

**Учреждение образования «Гомельский
государственный медицинский университет»
Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсами
медицинской реабилитации, психиатрии и ФПКиП**

Лекция

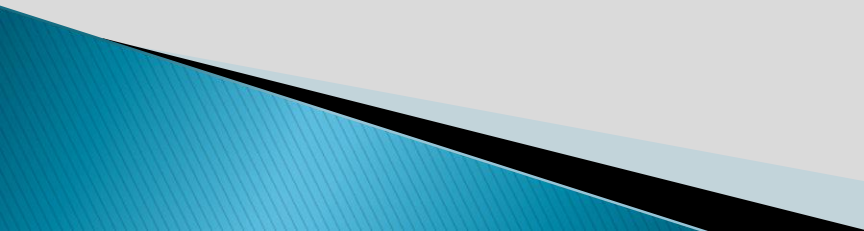
**АУТОИММУННЫЕ И ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ПОРАЖЕНИЯ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Лечебный факультет

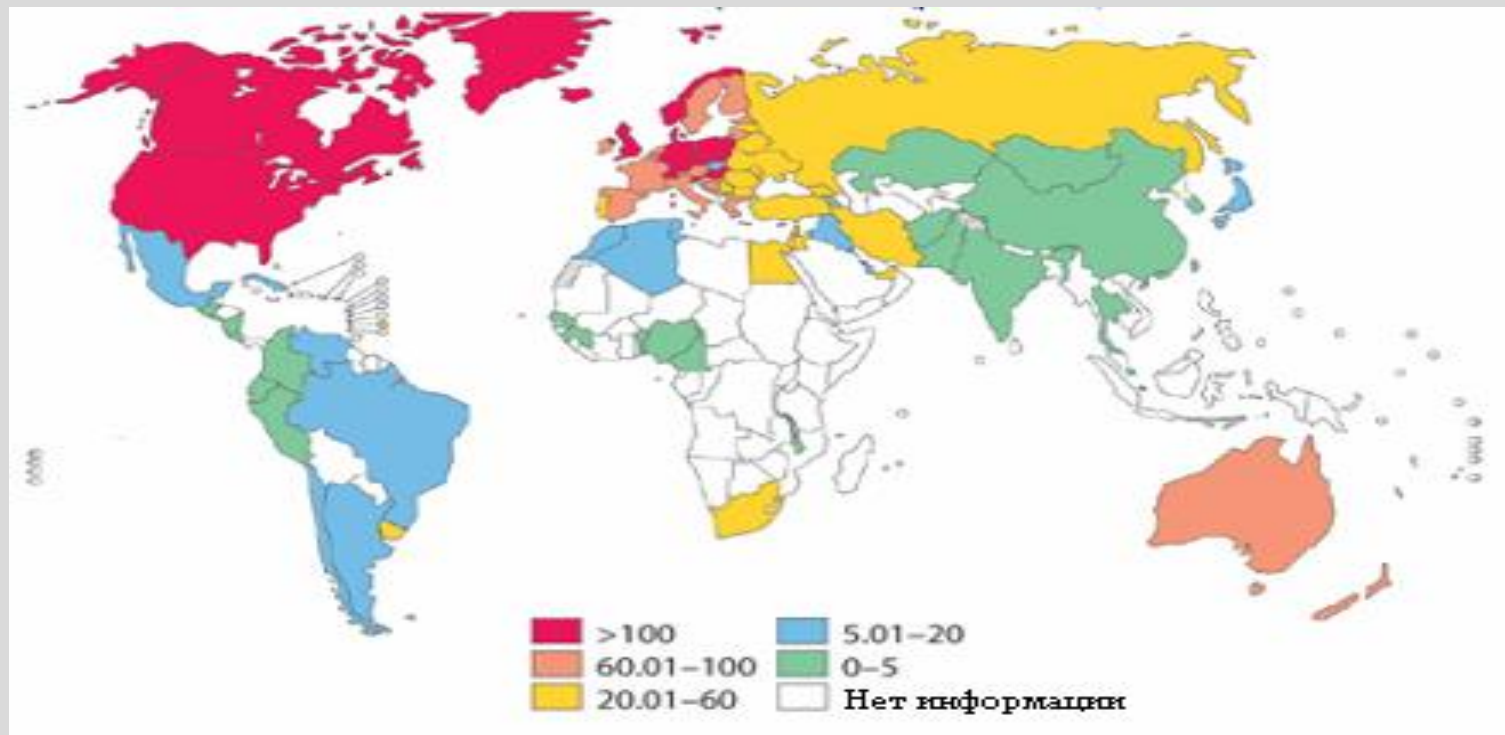
Лектор: старший преподаватель кафедры неврологии и
нейрохирургии с курсом медицинской реабилитации
Смирнов Владимир Сергеевич

Рассеянный склероз (РС) —

хроническое рецидивирующее
демиелинизирующее заболевание
центральной нервной системы,
морфологической основой которого
являются диссеминированные очаги
воспалительной демиелинизации,
сопровождающиеся вторичной
диффузной нейродегенерацией.



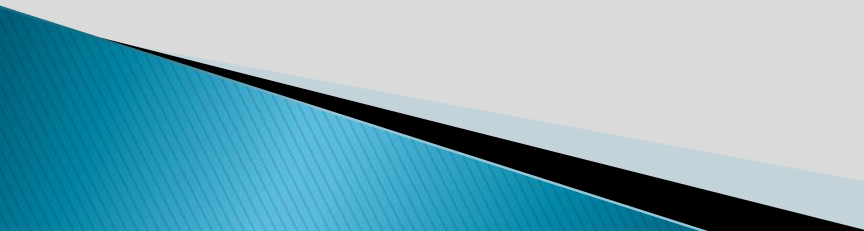
У лиц молодого возраста европеоидной расы РС самое распространенное неврологическое заболевание.



Этиологические факторы

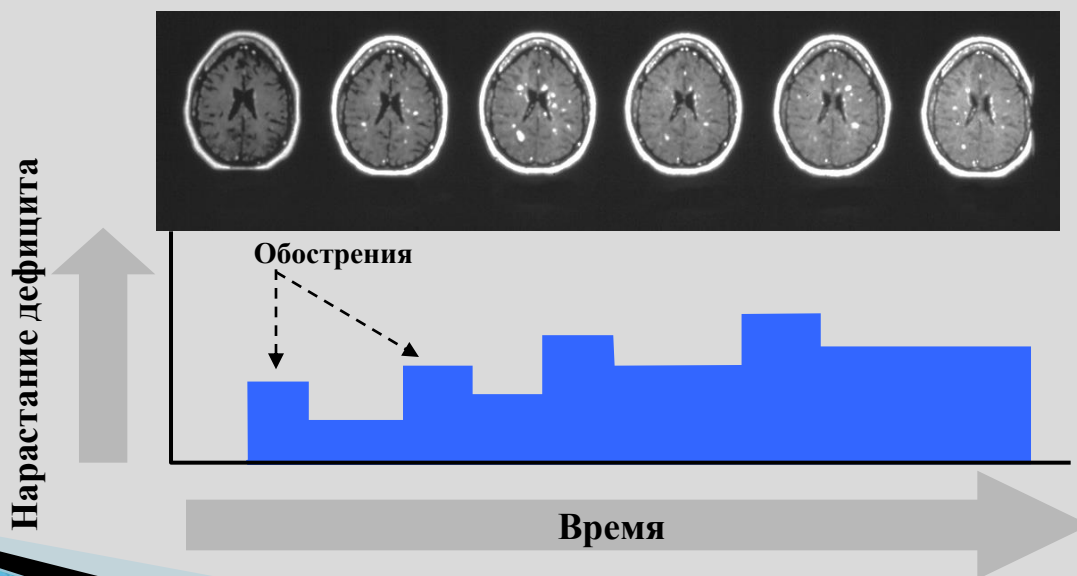
- генетическая предрасположенность (HLA система);
- инфекционные триггеры (Эпштейна—Барр, цитомегаловирус и корь);
- географический фактор (умеренный и холодный климат).
- Оптимальный уровень витамина D в крови.

