

Головная боль, эпилептические припадки, когнитивные расстройства и цереброваскулярные заболевания как самые распространенные нейропсихические синдромы при системной красной волчанке

Н.В. Пизова

ГБОУ ВПО
«Ярославская
государственная
медицинская
академия» Минздрава
России, Ярославль,
Россия
150000, Ярославль,
ул. Революционная, 5

Yaroslavl State Medical
Academy of the Ministry
of Health of the Russian
Federation, Yaroslavl,
Russia
Revolutsionnaya Str., 5,
Yaroslavl, 150000
Russia

Контакты: Наталия
Вячеславовна Пизова
pizova@yandex.ru

Contacts:
Natalia Pizova
pizova@yandex.ru

Поступила 16.10.13

Нервная система часто вовлекается в патологический процесс при системной красной волчанке (СКВ). Нейропсихическая СКВ включает комплекс синдромов. Самыми распространенными являются головная боль, эпилептические припадки, когнитивные расстройства, цереброваскулярные заболевания. Патогенетические механизмы развития нейропсихических синдромов различны. Диагностические и терапевтические стратегии должны быть индивидуализированы для заболевания и пациента. В данной статье будут представлены литературные и наши данные по основным наиболее часто встречающимся нейропсихическим синдромам, развивающимся на фоне СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; нейропсихические синдромы.

Для ссылки: Пизова НВ. Головная боль, эпилептические припадки, когнитивные расстройства и цереброваскулярные заболевания как самые распространенные нейропсихические синдромы при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):222–227.

HEADACHE, SEIZURES, COGNITIVE DISORDERS, AND CEREBROVASCULAR DISEASES AS THE MOST COMMON NEUROPSYCHIC SYNDROMES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS N.V. Pizova

The nervous system is often involved in the pathological process in systemic lupus erythematosus (SLE). Neuropsychic SLE includes a combination of syndromes. Headache, seizures, cognitive disorders, cerebrovascular diseases are the most common ones. Pathogenetic mechanisms for the development of neuropsychic syndromes are different. Individual diagnostic and therapeutic strategies for the disease and the patient should be used. This article presents the literature and our own data on the most common neuropsychic syndromes associated with SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; neuropsychic syndromes.

Reference: Pizova NV. Headache, seizures, cognitive disorders, and cerebrovascular diseases as the most common neuropsychic syndromes in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):222–227.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-222-227>

Системная красная волчанка (СКВ) входит в группу аутоиммунных ревматических заболеваний. Она развивается на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение многих органов и систем [1–3]. Диагноз СКВ требует клинического и серологического подтверждения, причем пациенты должны соответствовать критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [4].

Первые попытки классификации психоневрологических симптомов у больных СКВ были предприняты S.S. Kassan и M.D. Lockshin в 1979 г. [5]. К настоящему времени в литературе описано около 30 различных синдромов. Клиническая картина поражения нервной системы при СКВ включает в себя изменения периферической и центральной нервной системы (ЦНС), ве-

гетативные нарушения и психические расстройства. Общая частота неврологических и психических расстройств при СКВ, по данным разных авторов, составляет 80–91% [6–9]. Вовлечение в патологический процесс ЦНС у пациентов с СКВ является серьезным и потенциально опасным для жизни состоянием [10]. Так, по данным ранних исследований, от 7 до 13% летальных исходов у пациентов с СКВ связаны с поражением ЦНС [11–14].

Клинические проявления нейро-СКВ, как неврологические, так и психические, могут быть явными (например, психозы, инсульты и эпилепсия) или скрытыми (головная боль, нейрокогнитивная дисфункция). Все нейропсихические нарушения, развивающиеся у пациентов с СКВ, можно разделить на диффузные (эпилепсия, психические расстройства) и локальные (инсульт), а также на первичные и вторичные. Первичные — это признаки поражения ЦНС, которые являются симптомами заболевания и имеют

связь с активностью болезни. Вторичные связаны с лекарственными воздействиями (интракраниальное кровоизлияние при употреблении антикоагулянтов), присоединением инфекции, гипофункцией или дисфункцией других органов.

В 1999 г. ACR опубликовала номенклатуру и дефиниции нейропсихических расстройств при СКВ [15]. В настоящее время предложены большие и малые критерии [16].

