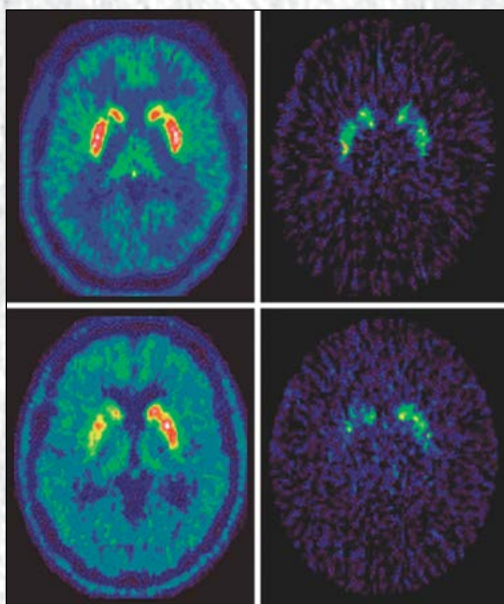


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 13 №2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Синдром SANDO

Транскраниальная стимуляция постоянным током и память

Когнитивные расстройства при церебральной микроангиопатии

Экспериментальная неврология

Мезенхимальные стволовые клетки

при экспериментальном паркинсонизме

Межполушарная асимметрия аминокислотного пула

при церебральной ишемии

Научный обзор

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга

Синдром крестцово-подвздошного сочленения

Технологии

ПЭТ и ОФЭКТ при экстрапирамидных расстройствах

Клинический разбор

Аутоиммунный энцефалит

Полиморфизм аутоиммунного энцефалита

Е.Л. Полонский¹, Д.И. Скулябин², С.В. Лапин³, И.В. Красаков^{1,2}, О.В. Тихомирова¹, В.Д. Назаров³, А.Н. Мошников³, И.В. Литвиненко², И.М. Слещёва¹, Н.Т. Маматова¹, Н.И. Захарова¹, Н.А. Соколова¹, А.В. Мазинг³, А.В. Лямина¹, Ю.Б. Белозёрова⁴

¹ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре анализируется современное понимание и диагностические подходы к ведению пациентов с аутоиммунным энцефалитом. Описаны клеточные и синаптические мишени, участвующие в развитии патологического процесса при аутоиммунном энцефалите. Подчеркивается наличие в структуре патологии клинико-иммунологического расхождения: с одной стороны, неструктурное поражение нервной системы сочетается с подострым развитием нарушений когнитивных функций, эпилептического, психопатологического синдромов, которые, с другой стороны, связаны с полиморфной иммунологической гетерогенностью. Описан алгоритм клинической и лабораторной диагностики на основе собственных клинических наблюдений трех пациентов. У первого пациента диагностирован перекрестный аутоиммунный синдром в виде сочетания лимфогранулематоза и анти-NMDA-энцефалита, запущенного, вероятно, реактивацией вируса Эпштейна–Барр с летальным исходом. У второй пациентки диагностировали аутоиммунный анти-LGII-лимбический энцефалит, а третья пациентка оказалась серонегативной к доступным иммунологическим антигенам. Авторы обращают внимание на переосмысление понятия «энцефалит неясного генеза» и его трансформацию в «аутоиммунный энцефалит» с иммунологической диагностикой трех антигенов (NMDA, LGII, CASPR2). Учитывая редкость патологии, высокую вероятность дебютной госпитализации в стационары инфекционного или психиатрического профиля, обосновывается целесообразность более широкого освещения проблемы на различных научных форумах и создания в Российской Федерации комплексного междисциплинарного подхода к диагностике этого заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный анти-NMDA-энцефалит, аутоиммунный анти-LGII-лимбический энцефалит, лимфома Ходжкина, регистр больных.

Адрес для корреспонденции: 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 4/2. ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова». E-mail: poloel69@mail.ru. Полонский Е.Л.

Для цитирования: Полонский Е.Л., Скулябин Д.И., Лапин С.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Назаров В.Д., Мошников А.Н., Литвиненко И.В., Слещёва 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/ACEN.2019.2.9

Polymorphism of autoimmune encephalitis

Evgenii L. Polonskii¹, Dmitry I. Skulyabin², Sergey V. Lapin³, Igor V. Krasakov^{1,2}, Olga V. Tikhomirova¹, Vladimir D. Nazarov³, Anna N. Moshnikova³, Igor V. Litvinenko², Irina M. Slashcheva¹, Natalia T. Mamatova¹, Natalia I. Zakharova¹, Natalia A. Sokolova¹, Alexandra V. Mazing³, Aleksandra V. Lyamina¹, Yulia B. Belozeroва⁴

¹The Nikiforov All-Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁴N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

This review analyses the current understanding and diagnostic approaches to the management of patients with autoimmune encephalitis. Cellular and synaptic targets, involved in the pathological process in autoimmune encephalitis, are described. The presence of clinical and immunological differences in the pathology is emphasized: on the one hand, non-structural damage to the nervous system is combined with the subacute development of cognitive impairment, epileptic and psychopathological syndromes, which, on the other hand, are associated with polymorphic immunological heterogeneity. The algorithm for clinical and laboratory diagnosis is described, based on our own clinical observations of three patients. The first patient was diagnosed with a cross-autoimmune syndrome with a combination of Hodgkin's lymphoma and anti-NMDA encephalitis, probably triggered by the reactivation of the Epstein–Barr virus with a fatal outcome. The second patient was diagnosed with autoimmune anti-LGII limbic encephalitis, and the third patient was seronegative to the available immunological antigens. The authors note the need to rethink the concept of 'encephalitis of unknown aetiology' and its transformation into 'autoimmune encephalitis' with the immunological diagnosis of three antigens (NMDA, LGII, CASPR2). Considering the rarity of the disease, the high probability of initial admission to an infectious diseases or psychiatric hospital, it is worthwhile to explore this problem more widely at various research forums and to create a comprehensive, interdisciplinary approach to the diagnosis of this disease in the Russian Federation.

Keywords: autoimmune anti-NMDA-encephalitis, autoimmune anti-LGII limbic encephalitis, Hodgkin's lymphoma, patient register.

For correspondence: 194044, Saint Petersburg, Acad. Lebedev Str., 4/2. The Nikiforov All-Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine. E-mail: poloel69@mail.ru. Polonskii E.L.

For citation: Polonsky E.L., Skulyabin D.I., Lapin S.V., Krasakov I.V., Tikhomirova O.V., Nazarov V.D., Moshnikova A.N., Litvinenko I.V., Slashcheva I.M., Mamatova N.T., Zakharova N.I., Sokolova N.A., Mazing A.V., Lyamina A.V., Belozeroва I.B. [Polymorphism of autoimmune encephalitis]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2019; 13(2): 79–91. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.9

Введение

Аутоиммунные заболевания отличаются сложностью патогенеза и разнообразием клинической картины, что отражает их системную природу [1, 2]. Изучение аутоиммунных заболеваний нервной системы является фундаментом развития современной нейроиммунологии [3]. Одним из наиболее ярких клинических проявлений патогенного иммунного ответа в отношении центральной нервной системы (ЦНС) является аутоиммунный энцефалит (АИЭ) [4]. В последние годы представления о механизмах развития, диагностике и лечении энцефалитов неясной этиологии существенно изменились [5–9]. Индивидуальное сочетание экзогенных (герпесвирусные инфекции, психоэмоциональный стресс) и эндогенных (особенности кишечной микробиоты, онкологический процесс) факторов запускает развитие специфического аутоиммунного процесса в нейроне на клеточном, синаптическом и субсинаптическом уровнях с диффузной дезинтеграцией нервных импульсов в корково-подкорковых кругах ЦНС [10, 11].

