

**А.В. Петров**  
**С.Н. Захарова**  
**А.А. Алексеева**

Крымский государственный  
 медицинский университет  
 Крымское республиканское  
 учреждение «Клиническая  
 больница им. Н.А. Семашко»

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ В ДЕБЮТЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОПИСАНИЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

**Резюме.** В основу работы положен анализ трех клинических случаев, иллюстрирующих трудности диагностики ревматических заболеваний при доминировании неврологических проявлений в дебюте: мононейропатии в случае узелкового полиартериита, симптоматической эпилепсии и мигрени при первичном антифосфолипидном синдроме и лейкоэнцефалопатии в начальной стадии системной красной волчанки.

### Ключевые слова:

узелковый полиартериит, порфирия, системная красная волчанка, люпус-энцефалит, лейкоэнцефалит, антифосфолипидный синдром, рассеянный энцефаломиелит.

### ВВЕДЕНИЕ

Разнообразные неврологические симптомы являются неотъемлемой частью широкого спектра клинических проявлений ревматических заболеваний. Генез обусловленных ревматическими болезнями поражений нервной системы может быть связан с ишемическим поражением вследствие воспаления и тромбоза сосудов, кровотечением из-за разрыва аневризм, альтеративно-экссудативным энцефалитом, мононейропатией и полинейропатией, а также астеновегетативным синдромом (Насонова В.А., Астапенко В.Г., 1989; Moore P.M., 1995). В ряде случаев в дебюте заболевания неврологические симптомы являются доминирующими в клинической картине, что требует консолидации усилий невропатолога и ревматолога для проведения дифференциальной диагностики неврологических и ревматологических процессов. В данной публикации представлены три клинических случая, иллюстрирующих трудности оценки неврологической симптоматики у больных с дебютом системных заболеваний соединительной ткани.

### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Случай 1.** Больной Л., 26 лет, поступил в неврологическое отделение с жалобами на интенсивную боль жгучего характера в нижних конечностях, преимущественно в стопах, нарушавшую сон пациента, слабость при ходьбе в нижних конечностях, головную боль, сухость во рту, жжение языка, периодически возникающую боль в околопупочной и эпигастральной области. Боль в стопах началась 6 нед назад с ощущения онемения и прогрессировала по интенсивности, распространяясь вверх по ногам. При оценке неврологического статуса отмечали явления множественной нейропатии, которая проявлялась парезами разгибателей левой стопы, уменьшением силы в мышцах — разгибателях правой стопы, снижением ахилловых рефлексов (в большей степени справа), гипостезией кожи

в зоне иннервации большеберцового нерва справа и малоберцового нерва слева, а также асимметрией лица. В анамнезе отмечен факт длительной работы (в течение последних 6 мес) пациента в копильне на одном из мясокомбинатов, где он подвергался воздействию паров свинца, а также случай правостороннего спонтанного пневмоторакса за 1 нед до поступления в неврологическое отделение, который был расценен торакальными хирургами как осложнение буллезной гипоплазии легких в связи с диагностированными буллами в сегментах S<sub>I</sub>, S<sub>III</sub> и S<sub>VIII</sub>. При объективном исследовании, проведенном при поступлении пациента в отделение, определялись болезненность в эпигастрии, умеренное увеличение печени (нижний край печени выступал и под реберной дуги на 3 см), пальпировались умеренно увеличенные паховые лимфоузлы. При лабораторном исследовании определялись умеренной лейкоцитоз (10·10<sup>9</sup>/л), относительная лимфоцитопения (6%), ускорение СОЭ (29 мм/ч), незначительная тромбоцитопения (220·10<sup>9</sup>/л) повышение уровня трансаминаз (АлАТ — 3,90 ммоль/л, АсАТ — 1,98 ммоль/л), двукратно были получены отрицательные результаты исследования на наличие антител к ВИЧ. На этом этапе диагностический поиск был сконцентрирован в двух направлениях: оценка генеза поражения печени и, учитывая наличие абдоминальных симптомов, исключение порфирии как возможной причины нейропатии. При дальнейшем обследовании при ультразвуковом исследовании (УЗИ) отмечались гепатомегалия (переднезадний размер правой доли по правой среднеключичной линии — 175 мм, а левой доли по срединной линии — 120 мм) с некоторым расширением портальной вены (диаметр — 15 мм) и спленоmegалия (длина — 165 мм), определены антитела Hbscor и Hbs вируса гепатита В (позднее в сыворотке крови определена ДНК вируса), отмечалось повышение уровня копропорфиринов в моче (210,0 нм/мг при норме до 120 нм/мг), диагностирован эрозивный гастродуоденит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori* и дуоде-

ногатральним рефлюксом. В зв'язі з цими даними в якості ведучої стала розглядатися діагностична концепція о наявності хронічного вірусного гепатита В з умереною активністю з системними проявленнями в вигляді вторичної порфірії, приведшої к множинній мононейропатії і абдомінальним симптомам. Однак в течение наступної тижня перебування в стаціонарі у хворого підвищилася температура тіла до субфебрильних цифр, з'явилася одышка при ходьбі, відзначалися підвищення артеріального тиску (до 160/100 мм рт. ст.), тахікардія (до 110–115/хв), з'явилася рожева макулоподібна сыпь на шкірі шиї і плечового пояса. Хворий був консультований ревматологом, який також сумів виявити анамнестичне вказання на втрату 7–8 кг маси тіла за останні 2 міс, систолічний шум над всією областю серця з максимумом над верхушкою, а також болезненність м'язів при пальпації. На електрокардіограмі (ЕКГ) виявляли ознаки гіпертрофії лівого шлуночка з систолічною перегрузкою і ішемією міокарда передсердь стінки, а також навантаження на праве передсердя. При проведенні УЗІ серця визначали умеренну дилатацію лівого передсердя (діаметр — 4,5 см) і лівого шлуночка (кінцево-діастолічний розмір — 5,8 см), підклапанна митральна і трикуспідальна регургітація, концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка з товщиною стінок 1,3–1,4 см, невеликої перикардит (товщина шару рідини в перикарді до 6–7 мм) при інтактності клапанного апарату і збереженої фракції викиду (62%). Також відзначали підвищення швидкості осідання еритроцитів (СОЭ) до 35 мм/хв і рівня С-реактивного білка (СРБ) — 12 мг/л, зниження значень трансаминаз (АлАТ — до 1,3 ммоль/л), високий рівень циркулюючих імунних комплексів (309 од. при нормі до 100 од.).