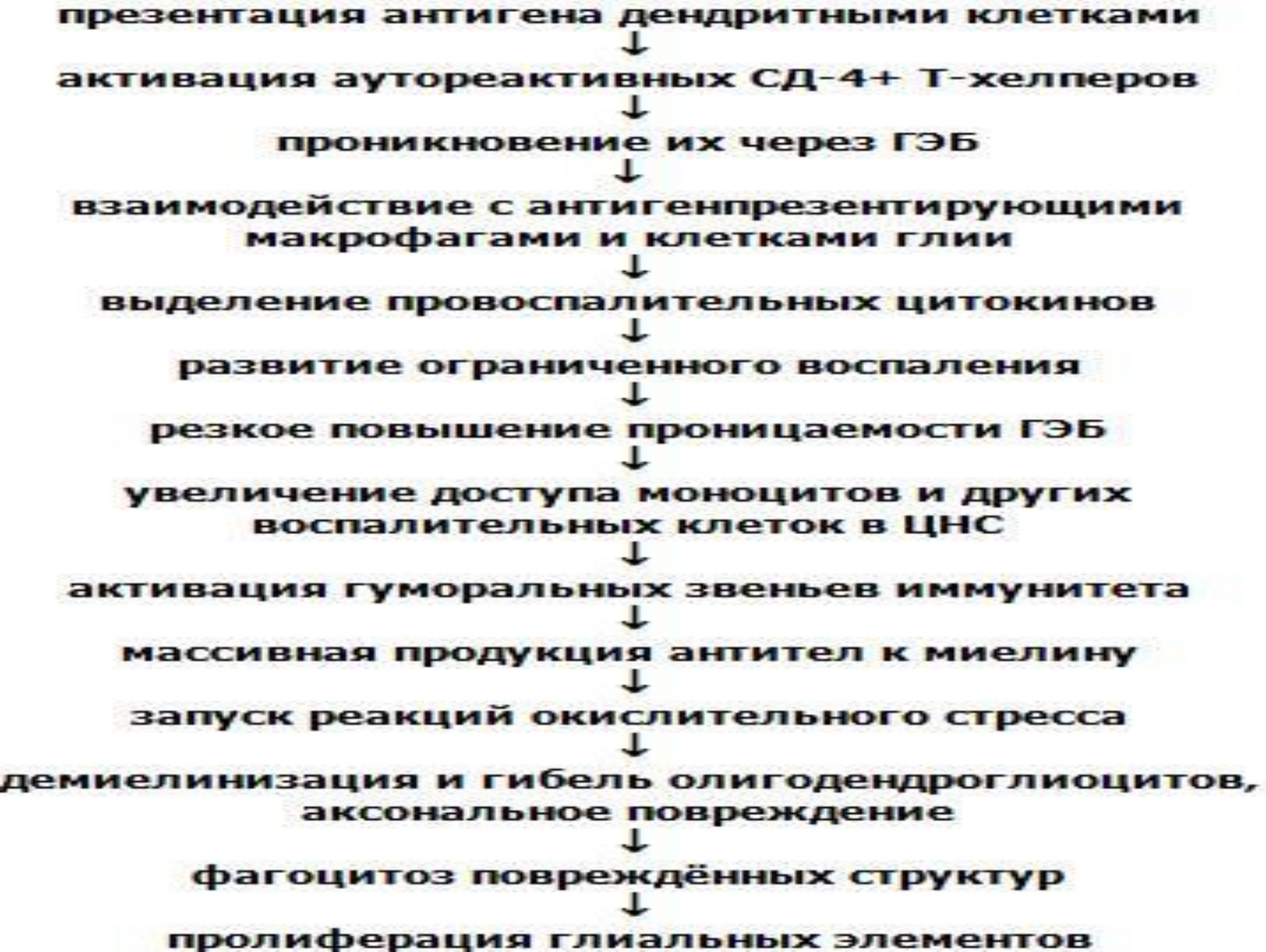
Провоцирующие факторы

- переохлаждение и перегревание;
 - ОРВИ;
 - черепно-мозговые травмы;
 - курение;
 - употребление спиртных напитков;
 - тиреоидит.
- 

Патогенез РС

- ▶ Сложный и многофакторный
- ▶ Причины/триггеры неизвестны
- ▶ Взаимодействие факторов
 - Инфекционных
 - Генетических
 - Иммунологических
- ▶ Факторов внешней среды
- ▶ Приводит к **ВОСПАЛИТЕЛЬНОМУ** повреждению ЦНС
- ▶ Ремиттирующее течение
 - - Патологический процесс
 - - Клиническая картина





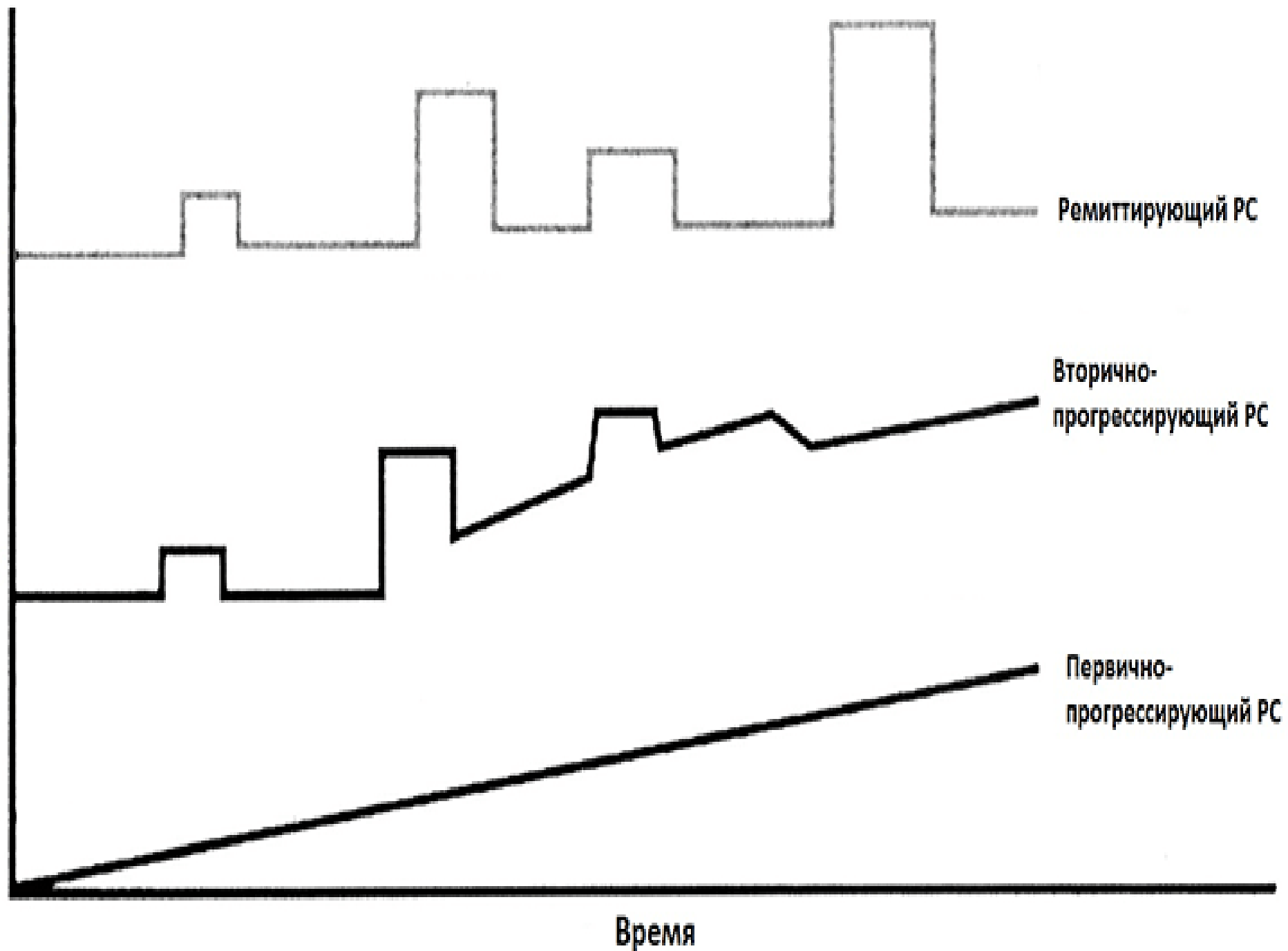
Течение

- ***ремиттирующее*** — полное или частичное восстановление функций между обострениями (экзацербациями) и отсутствие нарастания симптомов в периоды ремиссии. Встречается в 85–90% случаев;
- ***первично-прогрессирующее течение*** (до 10%) — прогрессирование заболевания с самого начала с временной стабилизацией или временным ухудшением, чаще у мужчин и пациентов старшего возраста;

Течение (продолжение)

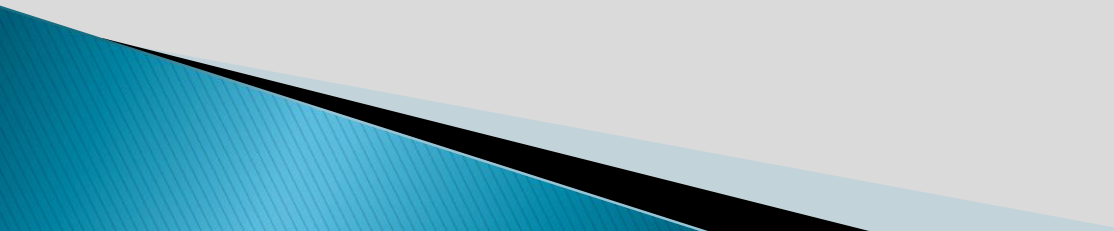
- ***вторично-прогрессирующее*** — первоначально ремитирующее течение сменяется прогрессированием с развитием обострений или без них и минимальными ремиссиями.

