



**Потенциально обратимые
деменции.**

Аутоиммунные энцефалопатии:

**Анти NMDA-рецепторный
энцефалит. Энцефалопатия
Хасимото. Лимбический энцефалит**

Деменция

- Деменция — это синдром, обычно хронический или прогрессирующий, при котором происходит деградация когнитивной функции (то есть способности мыслить) в большей степени, чем это ожидается при нормальном старении. Происходит деградация памяти, мышления, понимания, речи и способности ориентироваться, считать, познавать и рассуждать.
- Деменция не оказывает воздействия на сознание. Нарушение когнитивной функции часто сопровождается, а иногда предваряется ухудшением контроля над эмоциональным состоянием, а также деградацией социального поведения или мотивации.

Критерии по ВОЗ

- расстройства памяти как вербальной, так и невербальной, которые проявляются в нарушении способности к запоминанию нового материала, а в более тяжелых случаях также в затруднении воспроизведения ранее усвоенной информации. Нарушения должны быть оценены с помощью нейропсихологических тестов;
- нарушения других когнитивных функций – способности к выработке суждений, мышлению (планированию, организации действий) и переработке информации. Эти нарушения должны быть подтверждены с помощью соответствующих нейропсихологических тестов. Необходимым условием для установления диагноза является снижение когнитивных функций по сравнению с их исходным более высоким уровнем;

Критерии по ВОЗ

- нарушение когнитивных функций на фоне сохранного сознания;
- наличие по меньшей мере одного из следующих признаков: эмоциональной лабильности, раздражительности, апатии, асоциального поведения. Для установления достоверного диагноза перечисленные признаки должны наблюдаться в течение как минимум 6 мес; при меньшем сроке наблюдения диагноз может быть предположительным

Деменции могут классифицироваться на

- Болезнь Альцгеймера или болезнь по типу болезни Альцгеймера
- Кортиковые и подкорковые
- Необратимые и **потенциально обратимые**
- Часто встречающиеся и редкие формы

Потенциально обратимые деменции

- По эпидемиологическим данным, не менее 5% деменций потенциально обратимы.
- В литературе было выявлены следующие причины:
- **Структурные изменения мозга:**
 - опухоли мозга;
 - нормотензивная гидроцефалия;
 - хроническая субдуральная гематома.

Дисметаболические энцефалопатии:

- гипотиреоз;
- тиреотоксикоз;
- гиперкортицизм;
- сахарный диабет;
- инсулинома;
- дефицит витамина B12;
- гиперкальциемия;
- хронические обструктивные заболевания легких.

Инфекционные заболевания:

- нейросифилис;
- нейроборрелиоз;
- болезнь Уиппла;
- хронические менингиты.

Аутоиммунные энцефалиты

Аутоиммунные энцефалиты клинически могут имитировать широкий спектр неврологической патологии:

- инфекционной;
- токсико-метаболической;
- нейродегенеративной;
- демиелинизирующей.

По этиологическому принципу аутоиммунные энцефалиты подразделяют на:

- паранеопластические;
- постинфекционные;
- идиопатические.

По локализации поражения аутоиммунные энцефалиты подразделяют на:

- лимбические;
- мозжечковые;
- подкорковые;
- корковые;
- лейкоэнцефалопатии (системное поражение белого вещества).

Аутоиммунные энцефалиты связаны с возникновением двух механизмов:

1. Аутоантитела направлены на антигены, расположенные на **поверхности** клеток мозга (доступная диагностика, выраженный ответ на иммунотерапию).

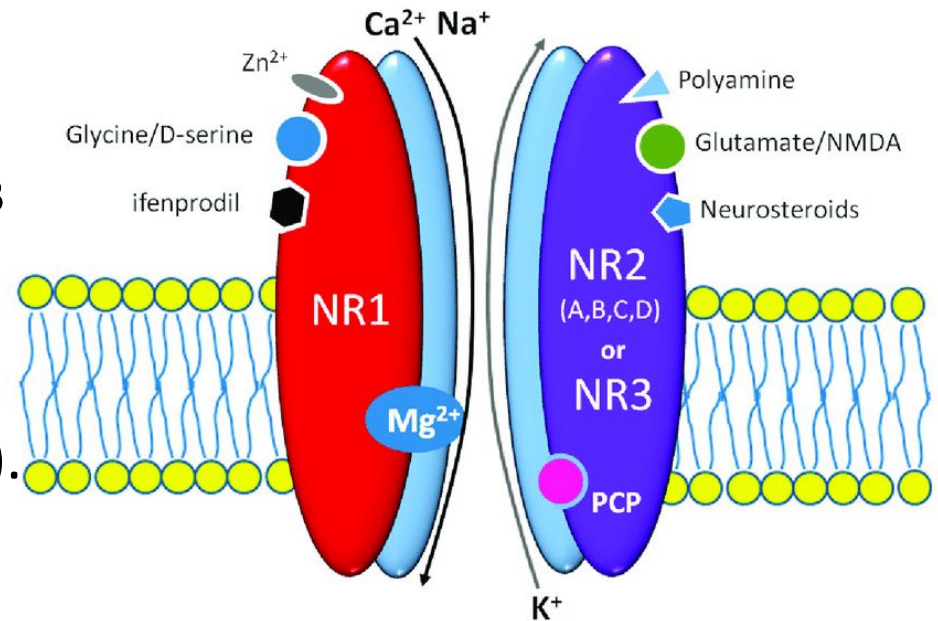
2. Аутоантитела направлены на **внутриклеточные** антигены (диагностика затруднена, наблюдается плохой ответ на иммунотерапию).

Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам

- анти-NMDA-рецепторный энцефалит представляет собой особую форму **паранеопластического энцефалита**.
- Его развитие ассоциируется с **выработкой антител к NR1- и NR2-субъединицам NMDA-рецепторов**.
- Манифестируя яркими **психопатологическими нарушениями**. Дальнейшее усугубление тяжести болезни происходит с развитием **судорог, нарушений сознания, кататоноподобной симптоматики, дискинезий**.
- **При гиповентиляции и гемодинамических нарушениях, развивающихся практически у всех пациентов, необходима интенсивная терапия.** Несмотря на тяжесть заболевания, около **75% лиц выздоравливают полностью** или с

О рецепторах

- NMDA-рецепторы являются лигандзависимыми катионными каналами.
- Активация NMDA-рецепторов играет ключевую роль в **синаптической пластичности**, которые состоят из субъединиц NMDAR1 (NR1) и NMDAR2 (NR2).
- Субъединицы NR1 связывает глицин, а NR2 (A, B, C или D) – глутамат, они комбинируются между собой, формируя различные подтипы рецепторов с отличительными фармакологическими свойствами, локализацией и способностью взаимодействовать с внутриклеточными мессенджерами.



Примеры антагонистов NMDA рецепторов:

Амантадин

Кетамин

Закись азота

Мемантин

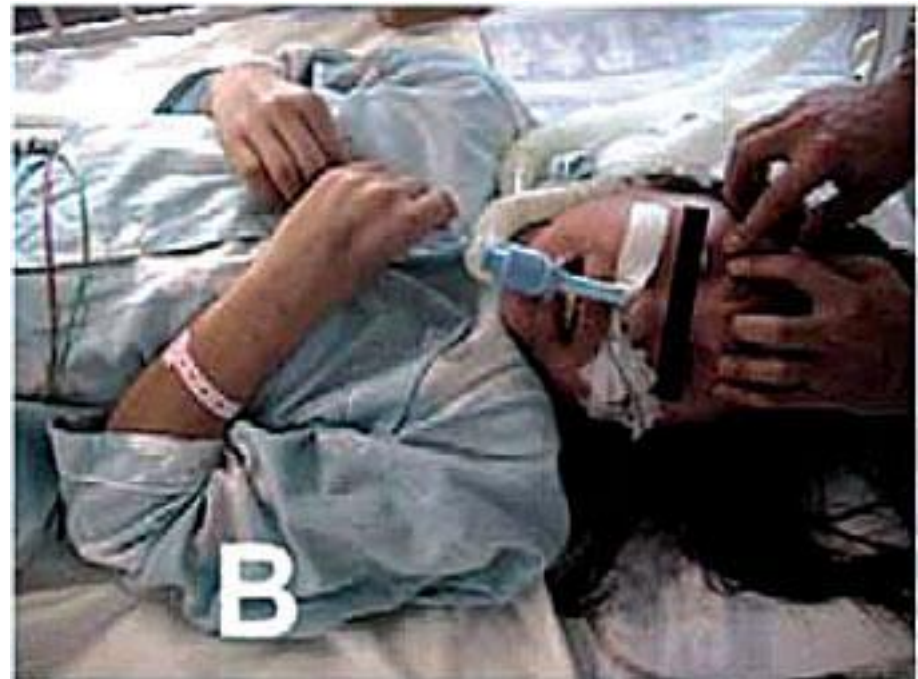
ЭТИОЛОГИЯ

- Ассоциация анти-NMDA-рецепторного энцефалита с **тератомой** яичника у женщин.
- В выборке из 200 пациентов онкологические заболевания имелись у 19,5% пациентов (n=43), причем из этих пациентов только 1 человек был мужского пола и страдал раком легких.
- Остальные же 42 женщины имели тератому яичника, удаленную в период наблюдения.



Эпидемиология

- Средний возраст начала болезни составляет 23-25 лет
- Заболевание встречается зачастую у женщин, у мужчин описаны лишь единичные случаи



Патогенез

- Основные мишени аутоиммунного ответа – **NR1/NR2B-гетеромеры NMDA-рецепторов.**
- Они преимущественно экспрессируются в **переднем мозге взрослых лиц, включая префронтальную кору, гиппокамп, амигдалу и гипоталамус,** то есть именно те структуры, которые, наиболее часто вовлекаются в процесс при анти-NMDA-рецепторном энцефалите.
- С их поражением, очевидно, связано развитие шизофреноподобных симптомов