Ураховуючи зміну клінічної картини захворювання з появою шкірної сыпи, міалгій, артеріальної гіпертензії, кардита, субфебрилітета на фоні вже існуючої множинній мононейропатії було висунуто діагностичне суждення о можливості у хворого діагнозу вузликів поліартеріїту (УП), хворий був переведений в ревматологічне відділення, де проведена біопсія шкіро-м'язової лоскута. Стан хворого прогресивно погіршувався: з'явилися озноб і підвищення температури тіла до 38,5 °С, діастолічне артеріальне тиску підвищилось до 110 мм рт. ст., з'явилися симптоми застою серцевої недостаточності (СН), протеїнурія (340 мг/сут), відзначали транзиторне підвищення мочевины крові до 9,5 ммоль/л, при контрольному УЗІ серця — зниження фракції викиду до 44%, ознаки гіпокінезії декількох зон міокарда лівого шлуночка, збільшення розмірів порожнин серця (лівого шлуночка — до 6,1 см, лівого передсердя — до 4,8 см, правого шлуночка — до 2,7 см), накопичення рідини в порожнині перикарда (товщина шару рідини збільшилась до 1,1 см).

Також відзначали поширення макулоподібної шкірної сыпи на туловище і верхніх кінцівках, з'явилася припухлість лівих передпл'яччя і кисті з видимим підкожним венозним рисунком (при доплерівському дослідженні виявлені ознаки тромбозу однієї з поверхневих вен). У хворого отримані негативні результати ревматологічних серологічних тестів (ревматоїдний фактор, LE-феномен, антинуклеарні антитіла, антикардіоліпінні антитіла). По даним гистологічного дослідження не виявлено характерних ознак УП, однак в одній з препаратів визначено тромбований венозний судин з ознаками реканалізації і перифокальними запальними змінами. Незважаючи на суперечливі дані гистологічного дослідження, у хворого були наступні підтверджені діагностичні критерії вузликів періартеріїту: худоба, артеріальна гіпертензія, міалгія, множинна мононейропатія, персистенція вірусу гепатита В (Lightfoot R.W. et al., 1990). Сформульован наступний клінічний діагноз:

Основне захворювання: УП, подострий перебіг, II ступеня активності, множинна мононейропатія з ураженням більшого нерва справа і меншого нерва зліва з парезами розгибачів лівої стопи, міокардит, перикардит, синдром абдомінальної ішемії, васкуліт судин нирок, симптоматична артеріальна гіпертензія, васкуліт судин шкіри.

Складнощі: СН ІІА, транзиторне порушення функції нирок.

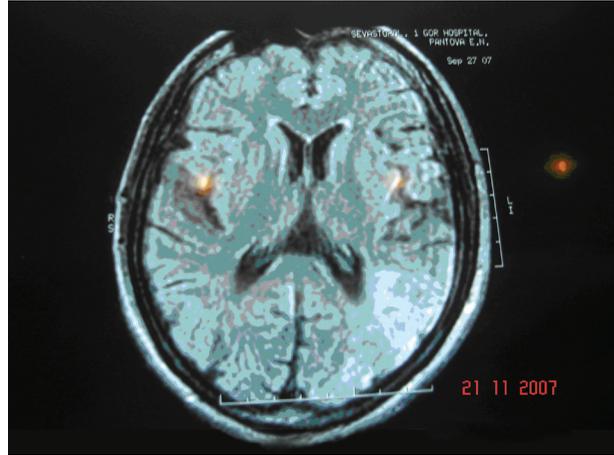
Сопутуючі захворювання: Хронічний вірусний гепатит В з мінімальною активністю без порушення функцій печінки. Вторична порфірія. Буллезна гіпоплазія правого легкого, стан після перенесеного правостороннього пневмоторакса.

Хворому була призначена 3-денна комбінована пульс-терапія метилпреднізолоном (1000 мг/сут) і циклофосфамідом (1000 мг на 2-й день терапії), після якої його стан значно покращився, що проявлялось покращенням скоротимості міокарда, усуненням ознак серцевого застою і перикардиту, усуненням абдомінальної болю, нормалізацією мочевины і креатиніну, стабілізацією артеріального тиску, усуненням шкірної сыпи. Назначена підтримуюча терапія метилпреднізолоном в дозі 32 мг/сут.

Таким чином, в даному випадку першими симптомами УП, асоційованого з хронічним вірусним гепатитом В, були ознаки множинної мононейропатії в поєднанні з абдомінальними симптомами, в той час як ознаки васкуліту судин нирок, коронарних артерій і шкіри з'явилися пізніше, дозволивши відійти від діагнозу «вторична порфірія» як причини нейропатії і склонити чашу вагів на користь діагнозу «системний васкуліт». Визначена аналогія нами виявлена в випадку, описаному А.Д. Вагнером і співавторами (2001), в якому УП манифестувався множинними

мононевритами с тетрапарезом и бессимптомным инфарктом миокарда.