Большие критерии:

1. Неврологические проявления:
 - а) судорожные приступы,
 - б) очаговые двигательные или чувствительные нарушения (гемипарезы, параличи черепных нервов, нарушения походки, поперечный миелит, нейропатия),
 - в) генерализованные расстройства (нарушения сознания, энцефалит, органические мозговые синдромы).
2. Психические изменения:
 - а) психоз (эндогенная депрессия, циклические аффективные нарушения, шизофреноподобные нарушения),
 - б) психоорганические синдромы.

Малые критерии:

1. Неврологические признаки:
 - а) парестезии без объективных расстройств чувствительности,
 - б) головная боль,
 - в) псевдоотек диска зрительного нерва и доброкачественная внутричерепная гипертензия.
2. Психические отклонения:
 - а) реактивная депрессия,
 - б) перепады настроения,
 - в) нарушение умственных способностей,
 - г) беспокойство,
 - д) нарушение поведения.

Считается, что для подтверждения вовлечения в патологический процесс ЦНС достаточно одного большого и одного малого критерия в сочетании с данными электроэнцефалографии, церебральной ангиографии, других методов исследования головного мозга или цереброспинальной жидкости, которая может содержать повышенные титры антинуклеарного фактора, антител к нативной ДНК, антитела к Sm, Ro, La, RNP, антинейрональные и/или лимфотоксические антитела. По данным нескольких исследований, у взрослых с СКВ головная боль встречается в 39–61%, эпилептические припадки – в 8–18%, цереброваскулярные заболевания – в 2–8%, психозы – в 3–5%, черепные невралгии – в 1,5–2,1% и расстройства движений – в 1% случаев. Интересно, что диапазон распространенности таких расстройств, как эмоциональная лабильность и когнитивная дисфункция, значительно шире [9, 17–19] (см. таблицу).

В нашем обзоре будут представлены данные литературы по основным наиболее часто встречающимся нейропсихическим синдромам, развивающимся на фоне СКВ.

Головная боль – одно из самых распространенных клинических проявлений при СКВ. В работе M. Robert и соавт. [20], наблюдавших 50 пациентов с СКВ (средний возраст 24,94 года), жалобы на головную боль предъявляли 20 (40%) больных, 10 (50%) из них имели сосудистую головную боль и 10 (50%) – головную боль напряжения, а у 14 (35,9%) пациентов головная боль была

единственным клиническим проявлением СКВ. В другом исследовании [21] при изучении 80 пациентов с СКВ мигрень, согласно международным критериям, выявлена в 42,5% случаев. R.L. Vrey и соавт. [9], наблюдавшие 128 больных (120 женщин и 8 мужчин) с СКВ, выявили головную боль у 73 (57%) из них: мигрень с аурой – в 42%, мигрень без ауры – в 27%, головную боль напряжения – в 29% и головную боль на фоне идиопатической интракраниальной гипертензии – в 1% случаев. В другом исследовании [22] среди 186 пациентов с СКВ головная боль выявлена в 62% случаев. В то же время, согласно объединенным данным 8 контролируемых и неконтролируемых исследований с использованием критериев Международной классификации головных болей, было показано, что частота первичной и вторичной головной боли при СКВ в среднем составляет 57,1%, при этом мигрень встречается в 31,7% и головная боль напряжения – в 23,5% наблюдений [23]. В одной из последних работ среди 115 пациентов с СКВ уже на 1-м году болезни частота головной боли составила 75,7% (в контроле 66%). 66,1% больных СКВ имели критерии мигрени и 13,9% – головную боль напряжения, в контрольной группе – 52,2 и 16,3% соответственно ($p=0,04$). Оба типа головной боли при СКВ ассоциировались с синдромом Рейно [24].

Головная боль может быть дебютным проявлением СКВ. Эти данные противоречивы, и описано как наличие данного факта, так и его отсутствие [25–27]. Головная боль при СКВ развивается как в активной фазе заболевания [28], так и вне обострения [25, 27].

Вторичная головная боль у пациентов с СКВ может развиваться на фоне патологии почек [29], инфекции [30], церебрального венозного тромбоза [31, 32], внутримозговых или субарахноидальных кровоизлияний [33, 34]

Возникновение головной боли при СКВ может быть связано с тревожно-депрессивными расстройствами [26, 27]. У 59% пациентов она сопровождалась наличием двух и более стрессовых симптомов [26]. С помощью шкалы Гамильтона существенные проявления тревоги обнаружены у 73%, депрессии – у 60% пациентов с СКВ [27]. Схожие результаты описаны в других работах, показавших, что пациенты с СКВ очень часто страдают от перепадов настроения и тревожных расстройств [8, 9].

