

DOI: 10.26693/jmbs06.05.199
 УДК 616.89-008.45/.48-07:616-002.52
 Макаров С. О.

ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Мета. Вивчити структуру когнітивних порушень у хворих на системний червоний вовчак та визначити чинники, що асоційовані з їх розвитком.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено комплексне обстеження 64 хворих на системний червоний вовчак з них неврологічні порушення були діагностовані у 54 хворих (84,4% пацієнтів).

Об'єктом дослідження були когнітивні порушення у хворих на системний червоний вовчак. Задля оцінки когнітивного статусу пацієнтів використовувалася Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA) – широко вживаний опитувальник, що дозволяє провести оцінку когнітивних функцій за багатьма доменами. Лабораторне дослідження включало в себе проведення аналізів крові на виявлення типу та титру антинуклеарних антитіл, вовчакового антикоагулянту, та антифосфоліпідних антитіл, зокрема, антитіл до антикардіоліпіну.

Результати дослідження. Установлено, що скарги, які зазвичай висловлюють пацієнти для опису порушення когнітивних функцій, як то «погіршення пам'яті», «порушення пам'яті», «зниження уваги», «труднощі концентрації уваги» тощо були одними з найбільш поширених у хворих з системним червоним вовчаком. Так, скарги на порушення пам'яті висловлювали 37 хворих (57,8%, ДІ 45,71 – 69,91), порушення уваги та концентрації – 41 хворий (64,0%, ДІ 52,31 – 75,82), а між цими скаргами було встановлено потужний кореляційний зв'язок ($r_s=0,83$; $p<0,001$). Результати обстеження хворих за MoCA показали, що середній показник серед усіх обстежених складає 25,0 (22,0; 27,5) бали; в основній групі – 24,0 (22,0; 26,0) бали, що статистично суттєво менше ($p<0,001$) порівняно з контрольною групою – 28,0 (27,0; 29,0) бали. Установлено, що серед обстежених хворих, які за результатом оцінювання за MoCA набрали менше 26 балів, спостерігалось статистично значуще зниження показників у доменах пам'яті, уваги та мови ($p<0,001$). Виявлено, що існує кореляційний зв'язок між наявністю антикардіоліпінових антитіл з когнітивною дисфункцією (визначеною за MoCA) ($r_s=-0,56$; $p<0,001$), така ж кореляція виявлена і у вовчакового антикоагулянта ($r_s=-0,56$; $p<0,001$).

Висновки. Когнітивна дисфункція є одним з найбільш частих проявів нейропсихіатричного системного червоного вовчака. Більше, ніж у полови-

ни хворих діагностований даний прояв. Серед обстежених хворих найбільш часто спостерігається зниження показників за доменами пам'яті, уваги та мови. Когнітивна дисфункція може бути асоційована з продукцією певних класів автоантитіл, як то: антифосфоліпідні антитіла (зокрема, антитіла до кардіоліпіну) та вовчаковим антикоагулянтом.

Ключові слова: системний червоний вовчак, когнітивна дисфункція, Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій, автоантитіла.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом виконання теми НДР кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», № державної реєстрації 0119U000001.

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – це захворювання, що характеризується різноманітними клінічними проявами та множинним ураженнями багатьох органів і систем, які виникають внаслідок дії автоантитіл [1–3]. Нейропсихіатричний системний червоний вовчак (НСЧВ) являє собою комплекс неврологічних і психічних розладів і одним з найбільш частих клінічних проявів захворювання [4]. Американська колегія ревматологів у 1999 році запропонувала класифікацію порушень (19 клінічних синдромів), що виникають в рамках НСЧВ, що на сьогоднішній день є найбільш вживаною та загальноприйнятною [5].

Когнітивна дисфункція є одним із найбільш частих проявів НСЧВ [6–8]. Американська колегія ревматологів дає наступне визначення КД у пацієнтів з НСЧВ: клінічно значуще зниження функціонування хоча б по одному з наступних когнітивних доменів: проста та складна увага, пам'ять (здатність до запам'ятовування та пригадування), візуально – просторова організація, мова, виконавчі здібності (планування, організація, виконання), здібність до побудування причинно – наслідкових зв'язків, темп мислення [9 – 11]. Поширеність цього явища оцінюється різними дослідниками від 12 до 95% [7, 8, 12].