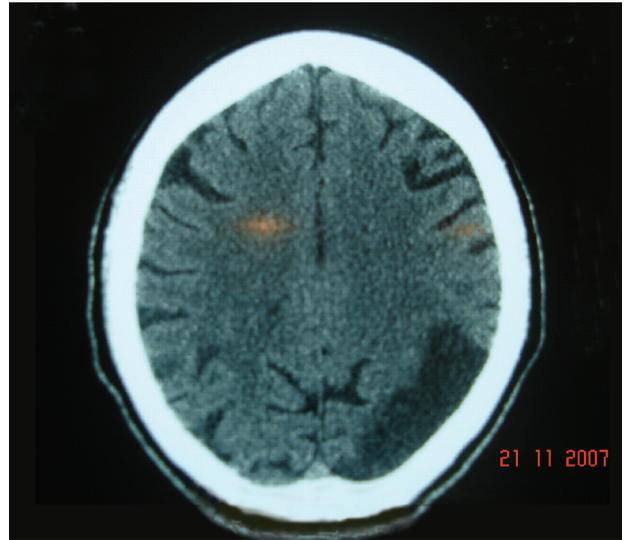
**Случай 2.** Больная П., 28 лет, поступила в неврологическое отделение с основными жалобами на приступы кратковременной потери сознания длительностью 20–30 мин, частую головную боль мигренозного характера, шаткость при походке. Первые приступы «отключения сознания» появились 3 года назад, они обычно сопровождалась сжатием рук в кулак, «хаотичными движениями рук и ног, редко — судорогами рук. После приступов больная не помнила, что с ней происходило во время приступа. Пациентка обратилась к невропатологу по месту жительства, была проведена компьютерная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявлены множественные очаги демиелинизации (у переднего рога левого бокового желудочка — до 4 мм, у задних рогов — точечные до 1 мм, суправентрикулярно — до 4–5 мм). Был установлен диагноз «эпилепсия» и назначена противосудорожная терапия карбамазепином (100 мг 3 раза в сутки). В течение следующих 2 лет больная стала отмечать возникновение приступов головной боли с тошнотой, слабость в нижних конечностях, шаткость при ходьбе, общую слабость, а также повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. Вышеуказанные симптомы неуклонно прогрессировали. Перед поступлением в неврологическое отделение нарушение координации движений стало столь выраженным, что пациентка не могла самостоятельно передвигаться, развилась выраженная слабость в правых конечностях, наблюдалась субфебрильная температура тела. Больная была госпитализирована в неврологическое отделение городской больницы по месту жительства. Проведена МРТ: выявлены признаки умеренного расширения наружных ликворных пространств, борозд и желудочков мозга, истончения коры головного мозга, множество гиперинтенсивных зон в белом веществе и коре размерами от 10 до 55 мм, в левой теменной зоне определяется больших размеров клиновидный участок повышенного МР-сигнала, субкортикально и перивентрикулярно определены очаги размерами от 3 до 7 мм (рис. 1). На основании особенностей МР-сигнала в указанных очагах, множественности и локализации врач-радиолог в своем заключении предположил воспалительный процесс сосудов головного мозга. Однако, учитывая характер изменений неврологического статуса, больной был установлен диагноз «рассеянный энцефаломиелит, церебральная форма, прогрессирующее течение, стойкий цефалгический и вестибулоатактический синдромы, правосторонняя пирамидная недостаточность». Пациентка была направлена для уточнения диагноза в Республиканскую клинику.



**Рис. 1.** МРТ: множество гиперинтенсивных зон в белом веществе и коре размерами от 10 до 55 мм, в левой теменной зоне определяется больших размеров клиновидный участок повышенного МР-сигнала, субкортикально и перивентрикулярно выявлены очаги размерами от 3 до 7 мм

При объективном исследовании: больная астенизирована, кожные покровы бледные, на бедрах, предплечьях и плечах выявлены древовидные подкожные розово-синеватые элементы, мышцы атоничные (больше в правых конечностях), периферические лимфоузлы не увеличены, пульс аритмичный, определяются единичные экстрасистолы (2–3 в минуту), одинаковый на обеих руках, 83 уд./мин, удовлетворительного напряжения и наполнения. Артериальное давление — 150/100 мм рт. ст. Грудная клетка обычной формы, дыхание везикулярное, шумов нет. При аускультации сердца определяли ослабление I тона и систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. При оценке неврологического статуса определяли: эмоциональная лабильность, снижение критики к своему состоянию при правильной ориентации в месте, времени и собственной личности, положительный симптом Брунса с тошнотой, болезненность в верхних точках Керрера с обеих сторон, мелкоразмашистый горизонтальный нистагм при взгляде в стороны, невозможность полного отведения правого глазного яблока кнаружи, правосторонний гемипарез с высокими сухожильными рефлексам, статическая и динамическая атаксия. В данных лабораторного исследования отмечены следующие изменения: анемия (гемоглобин — 112 г/л, эритроциты —  $3,6 \cdot 10^{12}/л$ ) без признаков гипохромии эритроцитов (цветовой показатель — 0,93) и микроцитоза (при морфологическом исследовании), ретикулоцитоз (2,8%), незначительная тромбоцитопения ( $200 \cdot 10^9/л$ ), повышение СОЭ (20 мм/ч), повышение уровня мочевины (10,0 ммоль/л) при уровне креатинина 118 мкмоль/л и отсутствии патологии осадка мочи. На ЭКГ регистрировались одиночные левожелудочковые экстрасистолы при отсутствии других изменений ритма, положения электрической оси, зубцов и интервалов. При электроэнцефалографии на фоне