Эпилептические припадки рассматриваются как важное проявление нейропсихических нарушений при СКВ [35, 36]. Они развиваются у 10–20% больных СКВ [9, 37–40]. Частота их почти в 8 раз выше, чем среди населения в целом. Так, при обследовании 370 пациентов с СКВ (средний возраст 32 ± 14 лет, 88% – женщины, средняя дли-

Частота нейропсихических нарушений при СКВ

>5%	1-5%	<1%
Головная боль	Психозы	Нейропатия черепных нервов
КР	Полинейропатия	Мононейропатии
Изменения настроения		Асептический менингит
Эпилепсия		Демиелинизирующий синдром
ЦВЗ (инсульт, ТИА)		Вегетативные нарушения
Тревожные расстройства		Миастения

Примечание. КР – когнитивные расстройства, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, ТИА – транзиторные ишемические атаки.

тельность заболевания $9 \pm 7,8$ года) судороги наблюдались в 35% случаев. Все эпилептические приступы протекали по типу тонико-клонических припадков, у 3 пациентов был эпилептический статус [41].

У 5–10% больных судороги возникают за несколько лет до появления других признаков СКВ [39, 42]. Эпилептические приступы, которые развиваются у пациентов с СКВ до клинической манифестации заболевания, часто протекают по типу первично-генерализованных судорог, а припадки, возникающие после дебюта СКВ, могут быть как парциальными, так и генерализованными [39]. Эпилептические припадки, как правило, ассоциировались с высокой активностью СКВ по SLEDAI ($p=0,07$) и более молодым возрастом начала заболевания ($p=0,08$) [41]. Другими возможными причинами приступов служат инфекции, уремия, гипертензия. Около 1/4 припадков у больных СКВ являются клинически определенными симптомами в виде парциальных моторных или сенсорных приступов и могут быть связаны с локальным патологическим процессом в головном мозге. Наиболее частой причиной эпилепсии у больных СКВ является инсульт. Обычно он приводит к возникновению простых или сложных парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее. Основной причиной очагового поражения мозга является кардиальная эмболия, при этом могут поражаться как крупные сосуды, так и микроциркуляторное русло. У некоторых пациентов церебральная патология связана с первичным васкулитом [36]. Н. Liou и соавт. [43] обнаружили, что среди пациентов с СКВ, имеющих антикардиолипидные антитела (аКЛ), эпилепсия встречается в 3,7 раза чаще, чем при СКВ без аКЛ. У пациентов с СКВ выявлена корреляция между развитием судорог и повышенным уровнем антител к субъединице NR2 NMDA-рецепторов в ликворе [44, 45] и рибосомальному протеину Р [46, 47]. С другой стороны, низкий риск развития судорог коррелирует с высоким уровнем антител к LA и применением антималярийных препаратов [48, 49].

Когнитивные расстройства и деменция. Ранние исследования связанной с СКВ когнитивной дисфункции имели описательный характер. В последних работах внимание уделяется взаимосвязи КР с применяемыми лекарственными препаратами, активностью болезни, эмоциональным фоном пациентов и наличием антител к фосфолипидам (АФЛ). В одной из первых публикаций [50] показана высокая частота КР при СКВ. В последующих наблюдениях отмечается большой разброс по этому показателю — от 12 до 87% [51–55]. Это расхождение связано с различиями по полу и возрасту изучаемых групп больных СКВ, методам исследования, объему выборки, а также подходом к диагностике КР, особенно в ранних работах. Выраженность КР весьма вариабельна — от минимальной дисфункции до деменции [9, 52, 54, 56]. При изучении КР у 67 больных L. Vreу и соавт. [9] зарегистрировали отсутствие нарушений у 21% из них, легкие КР — у 43%, умеренные КР — у 30% и деменцию — у 6%. Более выраженные нарушения касались зрительно-моторных реакций, вербальной и зрительной памяти.