Нарастание инвалидизации



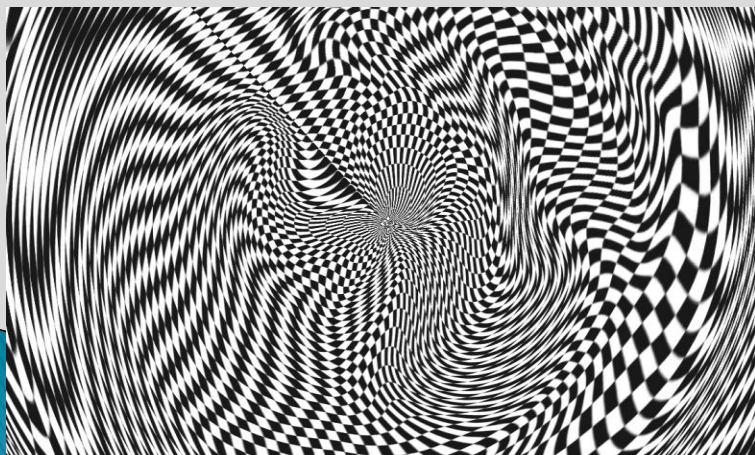
Клиника

Отражает чередование процессов демиелинизации и ремиелинизации двигательных путей. У каждого больного имеется свой индивидуальный набор симптомов и их особое сочетание.



◎ **Поражение черепных нервов.** При этом чаще страдают зрительный, глазодвигательный, отводящий и вестибулярный черепной нерв. Параличи глазных мышц и оптические нарушения носят переходящий характер, и их появление часто знаменует начало заболевания.

- ▶ снижение остроты зрения
- ▶ нарушение цветовосприятия
- ▶ СКОТОМЫ
- ▶ фосфены



- ◎ **Изменение чувствительности.** Границы сенсорных нарушений у пациентов РС часто бывают нечеткими, изменчивыми и не строго локализованными. Субъективные проявления разнообразны, сводятся к различным дизестезиям и парестезиям (онемение конечностей, ползание мурашек, чувство куртки и корсета в области туловища и зуд).

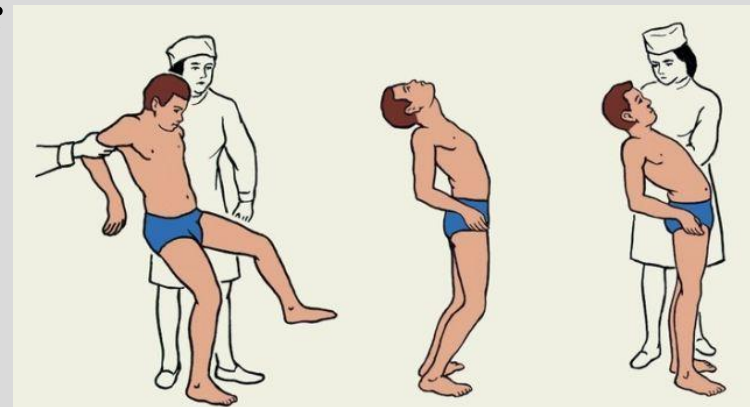


◎ Двигательные и рефлекторные нарушения.

Раннее выпадение брюшных рефлексов. Гипотония в сочетании с сухожильно-надкостничной гиперрефлексией и патологическими знаками — основной синдром клинической картины РС.



- ▶ Важное место в клинической картине занимают координаторные расстройства. К ним относятся атактические явления в конечностях с асинергией и дисметрией, интенционное дрожание, скандированная речь.

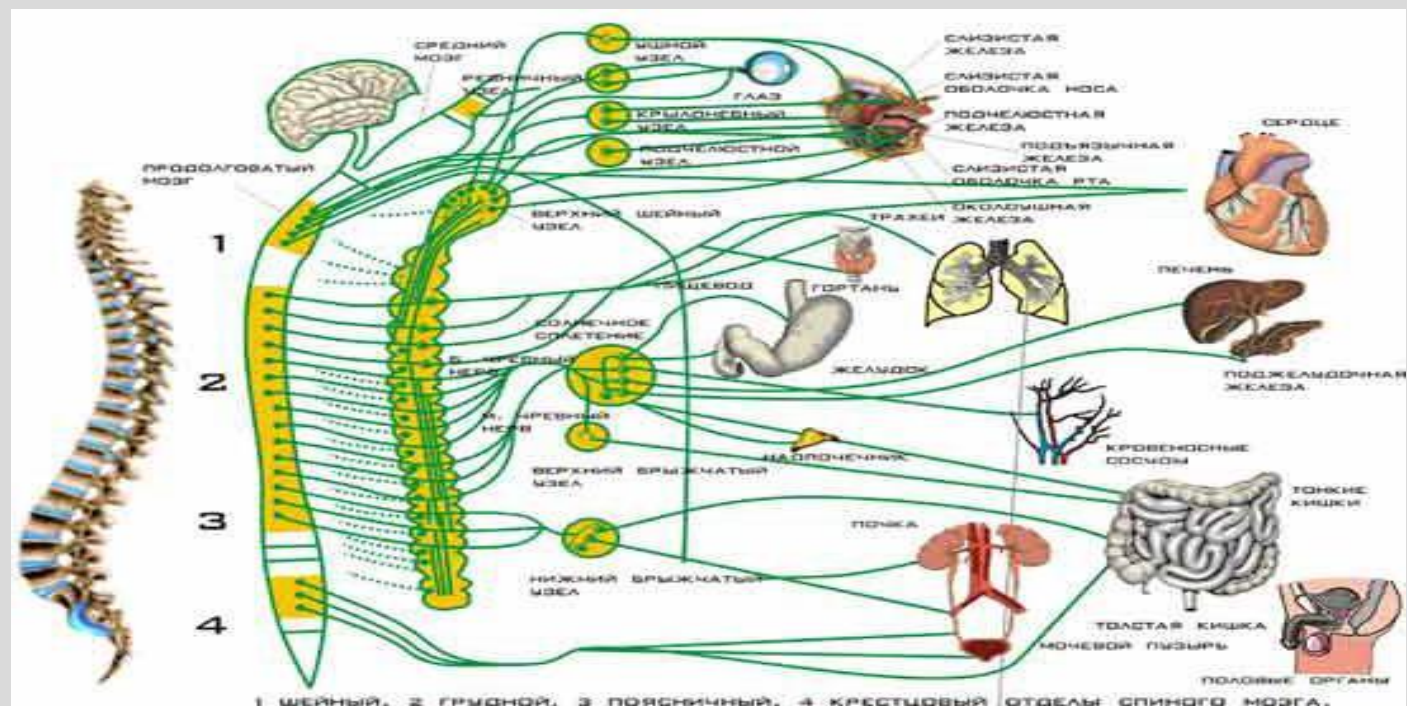


- ▶ **Нарушение сфинктеров.** Среди тазовых расстройств наиболее часто наблюдаются запоры. Пузырные нарушения проявляются задержкой мочеиспускания, императивными позывами или недержанием мочи. Также может быть нарушение половой функции.



- ☉ Нарушение вегетативных функций, трофики, внутренних и эндокринных органов.

У больных с РС часто наблюдаются нарушение функций других внутренних органов, желез внутренней секреции, периферических сосудов, нарушение вегетативной обеспеченности организма.



◎ Психопатологические нарушения при РС.

Психологические нарушения чаще проявляются в виде выраженной эмоциональной неустойчивости, резкой раздражительности, плаксивости, эйфории, снижении памяти и критики.