Стадии

продромальную

психотическую

ареактивную

гиперкинетическую

постепенного
регресса
симптомов

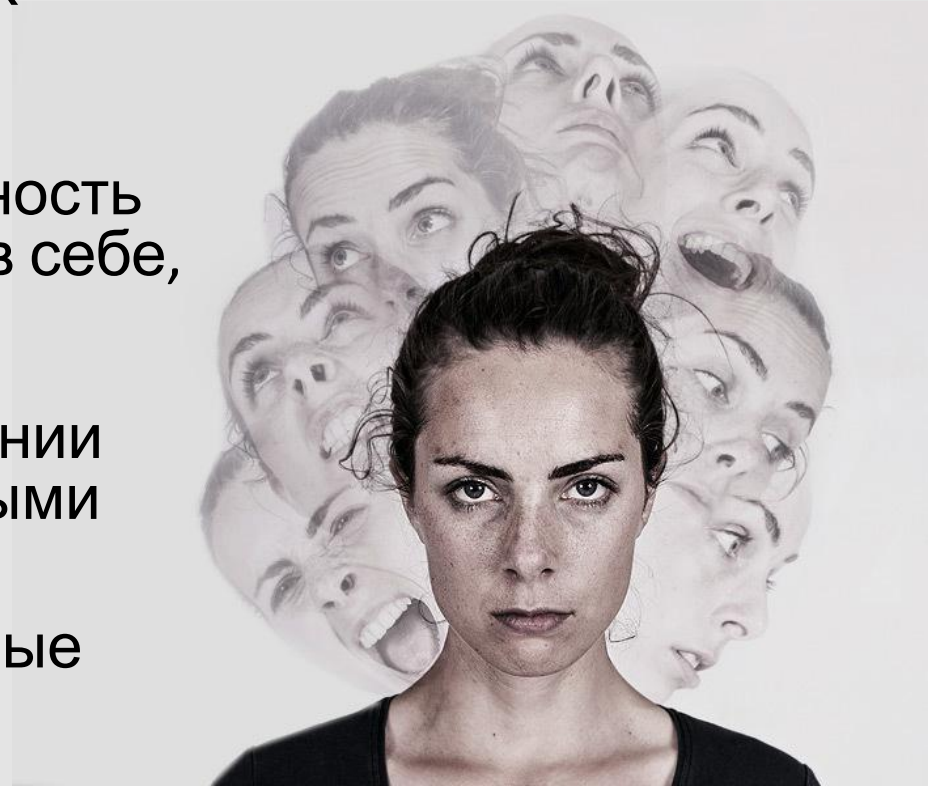
Продрома

- Пациенты в продромальной фазе заболевания страдают от неспецифических ОРВИ-подобных симптомов (лихорадки, утомляемости, головной боли). Данная фаза развития болезни длится в среднем около пяти дней



Психотическая стадия

- Появление психопатологических симптомов.
- Облигатные эмоциональные нарушения (апатия, недостаточность эмоций, депрессия, замыкание в себе, страх), когнитивное снижение (расстройства кратковременной памяти, затруднения в пользовании телефоном, другими электронными средствами),
- выраженные шизофреноподобные симптомы, включающие дезорганизацию мышления, компульсивные идеации, бред, зрительные и слуховые галлюцинации, снижение критики



Психотическая стадия

- Амнестические расстройства в начальной стадии развития болезни не выражены и встречаются менее чем у четверти больных. Поведенческие расстройства зачастую являются поводом для родственников обращаться за психиатрической помощью, что обуславливает установление «психиатрического» диагноза на начальных этапах наблюдения.

Ареактивная фаза

- Через две недели после психотических симптомов наступает болезнь. У большинства больных (более 70%) перед этим возникают судорожные припадки. преобладают генерализованные тонико-клонические припадки, реже – комплексные парциальные и другие типы приступов.

Ареактивная фаза

- Ареактивную фазу характеризуют нарушение сознания, напоминающее кататоноподобное состояние, мутизм, акинезия, отсутствие ответа на вербальные команды при открытых глазах.
- У нескольких пациентов была отмечена насильственная гримаса, напоминающая улыбку. Часто развиваются атетоидные движения и дистонические позы, эхопрактические феномены, каталептические симптомы.

Ареактивная фаза

- Стволовые рефлексy в этой фазе заболевания не страдают, однако у пациентов нарушается спонтанное движение глаз, в том числе, в ответ на визуальную угрозу.
- Некоторые парадоксальные феномены (отсутствие ответа на болевые стимулы при наличии сопротивления пассивному открыванию глаз) напоминают психогенную реакцию или симуляцию

Гиперкинетическая фаза

- Появляются оролингвальные дискинезии (облизывание губ, жевание), атетоидные дискинетические позы пальцев рук, указанные гиперкинезы не связаны с приемом нейролептиков.
- При утяжелении появляются вычурные орофациальные и конечностные дискинезии, такие как продолжительные движения нижней челюсти, сильное сжатие зубов, дистония открывания рта, интермиттирующие насильственные отведения или сведения глазных яблок, движения рук, напоминающие танцевальные.