При АИЭ, с одной стороны, установлено значение механизмов как Т-, так и В-клеточной цитотоксичности. Увеличение активности цитотоксических Т-лимфоцитов и

провоспалительных цитокинов приводит к образованию В-клетками гетероорганных онконейрональных антител против ядерных и цитоплазматических антигенов. Последние рассматриваются в качестве молекулярных мишеней, формирующих клинический полиморфизм паранеопластических неврологических синдромов [12–16] (табл. 1).

Онконейрональные антигены классифицируют по двум основным критериям [8]:

- I. По месту локализации в нейрональных структурах:
 - 1) белки, связанные с синаптическими везикулами пре-синаптических терминалей: амфифизин, GAD, β -NAP, синаптотагмин;
 - 2) нейронспецифичные белки ядерной локализации: семейство NOVA-антигенов 1,2; семейство Nu- и Ri- (ANNA2) антигенов;
 - 3) нейронспецифичные белки цитоплазматической локализации: антигены Yo, CV2 (CRMP5), Ma2;
 - 4) нейрональные белки, участвующие в передаче сигналов: рековерин — сетчатка глаза, эпифиз;
 - 5) белки нервно-мышечного синапса: β -субъединица Ca^{2+} -канала, α -субъединица ацетилхолинового рецептора.

Таблица 1. Паранеопластические неврологические синдромы и онконейрональные антигены [17]

Table 1. Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antigens [17]

Онконейрональные антигены / Onconeural antigens	Паранеопластический неврологический синдром / Paraneoplastic neurological syndrome	Средний возраст, лет / Average age, years	Вероятная онкология / Likely oncology
Hu-, CV2-	Энцефаломиелит, лимбический энцефалит, подострая мозжечковая дегенерация / Encephalomyelitis, limbic encephalitis, subacute cerebellar degeneration	70	Мелкоклеточный рак легкого, тимомы / Small cell lung cancer (SCLC), thymoma
Ma2	Лимбический энцефалит / Limbic encephalitis	50	Герминогенный рак яичек / Germ cell testicular cancer
Ri	Энцефаломиелит, опсоклонус-миоклонус / Encephalomyelitis, opsoclonus myoclonus	60	Рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого / Breast cancer, SCLC
Yo	Подострая мозжечковая дегенерация / Subacute cerebellar degeneration	55	Рак яичников, рак молочной железы / Ovary cancer, breast cancer
Tr (DNER)	Подострая мозжечковая дегенерация / Subacute cerebellar degeneration	55	Лимфома Ходжкина / Hodgkin's lymphoma
Amphiphysin+GAD ₆₅	Прогрессирующая энцефалопатия с ригидностью и миоклонусом / Progressive encephalopathy with rigidity and myoclonus	55	Рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого / Breast cancer, SCLC
GAD ₆₅	Синдром ригидного человека / Stiff person syndrome	45	Редко связан с онкологией / Rarely related to oncology
PKC γ , CARP VIII, ARHGAP26, HOMER-3, ITPR1	Подострая мозжечковая дегенерация / Subacute cerebellar degeneration	Недостаточно данных / Not enough data	Недостаточно данных / Not enough data

Примечание / Note: PKC γ — protein kinase C gamma; CARP VIII — carbonic anhydrase-related protein; ARHGAP26 — Ca/Rho GTPase activating protein 26; HOMER-3 — family of postsynaptic density scaffolding proteins; ITPR1 — inositol 1,4,5-trisphosphate receptor 1 [18].

- 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: анти-SOX, анти-ZIC4, анти-ANNA3, анти-Tr (PCA-Tr), анти-PCA2 — единичные описания связи с онкологией;
 - 3) непаранеопластические антитела: анти-GAD65, антиацетилхолинэстеразы-3, анти-Номег-3 — не установлена связь с онкологией.

С другой стороны, патологический процесс, запускаемый при участии экзо- и эндогенных факторов, по механизму В-клеточных иммунных ответов способствует образованию антител класса IgG_{1,3} к различным синаптическим (канальным) антигенам, молекулам адгезии, внутриклеточным мессенджерам. Финальным этапом патогенеза является интернализация рецепторов, их дезинтеграция с корешковыми молекулами и диффузное нарушение синаптической передачи с формированием клинического и молекулярного фенотипов АИЭ [8, 19–25] (табл. 2).

В России до настоящего времени лабораторная иммунологическая диагностика АИЭ затруднена в связи с недоступностью ряда современных иммунологических тест-систем для выявления антинейрональных антител [43, 44].

Материалы и методы

Три клинических случая АИЭ наблюдались на базе отделения неврологии, отдела клинической неврологии и медицины сна Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России.

Лабораторное подтверждение диагноза получали при помощи метода непрямой иммунофлуоресценции на генномодифицированных клеточных линиях. Для выявления аутоантител использовали клеточную линию HEK293, трансфицированную геном NMDA-глутаматного рецептора, а также геном *LGII*, связанным через молекулу ADAM23 с пресинаптическими потенциалзависимыми калиевыми каналами Kv1.1 типа (VGKC), в составе набора реактивов производства «Euroimmun AG» [43–45]. Исследования проводили в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Диагноз «достоверного» и «вероятного» АИЭ устанавливали в соответствии с рекомендациями экспертного совета [46]. Диагноз «вероятного» анти-NMDA-энцефалита требует наличия трех критериев:

1. Быстрое начало (до 3 мес) 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-диагностических критериев:
 - а) пароксизмальная вторично-генерализованная активность на ЭЭГ;
 - б) лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе до 100 клеток/мм³ или второй тип олигоклонального синтеза [47].
3. Исключение других нозологий при дифференциальной диагностике.

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

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 мес) 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 фтордезоксиглюкозой.
3. Один из дополнительных признаков:
 - а) лимфоцитарный плеоцитоз (>5 клеток/мм³) 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.

Клинический случай 1

Пациент Л., 39 лет, с 2011 г. наблюдался у гематологов по поводу лимфомы Ходжкина, нодулярного склероза, ауто-трансплантации костного мозга от 2013 г. без признаков полной ремиссии в сентябре 2014 г. Обратился в отделение гематологии ВЦЭРМ МЧС РФ с жалобами на быстрое ухудшение памяти на текущие события, а также нарушение остроты зрения, общую слабость, субфебрилитет в течение месяца.

При неврологическом осмотре в день поступления: сознание ясное, речь не нарушена, эмоциональный фон ровный, спокоен, доброжелателен. Отмечались фиксационная амнезия, снижение результатов выполнения когнитивного

Таблица 2. Синаптические мишени аутоиммунного энцефалита [17, 20 с дополнениями]
Table 2. Synaptic targets of autoimmune encephalitis [17, 20 with additions]