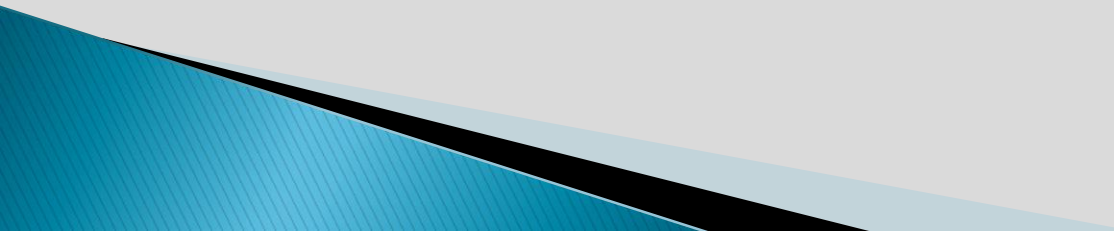
Феномен Утхоффа

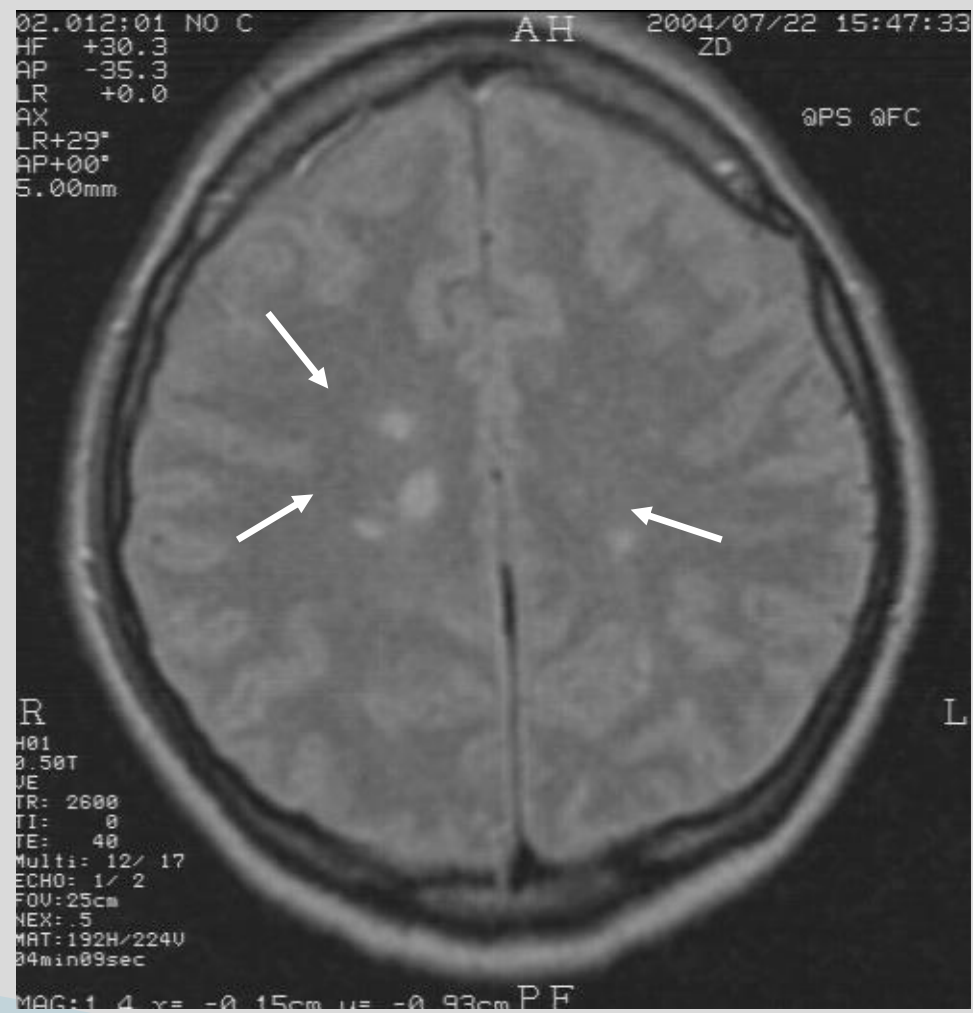
Усиление неврологической симптоматики при повышении температуры тела и/или окружающей среды.

Симптом Лермитта

Гемипарез, нарушения слуха, обоняния, афазию, некоторые виды экстрапирамидных расстройств (паркинсонизм, гемибаллизм), психотические расстройства (острый психоз).

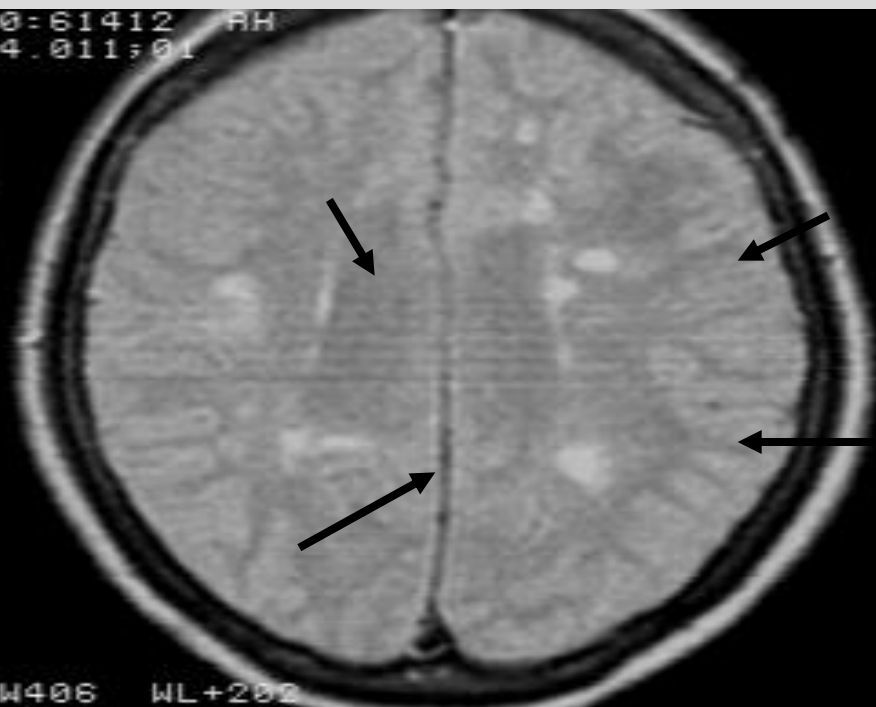
Болевые синдромы

- ▶ тригеминальная и другие виды невралгий;
 - ▶ мышечные тонические спазмы;
 - ▶ боли в периорбитальной области при оптических невритах;
 - ▶ дизестезии;
 - ▶ суставные и мышечные боли, связанные с длительным неправильным положением;
 - ▶ боли в местах инъекций.
- 