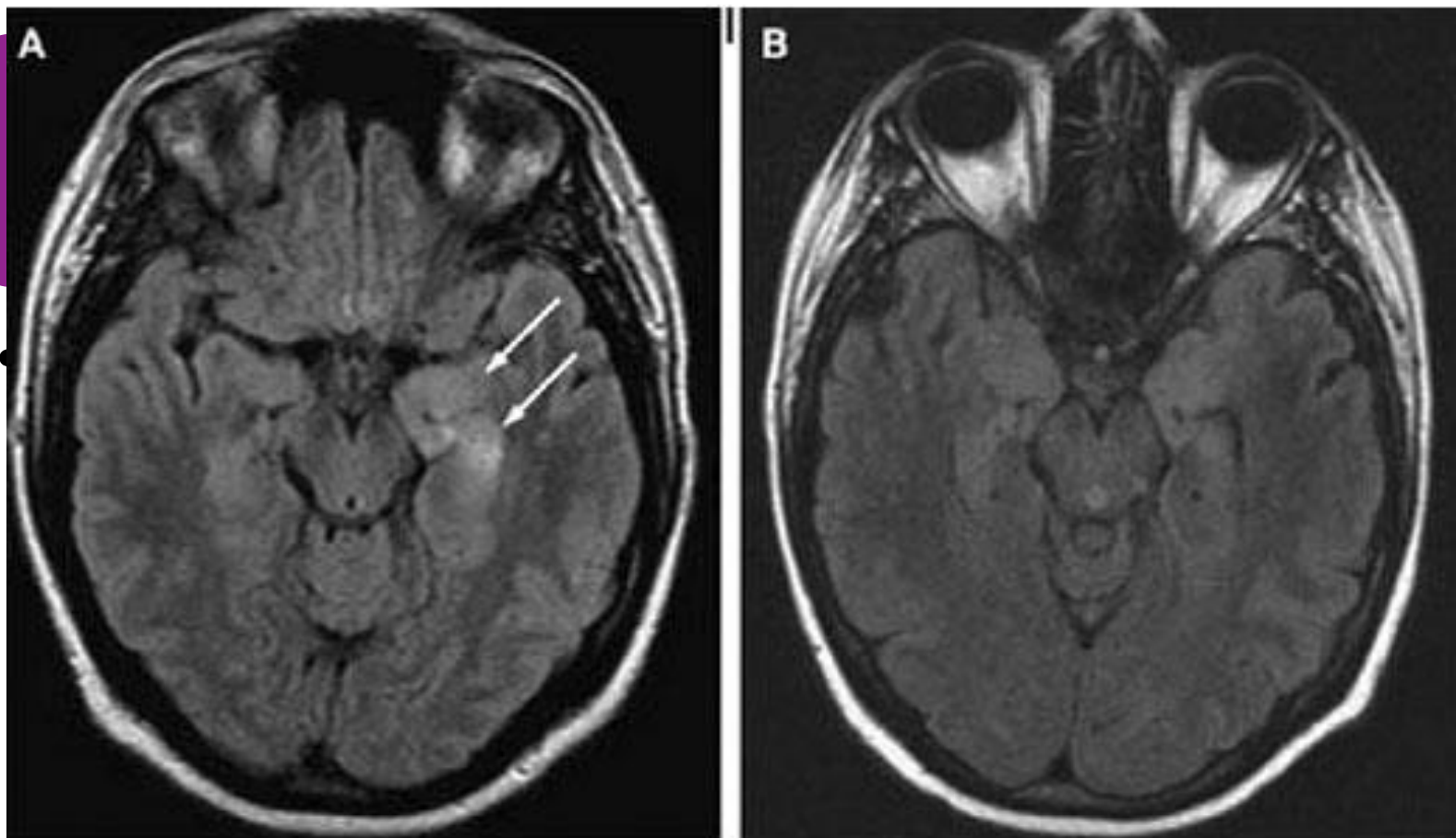


Гиперкинетическая фаза

- На этой стадии заболевания развиваются симптомы вегетативной нестабильности, среди которых – лабильность артериального давления, брадикардия или тахикардия, гипертермия, потливость. Особую опасность представляет гиповентиляция

Фаза постепенного регресса СИМПТОМОВ

- Обратное развитие симптомов в первую очередь касается улучшения гиперкинетических нарушений. Регресс их обычно происходит в течение двух месяцев заболевания, однако описаны случаи, когда гиперкинезы персистируют более полугода и резистентны к множеству терапевтических воздействий. Обычно параллельно с экстрапирамидными расстройствами улучшается и нейропсихиатрический статус. Для периода восстановления характерно наличие стойкого амнестического синдрома



А – МРТ в режиме FLAIR демонстрирует зоны гиперинтенсивного сигнала билатерально в медиальных участках височных долей, преимущественно вовлекающие левый гиппокамп (указано стрелками); В – МРТ-исследование того же больного через 4 месяца в стадии восстановления, существенно уменьшена FLAIR-гиперинтенсивность.