Синаптические антигены / Synaptic antigens	Клиническая манифестация / Clinical manifestation	Связь с опухолью / Link with a tumour
NMDA (NR1-/NR2B- или/и/и/ NR1-/NR2A-/ NR2B-)	Энцефалит, психозы, нарушения кратковременной памяти, гиперкинезы, вегетативные нарушения, эпилептические приступы / Encephalitis, psychoses, short-term memory disorders, hyperkinesias, autonomic disorders, epileptic seizures	58% тератомы / teratoma
GABA _A	Энцефалит, корково-подкорковые изменения на МРТ, эпилептические приступы / Encephalitis, cortical and subcortical changes on MRI, epileptic seizures	25% тимома / thymoma
DPYX	Энцефалит, гиперакслексия, диарея, нарушение кратковременной памяти, гастроинтестинальные нарушения / Encephalitis, hyperaerphexia, diarrhoea, short-term memory impairment, gastrointestinal disorders	<10% В-лимфома / B-cell lymphoma
mGluR5	Энцефалит, нарушение кратковременной памяти, эпилептические приступы / Encephalitis, short-term memory disorder, epileptic seizures	Лимфогранулематоз / Hodgkin's lymphoma
Neurexin-3α	Энцефалит, нарушение кратковременной памяти, психопатологические симптомы, эпилептические приступы, гастроинтестинальные расстройства, количественные нарушения сознания, орфографические дискинезии, вегетативные нарушения / Encephalitis, short-term memory impairment, psychopathological symptoms, epileptic seizures, gastrointestinal disorders, disorders of consciousness, orofacial dyskinesias, autonomic disorders	Не известна / Unknown
D2	По типу нелекарственного нейролептического синдрома / Depending on the type of non-drug neuroleptic syndrome	Малая хорея Сиденгема, синдром Туретта / Sydenham chorea, Tourette syndrome
AMPA (GluR1/2)	Лимбический энцефалит, нарушение кратковременной памяти, психопатологический синдром, эпилептические приступы / Limbic encephalitis, short-term memory impairment, psychopathological syndrome, epileptic seizures	65% тимома, мелкоклеточный рак легкого / Thymoma, SCLC
GABA _B	Лимбический энцефалит, нарушение кратковременной памяти, эпилептические приступы / Limbic encephalitis, short-term memory impairment, epileptic seizures	50% мелкоклеточный рак легкого / SCLC
LG11	Лимбический энцефалит, простые соматомоторные эпилептические приступы, нарушения кратковременной памяти, психопатологические синдром, гипонатриемия / Limbic encephalitis, simple somatomotor epileptic seizures, short-term memory impairment, psychopathological syndrome, hyponatraemia	5–10% тимома / Thymoma
CASR2	Нейромиотония, синдром Морвана / Neuromyotonia, Morvan syndrome	20–50% тимома, мелкоклеточный рак легкого / Thymoma, SCLC
P/Q VGCC (Cav2.1)		>90% мелкоклеточный рак легкого / SCLC
DNER (Tr)	Подострая мозжечковая дегенерация, церебеллярная атаксия, нарушения кратковременной памяти / Subacute cerebellar degeneration, cerebellar ataxia, short-term memory impairment	>90% лимфогранулематоз / Hodgkin's lymphoma
mGluR1		<1% лимфогранулематоз / Hodgkin's lymphoma
Septin-5	Подострая мозжечковая дегенерация, церебеллярная атаксия, нарушения кратковременной памяти, обсемозговой синдром, глазодвигательные нарушения, миоклонии / Subacute cerebellar degeneration, cerebellar ataxia, short-term memory impairment, intracranial hypertension syndrome, oculomotor disorders, myoclonus	Не известна / Unknown
GlyRα1	Синдром ригидного человека, прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклониями / Stiff person syndrome, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus	Мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы / SCLC, breast cancer
Gephyrin / Collybistin / Radixin	Сочетания клинических проявлений GABA _A -энцефалита и GlyRα1, прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклониями / Combinations of the clinical symptoms of GABA _A receptor encephalitis and GlyRα1, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus	Не известна / Unknown
IgLON5	Парасомния, связанная с фазой сна «быстрого движения глаз», патологическое поведение во сне, хорейческий гиперкинез, мозжечковая атаксия, obstructивные нарушения, легкие нарушения когнитивных функций, избыточная дневная сонливость / Parasomnia associated with the rapid eye movement stage of sleep, pathological behaviour during sleep chorea, cerebellar ataxia, obstructive sleep apnoea with stridor, vertical and horizontal nystagmus, saccades, signs of bulbar palsy, suprasegmental autonomic disorders, mild cognitive impairment, excessive daytime drowsiness	Не известна / Unknown

Примечание / Note: NMDA — N-methyl-D-aspartate glutamate receptor [16, 19, 25–28]; GABA_A — A-subtype gamma-aminobutyric acid receptor [34, 35]; DPYX — dipeptidyl-peptidase-like protein-6 [26, 32]; mGluR 1, 5 — 1, 5 subtypes metabotropic glutamate receptor [26, 28, 36]; Neurexin-3α — a cell adhesion molecule involved in the development and function of synapses [42]; D2 — D2 dopamine receptor [26]; AMPA — alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid glutamate receptor [16, 29]; GABA_B — B-subtype gamma-aminobutyric acid receptor [33]; LG11 — leucine-rich glioma inactivated 1 [16, 26, 28, 30, 31]; CASPR2 — contactin-associated protein-like 2 [16, 26, 28, 30, 31]; VGCC — voltage gated calcium channel [26]; DNER (Tr) — Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor [37]; Septin-5 — guanosine triphosphate-binding neural protein involved in neurotransmitter exocytosis [41]; GlyRα1 — α1 subtype glycine receptor [38]; Gephyrin/Collybistin/Radixin — anchoring proteins that forms oligomeric superstructures beneath the synaptic area associated with GABA_A, GlyRα1 receptors, the Rho-family of small GTPases [39]; IgLON5 — immunoglobulin G superfamily containing LSAMP, OBSCAM, and Neurotrimin [40].

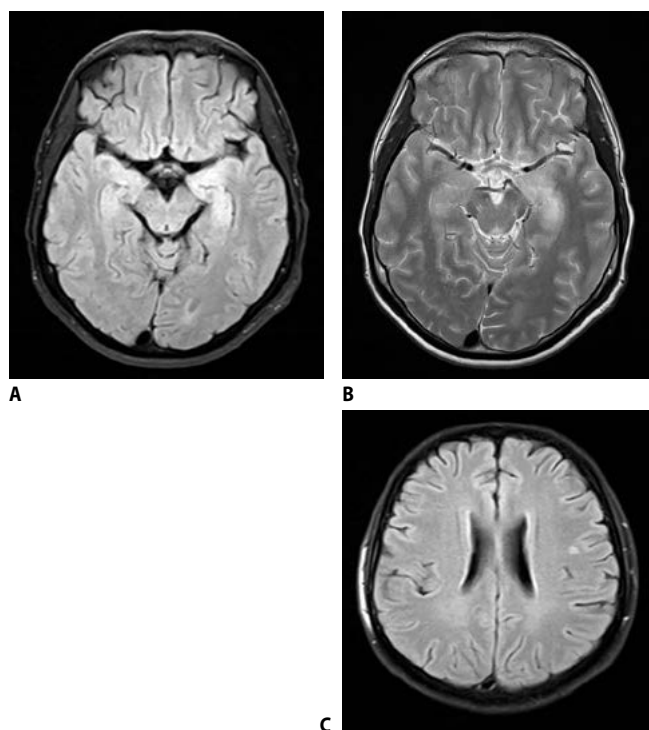


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента Л. (первоначальное исследование).

На аксиальных срезах в T2-FLAIR (A) и T2-аксиальной последовательностях (B) отмечается незначительное диффузное повышение интенсивности МР-сигнала в проекции обоих гиппокампов, больше слева; С: на аксиальном T2-TIRM-ВИ единичный неспецифичный субкортикально расположенный очаг в левой теменной доле

Fig. 1. Brain MRI of patient L. (initial study).

The axial T2-FLAIR (A) and T2 images (B) show a slight diffuse hyperintensity in the area of both hippocampi, more on the left; C: a single non-specific subcortical lesion located in the left parietal lobe is seen on the axial T2WI TIRM

теста по шкале MMSE (20/30), отсутствие критики к своему состоянию. Выявлялась рассеянная пирамидно-мозжечковая симптоматика без общемозговых и оболочечных симптомов. Состояние расценили как рецидив основного заболевания с неврологической симптоматикой.

Лабораторные исследования крови выявили нарастающую анемию, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка, наличие поверхностного антигена к вирусу гепатита В. В цереброспинальной жидкости обнаружен лимфоцитарный плеоцитоз ($111,0 \times 10^6/\text{л}$, белок 1 г/л), вирус Эпштейна–Барр — до 700 копий ДНК. В слюне выявлено до 500 копий вируса герпеса 6-го типа.

На нативных МРТ-последовательностях не отмечено признаков структурного поражения серого и/или белого вещества головного мозга очагового или диффузного характера. Однако обращало внимание незначительное повышение интенсивности сигнала в проекции левого гиппокампа и парагиппокампальной извилины без накопления контрастного вещества, выявляемое только на аксиальных T2- и T2-FLAIR последовательностях (рис. 1).

