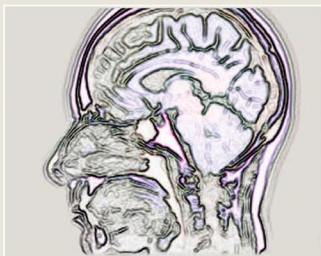
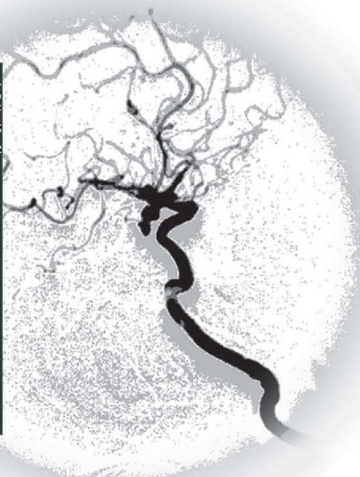
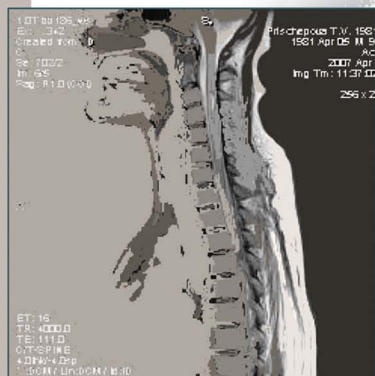


В. В. Пономарев



# АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В НЕВРОЛОГИИ

---



УДК 616.8-097-08

ББК 56.1

П56

Рецензенты:

доктор медицинских наук профессор А. Н. Бойко  
доктор медицинских наук профессор Н. Ф. Филиппович

**Пономарев, В. В.**

П56 Аутоиммунные заболевания в неврологии / В. В. Пономарев. – Минск : Беларус. навука, 2010. – 259 с.  
ISBN 978-985-08-1134-9.

В монографии обобщены данные, касающиеся широкого спектра аутоиммунных заболеваний, встречающихся в практике врача-невролога. Обсуждаются современные данные этиопатогенеза, клинической картины, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и прогноза. Адресовано неврологам и врачам других специальностей, интересующимся проблемами диагностики и лечения этой патологии.

УДК 616.8-097-08

ББК 56.1

ISBN 978-985-08-1134-9

© Пономарев В. В., 2010

© Оформление. РУП «Издательский дом «Беларуская навука», 2010

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время структура болезней человека существенно изменилась. Ушли в прошлое заболевания, уносившие жизни сотен тысяч людей: чума, холера, оспа, испанка. Однако на их место пришли болезни цивилизованного общества: необычные инфекции, расстройства адаптации, атеросклероз. Среди них особое место занимают аутоиммунные заболевания – группа болезней, в основе которых лежит агрессия собственной иммунной системы человека против неизменной ткани. За последние годы достигнут несомненный прогресс в понимании механизмов развития АЗ, разработаны и внедрены стандарты их диагностики, а также современные методы лечения. Однако ряд вопросов этиопатогенеза остается окончательно не выясненным, результаты терапии еще далеки от идеальных, что придает этой проблеме актуальность для практикующих врачей различных специальностей.

Аутоиммунные заболевания поражают практически все органы и системы организма. Нервная система вовлекается в патологический процесс достаточно часто, причем ее поражение носит как первичный, так и вторичный характер. Проблеме диагностики и лечения аутоиммунных неврологических заболеваний посвящено большое количество научных публикаций, монографий и клинических руководств. Однако в большинстве из них рассматриваются лишь от-

дельные болезни, что усложняет поиск необходимых литературных источников, особенно в тех клинических ситуациях, когда речь идет о полиорганном поражении. В этих случаях в диагностическом поиске кроме неврологов участвуют врачи других специальностей: терапевты, ревматологи, гематологи, онкологи. Нужные данные разбросаны по разным специализированным источникам, которые не всегда доступны практикующим специалистам. Именно поэтому возникла идея обобщить в одной монографии те аутоиммунные болезни, в проявлениях которых в качестве основного клинического синдрома выступает поражение нервной системы.