выраженных диффузных изменений электроактивности головного мозга регистрировали эпилептиформную активность фокального типа преимущественно лобной локализации. Больная была проконсультирована ревматологом, который обратил внимание на клинические признаки синдрома Рейно, сетчатое ливедо, периодически возникающую боль и припухлость голеностопных и коленных суставов и ложноположительную реакцию Вассермана, также удалось при изучении амбулаторной карты выявить эпизоды тромбоцитопении до  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ . У пациентки в анамнезе не было указаний на случаи прерывания беременности (1 беременность и 1 роды 7 лет назад) и периферические артериальные и венозные тромбозы. Возникло предположение о наличии у больной антифосфолипидного синдрома (АФС). При дальнейшем обследовании больной определяли повышение титра антикардиолипидных антител (суммарные IgG и IgM — 6,3 при норме до 1,0), незначительное повышение титра криоглобулинов при отрицательных результатах исследования на антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор, при реовазографии определяли повышение сосудистого тонуса и снижение кровонаполнения сосудов верхних и нижних конечностей, на УЗИ органов брюшной полости и почек не выявлено каких-либо патологических изменений, а при оценке данных УЗИ сердца оказалось, что причиной выслушиваемого над верхушкой сердца систолического шума и ослабления первого тона была регургитация крови I–II степени на митральном клапане, которая ассоциировалась с уплотнением створок митрального клапана и наличием кальцината размером 8x5 мм на передней створке. Лабораторные тесты на наличие некоторых инфекционных процессов (антитела к ВИЧ, антистрептококковые, антитела к вирусу Эпштейна — Барр, цитомегаловирусу) были отрицательные. Принимая во внимание некоторое несоответствие клинических данных, которые во многом были характерны для рассеянного энцефаломиелита и данными последней МРТ, продемонстрировавшее возможность васкулита сосудов головного мозга, было проведена дополнительная компьютерная томография, на которой ранее наблюдавшаяся в заднем отделе левой теменной области зона затемнения была определена как гиподенсивная (12 ед.Н) зона размерами 27x56 мм с четкими контурами, однородной структуры, что позволило радиологу охарактеризовать ее как постинсультную кисту (рис. 2). Следует отметить, что повторное определение уровня антикардиолипидных антител спустя 3 мес также продемонстрировало повышение их титров (5,3 ед.).



**Рис. 2.** Компьютерная томография больной П.: массивная гиподенсивная (12 ед.Н) зона размерами 27x56 мм с четкими контурами в задней части левой теменной области

Таким образом, в клинической картине данного заболевания выявлены следующие клинические критерии АФС (Miyakis S. et al., 2006): артериальный тромбоз в левой теменной области, вызвавший развитие правостороннего гемипареза и нарушение координации движений, и более чем пятикратное повышение уровня антифосфолипидных антител при ложноположительной реакции Вассермана. С диагнозом АФС также согласовались другие клинические проявления: эпилептиформный синдром, ассоциированный с избыточным синтезом антител к фосфолипидам эндотелия сосудов, мигрень, синдром Рейно, сетчатое ливедо, признаки клапанного поражения сердца за счет наложения тромботических масс, артериальная гипертензия, сочетающаяся с транзитным повышением мочевины и креатинина.

Совместно с невропатологами был установлен следующий клинический диагноз: первичный АФС, хроническое течение, активность первой степени, энцефалопатия с повторными ишемическими инсультами, спастический тетрапарез, более выраженный в правых конечностях, мозжечковая атаксия с умеренно выраженными нарушением двигательной функции конечностей и ходьбы, симптоматическая эпилепсия с частыми сложными парциальными припадками частотой 2–3 раза в неделю, умеренные когнитивные нарушения, мигреноподобные пароксизмы, сетчатое ливедо, синдром Рейно, клапанная болезнь сердца с формированием недостаточности митрального клапана, симптоматическая артериальная гипертензия, преходящая тромбоцитопения. Вторичная анемия. Желудочковая экстрасистолия СН I.

Особенностью данного случая является доминирование неврологических симптомов АФС, которые возникли задолго до по-

явления диагностических критериев заболевания. В течение 3 лет больная страдала от мигренозной боли и эпилептиформных припадков, и только спустя некоторое время появились признаки гемипареза и нарушения координации, связанные с перенесенным артериальным тромбозом в задней левой теменной области. При этом в клинической картине заболевания отсутствовали явные указания на артериальные и венозные тромбозы за пределами центральной нервной системы и случаи прерывания беременности. Диагноз стал возможен только после появления других клинических проявлений АФС, не являющихся диагностическими критериями, таких как поражение почек, клапанная болезнь сердца и сетчатое ливедо. В этой связи вызывают интерес наблюдения о сцепленности васкулита почечных артерий, поражения клапанов сердца и неврологических симптомов при АФС, которые могут свидетельствовать о существовании подобного особого субтипа заболевания (Krause I. et al., 2005). С другой стороны, АФС у наблюдаемой больной длительное время маскировался клиническими проявлениями, схожими с рассеянным энцефаломиелитом, основой клинической симптоматики которого также являются признаки неврологического дефицита в результате возникающих очагов демиелинизации ткани головного мозга, явления нарушенной координации движений, интенционного тремора, а также снижение когнитивных функций. Отметим, что повышенные титры антикардиолипидных антител возможны в 8–33% случаях и при хронических воспалительных демиелинизирующих заболеваниях (Love P.E., Santoro S.A., 1990; Cervera R. et al., 1993; Petri M., 2000). Согласно данным двух обширных исследований не выявлено особенностей клинической симптоматики рассеянного склероза у больных с выявленными антифосфолипидными антителами (Sastre-Garriga J. et al., 2001; Heinzlef O. et al., 2002). В нашем случае исключить диагноза «рассеянный энцефаломиелит» и «рассеянный склероз» невропатологам позволило превалирование в клинической картине заболевания эпилептиформных приступов и мигрени, что чаще свидетельствует о сосудистом генезе неврологических симптомов, отсутствие данных о поражении спинного мозга и нарушениях зрения, а также преобладание двигательных нарушений над сенсорными при оценке особенностей тетрапареза у данной больной (Paran D. et al., 2006).