Основными факторами риска возникновения деменции и более легких КР являются артериальная гипертензия, поражение церебральных артерий (атеросклероз, васкулит), сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, курение, а также наследственная отяго-

щенность по сосудистым и нейродегенеративным заболеваниям. Нередко имеется несколько факторов риска. При этом происходит усиление их неблагоприятного воздействия. При трехлетнем наблюдении за 123 пациентами выявлялись такие сосудистые факторы риска, как гиперхолестеринемия (17,1%), сахарный диабет (21,1%) и артериальная гипертензия (48,0%), а ухудшение когнитивных функций ассоциировалось с повышением уровня АФЛ (54%), длительным приемом преднизолона, наличием сахарного диабета, высоким уровнем депрессии и низким уровнем образования [57].

Большое внимание уделяется изучению взаимосвязи активности болезни и когнитивной дисфункции. При этом были получены противоречивые результаты. Имеются сообщения как о наличии, так и об отсутствии взаимосвязи КР с активностью основного иммунопатологического процесса [58, 59]. Развитие КР может быть связано также с поражением сосудов различного калибра (васкулопатией и/или васкулитом), которое ведет к формированию множественных микроинфарктов в коре и белом веществе головного мозга или к развитию инфарктов в стратегических для когнитивных функций зонах коры [60–62]. Известно, что СКВ ассоциируется с высоким уровнем цереброваскулярных нарушений и «субкортикальной» структурой КР (снижение процессов мышления, уменьшение рабочей памяти), причем именно микрососудистые изменения оказывают наибольшее влияние на когнитивные способности [63]. Деменция при СКВ описана как результат множественных инфарктов, а также у пациентов с лейкоэнцефалопатией (редко) [64].

Среди возможных причин развития КР предполагают антителоопосредованное воздействие на функционирование нейронов [65]. Отмечена достоверная связь между наличием КР и уровнем лимфоцитотоксических антител [66], повышенными титрами к рибосомальному протеину Р [67, 68], с положительными титрами АФЛ (волчаночного антикоагулянта — ВА).

Цереброваскулярные болезни — группа заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения. Различают преходящие, острые (ОНМК) и хронические прогрессирующие нарушения мозгового кровообращения.

ОНМК наряду с другими поражениями ЦНС при СКВ описаны в большом количестве публикаций. Средний возраст на момент инсульта у больных СКВ составляет около 42 лет [33, 69]. Пациенты с СКВ подвергаются более высокому риску возникновения инсульта: в 1,5–9,0 раз выше, чем в контрольной группе подобного возраста [70–72]. Частота инсульта, по данным разных исследований, варьирует от 3 до 15% [33]. При СКВ описаны как ишемические [73], так и геморрагические инсульты. В двух больших исследованиях у 6 из 27 больных с инсультами были кровоизлияния, три из которых — внутримозговые и три — субарахноидальные [33, 69]. За период 1987–2008 гг. в Швеции, по данным нескольких исследований, наблюдалось в общей сложности 4179 пациентов с СКВ. Общее число случаев ОНМК составило 32. При этом в первый год от постановки диагноза СКВ общее число случаев инсульта составило 9, в первые 1–5 лет — 13, в последующие 5–10 лет — 4, после 10 лет — 6 [74].

Патогенез инсульта при СКВ является мультифакторным. Он изучен пока недостаточно и остается предметом многочисленных дискуссий и научных исследований. Повышенная вязкость крови, наличие аутоантител, повышенный уровень гомоцистеина, развитие преждевременного атеросклероза, эндокардиты (как бактериальные, так и Либмана—Сакса) и генетический полиморфизм могут играть роль в развитии болезни. Гиперкоагуляция была зарегистрирована у пациентов с СКВ с историей артериального тромбоза [75]. АФЛ, в том числе ВА, аКЛ и антитела к β 2-гликопротеину-1 связаны с повышенным риском артериальных и венозных тромбозов, в том числе инсульта [76–78]. J. Salvo-Alen и соавт. [79] показали, что дефицит манноза-связывающего лектина экзон-1-полиморфизмов у пациентов с СКВ были связаны с инсультом, но не с другими сердечно-сосудистыми событиями. Также имеются данные, подтверждающие, что инфаркты мозга могут развиваться на фоне церебрального васкулита. Описаны несколько двусторонних мозговых инфарктов у больных с некротическим васкулитом [80], а также у пациентов с острой окклюзией крупных сосудов [81]. J. Mikdashi и соавт. [82] выделили следующие подтипы ишемического инсульта: 1) атеротромботический (45%);

2) с вовлечением мелких сосудов (39%); 3) кардиоэмболический (9%); 4) с неуточненной причиной (7%). Повторные инсульты в 9% случаев развивались в течение года после первого и в 7% — через 1 год и более. В развитии внутримозгового кровоизлияния определенную роль играют изменения в стенках сосудов, связанные с артериальной гипертензией, прием глюкокортикоидов и др. [69, 78]. Тромбоцитопения является независимым фактором риска развития внутримозгового кровоизлияния у пациентов с СКВ [83].