Точний механізм виникнення та розвитку КД у пацієнтів з НСЧВ досі не з'ясований. Найбільш прийнятною наразі є припущення про роль імунних (автоантитіла) та судинних механізмів у розвитку

цього прояву [7]. Так, наприклад виявлений зв'язок між присутністю антифосфоліпідних антитіл та КД у пацієнтів з СЧВ [13, 14]. Деякі дослідники також описують зв'язок із наявністю даного класу аутоантитіл та тромбозами, що проявляються ішемічним інсультом або хронічною ішемією мозку, а беручи до уваги те, що при всіх цих явищах спостерігається кровопостачання головного мозку, це може призвести до подальшого погіршення когнітивних здібностей [7, 15].

Було проаналізовано зв'язок між КД та іншими факторами. Так, наприклад, не встановлено зв'язку між КД тривалістю СЧВ, активністю хвороби та лікуванням за допомогою кортикостероїдів [7]. Зв'язок між психоемоційними розладами, такими, як тривога та депресія, та КД у пацієнтів з НСЧВ є до сих пір дискусійним питанням.

Мета дослідження: вивчити структуру когнітивних порушень у хворих на СЧВ та визначити чинники, що асоційовані з їх розвитком.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено комплексне обстеження 64 хворих на СЧВ, що проходили лікування у відділенні ревматології та відділенні нефрології КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР» протягом 2018 – 2021 років, яке включало повне клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування, лабораторне дослідження.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Більшу частину обстежених хворих 85,9% склали жінки (55 осіб), 14,1% – чоловіки (9 осіб).

Вік хворих, включених до дослідження, коливався від 20 до 67 років і складав у середньому 39,53 (11,53) років (95 % ДІ 36,65 – 42,41) без статистично значущих розбіжностей між групами: 39,69 (11,30) та 38,7 (13,37) років відповідно у групах 1 та 2 ($p=0,806$).

Неврологічні порушення були діагностовані у 54 хворих (84,4% пацієнтів). Ці пацієнти увійшли до основної групи дослідження (група 1). У 10 (15,6% хворих) осіб цих проявів не було виявлено і вони увійшли до групи контролю (група 2).

Об'єктом дослідження були когнітивні порушення у хворих на СЧВ. Усім пацієнтам проводилося поглиблене клініко – неврологічне та

нейропсихологічне обстеження, лабораторне дослідження. Клініко-неврологічне обстеження включало збір скарг, анамнестичних даних, проведення поглибленого неврологічного огляду. Задля оцінки когнітивного статусу пацієнтів використовувалася Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA) – широко вживаний опитувальник, що дозволяє провести оцінку когнітивних функцій за багатьма доменами: орієнтація у місці та часі (6 балів), називання (3 бали), увага (6 балів), мова (3 бали), абстракція (2 бали), пам'ять та відстроковане відтворення (5 балів), візуально – конструктивні та виконавчі здібності (5 балів). Максимальна кількість балів, що може набрати обстежуваний дорівнює 30. Нормальними вважаються показники від 26 до 30 балів. Обов'язково враховується також рівень освіти обстежуваного [16].

Лабораторне дослідження включало в себе проведення аналізів крові на виявлення типу та титру антинуклеарних антитіл, вовчакового антикоагулянту, та антифосфоліпідних антитіл, зокрема, антитіл до антикардіоліпіну.

Обробку даних проводили методами параметричної та непараметричної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Після аналізу результатів обстеження хворих було встановлено, що скарги, які зазвичай висловлюють пацієнти для опису порушення когнітивних функцій, як то «погіршення пам'яті», «порушення пам'яті», «зниження уваги», «труднощі концентрації уваги» тощо були одними з найбільш поширених у хворих з СЧВ. Так, скарги на порушення пам'яті висловлювали 37 хворих (57,8%, ДІ 45,71 – 69,91), порушення уваги та концентрації – 41 хворий (64,0%, ДІ 52,31 – 75,82), а між цими скаргами було встановлено потужний кореляційний зв'язок ($r_s=0,83$; $p<0,001$).

Результати обстеження хворих за MoCA показали, що середній показник серед усіх обстежених складає 25,0 (22,0; 27,5) бали; в основній групі – 24,0 (22,0; 26,0) бали, що статистично суттєво менше ($p<0,001$) порівняно з контрольною групою – 28,0 (27,0; 29,0) бали (**рис. 1**).

