

ЧАСТОТА, СТРУКТУРА И ФАКТОРЫ РИСКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Дина Леонидовна Файзулина^{1,2}, Владимир Викторович Шпрах¹

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, ²Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк)

Резюме. В работе представлен анализ частоты, структуры и факторов риска цереброваскулярной патологии (ЦВП) у женщин, больных системной красной волчанкой (СКВ). Обследовано 143 женщины (средний возраст — 36,7±12,7 лет) с достоверной СКВ, у которых почти в половине случаев была выявлена острая и хроническая ЦВП. Установлено, что у женщин, больных СКВ, в структуре острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) значительно преобладали острые церебральные ишемии, среди которых почти одинаково часто встречались транзиторные ишемические атаки (ТИА) и ишемические инсульты (ИИ), в структуре хронической ЦВП преобладала дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Выявлены основные (стандартные) и некоторые специфические (нестандартные) факторы риска развития ЦВП у женщин, больных СКВ. На основании особенностей клинического течения СКВ показана взаимосвязь структуры ОНМК с длительностью, течением, активностью заболевания и наличия антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: системная красная волчанка, цереброваскулярная патология.

FREQUENCY, STRUCTURE AND RISK FACTORS OF CEREBROVASCULAR PATHOLOGY IN WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

D.L. Faizulina, V.V. Shprah.

(Irkutsk State Academy for Postgraduate Medical Education)

Summary. There has been presented the analysis of frequency, structure and risk factors of cerebrovascular pathology in the women with systemic lupus erythematosus. 143 women (middle age — 36,7±12,7 years) with authentic systemic lupus erythematosus have been examined, almost in half of them acute and chronic cerebrovascular pathology has been revealed. It has been established that in the women with systemic lupus erythematosus, in structure of acute disturbances of brain blood circulation acute cerebral ischemia considerably prevailed, among which almost equally often transitory ischemic attacks and ischemic strokes were noted, in the structure of chronic cerebrovascular diseases the dyscirculatory encephalopathy prevailed. There have been revealed the basic (standard) and some specific (non-standard) risk factors of development of cerebrovascular pathology in the women with systemic lupus erythematosus. On the ground of features of clinical course of systemic lupus erythematosus the interrelation of structure of disturbance of brain blood circulation with duration, course, activity of disease and presence of antiphospholipid syndrome has been shown.

Key words: systemic lupus erythematosus, cerebrovascular disease.

Проблема сосудистых поражений головного мозга продолжает оставаться наиболее важной и приоритетной в современной клинической медицине. Инсульт занимает второе место среди причин смерти во всем мире и является ведущей причиной инвалидизации в экономически развитых странах [1,5]. Среди этиологических факторов цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) основное место занимают артериальная гипертензия и атеросклероз, а также их сочетание, которым уделяется достаточно много внимания современными исследователями. К не менее значимым факторам риска развития ЦВЗ в настоящее время относят различные клинические формы васкулопатий и васкулитов, которые в свою очередь значительно менее изучены. Актуальность изучения неинфекционных поражений сосудов, на фоне которых развивается ЦВП, обусловлена увеличением частоты заболеваний, их вызывающих (в основном аутоиммунных), преимущественно молодых и трудоспособным возрастом больных, а также их ранней инвалидизацией [6]. Одной из самых ярких нозологических форм этих заболеваний является системная красная волчанка (СКВ).

СКВ — распространенное хроническое заболевание преимущественно молодых женщин, развивающееся на фоне генетического несовершенства иммунорегуляторных механизмов и характеризующееся ранней инвалидизацией и высокой летальностью [3, 4].

Причинами поражения центральной нервной системы (ЦНС) при СКВ явля-

ются сосудистая васкулопатия (приблизительно 65%), иммунокомплексный васкулит (10-15% случаев), а также тромбозы мозговых сосудов (до 15%) и кровоизлияние в головной мозг [3].

В структуре ЦВП при системной красной волчанке ведущее место занимают ишемические нарушения мозгового кровообращения, частота которых в сочетании с вторичным антифосфолипидным синдромом достигают 30% [2]. ЦВП при СКВ представлена острыми (преходящие нарушения мозгового кровообращения, ишемические, реже геморрагические инсульты), и хроническими нарушениями мозгового кровообращения (начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, дисциркуляторная энцефалопатия), количественное соотношение которых зависит от множества факторов и противоречиво по данным разных авторов.