**Случай 3.** Больная Т., 42 года, заболела остро, через неделю после перенесенной острой верхней респираторной инфекции повторно значительно повысилась температура тела до 39,5 °С, в анализах мочи определялась значительная лейкоцитурия и умеренная протеинурия. Больная была госпитализирована в урологическое отделение городской больницы с диагнозом «острый пиелонефрит». В течение 2 нед пребывания в урологическом отделении больная приняла 2 курса комбинированной антибиотикотерапии, однако состояние ее здоровья ухудшалось: лихорадка и лейкоцитурия сохра-

нялись, появились лейкопения и слабо выраженные менингеальные симптомы. Больную перевели в инфекционное отделение, где были исключены острые и хронические вирусные и бактериальные инфекционные процессы, включая цитомегаловирусную, герпетическую, ВИЧ-инфекцию, инфекцию вирусом Эпштейна — Барр, купированы симптомы интоксикации. В связи с сохраняющейся лихорадкой, лейкопенией, лейкоцитурией с преобладанием лимфоцитов в осадке мочи, появившейся артралгией, было заподозрено системное заболевание соединительной ткани и назначены глюкокортикоиды (дексаметазон 8 мг 3 раза в сутки внутривенно капельно), применение которых обусловило снижение температуры тела до субфебрильных цифр. Больная была переведена в ревматологическое отделение.

При осмотре пациентки прежде всего отмечали выраженную слабость и заторможенность. Больная с трудом, «через силу» вступала в контакт с врачами, отвечала медленно, долго обдумывала вопросы, отвечала односложно и очень коротко, хотя и правильно, она была абсолютно критична к своему состоянию, но совершенно апатична и безынициативна. Пациентка с трудом передвигалась по палате, однако при исследовании силы мышц верхних и нижних конечностей не получено данных о ее явном снижении. Кожные покровы были бледные, чистые, периферические лимфоузлы не увеличены. Больную беспокоили диффузная миалгия, хотя мышцы при пальпации были безболезненными. Температура тела в утреннее время была на уровне 37,0–37,5 °С, а по вечерам повышалась до 38 °С. Больную беспокоила боль в коленных, голеностопных, лучезапястных суставах, но пассивные и активные движения в них были в полном объеме, болезненности и припухлости при их пальпации не определялись. Выявлена тахикардия (95–100 уд./мин), артериальная гипотензия (артериальное давление — 90/60 мм рт. ст.). Грудная клетка обычной формы. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, соотношение тонов сохранено, мягкий систолический шум на верхушке. Отмечалась олигоурия (300–500 мл мочи в сутки). Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области, печень и селезенка не увеличены, при пальпации сегментов толстой кишки патологические изменения не определялись. При лабораторном исследовании определялись снижение уровня гемоглобина (92 г/л) и эритроцитов ( $2,90 \cdot 10^{12}/л$ ) при нормальном цветовом показателе (0,93) и слабо выраженной гипохромии эритроцитов; повышение уровня ретикулоцитов (2,5%); снижение содержания тромбоцитов ( $104 \cdot 10^9/л$ ) и лейкоцитов ( $2,7 \cdot 10^9/л$ ); выраженный палочкоядерный сдвиг влево (метамиелоциты — 1%, палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты — 32%, сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты — 45%); значительное повышение СОЭ (до