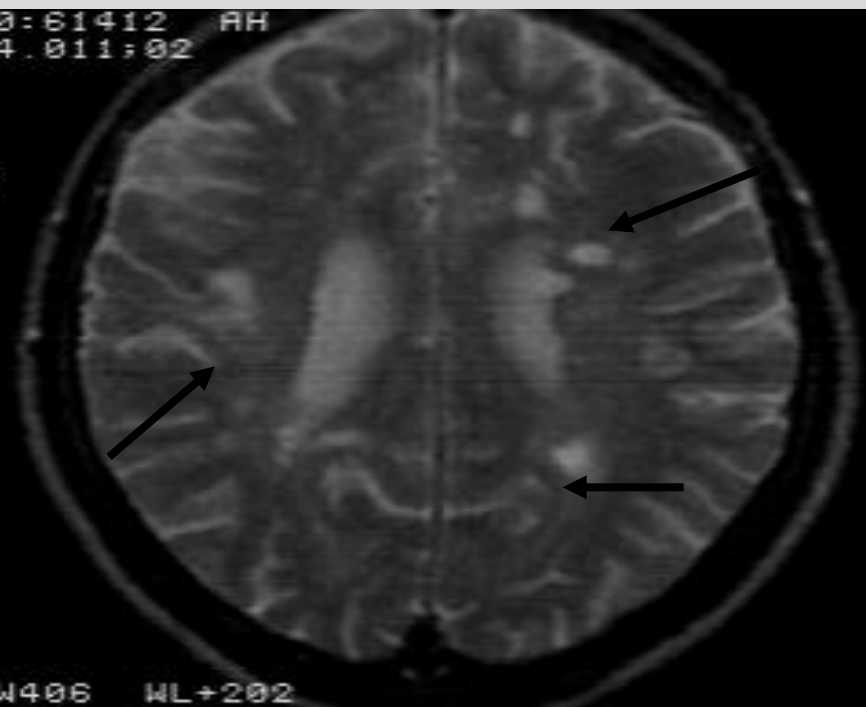
00:61412 RH
04.011:01

R



00:61412 RH
04.011:02

R



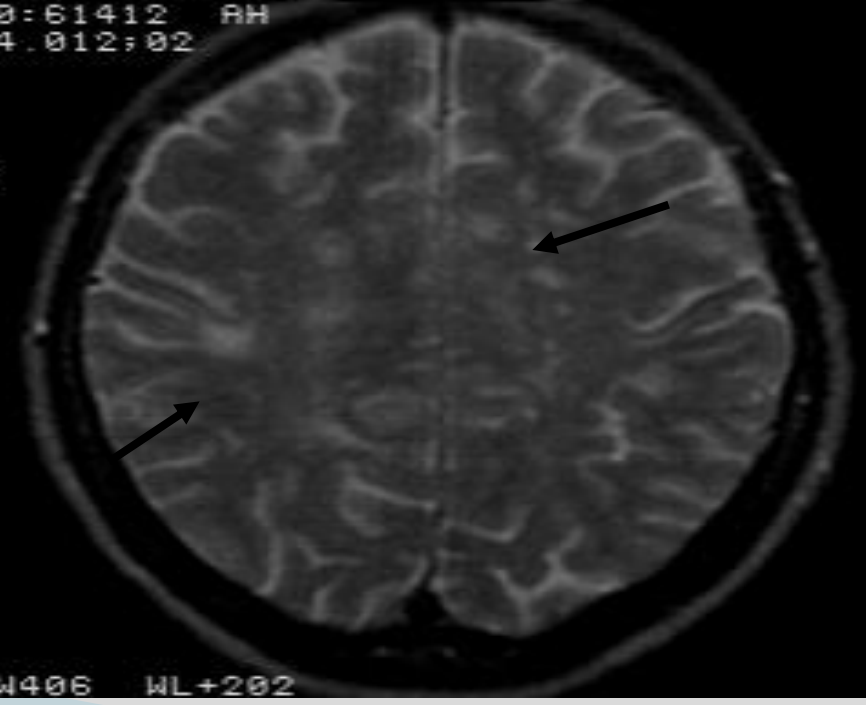
WW406 WL+200
00:61412 RH
04.012:01

R



WW406 WL+200
00:61412 RH
04.012:02

R



WW406 WL+202

WW406 WL+202

Критерии McDonald 2017

Клинические признаки

Дополнительные критерии

≥ 2 атаки; клинические данные о наличии
≥ 2 очагов на МРТ, либо объективные клинические данные об 1-ом очаге и наличие обоснованных данных об атаке в анамнезе

дополнительных данных не требуется

≥ 2 атаки, объективные клинические данные о наличии 1 очага на МРТ.

диссеминация в пространстве:
По данным МРТ, или
следующая клиническая атака, с появлением нового клинического очага

1 клиническая атака и наличие клинических данных об ≥ 2 очагах на МРТ

Новая клиническая атака в т.ч. и по МРТ, или наличие олигоклональных специфических антител в СМЖ

1 клиническая атака и 1 очаг на МРТ

Новая клиническая атака в т.ч. и по МРТ, наличие диссеминации в пространстве при МРТ наличие диссеминации во времени при МРТ или ололигоклональные специфические антитела в СМЖ

Основным диагностическим критерием является (принципы критериев Мак Дональда):

- диссеминация очагов поражения в *пространстве* (наличие нескольких очагов поражения в пределах центральной нервной системы);
- диссеминация симптомов *во времени* (наличие периодов обострения и ремиссии).

- ▶ Увеличение концентрации IgG, олигоклональные полосы при изоэлектрической фокусировке, есть в ЦСЖ, нет в сыворотке (2-й тип синтеза)
- ▶ Более 5 клеток в 1мм³ – 30%; более 15- 5%, более 20 – 1% (более 50 клеток – уточнение диагноза)

Ho

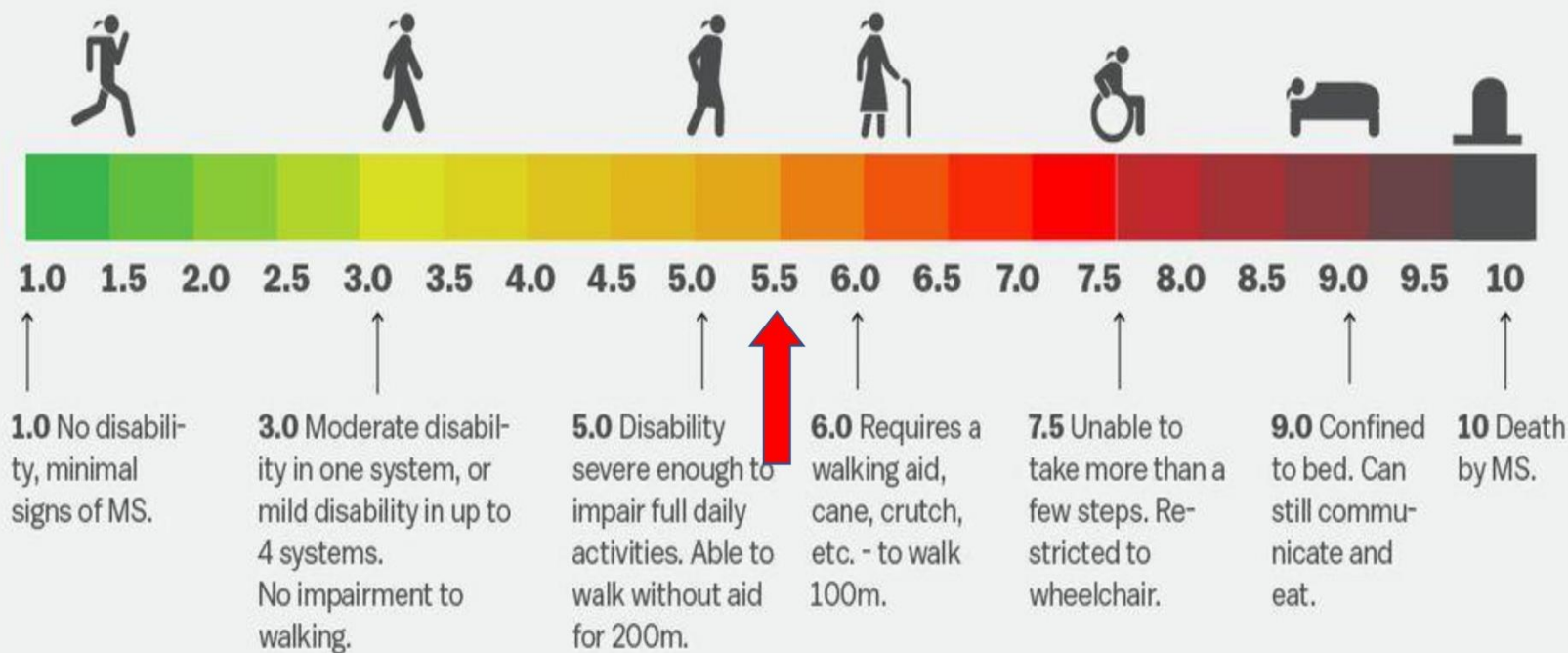
The b
moni

EDSS представляет собой меру оценки прогрессирования инвалидизации, а также используется в качестве результата при оценке эффективности терапии

and
S.

1. Kurtzke JF, Neurology 1983;33:1444-1452;

2. <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss#edss>



SOURCE: [mstrust.org.uk](https://www.mstrust.org.uk)

Vox

Принципы терапии

1. Купирование обострения.
2. Консолидация ремиссии.
3. Симптоматическая терапия.

Купирование обострения (терапия острого аутоиммунного воспаления)

- Пульс-терапия большими дозами глюкокортикоидов (метилпреднизолон 1000 мг/сут 3-5 дней).
- Плазмаферез (эфферентная терапия).