Рис. 2. Очаги повышенной интенсивности сигнала в медиальных участках височных долей при МРТ в режиме FLAIR (по L.H. Sansing et al. [33])

ЭЭГ-исследование

- во время ареактивной и гиперкинетической фаз заболевания зафиксированы диффузная или, преимущественно, фронтотемпоральная d- и q-активность без пароксизмальных изменений. У одного из пациентов медленноволновая активность была замещена лекарственно индуцированной быстроволновой активностью после увеличения дозы анестетика

СМЖ

- обнаружены неспецифические изменения практически у всех (95%) больных, наиболее характерные из них – незначительный лимфоцитарный плеоцитоз (до 480 клеток в 1 мл), увеличение концентрации белка (49-213 мг/дл) и повышенное содержание иммуноглобулинов G.



- Специфическим тестом для установления диагноза заболевания является определение титра антител к NMDA-рецепторам в ЦСЖ и сыворотке
- В большинстве исследований у больных с анти-NMDA-рецепторным энцефалитом определяли опухоли. В подавляющем числе наблюдений неврологические симптомы развивались раньше установления диагноза неоплазмы

Лечение

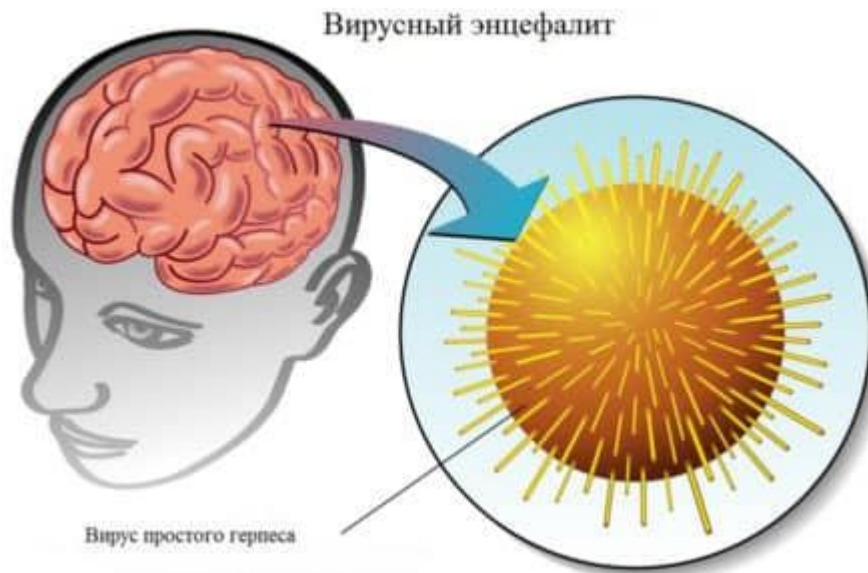
- Воздействие на патогенез заболевания, так и терапия отдельных его синдромов:
- Иммунотерапия, люкокортикоиды (метилпреднизолон) и внутривенные иммуноглобулины, реже применяли плазмаферез, моноклональные антитела (ритуксимаб), в единичных случаях назначали цитостатики (циклофосфамид, азатиоприн).

Лечение

- К доказанным патогенетическим воздействиям следует отнести раннее удаление опухоли как источника, запускающего выработку антител, перекрестно поражающих нервную ткань.
- При лечении судорожного синдрома использовали препараты с антиконвульсивной активностью (фенитоин, фенобарбитал, клобазам, клоназепам), для контроля дискинезий – типичные и атипичные нейролептики. В отношении дискинезий ни один из традиционных подходов не был эффективен, их контроль достигали пропофолом и мидазоламом

Лечение

- Учитывая схожесть некоторых проявлений анти-NMDA-рецепторного и герпетического энцефалита, многие пациенты до установления окончательного диагноза получали ацикловир