78 мм/ч); позитивний тест на антинуклеарні антитела при відсутності LE-феномена; лейкоцитурія (до 50 в полі зрення), еритроцитурія (10–12 в полі зрення), протеїнурія (екскреція білка — 490 мг/сут), єдинична циліндроурія (гіалінові циліндри); гіпоальбумінемія (29,4 г/л), гаммаглобулінемія (26%), підвищення АЛАТ (1,2 ммоль/л) при нормальних значеннях креатиніфосфокінази, креатиніна, мочевины, клубочкової фільтрації і заліза в сироватці крові. Посів крові на стерильність і посеви мочі не виявили бактеріального росту. При проведенні ЕКГ реєстрували дифузні порушення в формі синдрому ранньої реполяризації шлуночків, при ехокардіографії — мінімальний перикардит з товщиною столба рідини в перикарді до 5 мм, при фіброезофагогастроскопії виявлена *Helicobacter pylori* негативна язва препілорическої зони 1,2 см на фоні еритематозного гастрита, носивша медикаментозно обусловлений характер. По даним ретрєнологічного дослідження легких, ексрєторної урографії, УЗІ органів брюшної порожнини, нєчєк, органів малогє тазу і щитовидної залєзи, комп'ютерної томографії легких, органів середостєння і голєвного мозгу не виявлено патологічєских змєнєнєй. При оцєнкє рєзультатєв електрєнцєфалєграфії отмєчали дифузні змєнєнєя електрїчєской активностї голєвного мозгу. Больнує неоднократно в динамїкє осмєтрївали нєвропатєлоги, отмєчає вїраженує астенїзацїю, гіпєбравдїкїнезїю, гнусавєсть і нєчєткєсть рєчї, замєдленєсть походуки, устанєвєчнї нїстагмєйд з затрєднєнєм повного отвєдєнєя глазнїх яблєк кнаружї, ослаблєнє конвєргєнцї, ассїметрїю оскала, дїзартрїю, положїтєльнє сїмптємы подкєрковєго ассїгматїзма, інтєнцїоннї трємор при відсутствї нарушєнї чувствїтельностї і змєнєнї сухожїльнїх рєфлєксєв. Була провєдєна люмбальна пункцїя, при мїкроскопїчєском дослідєваннї спїномєзєває рїдкєсть бєсцвєтнає, прозрєчнає, цїтоза нєт, бєлок — 0,066 г/л, сахєр — 4,0 ммоль/л, кїслєтоустєйчївє бєктєрїї нє виявлєнє. При посєвє лїквор стєрїлєн. Больнує осмєтрївали многє узкє спецїалїстє, в том чїслє гастрєнтерєлог, фтїзїатр, інфєкцїонїст, фтїзїонєвролог і фтїзїєурєлог. Учїтєває явлєнєя нєфрїта, позїтївнї тест на антїнуклєарнє антїтелє, лєйкєпєнїю, анємїю, лїхєрадкє, вїраженє повїшєнє СОЭ, нєзєффєктивностє антїбєктєрїальнєй тєрапїї, исклєчєнє інфєкцїоннїх і онєологічєских процєсєв, в качєствє рєбочєго дїагнозу бїл устанєвлєн: вєрєятнає сїстємнає краснає волчанка, острєє тєчєнє, нєфрїт с мочеєвїм сїндрємом, панцїтопєнїє. Остєвалєся нєяснїм гєнєз нєврологічєской сїмптєматїкї больнєй. Клінічєскїє даннє склєнєлї в полєзу налїчєя лєпус-єнцєфалїта, однакє нє

було отримано даних комп'ютерної томографії і аналізу спинномозгової рідини, підтверджуючих це. З урахування наявності препілорическої язви в умовах анемії вирішено було тимчасово відмовитися від пульс-терапії, більній були призначені внутрішньовенні інфузії дексаметазону в дозі 12 мг/сут і метилпреднізолон 32 мг/сут перорально в поєднанні з фторхінолоновими антибіотиками і комбінованою противоязвєною тєрапїєю. Состєянє больнєй стало улєшєтєся: нормалїзовалєся тємпєратурє тєла і показєтєлє гємодїнамїкї, змєнїлася артралгїя, знизїлось СОЭ до 28 мм/ч, повїсїлось содєржанє лєйкєцїтєв до  $3,8 \cdot 10^9$ /л, тромбєцїтєв до  $220 \cdot 10^9$ /л, гємоглобїна до 107 г/л. В то жє вєрємя нєврологічєская сїмптєматїка улєдєшалєся, нарєсталє адїнамїє і слабєсть, затєрмєжєнєсть, больнає практичєскї нє встєпала в контакт з вєрачємї і мєдїцїнськїм пєрсєналєм, появлїлось нарушєнє коордїнацїї дївїжєнїєв. Була провєдєна МРТ голєвного мозгу, по даним котєрой удалєсь виявїтї проявлєнїє лєйкєєнцєфалїтї в формє обшїрнїх зон патологічєского гіпєінтєнсївнєго МР-сїгналє (рїс. 3). Учїтєває нєспєцїфїчєскїє харєктєр єтїх змєнєнїєв і отрїцєтєльнує динамїку на фонє глєукокєртїкоїднєй тєрапїї, больнає повторно консультїрована фтїзїонєврологєм, інфєкцїонїстом, було пропєдєловєно повторїтї люмбальнує пункцїю, от котєрой пацїєнткє і єє рєдствєннїкє категорїчєскїє откєзалїсь. Пєслє отриманєя позїтївнїх рєзультатєв дослідєванєя сїворєткї кровї на налїчєє антїтелє к натївнєй ДНК і провєдєнєє контрєльнєй фїброскопїї, свїдєтєльствовавшєй о значїтєльнєм змєнєшєннє язвєннєго дєфєктє до 0,4 см, рєшєно було провєстї пульс-тєрапїю мєтилпєднїзолєном по 800 мг в тєчєнє 3 днєй і цїклофєсфамїдом 800 мг во 2-й дєнь тєрапїї. Пєслє єє провєдєнєя отмєчали улєшєнєє мозговї сїмптєматїкї: искєзновєнєє лєйкєцїтєурїї і прєтєїнурїї, знїжєнєє СОЭ до 18 мм/ч, в далєйшєм больнєй були призначєнє мєтилпєднїзолєн в дозє 32 мг/сут в поєднаннї з азатїєпрїном 100 мг/сут. Больнає була вїпїсєна с клінічєскїм улєшєнєєм со слєдующїм дїагнозом: сїстємнає краснає волчанка, подострєє тєчєнє, активностє II–III стєпєнї, лєпус-лєйкєєнцєфалїт, лєпус-нєфрїт с мочеєвїм сїндрємом, мїєкардїт, пєрїкардїт, артралгїє. Втєрїчнєє анємїє. СН I. ХПН 0. Чєрєз 1 мєс больнає була госпїталїзовєна в одєлєнєє для планєвої пульс-тєрапїї, во вєрємя котєрой була провєдєна повторна МРТ, прєдємонстрїровавшає змєнєшєнєє рєзєрєвєв очагєв патологічєского МР-сїгналє (рїс. 4).