Таким образом, дебютные клинические проявления у пациента Л. с лимфопролиферативным заболеванием были расценены как нетипичные, что требовало динамического мониторинга. Пациент получал комбинированную

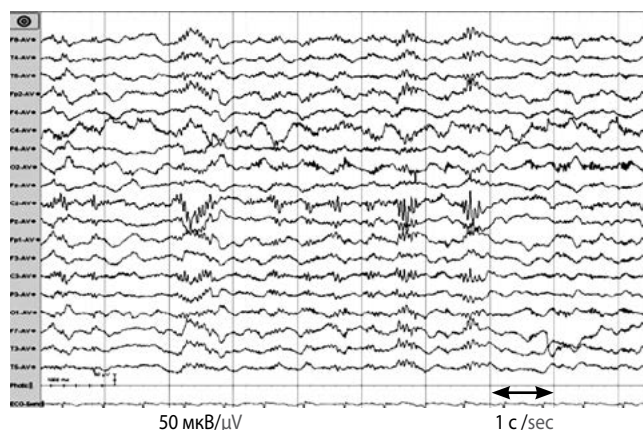


Рис. 2. ЭЭГ пациента Л.

Замедление фоновой активности с преобладанием диффузных δ -волн, частотой 1–2 Гц, амплитудой от 30–40 до 80 мкВ, с акцентом в височных отделах. На вершины δ -волн накладываются короткие генерализованные разряды эпилептиформной активности по типу полипик, полипик–волна частотой до 20 Гц, с амплитудным преобладанием в передних и центральных отделах, амплитудой до 130 мкВ (паттерн «экстремальных дельта щеток») [48]. Разряды совпадают с короткими сокращениями в мускулатуре рук, плечевого пояса и нижних конечностей

Fig. 2. EEG of patient L.

Slowing down of background activity with a predominance of diffuse δ -waves, 1–2 Hz frequency, 30–40 up to 80 mV amplitude, with a focus in the temporal regions. Superimposed over the δ -waves are short generalized discharges of epileptiform activity of the polyspike and polyspike–wave variety with a frequency up to 20 Hz and an amplitude predominating in the frontal and central sections, an amplitude up to 130 mV (extreme delta brush pattern) [48]. The discharges coincide with short contractions in the muscles of the arms, shoulder girdle and lower limbs

противогерпетическую и антибактериальную терапию в стандартных дозах.

На 4-е сутки отмечено нарастание выраженности нарушений когнитивных функций (MMSE 15/30), появление аффективных и психопатологических симптомов (псевдореминисценции, конфабуляции) на фоне сохранения рассеянной пирамидно-мозжечковой симптоматики. Внутривенное введение раствора дексаметазона в дозе 24 мг/сут (7 введений) привело к временному положительному эффекту. К 9-м суткам у пациента усилилась психопатологическая симптоматика, развилось психомоторное возбуждение с агрессией (сломал капельницу, пытался убежать из отделения), появились признаки аментивного синдрома и полиморфная экстрапирамидная симптоматика (хореоатетоидные движения, стереотипии в конечностях). Для коррекции состояния седатирован диприваном 5 мл/ч внутривенно через инфузомат, однократно внутримышечно введен раствор галоперидола (5 мг/мл – 1 мл) с временным положительным эффектом. Для исключения развития бессудорожного эпилептического статуса пациенту полностью ЭЭГ-исследование по стандартной методике. Очаговой пароксизмальной эпилептической активности не выявлено, зафиксирован феномен «экстремальных дельта-щётки» (рис. 2).

Состояние больного продолжало ухудшаться, и на 11-е сутки проявления аментивного синдрома сменились развитием сопора с переходом в кому I, нарушением ритма дыхания (тахипноэ), хореическим гиперкинезом, миоклониями, стереотипиями в области лицевой мускулатуры, конечностей. Пациент переведен в отделение реанимации,

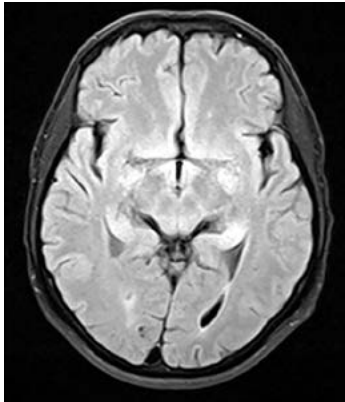
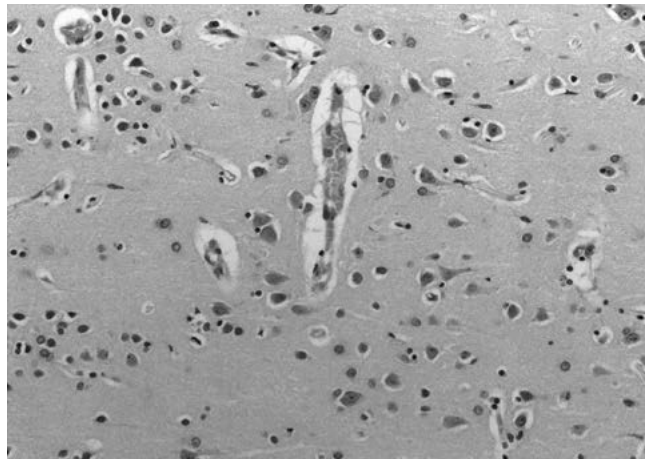
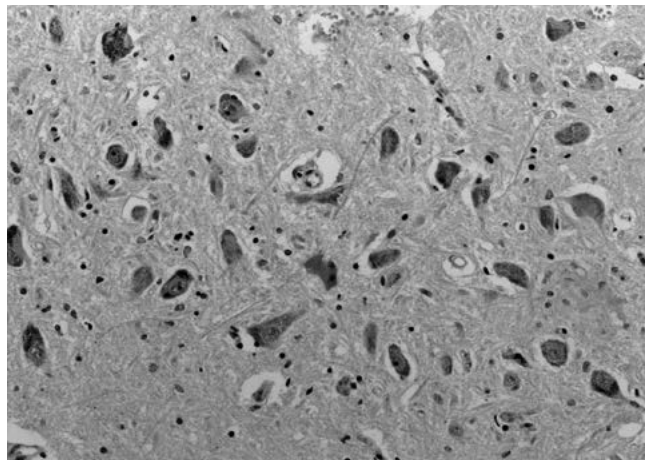


Рис. 3. Контрольная МРТ головного мозга пациента Л. (30-е сутки). На аксиальном T2-FLAIR изображении сохраняется незначительное повышение интенсивности МР-сигнала от области гиппокампов с обеих сторон

Fig. 3. Control brain MRI of patient L. (day 30). The axial T2-FLAIR image still shows a slight bilateral hyperintensity from the hippocampi



A



C

Рис. 4. Результаты гистологии пациента Л.

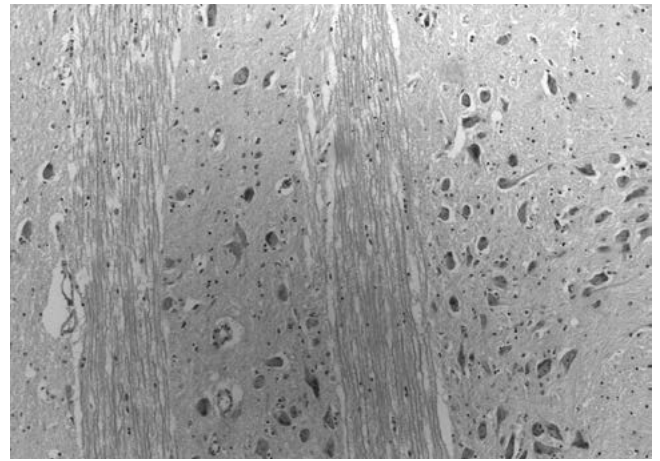
A: лимфоцитарная инфильтрация с отеком ткани головного мозга и полнокровием сосудов; B: отек, разряжение глии, лимфоцитарная инфильтрация; C: дистрофия нейронов, хроматоллиз ядер, отек; D: кровоизлияния и лимфоцитарная инфильтрация мягкой мозговой оболочки (хронический арахноидит)

Fig. 4. Histology results of patient L.