Максимального результату за MoCA у 30 балів не було виявлено у жодного з обстежених. Частка хворих із сумою балів 26 і більше, що розглядається як норма, складала серед усіх обстежених 39,1 %, в основній – 29,8 %, у контрольній – 100,0 % ($p<0,001$).

Установлено, що серед обстежених хворих, які за результатом оцінювання за MoCA набрали менше 26 балів спостерігалось статистично значуще зниження показників у доменах пам'яті, уваги та мови ($p<0,001$), в той час як показники у доменах орієнтації у часі і просторі, називанні та візуально – конструктивних здібностей були не знижені або їх

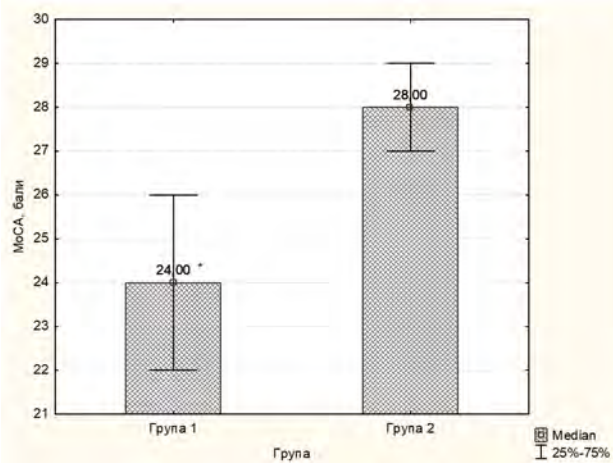


Рис. 1 – Середні бали за тестом МоСА у групах дослідження (медіана та інтерквартильний розмах)

Примітка: * – $p < 0,001$ за критерієм критерій Манна-Уїтні (U) порівняно з 2-ю групою.

зниження було статистично незначущим. Отримані результати кореспондують з даними інших дослідників стосовно цього питання.

За результатами лабораторного дослідження було виявлено, що існує зв'язок між наявністю окремих видів аутоантитіл та КД у пацієнтів з СЧВ. Так, наприклад, наявність антикардіоліпінових антитіл корелює з КД (визначеною за допомогою МоСА) ($r_s = -0,56$; $p < 0,001$), така ж кореляція

виявлена і у вовчакового антикоагулянта ($r_s = -0,56$; $p < 0,001$). Отримані результати співставляються з даними інших дослідників [17, 18] і можуть, на нашу думку, служити предикторами розвитку КД у хворих на СЧВ.

Узагальнюючи отримані результати, слід зазначити, що виявлення та прогнозування розвитку КД у хворих на СЧВ є складним завданням. На сьогоднішній день чітких механізмів розвитку даного стану не встановлено. Також не встановлено жодних лабораторних і радіологічних маркерів даного прояву.

Висновки

1. КД є одним з найбільш частих проявів НСЧВ. Більше, ніж у половини хворих діагностований даний прояв.
2. Найчастішими когнітивними доменами, що страждають у досліджуваній категорії хворих є пам'ять, увага та мова.
3. КД може бути асоційована з продукцією певних класів аутоантитіл, як то: антифосфоліпідні антитіла (зокрема, антитіла до кардіоліпіну) та вовчаковим антикоагулянтом.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення факторів, які впливають на виникнення та вираженість КД у хворих на СЧВ та розробка моделі прогнозування появи цих проявів.