Таблица 1

Стандартные факторы риска	Специфические факторы риска, ассоциированные с СКВ
Возраст	Длительность заболевания
Избыточная масса тела	Активность
Психоэмоциональное напряжение	Течение
Гипокинезия	Наличие АФС
Артериальная гипертензия	Наличие антител к фосфолипидам
Курение	Анемия
Сахарный диабет	Тромбоцитопения
Окклюзионно-стенозирующие поражения БЦА	Синдром Рейно
Ишемическая болезнь сердца	Уровень СРБ
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	
Шейный остеохондроз	

Таблица 2

Предрасполагающие факторы СКВ

Предрасполагающие факторы	Абс (%)
Всего	83(58)
Стрессовые факторы	24(28,9)
Вирусная инфекция	25(30,1)
Беременность и/или роды	15(18,1)
Инсоляция	15(18,1)
Сочетания факторов (прочие)	4(4,8)

Особенностью ЦВП при СКВ является наличие стандартных (артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточный вес, курение, дисметаболический синдром и другие) и специфических (наличие иммунных комплексов, длительность, активность заболевания, наличие антифосфолипидного синдрома, кумулятивная доза глюкокортикоидов и другие) факторов риска, что усложняет систематизацию и разработку тактики ведения таких пациентов.

Таким образом, изучение ЦВП у больных СКВ способствует расширению представлений о поражении нервной системы при СКВ и подходов к дифференцированному лечению и своевременной диагностике этой патологии.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты, структуры, факторов риска ЦВП у женщин, больных СКВ.

Материалы и методы

Обследовано 143 женщины с достоверным диагнозом СКВ, находившихся на обследовании и лечении в Иркутском городском ревматологическом центре МАУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска», на консультативном наблюдении в ГБУЗ «Иркутский областной консультативно-диагностический центр».

В исследование включались больные с отсутствием в анамнезе указаний на перенесенные травмы головного мозга, заболевания ЦНС и периферической нервной системы (ПНС), не ассоциированные с СКВ. Все больные подписали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Таблица 3

Характеристика клинических дебютов развития СКВ (n=143)

Клинический дебют (синдромы)	n	%
Суставной	46	51,7
Кожный	29	32,9
Акушерский (выкидыши, беременность, роды)	2	2,2
Нефролюпус	5	5,6
Сосудистый	3	3,4
Полисерозиты	2	2,2
Прочие (сочетания синдромов):	54	37,8
— кожно-суставной	18	33,3
— кожно-сосудистый	3	5,5
— кожно-нефротический	3	5,5
Акушерский (выкидыши, беременность, роды)	7	13
Острые нарушения мозгового кровообращения	2	3,7
Эпилепсия	4	7,4

Объективная оценка состояния больного предусматривала комплексное клиничко-неврологическое исследование, а также обследование соматического статуса с привлечением ревматолога, выполнение лабораторных анализов: уровень СРБ, уровень комплемента сыворотки крови, фибриногена плазмы крови, АТ к н-ДНК, АТ к фосфолипидам, исследование липидного спектра крови и проведение ряда дополнительных методов исследования: исследование глазного дна, спондилография шейного отдела, электронейромиография по показаниям, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, МСКТ и МРТ головного мозга.

Диагноз СКВ устанавливали в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации. Наличие четырех критериев из 11 соответствовали диагнозу системной красной волчанки. Диагноз АФС устанавливали согласно международным диагностическим критериям АФС.

Важным этапом в исследовании стало выявление факторов риска ЦВП у женщин, больных СКВ. Условно выделяют стандартные и специфические (связанные с СКВ) факторы риска развития ЦВП при СКВ (табл. 1).

Основные факторы риска ЦВП оценивались по унифицированным критериям. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при артериальном давлении (АД) 160/95 мм.рт.ст. и выше, а также при нормальном АД, если обследуемый получал адекватное антигипертензивное лечение. Избыточная масса тела регистрировалась при индексе Кетле (вес в кг/рост в м²) > 29. Гипокинезию констатировали, если продолжительность физической нагрузки во время досуга менее 10 часов в неделю, а продолжительность малоподвижной работы была менее 5 часов в день. К курящим относили имевших стаж курения более двух лет, а также бросивших курить менее двух лет назад вне зависимости от количества выкуриваемых в день папирос или сигарет. Психоэмоциональное напряжение определяли в случаях частых и /или/ продолжительных психоэмоциональных травм. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии считаласьотягощенной, если у ближайших кровных родственников (родители, родные братья и сестры) обследуемого имелось хотя бы одно из таких заболеваний, как АГ, мозговой инсульт, инфаркт миокарда или стенокардия.