Частота ТИА довольно высока [33, 84, 85]. Среди 175 неотобранных больных СКВ у семи наблюдались ТИА в анамнезе и у 10 — по типу переходящей монокулярной слепоты [84]. В ретро-/проспективном исследовании ТИА выявлены у 7 из 91 [33], а в проспективном — у 35 из 500 пациентов [85].

Таким образом, неврологические синдромы, такие как головная боль, эпилептические припадки, КР и ЦВЗ, при СКВ встречаются довольно часто. Они могут возникать как до, так и на фоне развития аутоиммунной патологии. Неврологическая симптоматика может быть обусловлена различными патогенетическими механизмами.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванова ММ. Системная красная волчанка. Клиника, диагностика и лечение. Клиническая ревматология. 1995;(1):2–19. [Ivanova MM. Systemic lupus erythematosus. Clinic, diagnostics and treatment. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(1):2–19. (In Russ.)]
- Иванова ММ. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования) (лекция). Терапевтический архив. 2001;73(5):25–9. [Ivanova MM. TsNS-lyupus: problems and achievements (results of 10 years' kliniko-tool research) (lecture). *Tерапевтический архив*. 2001;73(5):25–9. (In Russ.)]
- Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Ревматологические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1997. 520 с. [Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. *Ревматологические болезни. Руководство для врачей*. [Rheumatologic diseases. The management for doctors]. Moscow: Meditsina; 1997. 520 p.]
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400928>.
- Kassan SS, Lockshin MD. Central nervous system lupus erythematosus. The need for classification. *Arthritis Rheum*. 1979;22(12):1382–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780221210>.
- Пизова НВ. Неврологические и психические расстройства при системной красной волчанке. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(8):76–83. [Pizova NV. Neuropsychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(8):76–83. (In Russ.)]
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>.
- Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum*. 2001;45(5):419–23. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)45:5<419::AID-ART360>3.0.CO;2-X](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200110)45:5<419::AID-ART360>3.0.CO;2-X).
- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002;58(8):1214–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.58.8.1214>.
- Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):799–821. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2005.04.003>.
- Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)*. 1971;50(2):85–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197103000-00001>.
- Feng PH, Cheah PS, Lee YK. Mortality in systemic lupus erythematosus. A 10-year review. *Br Med J*. 1973;4(5896):772–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.4.5895.772>.
- Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum*. 1982;25(6):606–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780250601>.
- Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum*. 1982;25(6):612–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780250602>.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599–608. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F).
- Файзулина ДЛ, Шпрах ВВ. Поражение нервной системы при системной красной волчанке. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009;90(7):5–10. [Faizulina DL, Shprah VV. The damage of nervous system in lupus erythematosus. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2009;90(7):5–10. (In Russ.)]
- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Systemic lupus international collaborating clinics. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):265–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22305>.
- Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, et al. Cognitive function in a systemic lupus erythematosus inception cohort. *J Rheumatol*. 2008;35(9):1776–81. Epub 2008 Jul 15.
- Unterman A, Nolte JE, Boaz M, et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):1–11. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2010.08.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.08.001). Epub 2010 Oct 20.
- Robert M, Sunitha R, Thulaseedharan NK. Neuropsychiatric