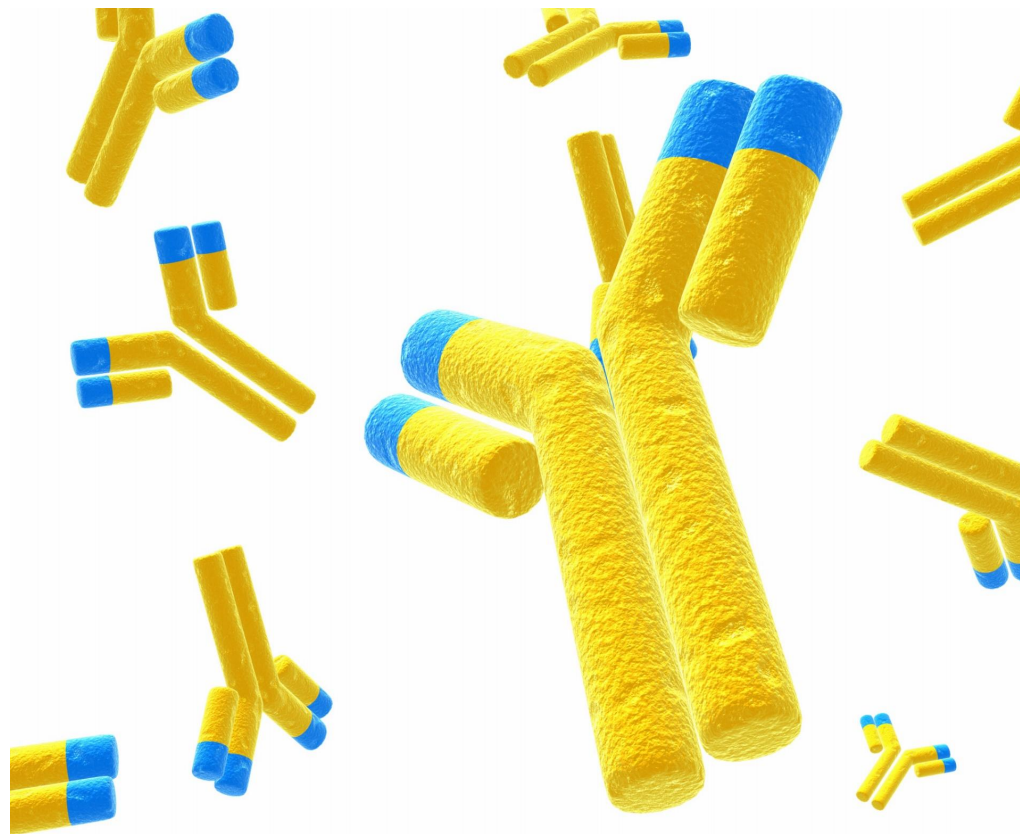


Исходы

- После выписки большинство (85%) пациентов имели либо легкий психоневрологический дефицит в виде симптомов лобной дисфункции (ослабление внимания, нарушение планирования, импульсивность, несдержанность), либо, в конечном итоге, достигали полного выздоровления. Около 20% лиц имели выраженные расстройства сна: гиперсомнию и инверсию паттерна сон – бодрствование.

Энцефалопатия Хашимото

- аутоиммунное воспалительное заболевание головного мозга, связанное с выработкой антитиреоидных антител. Данное заболевание традиционно относят к редко встречающимся, распространенность составляет более 2 случаев на 100 000



Эпидемиология

- возрастной диапазон заболевших ЭХ колеблется от 8 до 78 лет,
- число заболевших женщин в 4 раза превосходит число мужчин.
- Длительность заболевания варьирует от 2 до 25 лет

История

- Первые описания симптомов болезни появились в конце 40-х годов прошлого века. Они были ошибочно связаны с метаболическим поражением мозга при гипотиреозе и обозначались «микседематозным безумием»
- Лишь спустя несколько десятилетий было установлено, что энцефалопатия является не неврологическим осложнением гипотиреоза или тиреоидита Хашимото, а своего рода «параллельным» расстройством, имеющим, как и тиреоидит, аутоиммунную природу.

Этиология и патогенез до конца не изучены, но есть гипотезы:



Проявление

- При ЭХ имеется широкий спектр психических и неврологических проявлений, включающий когнитивные нарушения, аффективные и психотические расстройства, экстрапирамидную симптоматику (как акинетико-ригидный синдром, так и генерализованный хореиформный гиперкинез), мультифокальный миоклонус, опсоклонус, эпилептические припадки, инсультоподобные эпизоды, миелопатию, атаксию.
- Симптоматика не зависит от возраста

- Симптоматика может возникать остро, или подостро и иметь рецидивирующе-ремиттирующее течение. Иногда отмечается более медленное прогрессирование симптомов, представляющее значительные трудности в аспекте дифференциальной диагностики с нейродегенеративными заболеваниями.

Клинические типы

- *Васкулитный тип* дебютирует с инсультоподобных эпизодов (с когнитивными нарушениями или измененным сознанием или без них).
- *Диффузный прогрессирующий тип* характеризуется подострым дебютом и прогрессирующим течением с преобладанием когнитивного снижения вплоть до развития деменции, акинетического мутизма, летаргии, комы.
- Тремор, миоклонии, эпилептические припадки и экстрапирамидные нарушения могут присутствовать при обоих типах развития заболевания, но более характерны при втором

Лабораторно-инструментальные методы исследования

- Высокий титр АТ к ТПО (x10-100 раз) и/или ТГ в сыворотке крови при отсутствии выраженной дисфункции щитовидной железы
- Ликвор – нормальный клеточный состав, умеренное повышение уровня белка в ЦСЖ
- ЭЭГ – неспецифические изменения, реже эпилептиформная активность
- МРТ-изменений не обнаруживается, либо диффузная атрофия или гиперинтенсивные очаги в субкортикальных отделах полушарий в T2 режиме

