития приступов от активности основного заболевания.

Таким образом, при СКВ эпилептические приступы могут развиваться в любом возрасте, быть первичными в результате поражения ЦНС на фоне активности свойственного основному заболеванию иммунопатологического процесса, вследствие церебрального васкулита (ишемического или геморрагического поражения), кардиальной эмболии, а также возникать независимо от активности СКВ, определяясь сопутствующими инфекциями, уремией, гипертензией, лекарственной интоксикацией, электролитными или метаболическими сдвигами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Aarli J.A.* Immunological aspects of epilepsy. Brain Dev 1993;15:41—49.
2. *Ainiala H., Loukkola J., Peltola J. et al.* The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. Neurology 2001;57:496—500.
3. *Ainiala H., Dastidar P., Loukkola 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.
4. *Andrade R.M., Alarcon G.S., Gonzalez L.A. et al.* Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LIV). Ann Rheum Dis 2007.
5. *Appenzeller S., Cendes F., Costallat L.T.L.* Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. Neurology 2004;63:1808—1812.
6. *Asmahan M.I., Chong H.C., Tan B.E. et al.* Demographic, clinical, laboratory and radiographic features of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in a Malaysian rheumatology centre. APLAR J Rheumatol 2006;9:1:621.
7. *Baizabal-Carvallo J.F., Cantu-Brito C., Garcia-Ramos G.* Acute neurolupus manifested by seizures is associated with high frequency of abnormal cerebral blood flow velocities. Cerebrovasc Dis 2008;25:4348—354.
8. *Bautista J.F., Kelly J.A., Harley J.B., Gray-McGuire C.* Addressing genetic heterogeneity in complex disease: Finding seizure genes in systemic lupus erythematosus. Epilepsia 2008;49:3:527—530.
9. *Benseler S.M., Silverman E.D.* Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. Lupus 2007;16:8:564—571.
10. *Bresninhan B., Hochmeister R., Cutting J. et al.* The neuropsychiatric disorders in systemic lupus erythematosus: evidence for both vascular and immune mechanism. Ann Rheum Dis 1979;38:301—306.

11. *Brey K.L., Holliday S.L., Saklad A.R. et al.* Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. Neurology 2002;58:1214—1220.
12. *Chan E.Y., Ko O.K., Lawton J.W., Lau C.S.* The use of anti-ribosomal P antibodies in the diagnosis of cerebral lupus—superiority of western blotting over enzyme-linked immunosorbent assay. J Neurol 1997;244:8:483—488.
13. *Chow S.K., Sargunan S., Loo H.C.K.* Clinical manifestations and diagnostic tests of neuropsychiatric lupus. APLAR J Rheumatol 2006;9:1:629.
14. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981;22:489—501.
15. *Dubois E.L., Tuffanelli D.L.*Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. JAMA 1964;190:104—113.
16. *Glanz B.I., Laoprasert P., Schur P.H. et al.* Lateralized EEG findings in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. Clin Electroencephalogr 2001;32:1:14—19.
17. *Gomez H.M., Gerez I.F.A., Navarra S.V.* Neurologic and psychiatric manifestations among adults and children with systemic lupus erythematosus. APLAR J Rheumatol 2006;9:1:597.
18. *Gora M.K., Dobrzynska L., Mierzejewska E. et al.* EEG examination in patients with systemic lupus erythematosus. Wiad Lek 2003;56:5—6:220—226.
19. *Haji M.I.H.I., Loh W.F., Sofiah A.* Childhood cerebral lupus in an Oriental population. Brain Dev 1999;21:4:229—235.
20. *Hanly J.G., Walsh N.M., Sangalang V.* Brain pathology in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1992;19:732—741.
21. *Harel L., Sandborg C., Lee T., von Scheven E.* Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 2006;33:9:1873—1877.
22. *Harscher S., Rummler S., Oelzner P. et al.* Selective immunoadsorption in neurologic complications of systemic lupus erythematosus. Nervenarzt 2007;78:4:441—444.
23. *Herranz M.T., Rivier G., Khamashta M.A. et al.* Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1994;37:568—571.
24. *Jennekens F.G., Kater L.* The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. Rheumatology (Oxford) 2002;41:605—618.
25. *Joseph F.G., Lammie G.A., Scolding N.J.* CNS lupus. A study of 41 patients. Neurology 2007;69:644—654.
26. *Karassa F.B., Ioannidis J.P.A., Touloumi G. et al.* Risk factors for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Q J Med 2000;93:169—174.
27. *Kasitanon N., Louthrenoo W., Piyasirisilp S. et al.* Neuropsychiatric manifestations in Thai patients with systemic lupus erythematosus. Asian Pac J Allergy Immunol 2002;20:179—185.
28. *Kelley R.E., Stokes N., Reyes P., Harik S.I.* Cerebral transmural angiitis and ruptured aneurysm: a complication of systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1980;37:8:526—527.