- manifestations systemic lupus erythematosus: a study from South India. *Neurol India*. 2006;54(1):75–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0028-3886.24713>.
21. Appenzeller S, Costallat L. Clinical implications of migraine in systemic lupus erythematosus: relation to cumulative organ damage. *Cephalalgia*. 2004;24(12):1024–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00785.x>.
 22. Glanz BI, Venkatesan A, Schur PH, et al. Prevalence of migraine in patients with systemic lupus erythematosus. *Headache*. 2001;41(3):285–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.111006285.x>.
 23. Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*. 2004;127(5):1200–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh146>.
 24. Lessa B, Santana A, Lima I, et al. Prevalence and classification of headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):850–3. Epub 2006 Jan 26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0186-x>.
 25. Fernandez-Nebro A, Palacios-Munoz R, Gordillo J, et al. Chronic or recurrent headache in patients with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Lupus*. 1999;8(2):151–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/096120399678847443>.
 26. Goh R, Heritzen A, Tan CT, Hoh MC. Headaches and systemic lupus erythematosus: is there an entity of «lupus headache»? *Neurol J Southeast Asia*. 1997;(2):51–6.
 27. Sfikakis PP, Mitsikostas DD, Manoussakis MN, et al. Headache in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Br J Rheumatol*. 1998;37:300–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/37.3.300>.
 28. Amit M, Molad Y, Levy O, Wysenbeek AJ. Headache in systemic lupus erythematosus and its relation to other disease manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(4):467–70.
 29. Isenberg DA, Meyrick-Thomas D, Snaith ML, et al. A study of migraine in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1982;41(1):30–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.41.1.30>.
 30. Appenzeller O. Return to the headache in systemic lupus erythematosus using modern technology. *Cephalalgia*. 1998;18(4):171–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1804171-3.x>.
 31. Laversuch CJ, Brown MM, Clifton A, Bourke BE. Cerebral venous thrombosis and acquired protein S deficiency: an uncommon cause of headache in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1995;34(6):572–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.6.572>.
 32. Vidailhet M, Piette JC, Wechsler B, et al. Cerebral venous thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 1990;21(8):1226–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.21.8.1226>.
 33. Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology, and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 1989;20(5):583–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.20.5.583>.
 34. Nakai Y, Hyodo A, Yanaka K, et al. Distal superior cerebellar artery aneurysm in a patient with systemic lupus erythematosus: case report. *Surg Neurol*. 2000;54(1):73–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019\(00\)00261-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019(00)00261-5).
 35. Пизова НВ. Системная красная волчанка и эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(3 приложение 2):35–8. [Pizova NV. Sistemnaya krasnaya volchanka i epilepsiya. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;(3 Suppl 2):35–8. (In Russ.)]
 36. Mayes B, Brey R. Evaluation and treatment of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 1996;2(6):336–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00124743-199612000-00007>.
 37. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(6):605–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.6.605>.
 38. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, et al. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):568–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370418>.
 39. Mackworth-Young CG, Hughes GR. Epilepsy: an early symptom of SLE. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(2):185. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.48.2.185>.
 40. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28(4):766–71.
 41. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One*. 2013;8(2):e55843. DOI: [10.1371/journal.pone.0055843](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055843). Epub 2013 Feb 12.
 42. Aarli J. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol*. 2000;57(12):1689–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.57.12.1689>.
 43. Liou HH, Wang CR, Chen CJ, et al. Elevated levels of anticardiolipin antibodies and epilepsy in lupus patients. *Lupus*. 1996;5(4):307–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339600500412>.
 44. Arinuma Y, Yanagida T, Hirohata S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):1130–5. DOI: [10.1002/art.23399](https://doi.org/10.1002/art.23399).
 45. Kozora E, West SG, Maier SF, et al. Antibodies against N-methyl-D-aspartate receptors in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *J Neurol Sci*. 2010;295(1–2):87–91. DOI: [10.1016/j.jns.2010.04.016](https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.04.016). Epub 2010 May 23.
 46. Postal M, Costallat LTL, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2011;25(9):721–36. DOI: [10.2165/11591670-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11591670-000000000-00000).
 47. Yoshio T, Hirata D, Onda K, et al. Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32(1):34–9.
 48. Andrade RM, Alarcon GS, Gonzalez LA, et al.; LUMINA Study Group. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):829–834. Epub 2007 Sep 17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.077594>.
 49. Malik S, Bruner GR, Williams-Weese C, et al. Presence of anti-La autoantibody is associated with a lower risk of nephritis and seizures in lupus patients. *Lupus*. 2007;16(11):863–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307083365>.
 50. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis*. 1986;174(6):357–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005053-198606000-00008>.
 51. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, et al. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol*. 2000;247(4):273–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004150050583>.
 52. Glanz BI, Slonim D, Urowitz MB, et al. Pattern of neuropsychological dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997;10:232–8.
 53. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, et al. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19(4):562–7.
 54. Hay EM, Black D, Huddy A, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992;35(4):411–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780350409>.
 55. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2035–45. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.17803912035>.