Средний возраст больных женщин — 36,7±12,7 лет, средний возраст дебюта возникновения СКВ 25,1±11,2 лет. Длительность заболевания составила 11,7±11,5 лет.

Распределение больных по возрасту проводилось в соответствии с классификацией возрастных категорий, принятой ВОЗ. Больных молодого возраста (<44 лет) было 101 (70,6%), среднего (45-59 лет) — 36 (25,2%) и пожилого (60-74 года) — 6 (4,2%) человек.

При анализе СКВ больных с острым течением заболевания было выявлено 15 (10,5%), с подострым 53 (37,1%), с хроническим — 75 (52,4%) человек. По активности СКВ структура была следующей: больных с первой степенью активности оказалось 41 (28,7%), со второй степенью активности — 84 (58,7%), с третьей — 18 (12,6%) человек. По длительности заболевания больные были распределены по группам: до 10 лет было 86 (60,1%), от 10-20 лет — 35 (24,5%), от 20-30 лет — 11 (7,7%), от 30-40 лет — 6 (4,2%), от 40 лет и более — 5 (3,5%) человек.

Статистическая обработка материала осуществлялась общепринятыми методами статистики пакета BIOSTAT, Statistica 6.1. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Оценка статистической значимости различий проводилась с помощью критериев Стьюдента и Манна Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Предрасполагающие факторы развития СКВ удалось выявить у 83 (58%) женщин, у остальных 60 (42%) — предполагаемых (провоцирующих) факторов развития СКВ выявлено не было, либо при сборе анамнеза пациенты затруднялись, назвать возможную причину или не отмечали какой-то явный и важный момент, после чего развились первые симптомы заболевания. Основными предрасполагающими факторами оказались: стрессовые факторы, вирусная инфекция, беременность и/или роды, инсоляция и сочетание этих факторов. Частота предрасполагающих факторов представлена в табл. 2.

Основной синдром дебюта заболевания удалось уточнить у 89 человек (62,2%), соответственно у 54

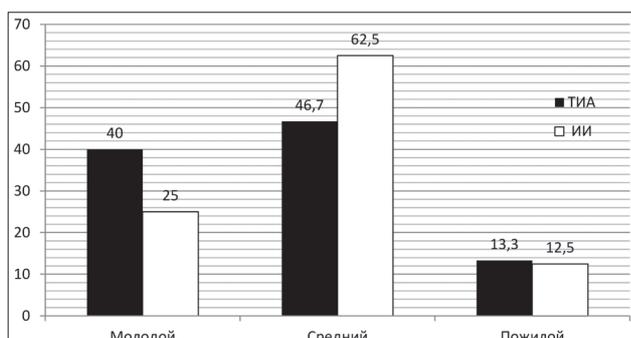


Рис. 1. Структура ОНМК в зависимости от возраста (%)

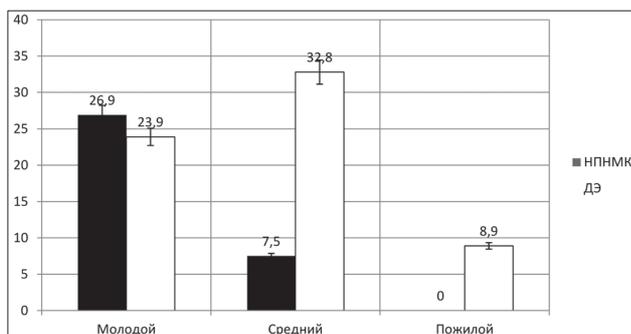


Рис. 2. Структура хронической ЦВП в зависимости от возраста (%)

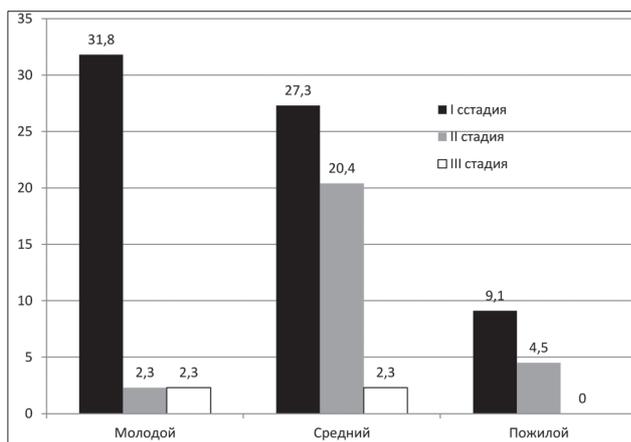


Рис. 3. Распределение ДЭ по стадиям в зависимости от возраста (%)