Консолидация ремиссии (иммуномодулирующая терапия)

- Интерфероны бета, альфа
- Глатирамера ацетат
- Терифлуномид
- Финголимод
- Натализумаб
- Диметилфумарат
- Алемтузумаб
- Окрелизумаб

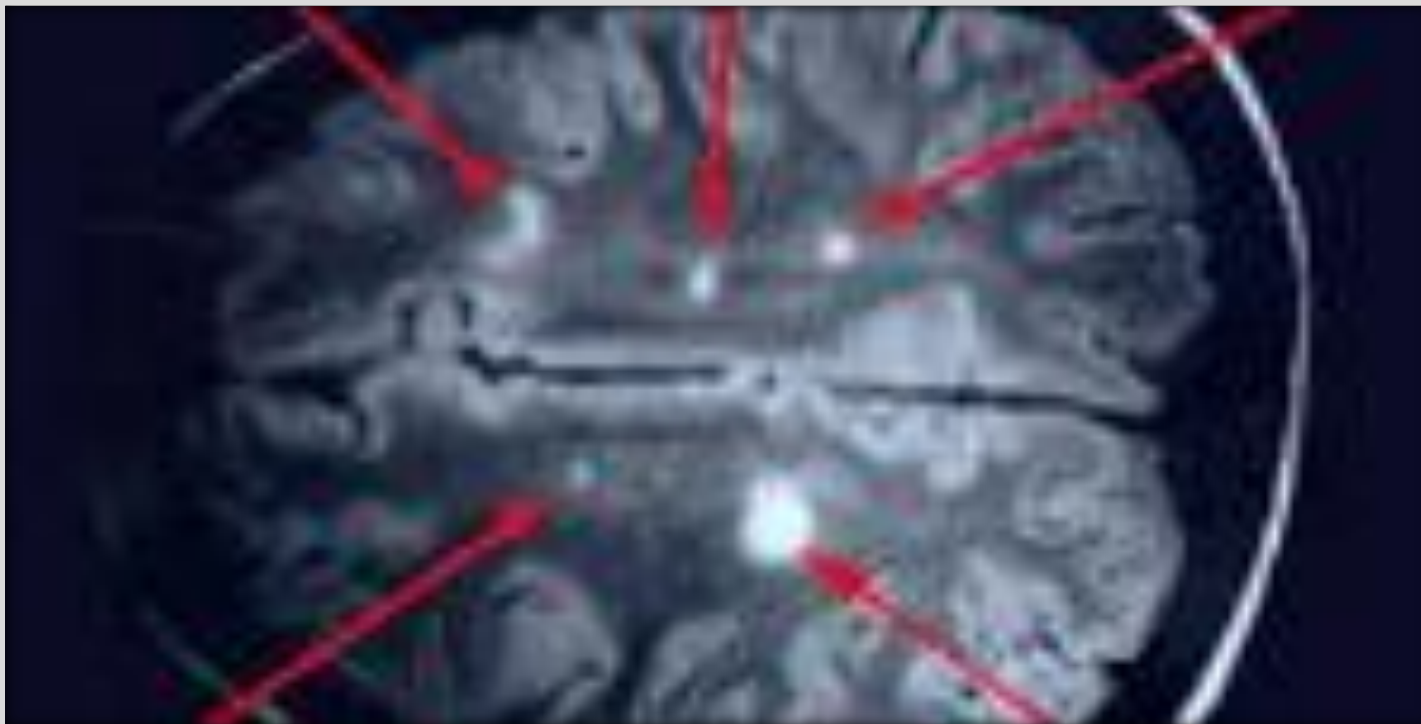
ПОКАЗАНИЯ*

ИНТЕРФЕРОН БЕТА 1b	ФИНГОЛИМОД
1 линия	2 линия
<ul style="list-style-type: none"> РЕМИТТИРУЮЩИЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ для уменьшения частоты и тяжести обострений у пациентов<ul style="list-style-type: none">способных ходить без посторонней помощи EDSS 5.5 баллапри наличии в анамнезе не менее 2-х обострений за последние 2 года ВТОРИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ с активным течением для замедления темпов прогрессирования заболевания у пациентов<ul style="list-style-type: none">с обострениями или выраженным ухудшением неврологических функций в течение последних 2-х лет Клинически изолированный синдром (КИС) для замедления перехода в КДРС у пациентов с высоким риском<ul style="list-style-type: none">с высоким риском перехода в клинически достоверный рассеянный склероз (КДРС)	<ul style="list-style-type: none"> РЕМИТТИРУЮЩИЙ РС с сохраняющейся высокой активностью заболевания на терапии ПИТРС 1-й линии<ul style="list-style-type: none">пациенты, у которых <u>полный и адекватный (не менее 1 года) курс</u> лечения Интерферонами бета или глатирамера ацетатом не оказал терапевтического эффекта БЫСТРОРАЗВИВАЮЩИЙСЯ РЕМИТТИРУЮЩИЙ РС в качестве терапии 1-й линии<ul style="list-style-type: none">наличие 2-х и более обострений в течение 1 года и/или выявление на МРТ головного или спинного мозга одного или более накапливающих контраст очагов или значительное нарастание T2 очагов по данным МРТ ГМ или СМ по сравнению с предыдущими данными

BY/OCRE/1811/0020

Симптоматическая терапия

- снижение мышечного тонуса (баклофен, сирдалуд, мидокалм);
- коррекция нарушений функции тазовых органов (детрузитол, альфа-адреноблокаторы — тамсулозин);
- коррекция вегетативных, эмоциональных нарушений, гиперкинезов;
- метаболическая и нейропротективная терапия (Тиоктоцид);
- физиотерапевтические методики.



Рассеянный энцефаломиелит



Рассеянный энцефаломиелит (РЕМ)-

острая аутоиммунная воспалительно-демиелинизирующая патология с диссеминированным поражением как центральной, так и периферической нервной системы.



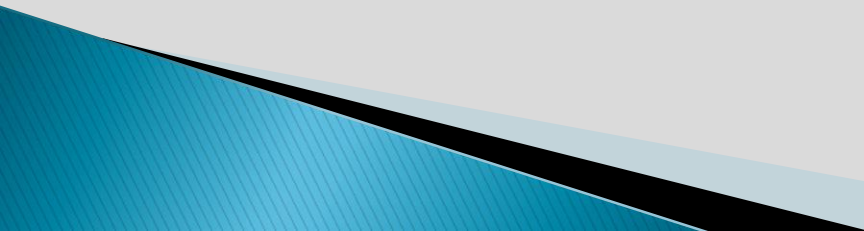
Зачастую рассеянный энцефаломиелит возникает после:

- ✓ ОРВИ,
- ✓ ветряной оспы,
- ✓ краснухи,
- ✓ гриппа,
- ✓ кори,
- ✓ инфекционного мононуклеоза,
- ✓ герпетической или энтеровирусной инфекции.

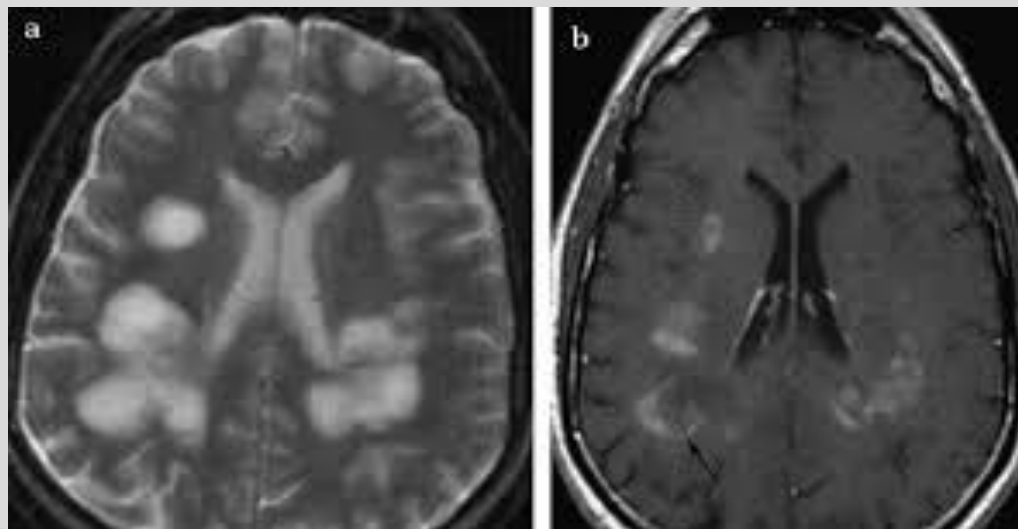
**Вторичный рассеянный энцефаломиелит
может носить: токсический, поствакцинальный
или постинфекционный характер.**

Патогенез рассеянного энцефаломиеелита

Основным патогенетическим субстратом РЭМ является аутоиммунная реакция. В результате сходства белковых антигенов, входящих в состав инфекционных агентов, с миелином и другими белками нервной ткани, иммунная система начинает продуцировать антитела к собственным структурным элементам нервной системы.



Поражается преимущественно белое вещество церебральных и спинальных структур, но возможно вовлечение и серого мозгового вещества. Очаги демиелинизации в ЦНС могут быть визуализированы при помощи МРТ.



Симптомы

В типичных случаях рассеянный энцефаломиелит манифестирует тяжелой энцефалопатией. У 50-75% больных развиваются нарушения сознания, варьирующие от оглушенности до комы.

Отмечается:

- ✓ психомоторное возбуждение,
- ✓ головокружение,
- ✓ головная боль,
- ✓ тошнота,
- ✓ менингеальный синдром.