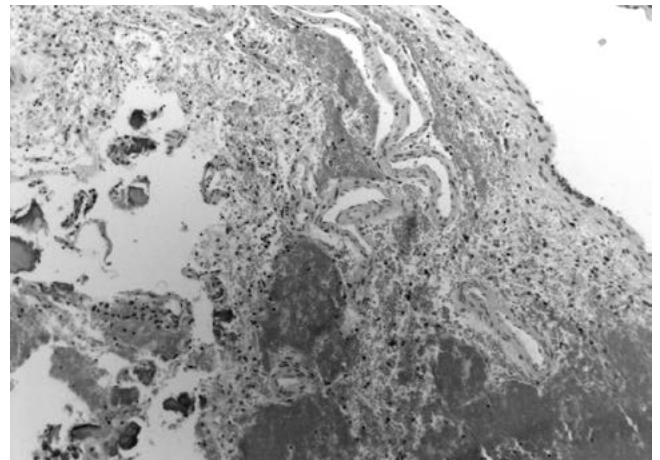
A: lymphocytic infiltration with brain tissue oedema and vascular congestion; B: oedema, glial discharge, lymphocytic infiltration; C: neuronal dystrophy, chromatolysis of the nuclei, oedema; D: haemorrhages and lymphocytic infiltration of the pia mater (chronic arachnoiditis)

интубирован, подключен к аппарату ИВЛ и седатирован раствором пропофола (0,006–0,008 мг/кг×мин), добавлены противоэпилептические препараты (леветирацетам от 500 мг с повышением до 3000 мг/сут, клоназепам 2 мг/сут).

Наличие в клинической симптоматике комбинации психопатологического синдрома с полиморфными гиперкинезами, проявлениями аментивного синдрома, сопора и комы, надсегментарными вегетативными нарушениями без очагово-церебрального синдрома и признаков структурного поражения вещества головного мозга по данным МРТ расценивалось как прогрессирование лимфопролиферативного заболевания с поражением ЦНС (вероятным острым энцефалитом, ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр), а также энцефалитом неясного генеза (вероятным АИЭ). Дополнительные исследования крови не выявили достоверных онконейрональных антигенов (табл. 1). Однако были обнаружены антитела к глутаматному NMDA-рецептору в титре 1:160 (норма <1:10) (табл. 2). Таким образом, анализ подтвердил развитие у пациента анти-NMDA-серологического варианта АИЭ. Базовая схема терапии болезни Ходжкина дополнена одно-



B



D

кратным внутривенным капельным введением ритуксимаба 375 мг/м². Контрольная МРТ головного мозга не выявила отрицательной динамики (рис. 3). Принято решение о проведении эфферентной и иммуносупрессивной терапии (6 сеансов гемосорбции с объёмом гемоперфузии 2 объёма циркулирующей крови и 2 сеанса плазмообмена с объёмом перфузии 5000 мл крови, пульс-терапия раствором метилпреднизолона в дозе 1000 мг (3 введения) с последующим введением по жизненным показаниям раствора циклофосфамида в дозе 400 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю (4 введения). Тем не менее состояние больного оставалось крайне тяжёлым без существенной положительной динамики.

На 71-е сутки развился сепсис и ДВС-синдром с летальным исходом на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности. При аутопсии в головном мозге выявлены признаки диффузного отека белого вещества, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, нейроны с дистрофией и хроматолизом ядер (рис. 4, А–С); в мягкой мозговой оболочке — признаки хронического арахноидита, склероза стенок сосудов (рис. 4, D).

Клинический случай 2

Ретроспективный анализ анамнеза пациентки С., 40 лет выявил наличие преморбидной инфекции за 3 нед до развития первых симптомов. С июля 2017 г. родственники заметили не характерные для пациентки колебания настроения, рассеянность внимания, апатичность. Затем в течение последующих 2 мес появились и стали нарастать нарушения кратковременной памяти (забывала недавно сделанные дела, не удерживала в памяти новую информацию, неоднократно переспрашивала), появилась аменорея. К концу сентября клиническая картина дополнилась развитием многократных (до десятков в течение дня) фокальных соматомоторных приступов со сгибанием либо разгибанием правой верхней конечности и одновременным тоническим «стягиванием» мышц правой половины лица, длительностью до 1–2 с без нарушения сознания. В конце октября простые фокальные приступы трансформировались в фокальные с нарушением сознания и автоматизмами («внезапное оцепенение» с остановкой моторики и речи, заведение глазных яблок вверх) и билатеральные тонико-клонические приступы, резистентные к противосудорожной терапии (леветирацетам в дозе 500–1500 мг/сут). В ноябре у пациентки развились серийные генерализованные судорожные приступы. За этот период неоднократно обращалась, проводилось обследование (включая 3-часовой видео-ЭЭГ-мониторинг), состояние расценивалось как дисметаболическая энцефалопатия, симптоматическая эпилепсия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Таким образом, на момент госпитализации в неврологическое отделение (декабрь 2017 г.) у пациентки на инфекционном фоне остро развились эмоционально-аффективные расстройства с последующим наложением нарушений когнитивных функций операционального типа и трансформацией фокальных соматомоторных эпилептических приступов в билатеральные тонико-клонические, в том числе серийные. В неврологическом статусе на момент поступления доминировала эмоциональная лабильность с проявлениями тревожно-депрессивного расстройства, без признаков очагово-церебральной, оболочечной симптоматики и при нормальных показателях базовых когнитив-

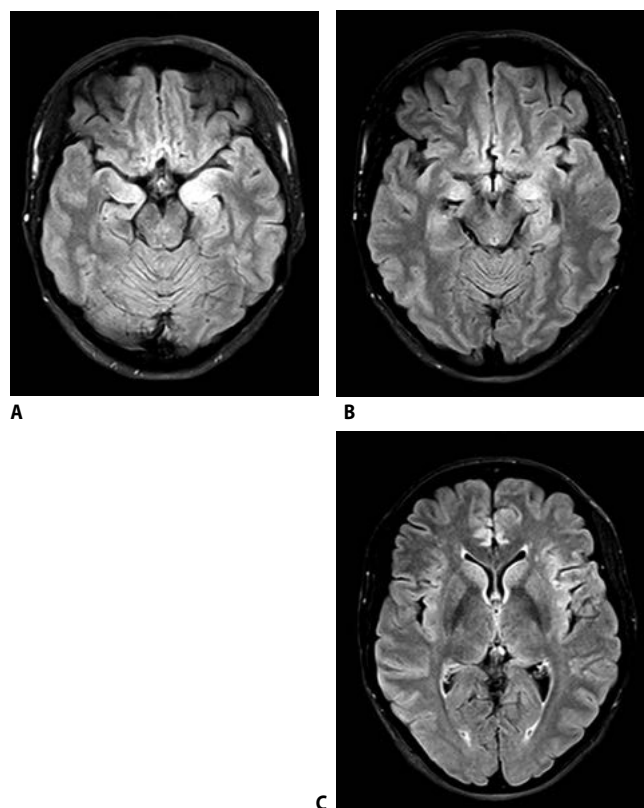


Рис. 5. МРТ пациентки С.

А, В: аксиальные T2-FLAIR последовательности: незначительное диффузное повышение интенсивности МР-сигнала от области обоих гиппокампов (стрелки); С: на уровне боковых желудочков, субкортикально в белом веществе больших полушарий неспецифические участки изменения интенсивности МР-сигнала (стрелка)

Fig. 5. MRI of patient S.