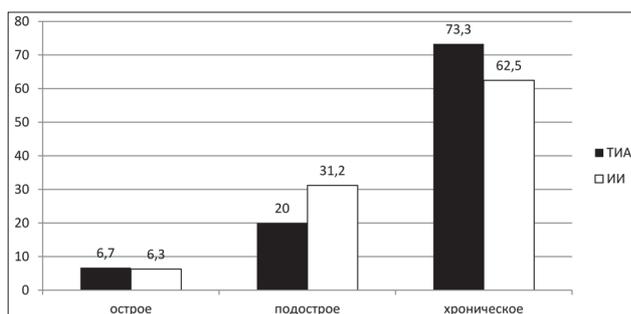


Рис. 4. Структура ОНМК в зависимости от течения заболевания (%)

человек основного синдрома при клиническом дебюте выявлено не было (37,8%). Клинический дебют был представлен несколькими (сочетанными) синдромами, при этом наиболее часто — кожным и суставным синдромами или их сочетанием. Структура синдромов клинического дебюта представлена в табл. 3.

Для пациентов СКВ характерен полиморфизм клинических проявлений, все многообразие которых можно объединить в несколько ведущих синдромов (табл. 4).

Патология нервной системы у обследованных женщин оказалась самой разнообразной, включая в себя патологию ЦНС и ПНС, и была выявлена у 110 женщин,

что составило 76,9 %. Клиническая характеристика поражения нервной системы у женщин, больных СКВ (нейролюпус) представлена в табл. 5.

Среди 143 женщин с СКВ цереброваскулярная патология (острая и хроническая) была обнаружена у 69 (46,3%) человек.

Частота ОНМК у женщин с СКВ составила 21,7% (31 человек), при этом в 48,4% (15 человек) наблюдались транзиторные ишемические атаки (ТИА), в 51,6% (16 человек) — ишемические инсульты (ИИ). ТИА в 73,3% случаев отмечались в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ) и 26,7% — в каротидном бассейне (КБ), ИИ чаще встречались в КБ (68,7%), реже — в ВББ — 31,3%. Структура ОНМК в зависимости от возраста представлена на рис. 1.

У 5 женщин (3,5%), больных СКВ за трехлетний период наблюдения, развились повторные ОНМК: незначительно преобладали повторные ТИА у 3 человек, ИИ развились за это время у 2-х женщин.

Хроническая ЦВП выявилась у 67 (46,8%) женщин. Структура хронической ЦВП выглядит следующим

Таблица 4

Клиническая характеристика женщин, больных СКВ (n=143)

Признаки	n	%
Кожный синдром:		
— бабочка	92	64,3
— фотосенсибилизация	44	30,8
— алопеция	42	29,4
— поражение слизистых	32	22,4
— узловатая эритема	14	9,8
— трофические расстройства, язвы	21	14,7
— сетчатое ливедо	21	14,7
Суставной синдром:		
— полиартрит	73	51
— полиартралгии	101	70,6
Мышечный синдром	20	14,1
Сосудистый синдром:		
— синдром Рейно	62	43,3
— капилляриты	34	23,8
— антифосфолипидный синдром	23	16,1
— тромбозы	8	5,6
Поражение сердца		
— эндокардит	14	9,8
— миокардит	12	8,4
— перикардит	22	15,4
Поражение ретикулоэндотелиальной системы	19	13,3
— лимфаденопатия		
Поражение почек	82	57,3
Поражения желудочно-кишечного тракта	9	6,3
Поражения легких	14	9,8
Полисерозиты	20	14,1
Асептический некроз	5	3,5
Синдром Шегрена	6	4,2
Синдром Верльгофа	2	1,4
Акушерский анамнез	38	26,6
Бесплодие	16	11,9
Гематологические проявления:		
— анемия	37	25,9
— лейкопения	39	27,3
— тромбоцитопения	25	17,5
Иммунологический синдром		
— антиядерные антитела	31	21,7
— антитела к нативной ДНК	9	6,3
— антитела к фосфолипидам	50	35,1
— антитела к ДНК	105	73,4
— LE-клетки	102	71,3
— волчаночный антикоагулянт	4	2,8