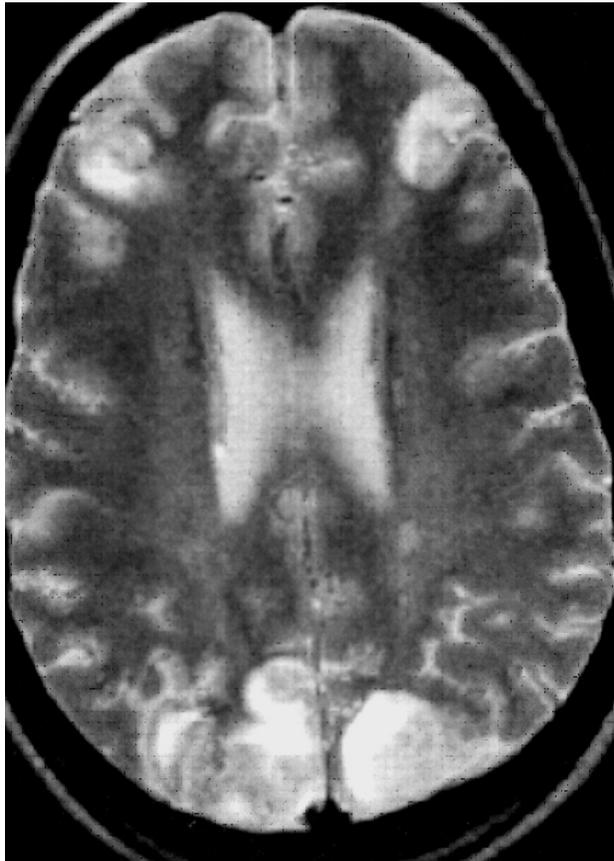


Рис. 3. МРТ больной Т.: обширные зоны патологического гипоинтенсивного МР-сигнала (признаки лейкоэнцефалопатии)

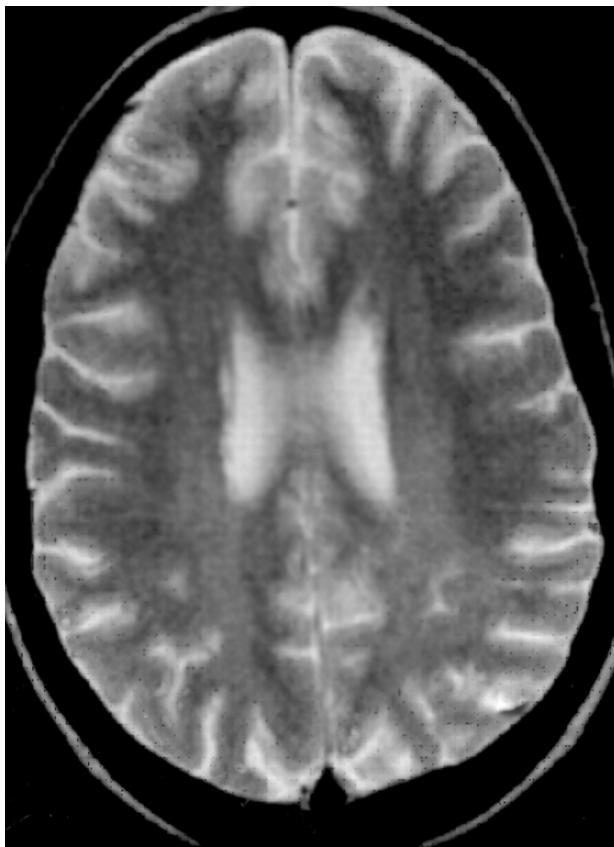


Рис. 4. МРТ больной Т., проведенная после пульс-терапии. Обратное развитие лейкоэнцефалопатии

Следует отметить, что ведущим клиническим синдромом в дебюте заболевания этой пациентки также было поражение центральной нервной системы. Диагностированная с помощью МРТ многоочаговая лейкоэнцефалопатия в клиническом плане представляет собой мультиэтиологическое состояние. Наиболее часто в основе прогрессирующей лейкоэнцефалопатии лежит опосредованный вирусами воспалительный процесс у пациентов с депрессией клеточного иммунитета при ВИЧ-инфекции и длительном применении цитотоксических препаратов, при лечении внутривенными иммуноглобулинами,  $\alpha$ -интерфероном, после трансплантации почек и печени, при саркоидозе, туберкулезе, миелопролиферативных процессах (Berger J.R. et al., 1987; Eaton J.M., 1996; Mathy I. et al., 1998; Weber F. et al., 2001; Goldberg S.L. et al., 2002). Также подобная картина на томограммах головного мозга возможна при гипертензивной энцефалопатии и хронической почечной недостаточности (Hinchey J. et al., 1996). Проявлением аутоиммунных заболеваний, в частности СКВ и системного васкулита, лейкоэнцефалопатия может быть очень редко. Так, согласно данным неврологов клиники внутренней медицины Генуэзского университета, клинико-инструментальные данные лейкоэнцефалопатии только в 0,1% случаев были связаны с активным течением системных заболеваний соединительной ткани (Primavera A. et al., 2001). Чаше проявления лейкоэнцефалопатии отмечают у больных ревматологического профиля как последствия избыточной иммуносупрессии (3–7%) (Weber T. et al., 2001). Уникальной особенностью представленного нами случая было развитие лейкоэнцефалопатии в дебюте СКВ, до применения агрессивной иммуносупрессивной терапии, при умеренной общей активности заболевания, которое проявлялось лишь нефритом с мочевым синдромом и умеренным перикардитом. В то же время применение дексаметазона в низких дозах оказалось неэффективным в лечении люпус-энцефалита, редукцию которого отмечали только после применения пульс-терапии, что свидетельствовало об избирательно высокой степени активности иммуновоспалительного волчаночного процесса, протекавшего в центральной нервной системе.