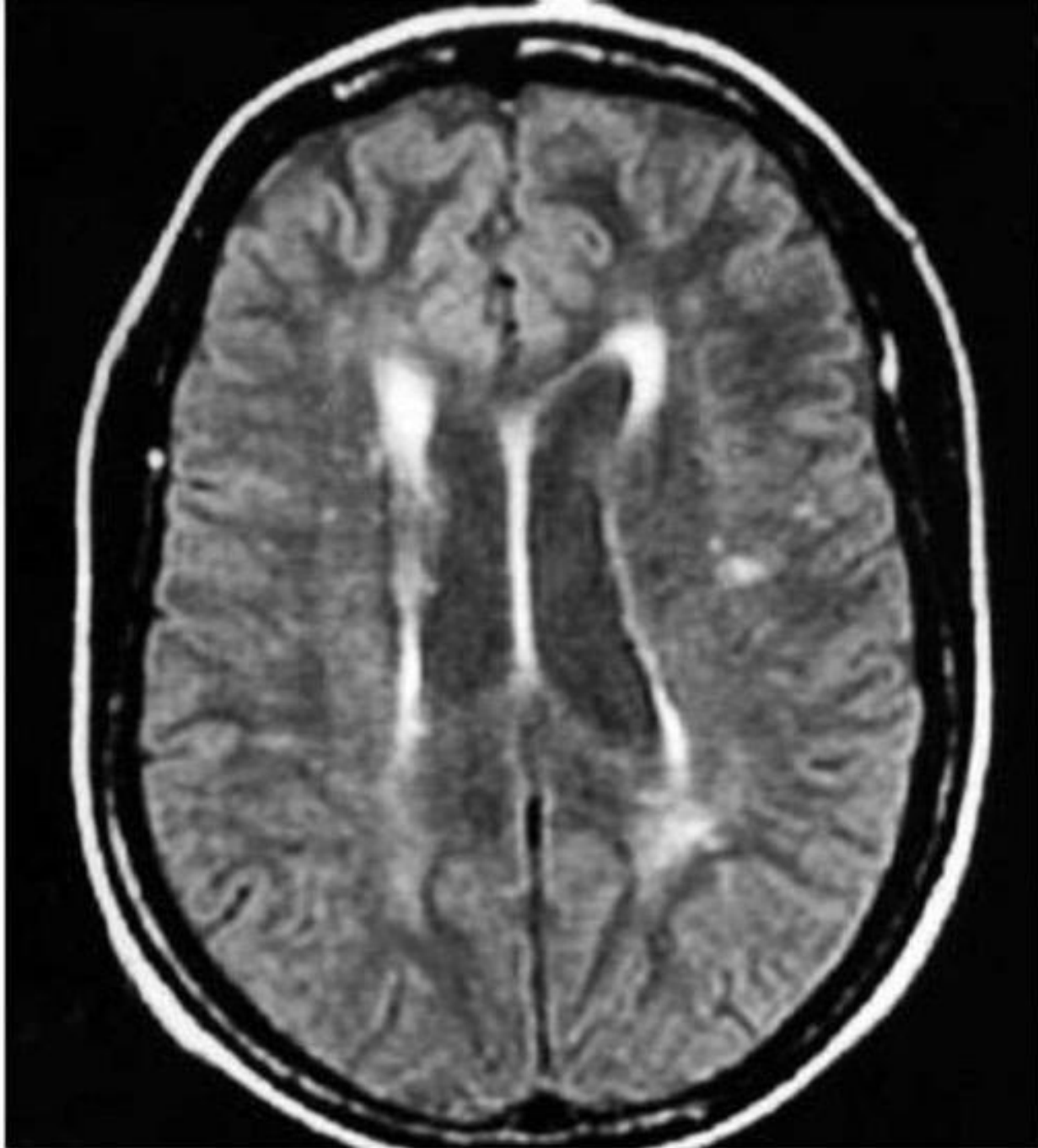
Клинические критерии

- 1. Признаки энцефалопатии, включающие облигатные когнитивные нарушения.
- 2. Не менее одного из следующих симптомов: галлюцинации; бред; миоклонии; генерализованные тонико-клонические или парциальные эпилептические приступы; очаговая неврологическая симптоматика.
- 3. Высокий титр антитиреоидных антител в сыворотке крови.
- 4. Отсутствие выраженной дисфункции щитовидной железы, способной объяснить развитие энцефалопатии.
- 5. Отсутствие структурного поражения головного мозга иной природы (по данным нейровизуализации), способного лучше объяснить клиническую картину.
- 6. Полное или частичное восстановление после

1-ST MEDPC
Sc: 1
2_Six_9e_312
Se: 3MS
m: 1201
Ax: H301 (100)

ET: 16
TR: 6000.0
TE: 92.0

1.00mm 2up
MDCM (LXDCM) (MID)
r:1239 L:542



Multislice Coronal Reformat
Slice: 116 6.0 (1.3)
FOV: 180 mm
Zoom: 100%

R A
L P

Fig 1. MRI of the brain, axial section of a patient diagnosed with

В лечение:

- ГКС -пульс терапия с последующим переходом на per os
- Диагностический критерий в 95% случаев клиническое улучшение через 5-7 дней
- При неэффективности стероидов возможно применение цитостатиков (циклофосфамида, азатиоприна, метотрексата и др.) ритуксимаба, плазмафереза или внутривенного иммуноглобулина
- Лечение комплексное совместно с эндокринологами и ревматологами