References

1. Fujieda Y. Diversity of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Immunol Med.* 2020; 43(4): 135-141. PMID: 32459601. doi: 10.1080/25785826.2020.1770947
2. Lynall M. Neuropsychiatric symptoms in lupus. *Lupus.* 2018; 27(1): 18-20. PMID: 30452327. doi: 10.1177/0961203318801672
3. Makarov SO. Urazhennya nervovoyi systemy pry systemnomu chervonomu вовчаку: aspekty patogenezu, poshyrenict', poglyady na klasyfikaciyu klinichnykh viyaviv [Defeat of the nervous system with system red lupus: aspects of pathogenesis, spreads, views on the classification of clinical manifestations]. *Ukr Neurolog Zh.* 2018; 2: 25-29. [Ukrainian]
4. Zabala A, Salgueiro M, Sáez-Atxukarro O, Ballesteros J, Ruiz-Iratorza G, Segarra R. Cognitive impairment in patients with neuropsychiatric and non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2018; 24(6): 629-639. PMID: 29553037. doi: 10.1017/S1355617718000073
5. Liang MH, Corzillius M, Bae SCh, Lew RA, Fortin PR, Isenberg D, Alarco'n GS, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(4): 599-608. PMID: 10211873. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
6. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2001; 57(3): 496-500. PMID: 11502919. doi: 10.1212/WNL.57.3.496
7. Benedict RH, Shucard JL, Zivadinov R, Shucard DW. Neuropsychological impairment in systemic lupus erythematosus: a comparison with multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev.* 2008; 18(2): 149-166. PMID: 18521755. PMID: PMC2572265. doi: 10.1007/s11065-008-9061-2
8. Huerta PT, Gibson EL, Rey C, Huerta TS. Integrative neuroscience approach to neuropsychiatric lupus. *Immunol Res.* 2015; 63(1): 11-17. PMID: 26467973. PMID: PMC4918503. doi: 10.1007/s12026-015-8713-6
9. Kozora E, Ellison MC, West S. Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004; 51(5): 810-818. PMID: 15478145. doi: 10.1002/art.20692

10. Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM, West SG, Brown M, Miller D, et al. Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(1): 1639-1646. PMID: 18975359. doi: 10.1002/art.24189
11. Mikdashi JA. Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus.* 2007; 16(6): 418-425. PMID: 17664232. doi: 10.1177/0961203307079044
12. Gerosa M, Poletti B, Pregolato F, Castellino G, Lafronza A, Silani V, et al. Antiglutamate receptor antibodies and cognitive impairment in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2016; 7: 5. PMID: 26870034. PMCID: PMC4740786. doi: 10.3389/fimmu.2016.00005
13. Brey RL. Neuropsychiatric Lupus. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases.* 2007; 65: 3.
14. Szmyrka M, Pokryszko-Dragan A, Słotwiński K, Gruszka E, Korman L, Podemski R, et al. Cognitive impairment, event-related potentials and immunological status in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Clin Exp Med.* 2019; 28(2): 185-192. PMID: 29963787. doi: 10.17219/acem/76711
15. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheum.* 2016; 3(2): 75. PMID: 27708976. PMCID: PMC5042235. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0085
16. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(4): 695-99. PMID: 1581701. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
17. Yue R, Gurung I, Long XX, Xian JY, Peng XB. Prevalence, involved domains, and predictor of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020; 29(13): 1743-1751. PMID: 32938321. doi: 10.1177/0961203320958061
18. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Non-stroke central neurologic manifestations in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheum Rep.* 2016; 18(2): 11. PMID: 26923254. doi: 10.1007/s11926-016-0568-x
19. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Cognitive disorders and antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(2): 1193-1198. PMID: 27639839. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.002
20. Ceccarelli F, Perricone C, Pirone C, Massaro L, Alessandri C, Mina C, et al. Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: results of a 10 years prospective study. *PLoS One.* 2018; 3(5): e0196103. PMID: 29723209. PMCID: PMC5933733. doi: 10.1371/journal.pone.0196103

УДК 616.89-008.45/.48-07:616-002.52

ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Макаров С. А.

Резюме. Цель. Изучить структуру когнитивных нарушений у больных системной красной волчанкой, и определить факторы, ассоциированные с их развитием.

Объект и методы исследования. Проведено комплексное обследование 64 больных системной красной волчанкой, из них неврологические нарушения были диагностированы у 54 больных (84,38% пациентов).

Объектом исследования были когнитивные нарушения у больных системной красной волчанкой. Для оценки когнитивного статуса пациентов использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) - широко применяемый опросник, позволяющий провести оценку когнитивных функций по многим доменам. Лабораторное исследование включало в себя проведение анализов крови на выявление типа и титра антинуклеарных антител, волчаночного антикоагулянта, и антифосфолипидных антител, в частности, антител к антикардиолипину.