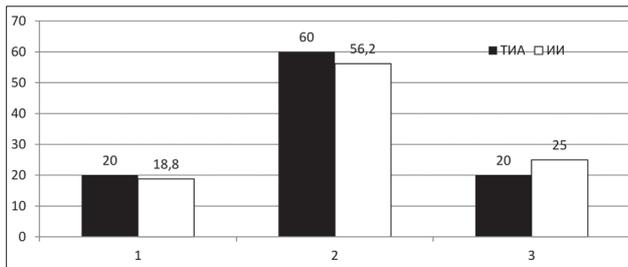


Рис. 5. Структура ОНМК в зависимости от активности заболевания (%)

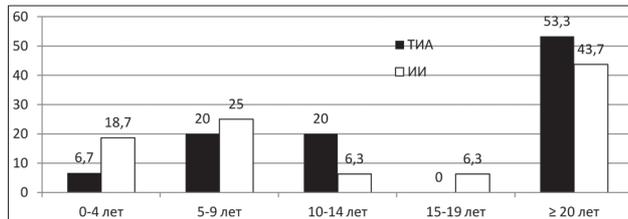


Рис. 6. Структура ОНМК в зависимости от длительности заболевания (%)

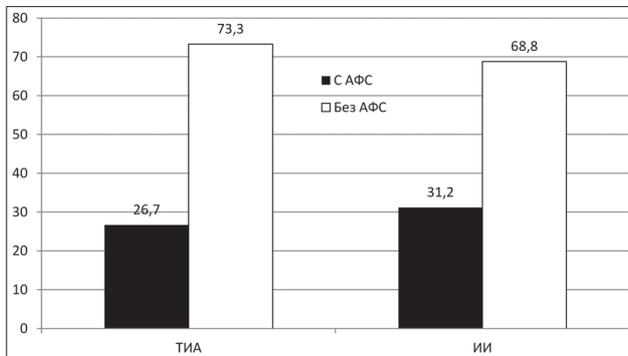


Рис. 7. Распределение структуры ОНМК в зависимости от наличия АФС (%)

образом: НПНМК были выявлены у 23 (34,3%) человек, дисциркуляторная энцефалопатия — у 44 (65,7%). Распределение ДЭ по стадиям оказалось следующим: больных с I стадией ДЭ — 30 (68,2%) человек, со II стадией 12 (27,3%), с III — 2 (4,5%). Структура хронической ЦВП в зависимости от возраста представлена на рис. 2. Распределение ДЭ по стадиям в зависимости от возраста отмечена на рис. 3.

При анализе основных (стандартных) факторов риска развития ЦВП у женщин, больных СКВ, наиболее частым оказалась гипокинезия, которая выявилась у 76,9% больных, что подтверждают и исследования Petri et al, по данным которого гипокинезия характерна для 70% пациентов. Это, как правило, связано с широко распространенным среди больных СКВ ощущением слабости и поражением суставов [12]. Избыточная масса тела, по данным Urowitz M. et al, является одним из трех «классических» факторов риска (гипокинезия, дислипидемия, избыточная масса тела), которое выявляют более чем у половины больных СКВ [13]. В нашей исследовательской работе она стала второй по частоте встречаемости и составила — 72% (больных с I степенью ожирения — 68,9%, со II — 28,2% и с III — 2,9%). На третьем месте дислипидемия — у 66,4%. По данным других авторов, также показано, что дислипидемия — весьма частое лабораторное нарушение, выявляемое при СКВ, так в работах Formiga et al те или иные нарушения липидного обмена выявляются более чем у 50% пациентов СКВ, а у сходных по полу и возрасту лиц без СКВ — только в 30% случаев [10]. АГ разной степени и стадий выявилась у 28,1% женщин, больных СКВ (больных с I стадией АГ — 12,5%, со II — 20% и с III стадией — 67,5%). Такой традиционный фактор риска, как курение отмечен у 18,9%. Антифосфолипидный

Таблица 5
Клиническая характеристика нейролюпуса (n=143)