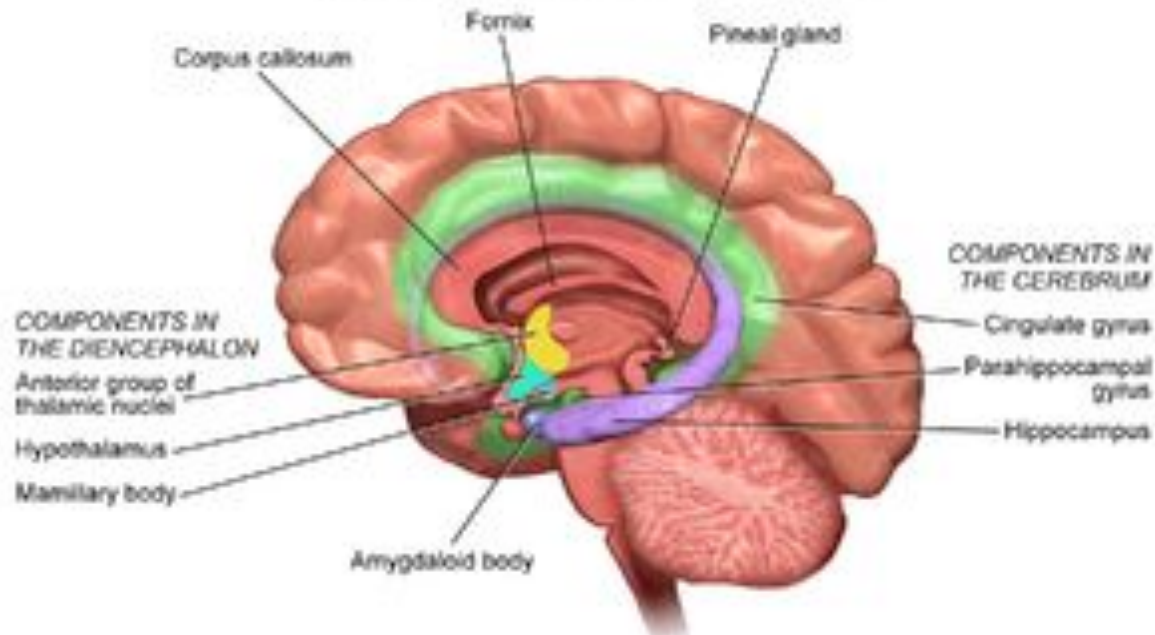
Лимбический энцефалит

- редкий неврологический **синдром**, который характеризуется подостро развивающимися нарушениями памяти и других когнитивных функций, психическими расстройствами и эпилептическими припадками.

Локализация

- при котором воспалительный процесс локализуется в лимбических структурах — гиппокампе, миндалевидном теле, опоясывающей извилине и гипоталамусе

The Limbic System



Клиническая картина

- обычно развивается подостро, в течение нескольких недель, иногда дней, реже нескольких месяцев
- Кардинальными симптомами являются нарушения памяти и других когнитивных функций, аффективные и поведенческие расстройства, у большинства больных ассоциированные с комплексными парциальными и генерализованными эпилептическими припадками

Клиническая картина

- Нарушения памяти, как правило, значительные, касаются преимущественно краткосрочной памяти и обусловлены прежде всего дисфункцией гиппокампа.
- Характерны невропсихиатрические нарушения в виде тревожных и депрессивных расстройств, апатии, ажитации, обсессивно-компульсивного поведения, возможны галлюцинации, спутанность и помрачение сознания, описаны также психогенные припадки

- Нередко клиническая картина соответствует синдрому быстро прогрессирующей деменции и может напоминать болезнь Крейцфельдта—Якоба.
- Так, при посмертном исследовании 1106 пациентов Национального центра диагноз болезни Крейцфельдта—Якоба не подтвердился в 32% случаев, из них у 23% (71 пациент) было выявлено потенциально курабельное заболевание, в том числе ЛЭ

Диагностика

- Первостепенное значение имеет клиническая картина заболевания.
- Важным условием являются негативные результаты инфектологического, в том числе и вирусологического обследования. Большое значение имеют данные нейровизуализации и/или других перечисленных выше методов исследования, указывающие на воспалительный аутоиммунный процесс типичной локализации. Во всех случаях предполагаемого ЛЭ необходимо проводить поиск онкологического заболевания.

Клиническая картина ЛЭ

Подостро развившиеся нарушения памяти и других когнитивных функций;
психические расстройства;
эпилептические припадки

Симптомы, указывающие на аутоиммунный ЛЭ:

наличие продромального периода,
орофациальные дискинезии,
фациобрахиальные дистонические приступы,
кататония,
экстрапирамидные

Ухудшение состояния или
большая вероятность
аутоиммунного ЛЭ -- как можно
более раннее начало лечения !

Обнаружена
инфекционная
этиология:
соответствующее
лечение

Первичное параклиническое обследование:

МРТ, ПЭТ, ЭЭГ, исследование крови
и ЦСЖ со скринингом
инфекционных заболеваний

Важные результаты:

негативные данные инфекционного скрининга,
повышение МР-сигнала в T2 и/или FLAIR, и/или изменения
метаболизма глюкозы в мезотемпоральных отделах,
в ЦСЖ 5-200 лимфоцитов/мл, 0,47-2,1 г/л белка,
в крови необъяснимая гипонатриемия,
замедление ЭЭГ и эпилептические разряды в височных
отделах



Рис. 1. Алгоритм обследования и ведения больных с ЛЭ (адаптированная схема T. Wingfield и соавт., 2011).

**Спасибо за
внимание**