А, В: axial T2-FLAIR images: a slight diffuse hyperintensity from both hippocampal regions (arrows); С: non-specific areas of altered MRI signal intensity seen subcortically in the white matter of the cerebral hemispheres, at the level of the lateral ventricles (arrow)

ных тестов (MMSE 29/30, FAB 17/18, MoCa 28/30). При лабораторном обследовании отмечены гипонатриемия, гипонатриурия, гипохлоремия (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона). Анализ крови и цереброспинальной жидкости не выявил изменений аутоиммунного или инфекционного характера. При проведении МРТ головного мозга на аксиальных T2-FLAIR последовательностях на уровне среднего мозга выявили признаки незначительной выраженности асимметричного повышения интенсивности МР-сигнала от обоих гиппокампов (рис. 5).

Дополнительное серологическое исследование на комплекс онконейрональных антител не выявило внутриядерные и/или цитоплазматические антигены, антитела к глутаматному NMDA-рецептору. Однако при исследовании образцов сыворотки и ликвора с помощью непрямой иммунофлюоресценции на комплексе нервных тканей крысы и клетках, трансфицированных геном *LGII*, обнаружены аутоантитела в титре 1:400 при норме до 1:100, что свидетельствовало о положительной серологической реакции (рис. 6, 7). Таким образом, у пациентки был верифицирован аутоиммунный анти-LGII-лимбический энцефалит, достоверный по критериям F. Graus и соавт. [46].

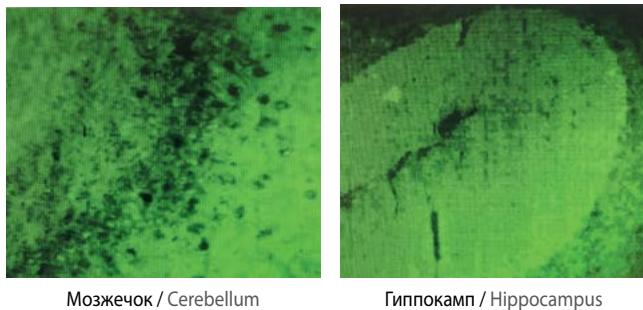


Рис. 6. Анализ непрямо́й иммунофлюоресценции цереброспинальной жидкости и сыворотки больной С. на тройном субстрате криосрезов мозга крысы.

Выявлено свечение в молекулярном и зернистом слоях коры мозжечка, равномерное окрашивание в структуре гиппокампов

Fig. 6. Analysis of indirect immunofluorescence of the cerebrospinal fluid and serum of patient S. on the triple substrate cryosection of the rat brain. Fluorescence was present in the molecular and granular layers of the cerebellar cortex, and uniform staining in the hippocampal structure

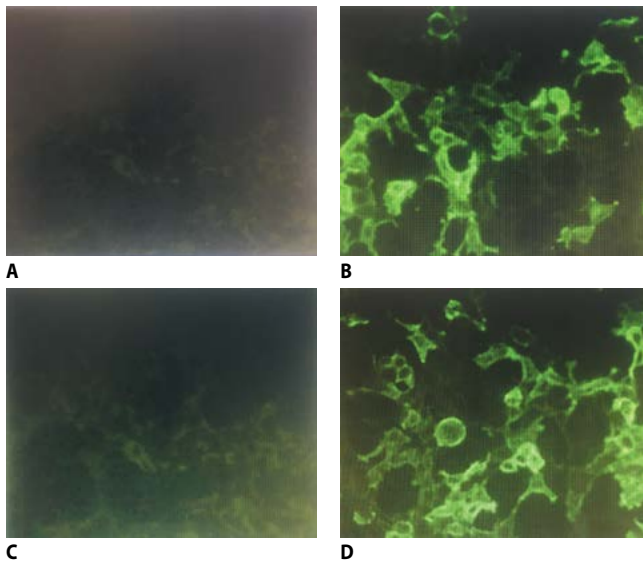


Рис. 7. Анализ на анти-LGI1-антитела (набор Euroimmun anti-VGKC) пациентки С.

А: Контроль (LGI1⁻); В: Контроль (LGI1⁺); С: свечение в ликворе; D: свечение в нативной сыворотке. Выявлен гранулярный тип свечения на срезах мозжечка/гиппокампа в титре 1:400, подтверждающий наличие антител к LGI1

Fig. 7. Anti-LGI1 antibody analysis (Euroimmun anti-VGKC kit) of patient S.

A: Control (LGI1⁻); B: Control (LGI1⁺); C: cerebrospinal fluid fluorescence; D: native serum fluorescence. A granular type of fluorescence was found on the cerebellar/hippocampal sections in the 1:400 titre, confirming the presence of LGI1 antibodies

После проведения плазмафереза (аппарат «Haemonetics» с эксфузией 600–800 мл плазмы и замещением 1000 мл 0,9% раствора NaCl — 4 процедуры) и пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг (5 вливаний) отмечена положительная клиническая динамика. Стабилизировался уровень натрия и хлора в сыворотке крови.

Пациентка осмотрена через 3 мес после выписки. Обращало внимание усиление выраженности аффективных флуктуаций с депрессивным компонентом. В крови не выявлено признаков электролитных нарушений, сохранялись аутоантитела к LGI1 в титре 1:200. Пациентке был проведен

повторный курс первой линии: каскадная плазмафильтрация (1 процедура) с переходом на плазмаферез (3 сеанса) и пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг (5 вливаний) с положительным эффектом. К терапии добавлен антидепрессант (эсциталопрам, 10 мг/сут). После терапии аутоантитела к LGI1-рецептору в крови не выявлялись.

Через 6 мес после выписки пациентка отметила возобновление фокальных моторных приступов с нарушением сознания и автоматизмами с переходом в генерализованные тонико-клонические приступы без когнитивных и психопатологических симптомов. Приступы отличались редуцированностью проявлений, не носили серийного характера, наблюдались чаще в ночное время. В лабораторных показателях вновь отмечались гипонатриемия и гипохлоремия. Повторное иммунологическое обследование выявило нарастание титров антител к LGI1-рецептору до 1:400. Позитронно-эмиссионная томография всего тела с радиоактивной глюкозой выявила локальное накопление радиофармпрепарата в переднем отрезке 5-го ребра слева. Больной повторно проведена первая линия иммуномодулирующей терапии, доза леветиретама повышена до 2500 мг/сут. Состояние стабилизировалось, однако сохранялись низкие титры антител к LGI1-антигену (1:200). На данный момент за пациенткой продолжается динамическое наблюдение.

Клинический случай 3

Пациентка Я., 36 лет. Заболевание дебютировало в октябре 2017 г. в виде подострого (в течение 2 мес) появления и нарастания когнитивных нарушений, которые первое время недооценивались пациенткой и родственниками и связывались с переутомлением на работе (работает бухгалтером). К концу ноября пациентке стало трудно ориентироваться в месте, времени, собственной личности. При расспросе не могла вспомнить начало заболевания. В начале декабря подъем температуры тела до 39,0°C, диарея без признаков катальных явлений и связи с пищевой интоксикацией или кишечной инфекцией. Спустя 2 дня на фоне снижения температуры тела до субфебрильных цифр и регресса диареи впервые развился генерализованный тонико-клонический эпилептический приступ. При компьютерной томографии головного мозга признаков структурной патологии не выявлено. Нарушения когнитивных функций прогрессировали (через 5 мин после осмотра пациентка не могла вспомнить, где и по какой причине находится, не узнавала врача, знакомилась повторно). В связи с сонливостью, быстрой утомляемостью, истощаемостью нейропсихологическое исследование выполнить было невозможно. Сохранялся субфебрилитет неясного генеза без признаков церебрально-очагового и оболочечного синдромов. В середине декабря развилась серия из трех генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов. Повторное неоднократное лабораторное обследование крови и цереброспинальной жидкости не выявило признаков инфекционного воспаления (белок 0,33–0,15 г/л, цитоз от $0,66 \times 10^6$ /л до $18,6 \times 10^6$ /л, первый тип олигоклонального синтеза IgG). На МРТ головного мозга — признаки симметричного, диффузного повышения интенсивности МР-сигнала от гиппокампов (рис. 8).