29. *Khedr E.M., Khedr T., Farweez H.M. et al.* Multimodal electroneurophysiological studies of systemic lupus erythematosus. Neuropsychobiology 2001;43:3:204—412.
30. *Loh W.F., Hussain I.M., Soffiah A., Lim Y.N.* Neurological manifestations of children with systemic lupus erythematosus. Med J Malaysia 2000;55:4:459—463.
31. *Mackworth-Young C.G., Hughes G.R.* Epilepsy: an early symptom of SLE. J Neurol Neurosurg Psychiat 1985;48:185.
32. *Matsukawa Y., Nishinarita S., Hayama T. et al.* Clinical significance of electroencephalograph in patients with systemic lupus erythematosus. Ryumachi 1993;33:1:20—28.
33. *Matsumoto R., Nakano I., Shiga J., Akaoka I.* Systemic lupus erythematosus with multiple perivascular spongy changes in the cerebral deep structures, midbrain and cerebellar white matter: A case report. Semin Arthritis Rheum 2004;34:3:623—630.
34. *Mecarelli O., de Feo M.R., Accornero N., Paffetti A.* Systemic lupus erythematosus and myoclonic epileptic manifestations. Ital J Neurol Sci 1999;20:2:129—132.
35. *Meroni P.L., Tincani A., Sepp N. et al.* Endothelium and the brain in CNS lupus. Lupus 2003;12:12:919—928.
36. *Mikdashi J., Handwerger B.* Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. Rheumatology (Oxford) 2004;43:12:1555—1560.
37. *Mikdashi J., Krumholz A., Handwerger B.* Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. Neurology 2005;64:2102—2107.
38. *Mok C.C., Lau C.S., Wong R.W.* Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2001;28:766—771.
39. *Mok C.C., To C.H., Mak A.* Neuropsychiatric damage in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. APLAR J Rheumatol 2006;9:1:627.
40. *Mok C.C., To C.H., Mak A.* Neuropsychiatric damage in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore) 2006;85:221—228.
41. *Navarrete M.G., Brey R.L.* Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Curr Treat Options Neurol 2000;2:473—485.
42. *Olfat M.O., Al-Mayouf S.M., Muzaffer M.A.* Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2004;23:5:395—399.
43. *Peterova V., Faber J., Dostal C. et al.* EEG findings in patients with systemic lupus erythematosus. Sb Lek 1999;100:4:309—313.
44. *Primavera A., Audenino D., Mavilio N., Cocito L.* Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. Ann Rheum Dis 2001;60:5:534—537.
45. *Quintero-Del-Rio A.I., van Miller.* Neurologic symptoms in children with systemic lupus erythematosus. J Child Neurol 2000;15:12:803—807.
46. *Rabbani M.A., Siddiqui B.K., Tahir M.H. et al.* Systemic lupus erythematosus in Pakistan. Lupus 2004;13:10:820—825.
47. *Robert M., Sunitha R., Thulaseedharan N.K.* Neuropsychiatric manifestations systemic lupus erythematosus: A study from South India. Neurol India 2006;54:1:75—77.
48. *Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al.* Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 2003;30:5:985—992.
49. *Shrivastava A., Dwivedi S., Aggarwal A., Misra R.* Anti-cardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies in Indian patients with systemic lupus erythematosus: association with the presence of seizures. Lupus 2001;10:45—50.
50. *Sibley J.T., Olszynski W.P., Decoteau W.E., Sundaram M.B.* The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1992;19:1:47—52.
51. *Steinlin M.I., Blaser S.I., Gilday D.L. et al.* Neurologic manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus. Pediatric Neurology 1995;13:3:191—197.
52. *Swaak A.J., van den Brink H.G., Smeenk R.J. et al.* Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. Lupus 2001;10:1:51—58.
53. The American College Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999;42:599—608.
54. *Tokunaga M., Saito K., Kawabata D. et al.* Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. Ann Rheumatic Dis 2007;66:470—475.
55. *Tola M.R., Granieri E., Caniatti L. et al.* Systemic lupus erythematosus presenting with neurological disorders. J Neurol 1992;239:61—64.
56. *van Dam A.P.* Diagnosis and pathogenesis of CNS lupus. Rheumatol Int 1991;11:1—11.
57. *Wiedmann M., Seidel W., Mende L. et al.* A severe case of systemic lupus erythematosus with cerebral involvement. Vasa 2004;33:4:242—246.
58. *Wilson H.A., Winfield J.B., Lahita R.G., Koffler D.* Association of IgG antibrain antibodies with central nervous system dysfunction in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1979;22:5:458—462.
59. *Yu H.H., Lee J.H., Wang L.C. et al.* Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. Lupus 2006;15:10:651—657.
60. *Zanardi V.A., Magna L.A., Costallat L.T.* Cerebral atrophy related to corticotherapy in systemic lupus erythematosus (SLE). Clin Rheumatol 2001;20:4:245—250.