В настоящей монографии обобщен многолетний клинический опыт по диагностике и лечению более 3,5 тыс. больных с различной аутоиммунной неврологической патологией, среди которых более 2 тыс. пациентов с рассеянным склерозом, 1,3 тыс. – с миастенией гравис, 330 – с демиелинизирующими полиневропатиями и другими более редкими формами. Несомненную помощь в выполнении этой работы оказало участие в учебных курсах, посвященных аутоиммунным заболеваниям, которые регулярно проводит Европейская Федерация Неврологических Сообществ (EFNS). В ряде последних конгрессов, проводившихся EFNS в Копенгагене (2000), Брюсселе (2007), Флоренции (2009), нам довелось принимать участие. Большую роль сыграла работа в Европейском комитете по нейроиммунологии, а также участие в мультицентровых клинических испытаниях. Выполненная монография является продолжением тех традиций в области диагностики и лечения аутоиммунных болезней, которыми издавна славится белорусская неврологическая школа. Эти традиции заложены академиками Д. А. Марковым, И. П. Антоновым, профессором А. Л. Леонович и продолжены в настоящее время профессорами Н. Ф. Филипповичем, Я. Я. Гордеевым, В. Я. Латышевой и др.

В работе обобщены сведения по 38 отдельным болезням, которые сгруппированы в три главы в соответствии

с современной классификацией аутоиммунных неврологических заболеваний. Рассмотрение каждой болезни представлено схематично: эпонимические сведения, эпидемиология (в том числе в Беларуси), этиопатогенез, клинические проявления, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение и прогноз. Часть болезней иллюстрирована выписками из историй болезни, а также собственными результатами инструментальных методов обследований (магнитно-резонансной томографии, электронейромиографии, ультразвукового и патоморфологического исследований). Каждый раздел снабжен коротким литературным указателем, причем предпочтение в нем отдано фундаментальным монографиям либо обзорным статьям, опубликованным в отечественной и зарубежной литературе за последние 5 лет. Такой системный подход, как нам кажется, поможет облегчить работу клиницисту при его встрече с пациентом, имеющим аутоиммунную патологию.

Хочу поблагодарить моих учителей, коллектив отделения и коллег по кафедре неврологии и нейрохирургии БелМАПО, своих друзей, давших мне неоценимые советы и принявших участие в подготовке данной книги, а также семью, которая оказывала мне постоянную поддержку.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время аутоиммунные заболевания представляют собой актуальную проблему, поскольку распространены повсеместно, поражают 5–7 % населения земного шара, причем преимущественно лиц трудоспособного возраста, что придает им социально-экономическую значимость. В основе их развития лежит необычная реакция собственной иммунной системы, когда вырабатываемые в норме антитела, призванные защитить организм, вдруг начинают взаимодействовать с собственными антигенами, тем самым разрушая клетки и ткани, несущие данные АГ. В качестве АГ могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды и другие клеточные компоненты. Возникший аутоиммунный процесс, как правило, носит хронический характер и приводит к долговременному повреждению тканей, поскольку аутоиммунная реакция постоянно поддерживается тканевыми АГ. Выработка АТ к определенному АГ определяет широкий клинический полиморфизм данной патологии, в которую обычно вовлечены практически все органы и системы организма человека.

Достижения нейроиммунологии, нейрогенетики и молекулярной биологии во многом помогли раскрыть механизмы формирования АЗ, хотя ряд вопросов остается неясным. В настоящее время существует несколько основных гипотез об их патогенезе.

*Гипотеза забарьерных антигенов.* В организме присутствует ряд АГ, лишенных контакта с иммунной системой, к которым естественная (врожденная) толерантность отсутствует. Такие АГ содержатся в хрусталике глаза, эндокринных железах, пульпозном ядре межпозвонковых дисков, головном мозге и др. После любых тяжелых патологических процессов они соприкасаются с кровью и против них образуются специфические АТ.

*Гипотеза перекрестно-реагирующих антигенов.* Особенности строения некоторых микроорганизмов заключаются в наличии общих АГ с организмом человека. Когда они попадают в организм, иммунная система, защищаясь, вырабатывает против них АТ, которые поражают не только эти микроорганизмы, но и нормальную ткань организма хозяина. К числу таких возбудителей относятся бета-гемолитический стрептококк группы А, кампилобактерная инфекция и др.

*Гипотеза суперантигенов.* В ответ на любой патологический процесс вследствие слабости сдерживающих механизмов (Т-супрессоров) вырабатывается избыточное количество аутоагрессивных клонов лимфоцитов, которые взаимодействуют с АГ нормальных тканей и разрушают их. При этом по принципу замкнутого круга высвобождаются ранее скрытые АГ, эндогенные стимуляторы и митогены, усиливающие данные реакции, тем самым завершая патологический цикл.