В соответствии с критериями [46] у пациентки диагностирован вероятный серонегативный лимбический АИЭ.

Проведена первая линия иммуномодулирующей терапии (4 сеанса плазмафереза и пульс-терапия метилпреднизоло-

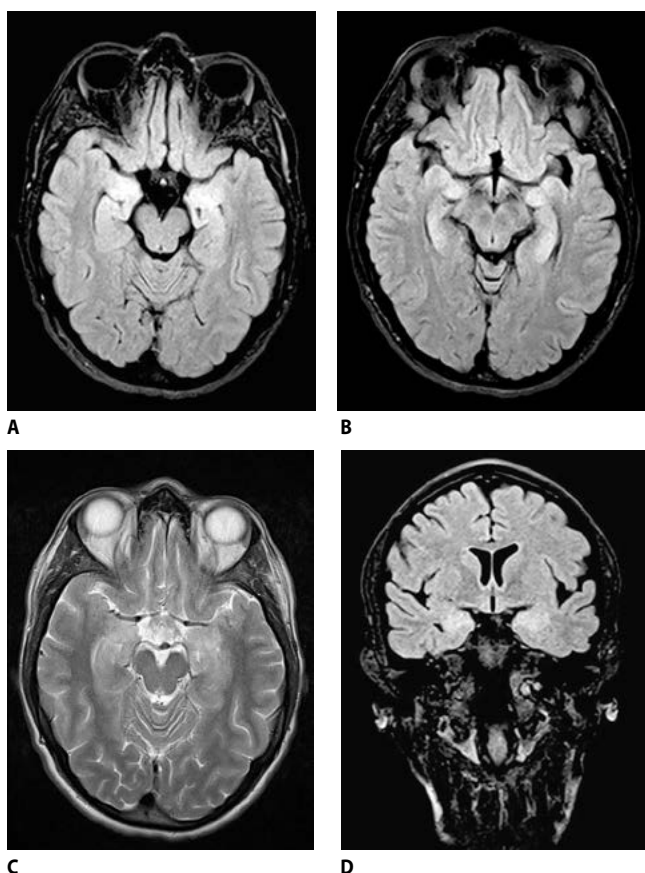


Рис. 8. МРТ пациентки Я.

А, В: аксиальные T2-FLAIR последовательности — диффузное усиление интенсивности МР-сигнала от обоих гиппокампов без признаков структурного поражения (стрелки); С: аксиальное T2-изображение — признаков патологии не выявлено; D: корональная T2-FLAIR — равномерное усиление МР-сигнала от гиппокампов (стрелки)

Fig. 8. MRI of patient Ya.

A, B: axial T2-FLAIR images — diffuse hyperintensity from both hippocampi without signs of structural damage (arrows); C: axial T2 image — no signs of pathology; D: coronal T2-FLAIR — homogeneous hyperintensity from the hippocampi (arrows)

ном 1000 мг в течение 5 дней) с положительным эффектом. Назначена противосудорожная терапия (карbamазепин ретард, 800 мг/сут).

Последующее наблюдение за пациенткой продлилось около года. Отмечается полное восстановление памяти с возвращением к выполнению функциональных обязанностей. Эпилептических приступов за период наблюдения не зарегистрировано. Противосудорожную терапию отменили через 4 мес после выписки из стационара. Контрольная МРТ головного мозга (через 1 и 6 мес) не выявила признаков гиперинтенсивного сигнала от проекции гиппокампов на T2-FLAIR последовательности.

Обсуждение

Как показывают представленные клинические случаи, при диагностике АИЭ следует обращать внимание на острый или подострый характер развития заболевания, преморбидный инфекционный фон, появление комбинации синдромов, демонстрирующих диффузный, а не очаговый характер патологии. В представленных случаях — это на-

рушение кратковременной памяти с дезориентацией в пространстве и времени, наблюдаемые в дебюте у пациента Л. и пациентки Я. Психопатологические симптомы в дебюте заболевания у пациента Л. и пациентки С. включали аффективную лабильность, что было более выражено у первого больного — с агрессивностью и переходом в аментивный синдром.

Неврологические симптомы у всех пациентов появились после развития когнитивных нарушений и психопатологических расстройств. Так, у пациента Л. они были представлены полиморфными экстрапирамидными гиперкинезами, кататонией с переходом в сопор, кому I, надсегментарными вегетативными расстройствами (тахипноэ), бессудорожным эпилептическим статусом. У пациентки С. это были простые фокальные моторные приступы с переходом в фокальные с нарушением сознания и автоматизмами, а также билатеральные тонико-клонические приступы, а у пациентки Я. — серийные генерализованные тонико-клонические приступы.

Следует отметить, что у пациентки С. была выявлена гипонатриемия, описанная в литературе при анти-LGI1-энцефалите [24, 30, 41, 49], а у пациентки Я. дебют болезни характеризовался диареей неинфекционного генеза, описанной при анти-DPPX-энцефалите [32] (табл. 3).

Клиническое наблюдение пациента Л. демонстрирует вариант коморбидности — развитие при лимфоме Ходжкина аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита, триггером которого был вирус Эпштейна–Барр [50]. В литературе имеются единичные описания сочетания лимбического энцефалита с лимфогранулематозом, но с антителами к mGluR5-субъединице глутаматного рецептора (синдром «Офелии») [36, 51]. Паранеопластическая подострая мозжечковая дегенерация с антителами к Yo-, Hu-, Ri, CV2-, Tr-, Homer3-, GAD₆₅-антигенам, потенциалзависимым кальциевым каналам P/Q-типа (CaV2.1), mGluR1-глутаматным рецепторам также может развиваться на фоне лимфомы Ходжкина [8, 17, 37].

A. Salovin и соавт. [52] у пациентов с анти-NMDA-энцефалитом обнаружили превалирование серопозитивности IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа по сравнению с общей популяцией. Это объясняется способностью вирусов герпеса формировать иммуногенные конформации рецепторных белков. Описаны случаи посттрансплантационных анти-NMDA-, анти-AMPA-энцефалитов и острого рассеянного энцефаломиелита с анти-MOG-антителами [53], а также случай сочетания анти-NMDA-энцефалита у пациента с болезнью Крона, получающего анти-TNF-α-терапию (адалимумаб) [54].

S.R. Irani и соавт. [31] выявили антитела к эпитопам NMDA-рецептора у половины детей с японским энцефалитом. С другой стороны, при психических заболеваниях, системной красной волчанке, симптоматических формах височной эпилепсии обнаружены аутоантитела к NR2a-субъединице NMDA-рецептора [10, 19]. Y. Ishikawa и соавт. [55] проанализировали редкую встречаемость сочетания синдрома Миллера–Фишера и синдрома Гийена–Барре с анти-NMDA-энцефалитом. Подробный анализ сочетаний встречаемости анти-NMDA-энцефалита и демиелинизирующих заболеваний с антителами к MOG, AQP-4, GQ1b приведен в исследовании M.J. Titulaer и соавт. [56].