Диагностические критерии

► Жалобы:

- ☐ раздражительность и вялость;
- ☐ повышение температуры и головные боли;
- ☐ нарушение речи;
- ☐ слабость в конечностях;
- ☐ онемение в конечностях;
- ☐ снижение зрения;
- ☐ приступы потери сознания.

Диагностические критерии

▶ Анамнез:

- острое начало;
- перенесенные накануне ОРВИ, грипп, ангина (инфекция);
- определение связи между началом и развитием симптомов заболевания с перенесенными или имеющимися в момент осмотра признаками инфекционного заболевания;
- сбор эпидемиологического анамнеза, а именно учитывать сезонность заболевания, географическое распространение возбудителя, путешествия, род деятельности пациента, контакт с инфекционными больными, животными и насекомыми – переносчиками инфекций;
- прививочный и иммунный статус пациента, в том числе обусловленный хроническими интоксикациями (наркомания, алкоголизм, токсикомания) и вторичными иммунодефицитными состояниями;
- эпизоды изменения личности, галлюцинации;
- эпизоды приступов судорог с потерей или без потери сознания.

Диагностические критерии

► Неврологический статус:

Общемозговой синдром:

- головокружение, светобоязнь, рвота, угнетение сознания, судороги;
- определение степени тяжести общемозгового синдрома (легкий, умеренный, выраженный).

Очаговый неврологический синдром:

- поражение черепно – мозговых нервов;
- наличие очаговых неврологических симптомов, то есть связанных с поражением определенной области головного мозга (парезы/параличи ЧМН; атаксия конечностей (чаще, чем атаксия ходьбы); нистагм и т.д.

Менингеальный синдром: наличие менингеальных знаков – ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского, Бехтерева, Лессажа, Боголепова.

Диагностические критерии

▶ Лабораторные исследования:

- ОАК - лейкоцитоз, лейкоцитарная формула, СОЭ ускорено или в норме;
- Общий анализ спинномозговой жидкости - возможны легкий/умеренный лимфоцитарный плеоцитоз/нормальный цитоз и легкое повышение белка.

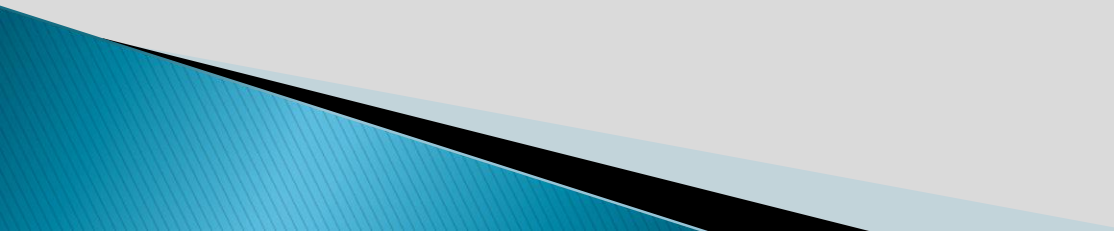
Диагностические критерии

► Инструментальные исследования:

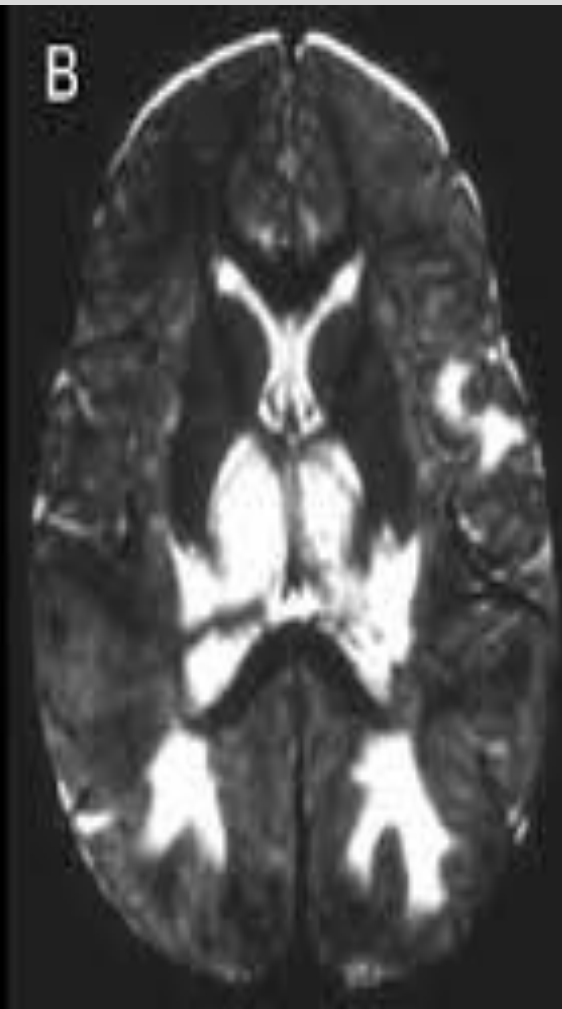
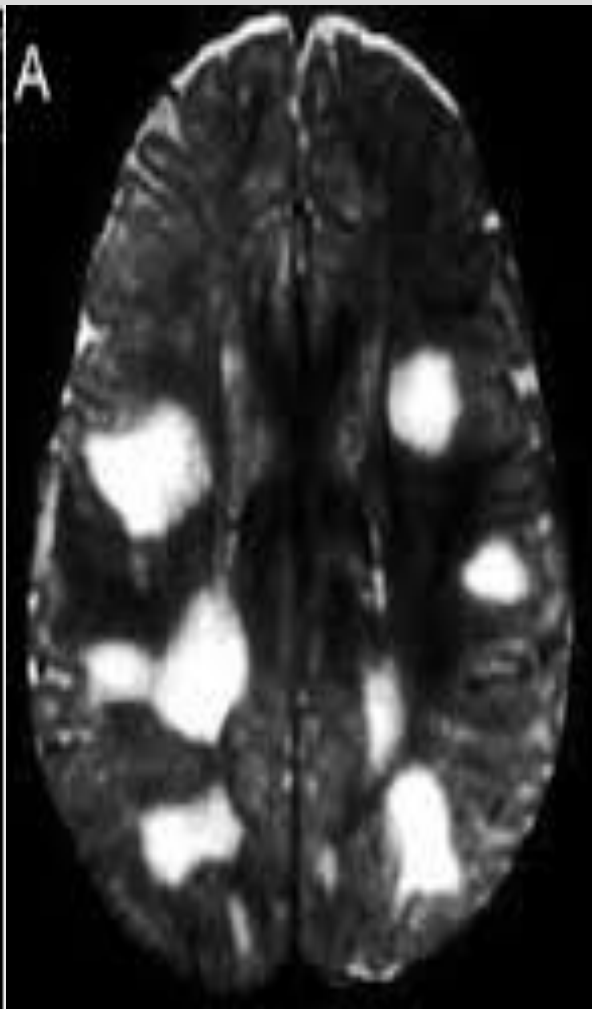
- МРТ головного мозга с контрастным усилением – крупные очаги, чаще несимметричные, сливные, чаще локализуются в 30-40% - базальные ганглии, в 30- 40% - таламус; в 45-55% - ствол мозга; в 30-40% - мозжечок и в 16-28% - спинной мозг, более чем в 1 сегменте;
- ЭЭГ – синхронизация в α -диапазоне волн, θ -волны и пароксизмальная активность. 5 2)

Диагностический

Яркая клиническая картина, острое течение, полиморфность и полисистемность симптомов, указания на предшествующую инфекцию или иммунизацию дают неврологу возможность предварительно диагностировать РЭМ.



МРТ головного мозга.



Дифференцировать рассеянный энцефаломиелит необходимо от:

- ✓ энцефалита,
- ✓ вирусного менингита,
- ✓ миелита,
- ✓ внутримозговой опухоли,
- ✓ ОНМК,
- ✓ рассеянного склероза,
- ✓ концентрического склероза Бало,
ревматических поражений ЦНС
вследствие системного васкулита и др.

Клинические отличия ОРЭМ от РС

- Острое начало, монофазное течение
- Предшествующая инфекция или вакцинация – 70%
- Часто более молодой возраст
- Грубая энцефалопатия с мультифокальной (псевдотуморозной) симптоматикой, когнитивные нарушения, эписиндром, психоз

Лечение (продолжение)

- ▶ **Патогенетическая терапия.** Начало патогенетической терапии основано на назначении кортикостероидов –
- ▶ Метилпреднизолон 10-30 мг/кг/сутки или до максимальной дозы 1 г в сутки в течение 3-5 дней.