Механизмы развития АЗ различаются в зависимости от географической распространенности, возраста дебюта, частоты системных проявлений и рецидивов, специфичности поражения определенного органа или системы. Наиболее частая причина АЗ – нарушение распознавания собственных АГ Т-хелперами, которые активируют специфические цитотоксические АТ и цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа, интерлейкины -1а и 2. Цитокины являются медиаторами иммунного ответа и стимулируют фибробласты и эндотелиальные клетки к избыточной вы-

работке коллагена и гликозаминогликанов, которые, соединяясь с белками, образуют протеогликаны, способные связывать воду и вызывать отек и повреждение тканей. Другим механизмом развития АЗ может быть появление в отдельном органе (или системе) поскапиллярных венул с развитым эндотелием. Повышенное количество молекул адгезии на таком эндотелии приводит к накоплению клеток памяти и эффекторных лимфоцитов, которые вызывают повреждение этой ткани. Доказано, что при АЗ ускоряется апоптоз – программированная гибель клеток. Апоптоз необходим для уничтожения аутореактивных Т-лимфоцитов в процессе негативной селекции в тимусе и зрелых аутореактивных В- и Т-лимфоцитов при их контакте с собственными АГ организма, а также клеток, инфицированных вирусом, и опухолевых клеток. Нарушение этих механизмов приводит к преждевременной гибели клетки.

Чрезвычайно важное значение в развитии АЗ имеют провоцирующие факторы запускающих каскад патологических реакций с участием иммунной системы. К их числу относят вирусную (вирусы герпеса, Эпштейна–Барра) и бактериальную (клебсиелла, трепаносома и др.) инфекции, стресс, введение лечебных сывороток и вакцин, воздействие неблагоприятных экологических факторов. Установлена триггерная роль при АЗ ухудшения качества воздуха с накоплением в организме оксидов углерода, азота, серы, углеводородов, пылевых частиц, тяжелых металлов (свинец, ртуть, мышьяк, кадмий, никель). Доказано негативное влияние на формирование АЗ загрязненной питьевой воды, так как современные методики очистки питьевой воды не позволяют очистить ее от хлорированных производных бензольного ряда, фенолов, нитратов. Определенное место отводится таким климатическим явлениям, как глобальное потепление, ультрафиолетовое излучение вследствие разрушения озонового слоя. До конца не изучено воздействие на развитие АЗ последствий ядерных испытаний и техногенных катастроф, в частности аварии на Чернобыльской



атомной станции. Среди прочих провоцирующих факторов обсуждаются производственные вредности (поливинилхлориды, асбест, хром, пестициды), токсические и мутагенные добавки в пищу (нитраты, нитриты, стимуляторы роста, антибиотики), недостаточное, избыточное либо несбалансированное питание, вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение), самолечение (недобросовестная реклама ряда лекарственных препаратов, расширение безрецептурного списка).

АЗ включают большое число нозологических форм с различной клинической картиной, но едиными механизмами патогенеза и принципами лечения. Общими чертами всех АЗ являются генетическая предрасположенность; прогрессирующее или рецидивирующее течение; склонность к спонтанным ремиссиям; сочетание нескольких аутоиммунных процессов у одного больного; возможность воспроизведения на лабораторных животных; обнаружение в крови специфических АТ; лимфоидная инфильтрация тканей с отложением в них циркулирующих иммунных комплексов; терапевтический эффект иммуносупрессоров.

В настоящее время разработана классификация АЗ в зависимости от тропности к поражению отдельного органа или системы. Согласно этой классификации выделяют два основных класса АЗ: органоспецифичные и органонеспецифичные. Органоспецифичные АЗ включают широкий спектр эндокринной патологии (хронический тиреоидит, диффузный токсический зоб, полигландулярный синдром I и II типа, инсулинзависимый сахарный диабет), заболевания кожи (пузырчатка, гнездная алопеция, буллезный эпидермолиз), крови (гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, иммунная нейтропения), печени и желчных путей (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит), желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, Болезнь Уиппла, целиакия) и др. К органонеспецифическим АЗ относят болезни соединительной ткани и системные васкулиты.