- <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780391213>.
56. Mok CC, To CH, Mak A. Neuropsychiatric damage in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(4):221–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000231955.08350.1b>.
 57. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64(2):297–303. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000149640.78684.EA>.
 58. Gladman DD, Urowitz MB, Slonim D, et al. Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27(10):2367–71.
 59. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus is independent of active disease. *J Rheumatol*. 1995;22(5):863–7.
 60. Rogers MP, Waterhouse E, Nagel JS, et al. I-123 iofetamine SPECT scan in systemic lupus erythematosus patients with cognitive and other minor neuropsychiatric symptoms: a pilot study. *Lupus*. 1992;1(4):215–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339200100404>.
 61. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, et al. Neuropsychological tests, MRI and SPECT in the evaluation of CNS involvement in SLE. *Reumatismo*. 2003;55(3):171–80.
 62. Waterloo K, Omdal R, Sjøholm H, et al. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol*. 2001;248(7):595–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004150170138>.
 63. Shucard JL, Gaines JJ, Ambrus J Jr, Shucard DW. C-reactive protein and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Cogn Behav Neurol*. 2007;20(1):31–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WNN.0b013e31802e3b9a>.
 64. Asherson RA, Mercey D, Phillips G, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1987;46(8):605–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.46.8.605>.
 65. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):728–34. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<728::AID-ANR16>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<728::AID-ANR16>3.0.CO;2-O).
 66. Long AA, Denburg SD, Carbotte RM, et al. Serum lymphocytotoxic antibodies and neurocognitive function in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(4):249–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.49.4.249>.
 67. Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and anti-neuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998;41(10):1819–27. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199810\)41:10<1819::AID-ART14>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199810)41:10<1819::AID-ART14>3.0.CO;2-Y).
 68. Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Panou-Pomonis E, et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope to two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(2):99–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.2.99>.
 69. Kitagawa Y, Gotoh F, Koto A, Okayasu H. Stroke in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 1990;21(11):1533–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.21.11.1533>.
 70. Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2005;118(12):1415. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.05.026>.
 71. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:338–46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199902\)42:2<338::AID-ANR17>3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199902)42:2<338::AID-ANR17>3.0.CO;2-U).
 72. Bessant R, Duncan R, Ambler G, et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):892–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22343>.
 73. Mitsias P, Levine SR. Large vessel occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 1994;44(3 Pt 1):385–93. DOI: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.44.3_Part_1.385.
 74. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol*. 2012;12:41. DOI: 10.1186/1471-2377-12-41.
 75. Booth S, Chohan S, Curran JC, et al. Whole blood viscosity and arterial thrombotic events in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):845–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22766>.
 76. Gonzales-Portillo F, McIntyre JA, Wagenknecht DR, et al. Spectrum of antiphospholipid antibodies (aPL) in patients with cerebrovascular disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001;10(5):222–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/jscd.2001.29818>.
 77. Blohorn A, Guegan-Massardier E, Triquenot A, et al. Antiphospholipid antibodies in the acute phase of cerebral ischaemia in young adults: a descriptive study of 139 patients. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(3):156–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000047769>.
 78. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology*. 2002;41(6):619–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.6.619>.
 79. Calvo-Alen J, Alarcon GS, Tew MB, et al.; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XXXIV. Deficient mannose-binding lectin exon 1 polymorphisms are associated with cerebrovascular but not with other arterial thrombotic events. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1940–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21787>.
 80. Goel D, Reddy SR, Sundaram C, et al. Active necrotizing cerebral vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Neuropathology*. 2007;27(6):561–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00813.x>.
 81. Conen KL, Jeanneret C, Hecker B, et al. Acute occlusive large vessel disease leading to fatal stroke in a patient with systemic lupus erythematosus: arteritis or atherosclerosis? *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):908–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21656>.
 82. Mikdashi J, Handwerker B, Langenberg P, et al. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 2007;38(2):281–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000254476.05620.14>. Epub 2007 Jan 11.
 83. Gao N, Wang ZL, Li MT, et al. Clinical characteristics and risk factors of intracranial hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(5):453–60. DOI: [10.1177/0961203313477226](http://dx.doi.org/10.1177/0961203313477226).
 84. Donders RC, Kappelle LJ, Derksen RH, et al. Transient monocular blindness and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 1998;51(2):535–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.51.2.535>.
 85. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al. Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 1989;68(6):353–65.