Лечение (продолжение)

- ▶ Доза ВВИГ составляет 0,2-0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней. В случаях отсутствия положительного ответа на плазмаферез и ВВИГ следующим этапом обосновано назначение иммуносупрессивной терапии митоксантроном.
- ▶ Митоксантрон 10 мг/м² , растворенный в 250 мл физиологического раствора в/в. Инфузии проводят сначала с частотой 3 раза и промежутками в 4 недели, затем проводят поддерживающее лечение в течение 3 месяцев.

Лечение (продолжение)

► Симптоматическая терапия.

1. Противоотечная терапия предполагает назначение 10% раствора маннитола в дозе 1-1.5 г/кг.
 2. НПВС при лихорадочном, цефалгическом синдромах, иных болевых синдромах, с противовоспалительной целью,: кетопрофен назначается в/м или внутрь по
 3. Метоклопрамид для противорвотного эффекта в дозе 10-20 мг 1-3 раза/сут. (максимальная суточная доза 60 мг) внутривенно или внутримышечно. 14 4.
- Антиконвульсантная терапия: диазепам в дозе 5-10 мг внутривенно (в растворе глюкозы),

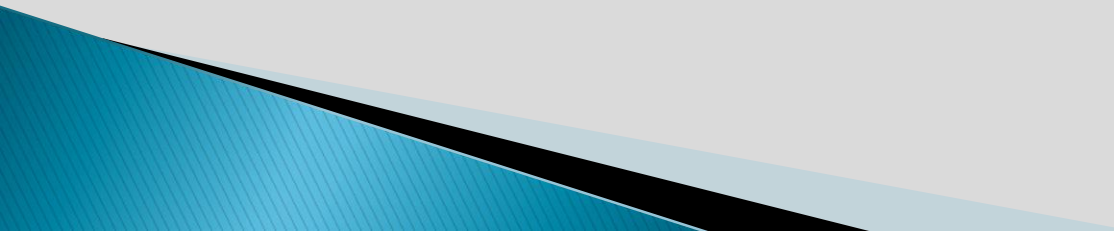
Лечение (продолжение)

- ▶ 5. Терапия делириозного синдрома, психотических состояний: ☐ хлопромазин - ☐ галоперидол – для купирования психомоторного возбуждения в первые дни назначают внутримышечно по 2-5 мг 2-3 раза в сутки, либо внутривенно в той же дозировке (ампулу следует развести в 10-15 мл воды для инъекций), максимальная суточная доза 60 мг
- ▶ 6. Гастропротекция – омепразол 20-40 мг внутрь/внутривенно.
- ▶ 7. Антибактериальная терапия при сопутствующей инфекции (уроинфекции и т.д.)

Симптоматическая терапия является жизненно необходимым элементом лечения. По показаниям **осуществляют реанимационные мероприятия, ИВЛ, нормализацию гемодинамики.**

Всем пациентам, перенесшим
острый эпизод РЭМ, через 6 мес.
рекомендовано повторное
прохождение МРТ.

Исчезновение или уменьшение
участков демиелинизации за этот
период является основным
подтверждением диагноза
«рассеянный энцефаломиелит» и
позволяет исключить рассеянный
склероз.



При этом **полное исчезновение**
воспалительных участков
регистрируется в 37-75%
случаев, а **сокращение** их
площади — в 25-53%.

АУТОИММУННЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Аутоиммунные поражения головного мозга



Аутоиммунные энцефалиты

В основе патогенеза:
поражение
преимущественно серого
вещества головного мозга



Демиелинизирующие заболевания

В основе патогенеза:
повреждение миелиновых
оболочек трактов в
головном и спинном мозге

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ)



- неврологические заболевания, характеризующиеся поражением преимущественно серого вещества, в патогенезе которых основную роль играют аутоантитела (АТ) к внутри-и/или вне-клеточным структурам нервной системы, выступающие в качестве антигенов.

Диагностические критерии АЭ:

- ▶ **Острое или подострое (менее 12 мес.) развитие неврологических симптомов.**
- ▶ **Признаки воспалительного процесса в ЦНС (как минимум один):**
 - Изменения в ЦСЖ — лимфоцитарный плеоцитоз, повышенное содержание белка и Ig G, специфические олигоклональные Ig.
 - Характерные изменения на МРТ: гиперинтенсивные очаги на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR.
 - Признаки воспалительных изменений в головном мозге при иммуногистохимическом исследовании.
- ▶ **Исключение других причин (инфекции, травмы, метаболические, токсическое повреждение, опухоли, демиелинизация, проведение онкопоиска).**

Клиническая классификация аутоиммунных энцефалитов

поражение головного мозга, *обусловленное аутоиммунным процессом* на фоне мягкой вирусной инфекции (постинфекционные поражения);

паранеопластическое поражение глубинных структур головного мозга

из-за неизвестных причин *аберрантного иммунного ответа*

Паранеопластические АЭ

➤ Паранеопластические АЭ, ассоциированные с поверхностными антигенами клеточной мембраны:

- с анти-NMDA антителами (тератома яичников);
- с анти-AMPA антителами (рак молочной железы, мелкоклеточный рак легких);
- с анти-GABA_B антителами (мелкоклеточный рак легких).

➤ Паранеопластические АЭ, ассоциированные с внутриклеточными антигенами:

- с анти-Hu(ANNA-1) антителами (мелкоклеточный рак легких);
- с анти-Yo антителами (рак яичников, рак молочной железы);
- с анти-CV2(CRMP-5) антителами (мелкоклеточный рак легких, тимомы);
- с анти-Ma2 антителами (опухоль тестикулярных зародышевых клеток).

Идиопатические АЭ

Аутоиммунная этиология доказана:

- энцефалит, вызванный антителами к NMDA-рецепторам нейронов;
- аутоиммунный энцефалит Хошимото;
- лимбический энцефалит;
- аутоиммунный энцефалит с анти-VGKC антителами (нейромиотония, синдром Morvan);
- аутоиммунный энцефалит с анти-GAD антителами (сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит);
- аутоиммунный энцефалит при глютен чувствительной энтеропатии (целиакия).
- CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids)

Аутоиммунная этиология предполагается:

- энцефалит Расмуссена;
- другие энцефалиты, связанные с эпилепсией или эпилептическим статусом;
- опсоклонус-миоклонус.

Энцефалит с АТ к NMDA-рецепторам

- ✓ Впервые был описан в **2007 г.** Джозеп Далмау и соавторами,
- ✓ тяжёлая форма энцефалита с возможностью как летального исхода, так и быстрой ремиссии,
- ✓ вызываемая **аутоантителами** к NR-субъединицам глутаматного **NMDA-рецептора**
- ✓ 2 формы:
 - ✓ - паранеопластическая
 - ✓ - идиопатическая аутоиммунная
- ✓ - 40 % этого заболевания приходится на детский возраст,
- ✓ 90 % паранеопластический синдром у молодых женщин при тератомах яичников.

Клинические особенности энцефалита с АТ к NMDA- рецепторам

- ✓ характерен продромальный период, по типу ОРВИ 3-5 дней,
- ✓ Затем общемозговая симптоматика с психическими нарушениями в сочетании с когнитивными нарушениями, и эпилептическим синдромом,
- ✓ В позднем периоде заболевания характерны гиперкинезы: дискинезии, захватывающие лицо, шею, верхние конечности; также хорей, ригидность, миоклонус.
- ✓ Типичны также выраженные вегетативные нарушения: тахи- и брадикардия, гипергидроз, гипертермия, гипервентиляция центрального генеза, колебания артериального давления, гиперсаливация.
- ✓ Одной из характерных особенностей, отмечаемых у выживших пациентов, является амнезия острого периода заболевания.

Дополнительные методы диагностики энцефалита с АТ к NMDA-рецепторам

Главный критерий постановки диагноза: обнаружение антител к NMDA-рецепторам в сыворотке и ликворе,

Состав спинномозговой жидкости: незначительный лимфоцитарный плеоцитоз (до 500 клеток в 1 мл), увеличение концентрации белка и повышенное содержание иммуноглобулинов G.

- **МРТ:** очаги изменения сигнала в режимах FLAIR и T2 в медиальных участках височной доли, реже – в мозолистом теле и стволе мозга (норма в 50% случаев).

Лечение энцефалита с АТ к NMDA-рецепторам

- ✓ **Патогенетическая терапия:**
 - глюкокортикоиды (пульс-терапия метилпреднизолоном),
 - курс внутривенных иммуноглобулинов в среднетерапевтической дозе;
 - при отсутствии эффекта: плазмаферез и введение моноклональных антител (ритуксимаб), в единичных случаях - цитостатики (циклофосфамид, азатиоприн);
- ✓ **Удаление опухоли** при паранеопластическом варианте;
- ✓ **Симптоматическая терапия** (противосудорожные, нейролептики и др).