Большинство первичных АНЗ являются органоспецифичными, меньшая ее часть (особенно вторичные) носит органонеспецифичный характер. Для их систематизации в настоящее время применяется клинико-иммунологическая классификация АНЗ, предложенная D. Karussis (2000). В ее основу положен нозологический принцип. Согласно данной классификации, выделяют три группы АНЗ:

1. Идиопатические аутоиммунные неврологические заболевания:

а) с первичным поражением ЦНС или ПНС;

б) системные заболевания с вторичным поражением ЦНС и ПНС.

2. Неврологические заболевания с определенным иммунным триггером:

а) с постинфекционным триггером;

б) с паранеопластическим триггером.

3. Неврологические заболевания с неуточненным аутоиммунным патогенезом.

Подробное описание этих болезней представлено в соответствующих главах монографии.

## **ИДИОПАТИЧЕСКИЕ АУТОИММУННЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

### **1.1. Аутоиммунные заболевания с первичным поражением ЦНС и ПНС**

#### **1.1.1. Рассеянный склероз**

Рассеянный склероз (РС, G35 по МКБ-10) – хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой вследствие разрушения нормально синтезированного миелина в головном и (или) спинном мозге [4–7, 13, 15]. История изучения РС начинается с 1830 г., когда французский патологоанатом Ж. Крювелье на секции в головном мозге выявил «пятнистый» или «островковый» склероз (*sclerosis en plaque*). Приоритет описания клинической картины РС и выделения заболевания в самостоятельную неврологическую форму принадлежит его соотечественнику неврологу Ж. Шарко (1868 г.), который характеризовал болезнь как сочетание спастической параплегии, интенционного тремора, нарушения речи, зрительных расстройств и нистагма (пентада Шарко).

РС является самым известным и распространенным аутоиммунным неврологическим заболеванием, которое встречается во всех странах мира. В среднем его частота составляет 30 случаев на 100 тыс. населения, при этом имеет место климатический фактор – «градиент широты» – увеличение числа больных РС по мере удаления от экватора в обоих полушариях [6, 19]. Принято выделять три зоны, различающиеся по показателю распространенности. Зона высокого риска (распространенность более 50 случаев)

включает страны Скандинавии, северные районы США, юг Канады и Австралии, северо-западный регион России. В зону среднего риска (10–50 случаев) входят средняя и южная Европа, юг США, северная Африка и остальная территория Австралии. Зона низкого риска (менее 10 случаев) – большинство регионов Центральной и Южной Америки, Азии, Африки, Карибского бассейна и Океании [4]. Наибольшая распространенность РС наблюдается в странах с высоким доходом на душу населения (89 случаев на 100 тыс. населения), минимальная – с низким доходом (0,5 случая). Максимальные показатели распространенности на 100 тыс. населения отмечены в Венгрии (176 случаев), Словении (150), Германии (149), США (135), Канаде (132,5), Чехии (130), Норвегии (125). Мировой усредненный показатель заболеваемости РС составляет 2,5 случая на 100 тыс. населения. Среди регионов лидирует Европа (3,8 случая), минимальный показатель в Африке (0,1) [3]. Беларусь традиционно относится к зоне среднего риска развития РС, так как ее распространенность в различных областях страны колеблется от 36 до 45 случаев на 100 тыс. населения [7, 11].

РС страдают лица любого возраста, в том числе дети и подростки, доля которых составляет 7–10 % [5, 10]. Средний возраст начала РС составляет 29,2 года. Наиболее раннее начало заболевания отмечено в Восточном Средиземноморье (26,9 года), Европе (29,2) и Африке (29,3). У мужчин РС начинается на 2–3 года позже, чем у женщин. В нескольких эпидемиологических исследованиях показано, что лица, переехавшие из зоны высокого риска в зону низкого риска до 15-летнего возраста, болеют РС значительно реже, чем это имеет место на их родине. Напротив, лица, мигрировавшие в возрасте 15 лет и старше, сохраняют такую же возможность заболеть РС, как и в местности их предыдущего проживания [6]. По мнению большинства исследователей, на риск развития РС влияют пол и принадлежность к определенной этнической группе. Женщины страдают РС в два раза чаще, чем мужчины. Заболевание преобладает

у лиц европейской расы, особенно выходцев из Скандинавии. Предложена теория «миграции викингов», которая объясняет одинаково высокую частоту РС в Норвегии, Германии, странах Средиземноморья и Канаде [20]. Эпидемиологическими особенностями РС в настоящее время являются увеличение его распространенности в большинстве стран мира, снижение возраста начала заболевания и тенденция к снижению тяжести [9, 12].