Результаты исследования. Установлено, что жалобы, которые обычно предъявляют пациенты для описания нарушения когнитивных функций (такие как «ухудшение памяти», «нарушение памяти», «снижение внимания», «трудности концентрации внимания» и др.) были одними из самых распространенных у больных системной красной волчанкой. Так, жалобы на нарушения памяти высказывали 37 больных (57,81% ДИ 45,71 - 69,91), нарушения внимания и концентрации - 41 больной (64,06% ДИ 52,31 - 75,82), а между этими жалобами была установлена корреляционная связь ($r_s = 0,83$; $p < 0,001$). Результаты обследования больных с использованием MoCA показали, что средний показатель среди всех обследованных составляет 25,0 (22,0; 27,5) балла в основной группе - 24,0 (22,0; 26,0) балла, что статистически существенно меньше ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой - 28,0 (27,0; 29,0) балла. Установлено, что среди больных, которые набрали менее 26 баллов по MoCA, наблюдалось статистически значимое снижение показателей в доменах памяти, внимания и речи ($p < 0,001$). Выявлено, что существует корреляционная связь между наличием антикардиолипидных антител с КД (определяемой по MoCA) ($r_s = -0,56$; $p < 0,001$), такая же корреляция выявлена и в отношении волчаночного антикоагулянта ($r_s = -0,56$; $p < 0,001$).

Выводы. Когнитивная дисфункция является одним из наиболее частых неврологических проявлений системной красной волчанки. Среди обследованных больных чаще всего отмечаются снижения

показателей в доменах памяти внимания и речи. Когнитивная дисфункция может быть ассоциирована с продукцией определенных классов аутоантител: антифосфолипидных антител (в частности, антитела к кардиолипину) и волчаночным антикоагулянтом.

Ключевые слова: системная красная волчанка, когнитивная дисфункция, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, аутоантитела.

UDC 616.89-008.45/.48-07:616-002.52

Features of Cognitive Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Makarov S. O.

Abstract. *The purpose of the study was to explore the structure of cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus and to determine the factors associated with its development.*

Materials and methods. Advanced examination of 64 patients with systemic lupus erythematosus was carried out. Neurological disorders were diagnosed in 54 patients (84.38% of patients). These patients were included in the main study group (group 1). In 10 (15.62% of patients) patients, these manifestations were not found and they entered the control group (group 2).

The object of the study was cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. To assess the cognitive status of patients, the Montreal Cognitive Assessment Scale was used, a widely used questionnaire that evaluates cognitive functions across multiple domains. The laboratory study included blood tests to identify the type and titer of antinuclear antibodies, lupus anticoagulant, and antiphospholipid antibodies, in particular, anti-cardiolipin antibodies.

Results and discussion. It was found that the complaints that patients usually present to describe impaired cognitive functions (such as “memory deterioration”, “memory impairment”, “decreased attention”, “difficulty concentrating”, etc.) were among the most common in patients with systemic lupus erythematosus. Thus, complaints of memory impairments were expressed by 37 patients (57.81% CI 45.71-69.91), impaired attention and concentration – 41 patients (64.06% CI 52.31-75.82), and between these complaints a strong correlation was established ($r = 0.83$; $p < 0.001$). The results of the examination of patients using the Montreal Cognitive Assessment Scale showed that the average indicator among all examined is 25.0 (22.0; 27.5) points in the main group – 24.0 (22.0; 26.0) points, which is statistically significantly less ($p < 0.001$) compared with the control group – 28.0 (27.0; 29.0) points. It was found that among patients who scored less than 26 points on the Montreal Cognitive Assessment Scale, there was a statistically significant decrease in indicators in the domains of memory, attention, and speech ($p < 0.001$). It was found that there is a correlation between the presence of anti-cardiolipin antibodies with CD (determined by the Montreal Cognitive Assessment Scale) ($r_s = -0.56$; $p < 0.001$), the same correlation was found in relation to lupus anticoagulant ($r_s = -0.56$; $p < 0.001$).

Conclusion. Cognitive dysfunction is one of the most common neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. Among the examined patients, decrease in indicators in the domains of memory, attention and speech is the most often observed. Cognitive dysfunction may be associated with the production of certain classes of autoantibodies: antiphospholipid antibodies (in particular, anti-cardiolipin antibodies) and lupus anticoagulant.

Keywords: systemic lupus erythematosus, cognitive dysfunction, Montreal Cognitive Assessment Scale, autoantibodies.

ORCID and contributionship:

Serhii O. Makarov : 0000-0002-3106-9727 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Serhii O. Makarov

Dnipro, Dnipro State Medical University,
Department of Neurology
9, Vernadsky St., Dnipro 49000, Ukraine
tel. +380632157597, email: makarov295062@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.09.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування