

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства  
здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:  
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

на тему: «Аутоиммунные энцефалиты»

Выполнил:  
ординатор 1 года обучения  
кафедры нервных болезней с курсом ПО  
специальности 31.08.42 Неврология  
Чмыхало С.В..

Красноярск, 2023

## Содержание

### Оглавление

1. Введение.....	3
2. Патогенез заболевания.....	3
3. Клиническая картина .....	5
АЭ, развивающиеся в связи с онкологическим процессом.....	5
АЭ, развивающиеся в связи с онкологическими или иными процессами.....	6
4. Диагностика заболевания .....	8
5. Лечение (основные принципы терапии) .....	9
Список использованной литературы .....	10

## 1. Введение

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) — неврологические заболевания, характеризующиеся поражением преимущественно серого вещества, в патогенезе которых основную роль играют аутоантитела (АТ) к внутри- и/или внеклеточным структурам нервной системы, выступающие в качестве антигенов. Среди этих заболеваний выделяют паранеопластические неврологические синдромы, при которых поражение нервной системы связано с текущим онкологическим процессом, и недавно выделенные в отдельную группу идиопатические АЭ, при которых поражение нервной системы может происходить в отсутствие онкологии.

Один из наиболее изученных аутоиммунных энцефалитов – анти-NMDA рецепторный энцефалит по некоторым данным встречается чаще, чем любой отдельно взятый инфекционный энцефалит и может представлять до 1% всех госпитализаций в отделения экстренной помощи. Следующим по частоте встречаемости считается LGI1 энцефалит, распространенность которого оценивается в 0,83 случая на 1 000 000 человек. АЭ могут протекать в форме лимбического энцефалита (ЛЭ), основные клинические черты которого включают в себя подострое развитие нарушений памяти, когнитивного дефицита, поведенческих изменений, аффективной и психотической симптоматики, судорог, двигательных и вегетативных нарушений, наряду со снижением уровня сознания. В некоторых случаях ЛЭ может манифестировать с психических нарушений с дальнейшим развитием (или без него) неврологической симптоматики, тем самым «мимикрируя» под психические расстройства. Другие варианты манифестации расстройств, связанных с аутоантителами, представлены различными неврологическими синдромами (стволовой энцефалит, мозжечковая атаксия, «синдром ригидного человека» и др.).

## 2. Патогенез заболевания

Патогенез АЭ в значительной степени связан с локализацией структур нервной клетки, которые выступают в качестве антигенов и вовлекаются в патологический процесс. Наиболее часто антигенные структуры локализуются внутри нейронов (в цитоплазме или ядре) или на мембранах нейронов и синапсов. К первой группе антигенов вырабатываются нейрональные антитела, ко второй — мембранные/синаптические. В настоящий момент все нейрональные АТ можно подразделить на три группы. Первая группа получила название «истинные» паранеопластические антитела — это антитела к внутриклеточным белкам, которые в настоящий момент определяются только при паранеопластических неврологических синдромах — Hu, Yo, Ma2, CV2, amphiphysin. Выявление любого из этих АТ в абсолютном большинстве (>95%) случаев отражает наличие паранеопластического

процесса даже при отсутствии обнаружения опухоли в данный момент и требует обязательного длительного онкопоиска (не менее 5 лет).

Вторую группу составляют АТ, которые могут определяться как при энцефалитах на фоне онкологического процесса, так и при идиопатических АЭ. Антигенами для них служат внеклеточные мембранные белки — mGluR5, GABA $\beta$ R, NMDAR, AMPAR, Contactin2, Caspr2. И наконец, третью группу составляют АТ, которые редко выявляются при паранеопластических неврологических синдромах, а чаще наблюдаются при идиопатических АЭ — они бывают как к мембранным, так и внутриклеточным структурам, и к ним относят — GAD65, LGI1, GlycineR. В целом при выявлении любых АТ к вне- и внутриклеточным структурам нейрона необходимо проводить длительный и тщательный онкопоиск, так как нередко неврологические синдромы развиваются на самых ранних стадиях опухоли и могут на месяцы, а иногда и годы опережать появление другой клинической симптоматики, связанной с онкологическим процессом.

Также классификацию онконейрональных антигенов можно представить следующим образом:

*I. По месту локализации в нейрональных структурах:*

1) белки, связанные с синаптическими везикулами пресинаптических терминалей: амфифизин, GAD,  $\beta$ -NAP, синаптотагмин;

2) нейрон-специфичные белки ядерной локализации: семейство NOVA-антигенов 1,2; семейство Hu- и Ri-(ANNA2) антигенов;

3) нейрон-специфичные белки цитоплазматической локализации: антигены Yo, CV2 (CRMP5), Ma2;

4) нейрональные белки, участвующие в передаче сигналов: рековерин — сетчатка глаза, эпифиз;

5) белки нервно-мышечного синапса:  $\beta$ -субъединица Ca<sup>2+</sup>- канала,  $\alpha$ -субъединица ацетилхолинового рецептора.

*II. По частоте встречаемости онкологических заболеваний:*

1) достоверные онконейрональные антитела: анти-Hu (ANNA1), анти-Yo (PCA1), анти-Ri (ANNA2), анти-CV2 (CRMP5), антиамфифизин, анти-Ma2 — частота онкологии более 70%;

2) недостоверные онконейрональные антитела: антиSOX, анти-ZIC4, анти-ANNA3, анти-Tr (PCA-Tr), антиPCA2 — единичные описания связи с онкологией;

3) непаранеопластические антитела: анти-GAD65, анти-денилаткиназа-5, анти-Nomer-3 — не установлена связь с онкологией.

### 3. Клиническая картина

#### АЭ, развивающиеся в связи с онкологическим процессом

Паранеопластические неврологические синдромы при онкопроцессе разделяются на синдромы с преимущественным поражением центральной или периферической нервной системы, нервно-мышечных синапсов и мышц. К «классическим» (развитие которых практически всегда связано с онкологией) паранеопластическим неврологическим синдромам с поражением ЦНС относятся паранеопластический энцефаломиелит, лимбический энцефалит, подострая церебеллярная дегенерация, опсоклонус-миоклонус. К редким, или нетипичным, паранеопластическим неврологическим синдромам относят стволовой энцефалит, синдром ригидного человека, некротическую миелопатию, болезнь мотонейрона.

Для клинической картины большинства АЭ, связанных с онкологическим процессом, характерно острое или подострое начало, прогрессирование неврологических и психических расстройств в течение нескольких недель или месяцев, приводящее к выраженной инвалидизации. При исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) выявляются лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка и индекса иммуноглобулинов класса G (IgG), олигоклональные иммуноглобулины и специфические АТ. В то же время в 30—40% случаев АТ не выявляются, что не может служить основанием для исключения диагноза паранеопластического неврологического синдрома. У этих пациентов необходимо параллельно проводить тщательный дифференциальный диагноз.

В 50—90% случаев паранеопластических неврологических синдромов на МРТ головного мозга выявляются гиперинтенсивные очаги на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR, расположенные в поверхностном и глубоком сером и прилежащем белом веществе. Необходимо подчеркнуть, что в отличие от параинфекционных энцефаломиелитов данные очаги редко накапливают контраст. При МРТ в динамике у пациентов нарастают выраженные атрофические изменения.

Подострая дегенерация мозжечка — неврологический синдром, обусловленный локализующимися в клетках Пуркинье антителами к Yo-антигенам. При этом церебеллярная дегенерация может быть обусловлена и другими АТ и очень редко развивается вне связи с онкологией. Типичным является подострое (около 12 месяцев) развитие у женщин 50—60 лет тяжелой неврологической симптоматики, обусловленной поражением мозжечка: атаксия, дизартрия, тремор. Может протекать изолированно при обнаружении анти-Yo или Tt-антител или в сочетании с клиникой лимбического энцефалита, опсоклонуса-миоклонуса, сенсорной полинейропатии, синдрома Ламберта—

Итона при выявлении анти-Hu и Rіантител, АТ к потенциалзависимым кальциевым каналам (анти-LGII), а также некоторым другим внутри- и внеклеточным структурам.

Наиболее часто подострая мозжечковая дегенерация развивается на фоне онкологических процессов в яичниках, молочных железах, реже — в легких (мелкоклеточный рак), а также при лимфоме Ходжкина. В ЦСЖ обычно выявляется лимфоцитарный плеоцитоз. На МРТ головного мозга очаговые изменения отсутствуют, характерно нарастание прогрессирующей атрофии мозжечка и лобных долей. Прогноз церебеллярной дегенерации определяется во многом характером онкологического процесса и видом АТ.

Лимбический энцефалит — другой частый вариант паранеопластического неврологического синдрома, характеризующийся избирательным повреждением нейронов лимбической системы: у пациентов подросто развиваются когнитивные нарушения, эпилептический синдром, нарушение памяти, сна, выраженные эмоциональные расстройства. Более чем в 60% случаев данное состояние обусловлено текущим неопластическим процессом: рак простаты, яичек, легких, молочных желез, яичников, тимома. В остальных случаях ассоциации с опухолью не находят — «спорадический» лимбический энцефалит. Наиболее часто при этом энцефалите выявляются анти-Hu, Ма2- и CV2-антитела. В ЦСЖ в большинстве случаев отмечаются лимфоцитарный плеоцитоз, повышение содержания белка. На ЭЭГ практически во всех наблюдениях выявляют эпилептическую активность. МРТ-картина головного мозга различается в зависимости от вида АТ, вызывающих лимбический энцефалит: наиболее выражены гиперинтенсивные очаги на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR в медиальных областях височных долей.

### **АЭ, развивающиеся в связи с онкологическими или иными процессами**

На сегодняшний день случаи заболевания, когда онкологический процесс не выявлен, имеют рабочее название «идиопатические АЭ». Как правило, патологические изменения при этих энцефалитах обусловлены прямым воздействием АТ на синаптические или мембранные белки. Наиболее изученными являются энцефалиты, ассоциированные с антиNMDAR, AMPAR-, GABA $\beta$ R-, LGII- и Caspr2-антителами. Аутоиммунный ответ при этом характеризуется следующими признаками: эпитопы (участки антигена, распознаваемые антителами) располагаются внеклеточно; антитела выявляются на клетках, в которые был встроен (трансфицирован) данный антиген; антитела повреждают структуру и/или функцию данной клетки; эффект действия антител обычно обратим; наблюдается положительный эффект иммуномодулирующей терапии на динамику неврологических симптомов.

Энцефалит с АТ к NMDA-рецепторам — наиболее изученный среди этой группы. Данный энцефалит вначале описывали как паранеопластический синдром у молодых женщин, наблюдаемый при тератомах яичников. Дальнейшее изучение показало, что он наблюдается у лиц разного пола и возраста.

Для энцефалита, ассоциированного с АТ к NMDA-рецепторам, характерно развитие продромального периода, протекающего подобно острой вирусной респираторной инфекции — головная боль, повышение температуры тела, общее недомогание, респираторные симптомы. Данный период продолжается от нескольких дней до 2 недель и сменяется общемозговой симптоматикой, психическими нарушениями и эпилептическим синдромом. Часто на этой стадии заболевания наблюдается развитие психических нарушений, требующих неотложной психиатрической помощи. Также для раннего периода заболевания характерны выраженные когнитивные нарушения, спутанное сознание, нарушения поведения, мнестические и речевые расстройства. Более чем у 3/4 пациентов наблюдались психические нарушения: галлюцинации, психозы, агитация, депрессия, тревожность, маниакальные состояния. В большинстве случаев развивался эпилептический синдром, чаще в виде генерализованных приступов. В позднем периоде заболевания появлялись характерные двигательные нарушения: дискинезии, захватывающие лицо, шею, верхние конечности; при этом орофациальные дискинезии имели постоянный характер; отмечалось также развитие хорей, ригидности, миоклонуса, окулогирных кризов и опистотонуса. 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. Прогноз зависит от тяжести заболевания, возраста, наличия и особенностей сопутствующего онкологического процесса. Так у большинства выживших пациентов нарушения неврологических и психических функций в виде снижения памяти, концентрации и внимания, изменений поведения, сна и эмоциональных расстройств могут сохраняться на протяжении месяцев после острого периода заболевания.

В ЦСЖ обычно выявляется лимфоцитарный плеоцитоз, у 60% пациентов — олигоклональные иммуноглобулины и у 1/3 - повышенное содержание белка. В ЦСЖ и сыворотке крови у данных пациентов регистрировались антитела к NMDA-рецепторам, уровень которых уменьшался на фоне иммуносупрессивной терапии. На ранних стадиях заболевания в 50% случаев на МРТ головного мозга определяются транзиторные очаги на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR в области коры больших полушарий, базальных ганглиев, подкорковых, медиальных поверхностей височных долей. Выявление

очагов, накапливающих контраст, наблюдается в 10—15% случаев. Для данного заболевания характерно отсутствие корреляции между тяжестью неврологической симптоматики и выраженностью изменений головного мозга на МРТ. В дальнейшем у выживших пациентов может развиваться теменно-височная атрофия. У большинства пациентов при ЭЭГ-исследовании выявляются неспецифические диффузные изменения, в ряде случаев более выраженные в лобно-височных отделах головного мозга.

#### **4. Диагностика заболевания**

Диагноз «достоверного» и «вероятного» АИЭ устанавливается в соответствии с рекомендациями экспертного совета. Диагноз «вероятного» анти-NMDA-энцефалита требует наличия трех критериев:

*1. Быстрое начало (до 3 месяцев) с наличием по крайней мере 4 из 6 групп симптомов:*

а) аффективные расстройства, психопатологический синдром или нарушение ориентации в пространстве и времени, нарушение кратковременной и долговременной памяти;

б) нарушение речи в рамках психопатологических нарушений (снижение вебрального контакта, мутизм);

в) эпилептические приступы (чаще генерализованные, серийные);

г) гиперкинетический синдром, центральные парезы, мышечная ригидность/патологические позы;

д) нарушения сознания (сопор-кома);

е) надсегментарные вегетативные нарушения или центральная гиповентиляция.

*2. Один из лабораторно-инструментальных диагностических критериев:*

а) пароксизмальная вторично-генерализованная активность на ЭЭГ;

б) лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе до 100 клеток/мм<sup>3</sup> или второй тип олигоклонального синтеза.

*3. Исключение других нозологий при дифференциальной диагностике.*

Диагноз может быть поставлен также при наличии трех групп симптомов в сочетании с системной тератомой.

Диагноз «достоверного» анти-NMDA-энцефалита правомочен при наличии 1 или более из 6 основных групп симптомов и антител IgG к гетеромерным NR1-/NR2B- или NR1-/NR2A-/NR2B-эпитомам NMDA-рецептора при исключении других возможных патологий.

*Диагноз достоверного лимбического АИЭ считается доказанным при соответствии всем нижеследующим критериям:*

1. Подострое начало с быстрым (до 3 месяцев) развитием когнитивных нарушений, прежде всего кратковременной памяти, полиморфных типов эпилептических приступов, психопатологических синдромов, указывающих на вовлечение лимбической системы.

2. Двусторонние патологические изменения в области гиппокампов по данным МРТ головного мозга на T2-FLAIR последовательностях. Следует учитывать, что при отсутствии изменений на МРТ возможно дополнительное выполнение позитронно-эмиссионной томографии с фтор-дезоксиглюкозой.

3. Один из дополнительных признаков:

а) лимфоцитарный плеоцитоз ( $>5$  клеток/мм<sup>3</sup>) в цереброспинальной жидкости;

б) пароксизмальная или медленно-волновая активность в височных долях при ЭЭГ-исследовании.

4. Исключение других возможных нозологий при дифференциальной диагностике.

Если у пациента отсутствует один из первых трех критериев, то диагноз: «достоверный» правомочен только после положительного иммунологического тестирования.

## **5. Лечение (основные принципы терапии)**

Терапия АЭ должна быть ранней, а также активной и наряду с коррекцией неврологических нарушений включать поиск и при возможности удаление онкологического очага. Обычно онкопоиск продолжается до 5 лет, и в 90% случаев ассоциированную опухоль удается диагностировать в 1-й год развития неврологической симптоматики. По данным авторов, удаление опухоли может способствовать регрессу неврологической симптоматики. Исходя из патогенеза неврологических расстройств в остром периоде назначают пульс-терапию кортикостероидами (по 1 г метилпреднизолона внутривенно капельно 3 — 7 дней). Применяются курсы иммуноглобулинов (в дозе 0,4 — 1,0 г на 1 кг массы тела в день в течение 3—5 дней) и плазмафереза с последующим назначением гормональных препаратов. При неэффективности данной терапии и негативных результатах онкопоиска показана терапия препаратами второй линии — ритуксимабом либо циклофосфамидом с последующим длительным назначением цитостатиков (селсепт, азатиоприн).

С учетом последних данных о возможном ремиттирующем течении некоторых форм АЭ (например, при энцефалите с АТ к NMDA-рецепторам 30% взрослых и 25% детей имели обострение) необходимо проводить длительную иммуносупрессивную терапию.

## Список использованной литературы

1. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беляева И.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Аутоиммунные энцефалиты. Журнал неврологии и психиатрии 2015; 4: 95-101. DOI: 10.17116/jnevro20151154195-101

2. Полонский Е.Л., Скулябин Д.И., Лапин С.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Назаров В.Д., Мошникова А.Н., Литвиненко И.В., Слащёва И.М., Маматова Н.Т., Захарова Н.И., Соколова Н.А., Мазинг А.В., Лямина А.В., Белозёрова Ю.Б. Полиморфизм аутоиммунного энцефалита. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2019; 13(2): 79–91. DOI: 10.25692/АСЕН.2019.2.9