Несмотря на проведенные многочисленные исследования, точные механизмы развития РС пока не установлены. Общепринятым является мнение о том, что РС – мультифакториальное заболевание, в развитии которого важную роль играет сочетание внешних и внутренних факторов. Среди внешних причин наибольшее значение имеют воздействие инфекционных агентов, особенностей питания, экзогенных интоксикаций, связанных с неблагоприятной экологической обстановкой, недостатком солнечного света; влияние половых гормонов, травмы головы, хронический психоэмоциональный стресс [10]. К числу внутренних факторов относят наследственную предрасположенность, реализуемую полигенной системой, ответственной за формирование иммунного ответа и определенный тип метаболизма [19].

Наибольшее внимание в исследованиях отводилось инфекционному началу РС. В разное время в качестве этиологической причины РС предлагались практически все известные микроорганизмы – вирусы, бактерии, простейшие, спирохеты, риккетсии и прионы [7]. Однако ни в одном случае пока не выявлена разница между содержанием микроорганизмов в активных очагах поражения мозга при РС и в неизменной ткани мозга. В настоящее время считается, что любые инфекции могут принимать участие в развитии РС путем перекрестного иммунного реагирования либо прямого воздействия на миелинсинтезирующие клетки [9].

Популярность ранее широко распространенной алиментарной теории РС в настоящее время снизилась, однако

в литературе по-прежнему обсуждается вопрос об участии животных жиров и протеинов в повышении риска развития заболевания. До сих пор считается, что избыточное потребление мяса (особенно копченой свинины) и молока способствует развитию РС. Тем не менее связь питания на уровне популяции и на уровне отдельного индивидуума может быть недостоверной [4].

Несомненно влияние экзотоксинов на развитие РС, поскольку доказана повышенная заболеваемость у лиц, связанных с профессиональными вредностями, такими как тяжелые металлы, органические растворители [7]. Однако проведенный метаанализ таких вредностей показал, что токсические факторы не являются непосредственной причиной демиелинизации, но способны значительно изменять иммунный ответ. Влияние травм головы, солнечной радиации, малых доз радиоактивного загрязнения и стресса на развитие РС противоречиво и пока не позволяет рассматривать их как факторы риска этой патологии.

Среди внутренних факторов развития РС наибольшее значение имеет генетическая предрасположенность. Об этом свидетельствуют семейные случаи РС (2–5 %), более высокая частота заболевания у монозиготных близнецов (20–40 %) и отсутствие РС в некоторых этнических группах (индейцы, якуты, цыгане, майори), несмотря на их проживание в зонах повышенного риска [4]. Установлено, что в формировании наследственной предрасположенности играет роль определенный набор аллелей генов главного комплекса гистосовместимости (HLA – системы), расположенного на 6-й хромосоме. В настоящее время для стран Европы и Северной Америки доказана связь развития РС с антигенами HLA: **HLA-A3, B7, DR2, DW2, DQ6**. На современном этапе генетические исследования направлены на изучение связи РС с генами различных цитокинов, ростовых факторов и молекул адгезии [6].

Согласно современным представлениям в патогенезе РС выделяют три этапа: 1) развитие иммунологических реакций

на периферии и в ЦНС; 2) демиелинизация; 3) аксональная дегенерация.

Иммунопатологические реакции при РС развиваются только после активации ранее интактных Т-клеток на периферии, специфичных для эпитопов миелина и олигодендроцитов [13]. Предложено несколько специфических механизмов их активации: молекулярная мимикрия, двойственная экспрессия Т-клеточных рецепторов, участие суперантигенов. Затем после нарушения гематоэнцефалического барьера происходит проникновение CD4 + клеток в ЦНС, которое осуществляется посредством селектин- или интегриноопосредованной адгезии, диапедеза, миграции к очагу воспаления при помощи цитокинов и формирование тримолекулярного комплекса на мембране антигенпрезентирующих клеток. Одновременно нарушается В-клеточная толерантность, увеличивается количество АТ к различным структурам миелина и олигодендроглии, происходит выработка провоспалительных цитокинов и разрушение миелина [9].

Демиелинизация – типичный признак РС, который обладает значительной гетерогенностью. Ее причины связаны с многообразием энцефалитогенных пептидов, а также индивидуальными особенностями строения и метаболизма миелина. Наиболее изученными белками при РС являются протеолипидный протеин, основной белок миелина и миелин-олигодендроцитарный гликопротеин. В настоящее время предложены четыре типа демиелинизации при РС: 1) макрофагассоциированная; 2) антителоиндуцируемая; 3) дистальная олигодендроглиопатия; 4) первичная олигодендроцитарная дегенерация. Общая черта всех типов демиелинизации – развитие воспалительных реакций различной степени выраженности с участием активированных Т-клеток, макрофагов и микроглии, что подтверждает ключевую роль иммунопатологических реакций в развитии демиелинизирующего процесса [6].

В последние годы в литературе обсуждается вопрос о роли аксональной дегенерации в патогенезе РС. Ее значе-

ние подтверждают достоверные корреляции степени выраженности неврологических нарушений с атрофией спинного мозга, мозжечка, коры больших полушарий по данным МРТ и морфологических исследований, а также со снижением нейронального маркера N – ацетиласпартата по данным МР – спектроскопии [21]. Выделяют два типа аксонального повреждения при РС: 1) непосредственно связанное с воспалением; 2) независимое от него. Аксональное повреждение на фоне аутоиммунного воспаления происходит за счет воздействия на аксон активированных иммунных и глиальных клеток – Т-лимфоцитов, макрофагов, микроглии через определенные рецепторы и независимо от них. Рецепторзависимое повреждение вызывается цитокинами из семейства фактора некроза опухоли, выделяемыми «естественными киллерами», являющимися подгруппой Т-лимфоцитов. Рецепторнезависимое повреждение аксонов обусловлено действием оксида азота, глутамата и протеаз, продуцируемых микроглией и макрофагами, нарушением взаимодействия между аксоном и миелином, повышением внутриаксонального  $Ca^{2+}$ , нарушением процессов фосфорилирования цитоскелетных белков и аксонального транспорта. В этих случаях первичное или вторичное прогрессирование процесса протекает по типу нейродегенерации, что объясняет неэффективность иммуносупрессивной терапии [13].

Клинические проявления РС обладают значительным полиморфизмом, так как зависят от стадии, формы и типа течения заболевания. Выделяют две основные стадии РС – обострения и ремиссии. Обострение (релапс) – острое либо подострое появление новых или заметное ухудшение уже имевшихся симптомов в течение 24 часов при отсутствии лихорадки или инфекций после относительной стабилизации неврологического статуса на протяжении не менее месяца [3]. Ремиссия – уменьшение выраженности или исчезновение симптоматики продолжительностью не менее 24 часов. Типичным типом течения (75–90 %) РС является



прогредиентно-ремиттирующий, который протекает с чередованием обострений и ремиссий. В 10–15 % случаев имеет место первично-прогрессирующее течение РС. У 40–60 % больных РС спустя 5 лет заболевание приобретает вторично-прогрессирующий характер [19]. Этот тип течения устанавливается в случае, когда после обострений и ремиссий наступает постепенное ухудшение сроком не менее 2 месяцев. Помимо этих основных типов выделяют стационарное течение (доброкачественный РС; 10–15 %), когда пациент остается функционально активным через 15 лет болезни [10].

В типичных случаях клинические симптомы РС можно разделить на 7 основных групп, которые обычно встречаются в разных комбинациях и характеризуют очаг (очаги) поражения ЦНС:

Симптомы поражения пирамидного пути: моно-, геми-, три-, пара- или тетрапарезы, спастический мышечный тонус, повышение сухожильных и ослабление кожных рефлексов, клonus стоп (реже коленных чашечек), патологические знаки Бабинского или Россолимо в 100 % случаев. При этом выраженность пареза преобладает над спастичностью, развитие которой связано с гиперактивностью рефлекторных реакций на спинальном сегментарном уровне и с повышением уровня в крови возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) [8]. Нередко встречаются случаи сочетания парезов с низким мышечным тонусом за счет нарушений глубокой чувствительности, поражения мозжечка или его путей [10]. Верхние конечности поражаются в меньшей степени и вовлекаются в процесс на более поздних этапах.

Симптомы поражения мозжечка и его путей: статическая или динамическая атаксия туловища либо конечностей, нистагм (регистрируется у 50–70 % больных), мышечная гипотония, дисметрия, асинергия, дизартрия. В тяжелых случаях появляется кинетический (денторубральный) тремор в верхних конечностях и голове. Такие случаи обозначаются как гиперкинетические варианты РС [7].