### ВЫВОДЫ

Представленные три случая неврологической манифестации системной патологии соединительной ткани свидетельствуют о проблеме сложности дифференциальной диагностики в дебюте системных заболеваний соединительной ткани. Результат анализа этих трех случаев иллюстрирует недостаточную оснащенность ревматологов, работающих в городских и областных больницах, современными диагностическими методиками, позволяющими выявлять ревматические заболевания на ранних этапах развития, особенно при моносиндромном течении. Не вызывает сомнения, что повысить точность и скорость диагностического процесса в подобных сложных случаях, которые нередко отмечают рев-

матологи, можна при совершенствовании подготовки специалистов-патоморфологов, проводящих гистологическую оценку биоптатов кожно-мышечного лоскута при подозрении на системный васкулит и диффузные заболевания соединительной ткани, а также широко внедрении биопсии почек и ангиографического исследования сосудов головного мозга, чревного ствола и почечных артерий и исследования всего спектра антифосфолипидных антител и антител к нативной ДНК.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонова В.А., Астапенко М.Г.** (1989) Клиническая ревматология: Руковод. для врачей. Медицина, Москва, 592 с.
- Berger J.R., Kaszovitz B., Post M.J., Dickinson G.** (1987) Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann. Intern. Med.*, 107: 78–87.
- Cervera R., Khamashta M.A., Font J., Sebastiani G.D., Gil A., Lavilla P. et al.** (1993) Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine*, 72: 113–124.
- Eaton J.M.** (1996) A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 334: 1744–1746.
- Goldberg S.L., Pecora A.L., Alter R.S., Kroll M.S., Rowley S.D., Waintraub S.E. et al.** (2002) Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood*, 99: 1486–1488.
- Heinzle O., Weill B., Johanet C. et al.** (2002) Anticardiolipin antibodies in patients with multiple sclerosis do not represent a subgroup of patients according to clinical, familial, and biological characteristics. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 72: 647–649.
- Hinchey J., Chaves C., Appignani B., Breen J., Pao L., Wang A. et al.** (1996) A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 334: 494–500.
- Krause I., Lev S., Fraser A., Blank M. et al.** (2005) Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1490–1493.
- Lightfoot R.W., Michel B.A., Bloch D.A. et al.** (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.*, 33: 1088–1094.
- Love P.E., Santoro S.A.** (1990) Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders: prevalence and clinical significance. *Ann. Intern. Med.*, 112: 682–698.
- Mathy I., Gille M., Van Raemdonck F., Delbecq J., Depre A.** (1998) Neurological complications of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy: an illustrative case of acute encephalopathy following IVIg therapy and a review of the literature. *Acta Neurol. Belg.*, 98: 347–351.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L. et al.** (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.*, 4: 295–306.
- Moore P.M.** (1995) Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann. Neurol.*, 37(Suppl. 1): 131–141.
- Paran D., Chapman J., Korczyn A.D. et al.** (2006) Evoked potential studies in the antiphospholipid syndrome: differential diagnosis from multiple Sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 525–528.
- Petri M.** (2000) Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J. Autoimmun.*, 15: 145–151.
- Primavera A., Audenino D., Mavilio N., Cocito L.** (2001) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 60: 534–537.
- Sastre-Garriga J., Reverter J.C., Font J. et al.** (2001) Anticardiolipin antibodies are not a useful screening tool in a non-

selected large group of patients with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 49: 408–411.

**Wagner A.D., Feist T., Prondzinsky R. et al.** (2001) Joint and muscle pain with mononeuritis multiplex, tetraparesis, and myocardial infarction in a previously healthy adult. *Ann. Rheum. Dis.*, 60: 1003–1006.

**Weber F., Goldmann C., Kramer M., Kaup F.J., Pickhardt M., Young P. et al.** (2001) Cellular and humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.*, 49: 636–642.

**Weber T., Weber F., Petry H., Luke W.** (2001) Immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy: an overview. *J. Neurovirol.*, 7: 311–317.

## НЕВРОЛОГІЧНІ СИМПТОМИ В ДЕБЮТІ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБ: ТРИ КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

**А.В. Петров, С.М. Захарова, Г.А. Алексеева**

**Резюме.** В основу роботи покладено аналіз трьох клінічних випадків, які ілюструють труднощі діагностики ревматичних захворювань при домінуванні неврологічних проявів у дебюті: мононейропатії у разі вузликів поліартеріїту, симптоматичної епілепсії та мігрені при первинному антифосфоліпідному синдромі та лейкоенцефалопатії на початковій стадії системного червоного вовчака.

**Ключові слова:** вузликовий поліартеріїт, порфірія, системний червоний вовчак, люпус-енцефаліт, лейкоенцефаліт, антифосфоліпідний синдром, розсіяний енцефаломієліт.

## NEUROLOGIC SYMPTOMS IN DEBUTE OF RHEUMATIC DISEASES: DESCRIPTION OF THREE CLINICAL CASES

**A.V. Petrov, S.N. Zaharova, A.A. Alekseeva**

**Summary.** A three clinical cases which demonstrate difficulties of rheumatic diseases diagnosis when neurologic manifestations are dominating in clinical picture were analysed: mononeuropathy in case of polyarteriitis nodosum, symptomatic epilepsy and migreine in primary antiphospholipid syndrome and leukoencephalopathy in early stage of systemic lupus erythematosus.

**Key words:** polyarteriitis nodosum, porfira, systemic lupus erythematosus, lupus-encephalitis, leukoencephalitis, antiphospholipid syndrome, multiple sclerosis.

### Адрес для переписки:

Петров Андрей Владимирович  
95050, АР Крым, Симферополь  
ул. Киевская, 131, кв. 41  
E-mail: petroff14@yandex.ru