Неврологические симптомы и синдромы	n	%
Симптомы:		
Асимметрия ЧМН	64	44,8
Зрачковые реакции	36	25,2
Симптомы орального автоматизма	22	15,4
Лицевые синкенезии	22	13,3
Повышение рефлексов	44	30,8
Вегетативная лабильность	75	52,4
Гемипарез	9	6,3
Квадрипарез	4	2,8
Нарушения речи	4	2,8
Синдромы и нарушения:		
Цефалгический синдром	99	69,2
Патология ЧМН	10	7,0
Вестибуло-атактический синдром	66	46,2
Паркинсоновский синдром	12	8,4
Псевдобульбарный синдром	2	1,4
Мигрень	42	29,4
Эпилепсия	15	10,5
Когнитивные нарушения	47	32,2
Полинейропатия	27	18,9
Вертеброгенная патология	22	11,2
Туннельные невропатии	3	2,1
Астено-вегетативный синдром	123	46,9
Астено-невротический синдром	47	18,9
Панические атаки	18	12,6
Психопатический синдром	4	2,8

синдром (АФС) выявился у 16,1% больных, а тромбозы различных локализаций у 12,6%. Заболевания сердца были диагностированы у 10,5% больных, из них мерцательная аритмия у 3 больных (26,7%). Поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) по данным разных исследователей противоречиво, так по данным Jimenes et al поражения БЦА отсутствовали в группе контроля и у больных СКВ моложе 35 лет, в возрасте 35-45 лет выявлялись у 33,3% больных против 5% в группе контроля, старше 45 лет — 48% и 33,3% соответственно [11]. По нашим данным патология БЦА встречалась у 35,1% больных женщин СКВ, из них стенозирующие поражения БЦА крайне редко у 1,9%. Такой традиционный фактор риска, как сахарный диабет встречался значительно реже — у 2,1%.

Важным представляется отметить, что изучая факторы риска, влияющие на развитие ЦВП у женщин, больных СКВ имеются также и нестандартные факторы риска, которые необходимо учитывать при прогнозировании развития ЦВП и тактики ведения таких больных. Нами были изучены частота и структура ОНМК в зависимости от тяжести, активности, длительности СКВ (рис. 4, 5 и 6).

Наличие вторичного АФС также является часто встречающимся фактором риска развития ОНМК у женщин, больных СКВ. В нашем исследовании ОНМК с АФС встречались в 29% случаев, а без АФС в 71%. Распределение структуры ОНМК в зависимости от наличия АФС представлена на рис. 7

Таким образом, ЦВП у женщин, больных СКВ развивается достаточно часто, в структуре ЦВП преобладают острые церебральные ишемии, а также дисциркуляторная энцефалопатия I стадии. Важными факторами риска в развитии ЦВП оказались не только традиционные, но и специфические факторы риска, характерные только для больных СКВ, что необходимо учитывать при прогнозировании развития ЦВП и тактики ведения таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беккер Г.Т. Нейролюпус. Морфологические изменения в мозге // Журнал невропатол. и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 1980. — №12. — С. 1770-1774.
2. Иванова М.М. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования) // Терапевтический архив. — 2001. — №5. — С. 25-29.
3. Калашикова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. — М.: Медицина, 2003. — 256 с.
4. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1997. — № 6. — С. 59-65.
5. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Кошелева Н.М., Решетняк Т.М. Сосудистые головные боли и антитела к фосфолипидам. // Патология физиология и фармакология боли (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I конференции Российской ассоциации по изучению боли (19-21 окт. 1993 г.). — М., 1993. — С. 84.
6. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004. — 440 с.
7. Насонова В.А. Системная красная волчанка. — М.: Медицина, 1972. — 230 с.
8. Спиринов Н.Н. Нейромоторный аппарат, вегетативная нервная система и неспецифические структуры головного мозга при системных васкулитах: Дисерт. ... д-ра мед. наук. — Ярославль, 1994. — 280 с.
9. Яхно Н.Н., Штутман Д.Р. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2001. — 744 с.
10. Formiga F, Meco J.F, Pinto X., et al. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients Lupus 2001; 10:359-363.
11. Jimenes S., Garcia-Criado M.A., Tassies D. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. Rheumatology 2005; 44(6): 756-761.
12. Petri M., Spence D., Bone L.R., Hochberg M.C. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. Medicine (Baltimore) 1992; 71(5): 291-302.
13. Urowitz M., Gladman D., Bruce I. Atherosclerosis and Systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2000; 2: 19-23.

Информация об авторах: 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, неврологическое отделение
Клинической больницы №1 г. Иркутска, e-mail: dinalf@bk.ru
Файзулина Дина Леонидовна — врач-невролог, аспирант,
Шпрах Владимир Викторович — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.