Симптомы поражения ствола мозга и черепных нервов в 50 % случаев: межъядерная офтальмоплегия, горизонтальный, вертикальный либо множественный нистагм; реже слабость мимических мышц, бульбарный синдром вследствие поражения лицевого либо каудальной группы нервов. Типичным симптомом, особенно в дебюте РС, является поражение зрительного нерва в форме ретробульбарного неврита [4].

Симптомы нарушения глубокой и поверхностной чувствительности: гипо- или дизестезия, нарушения вибрационной, температурной чувствительности, парестезии и чувство давления в одной либо нескольких конечностях, чаще в руках, усиливающиеся после физической нагрузки, ослабевающие в покое, мозаичного или проводникового типа выявляются у 60 % больных РС. Сенситивная атаксия чаще не выражена [9, 11].

Нарушения функции тазовых органов: задержка либо императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи, запоры, снижение потенции. Их причиной при РС является диссинергия сфинктеров и детрузоров вследствие поражения пирамидных путей [4].

Зрительные нарушения: снижение остроты зрения одного или обоих глаз, изменение полей зрения, появление скотом, потеря яркости, искажение цветов и контрастности имеют место у 30–70 % больных [7].

Нейропсихологические нарушения имеют место у 50–80 % больных РС. В дебюте заболевания преобладают невротические проявления (частые астенические, ипохондрические симптомы). В дальнейшем развивается дезадаптация по депрессивному типу, снижение интеллекта и памяти, в ряде случаев эйфория [12]. Когнитивные нарушения обычно нарастают в периоде обострений, что связывают с воздействием протеаз и цитокинов, действующих на возбудимость нейронов. При РС часто встречается синдром хронической усталости (подробно изложен в главе 3).

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений</b> .....	3
<b>Предисловие</b> .....	4
<b>Введение</b> .....	7
<i>Глава 1. Идиопатические аутоиммунные неврологические заболевания</i> .....	12
1.1. Аутоиммунные заболевания с первичным поражением ЦНС и ПНС .....	12
1.1.1. Рассеянный склероз .....	12
1.1.2. Синдром Гийена–Барре .....	49
1.1.3. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия .....	61
1.1.4. Мультифокальная моторная невропатия .....	71
1.1.5. Миастения гравис .....	79
1.1.6. Изолированные церебральные васкулиты .....	94
1.1.7. Синдром ригидного человека .....	99
1.1.8. Синдром Исаакса .....	104
1.1.9. Энцефалит Расмуссена .....	109
1.2. Системные аутоиммунные заболевания с вторичным поражением нервной системы .....	113
1.2.1. Системная красная волчанка .....	114
1.2.2. Антифосфолипидный синдром .....	120
1.2.3. Идиопатические воспалительные миопатии ..	128
1.2.4. Системная склеродермия .....	133
1.2.5. Синдром Шегрена .....	140
1.2.6. Болезнь Хортона .....	144

1.2.7. Болезнь Такаясу .....	151
1.2.8. Узелковый полиартериит .....	158
1.2.9. Болезнь Бехчета .....	164
1.2.10. Грануломатоз Вегенера.....	171
<b>Глава 2. Аутоиммунные неврологические заболевания</b> <b>с определенным триггером</b> .....	178
2.1. Заболевания с инфекционным триггером.....	178
2.1.1. Хорея Сиденгама .....	178
2.1.2. Посткампилобактерный синдром Гийена–Барре	184
2.1.3. Постполиомиелитический синдром.....	189
2.1.4. Нейроборрелиоз.....	193
2.1.5. ВИЧ-поражения нервной системы .....	199
2.2. Заболевания с паранеопластическим триггером.....	204
2.2.1. Синдром Ламберта–Итона .....	205
2.2.2. Подострая церебеллярная дегенерация .....	210
2.2.3. Лимбический энцефалит.....	213
2.2.4. Синдром опсоклонус-миоклонус .....	217
2.2.5. Невропатия с парапротеинемией .....	222
2.2.6. Ретинальная дегенерация .....	228
<b>Глава 3. Неврологические заболевания с неуточненным</b> <b>аутоиммунным патогенезом</b> .....	233
3.1. Нейросаркоидоз.....	233
3.2. Синдром Толоза–Ханта.....	238
3.3. Синдром хронической усталости.....	247
<b>Заключение</b> .....	256