Таблица 3. Клинические и серологические особенности у пациентов с АИЭ

Table 3. Summary of a symptoms and laboratory data of the patients with autoimmune encephalitis

Группы симптомов / Symptom groups	Пациент Л. / Patient L. (male)	Пациентка С. / Patient C. (female)	Пациентка Я. / Patient Ya. (female)
Возраст, годы / Age, years	39	40	36
Инфекционные / Infectious	+ (*)	+ (*)	++
Когнитивные (нарушение памяти) / Cognitive (memory impairment)	+++ (*)	++ (*)	+++ (*)
Аффективные эмоциональные / Affective emotional	++	+ (*)	
Аффективные с агрессией / Affective with aggression	+++		
Галлюцинаторно-бредовые / Hallucinatory, delusional	++		
Напоминающие кататонию / Resembling catatonia	+		
Аментивные проявления / Amential symptoms	++		
Сопор, кома I / Stupor, coma I	++		
Гиперкинезы / Hyperkinesias	+++		
Фокальные эпилептические приступы / Focal epileptic seizures		+++	
Генерализованные эпилептические приступы / Generalized epileptic seizures		++	+
Серия генерализованных эпилептических приступы / A series of generalized epileptic seizures		++	++
Бессудорожный эпилептический статус / Non-convulsive status epilepticus	++		
Надсегментарные вегетативные / Suprasegmental autonomic	+++		
Дополнительные признаки, сопутствующие заболевания / Additional signs, concomitant diseases	Лимфома Ходжкина / Hodgkin's lymphoma	Гипонатриемия / Hyponatraemia	Диарея / Diarrhoea
Серологический маркер / Serological marker	NMDA «+»	LGI-1 «+»	NMDA «-», LGI-1 «-», DPPX ?
Исходы / Outcomes	Смертельный / Fatal	Восстановление / Recovery	Восстановление / Recovery

Примечание. Степень тяжести симптомов: + — слабая, ++ — средняя, +++ — сильная; * дебют симптомов.

Note. Severity of symptoms: + — mild, ++ — moderate, +++ — severe; *onset of symptoms.

Особенностью представленного нами случая является агрессивность поражения ЦНС у пациента с лимфопролиферативным заболеванием, что подтверждается выявлением при аутопсии патологических воспалительных изменений в веществе головного мозга и мозговой оболочке. Также мы обратили внимание на ЭЭГ-феномен «экстремальных дельта-щёток», описанный при анти-NMDA-энцефалите. Он характеризуется почти непрерывным сочетанием синхронной и симметричной ритмической δ -активности 1–3 Гц и наложенной в виде вспышек «верхом» на каждой δ -волне β -активности 20–30 Гц с локализацией по всему конвексу [48, 57] (рис. 3).

Терапевтическая стратегия в случае анти-NMDA-энцефалита всегда более агрессивна. Наш немногочисленный опыт наблюдений и лечения пациентов с этой патологией показывает необходимость быстрой фармакологической эскалации от первой (эфферентная терапия и пульс-дозы кортикостероидов) ко второй линии иммуномодулирующей терапии с использованием цитостатиков (циклофосфамид) для поддержания оптимальной В-клеточной деплеции.

В исследованиях антигенных мишеней аутоантител к потенциалзависимым калиевым каналам выявлены четыре

типа синаптогенных секретируемых белков LGI. Первый тип LGI-белков как синаптический посредник между пре- и постсинаптической мембраной участвует в процессах синаптогенеза, определяет прочность связей в возбуждающих синапсах, модулирует соотношение AMPA/NMDA-рецепторов в глутаматергических синапсах, опосредует процесс межклеточных взаимодействий с олигодендроцитами [30, 31, 41, 58–60].

Следует обратить внимание на отсутствие в структуре лимбического энцефалита экстрапирамидной симптоматики, признаков кататонии, хороший клинический эффект иммуномодулирующей терапии первой линии. Как при любом аутоиммунном заболевании, в 5–20% случаев при анти-LGI-1-энцефалите могут отмечаться рецидивы клинической симптоматики [30, 49]. Так, у пациентки С. на протяжении года катamnестического наблюдения отмечены три рецидива в виде усиления аффективной симптоматики с депрессивным эквивалентом и эпилептическими приступами, коррелирующие с повышением титра антител к LGI1-антигену.

В современной клинической практике тестируется синаптическая панель, включающая около 12 мишеней (NMDA, LGI1, AQP-4, AMPA, mGluR1, mGluR5, CASPR2, DPPX,

GABA_A, GABA_B, IgLON5, глициновые рецепторы), постоянно открываются новые молекулярные мишени (табл. 2), расширяются диагностические возможности по поиску серологических вариантов АИЭ.

Анализ представленной патологии выявил характерную особенность: полиморфная симптоматика проявляется при отсутствии отчётливого структурного поражения нервной системы по данным нейровизуализации и нормальных показателей по данным основных лабораторных исследований, что позволяет исключить инфекционное, опухолевое, сосудистое заболевание, а также токсическое поражение ЦНС. Единственными косвенными признаками патологии могут быть незначительный лимфоцитарный плеоцитоз, второй тип олигоклонального синтеза IgG [47], неспецифическое повышение интенсивности МР-сигнала от гиппокампов на аксиальных T2-FLAIR-последовательностях. Наиболее точ-

ный метод диагностики — выявление аутоантител к панелям онконейрональных антигенов и/или синаптических антигенов [43–45].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

Источник финансирования. С.В. Лапин, В.Д. Назаров, А.Н. Мошникова, А.В. Мазинг выражают благодарность РНФ за финансовую поддержку при выполнении работы (соглашение № 16-15-10203).

Funding source. S.V. Lapin, V.D. Nazarov, A.N. Moshnikova and A.V. Mazing express their gratitude to the Russian Science Foundation for the financial support provided for their work (agreement No. 16-15-10203).

Список литературы / References

- Choi E.W. New therapeutic challenges in autoimmune diseases. In: J. Chan (ed.) *Autoimmune Diseases: Contributing factors, specific cases of autoimmune diseases, and stem cell and other therapies*. *IntechOpen* 2012; 253–280. DOI: 10.5772/48207
- Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Kostov B. et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: Analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 670–679. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.03.008. PMID: 25842074.
- Karussis D.M., Vourka-Karussis U., Lehmann D. et al. Prevention and reversal of adoptively transferred, chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis with a single high dose cytoreductive treatment followed by syngeneic bone marrow transplantation. *J Clin Invest* 1993; 92: 765–772. DOI: 10.1172/JCI116648. PMID: 7688762.
- Newman M.P., Blum S., Wong R.C. et al. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J* 2016; 46: 148–157. DOI: 10.1111/imj.12974. PMID: 26899887.
- Armangue T., Leypoldt F., Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 361–368. DOI: 10.1097/WCO.000000000000087. PMID: 24792345.
- Somnier F.E. Autoimmune encephalitis — history & current knowledge. 2013. URL: http://pandasnetwork.org/wp-content/uploads/2018/10/autoimmune_encephalitis.pdf
- Granerod J., Ambrose H.E., Dawless N.W. et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 835–844. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X. PMID: 20952256.
- Graus F., Saiz A., Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257: 509–517. DOI: 10.1007/s00415-009-5431-9. PMID: 20035430.
- Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011; 77: 179–189. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318224afde. PMID: 21747075.
- Martinez-Martinez P., Molenaar P.C., Losen M. et al. Autoantibodies to neurotransmitter receptors and ion channels: from neuromuscular to neuropsychiatric disorders. *Front Genet* 2013; 4: 181. DOI: 10.3389/fgene.2013.00181. PMID: 24065983.
- Vincent A. Developments in autoimmune channelopathies. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 678–681. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.10.016. PMID: 23201922.
- Tyuryaeva I.I. [Tumor antigens]. *Tsitologiya* 2008; 50(3): 189–209. (In Russ.)
- Eichmüller S.B., Bazhin A.V. Onconeural versus paraneoplastic antigens? *Curr Med Chem* 2007; 14: 2489–2494. PMID: 17979702.
- Giometto B., Grisold W., Vitaliani R. et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67: 330–335. DOI: 10.1001/archneurol.2009.341. PMID: 20212230.
- Zhang H., Zhou C., Wu L. et al. Are onconeural antibodies a clinical phenomenon in paraneoplastic limbic encephalitis? *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 172986. DOI: 10.1155/2013/172986. PMID: 23983403.
- Zuliani L., Graus F., Giometto B. et al. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 638–645. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301237. PMID: 22448032.
- Graus F., Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 732–737. DOI: 10.1097/WCO.0b013e31822f189dc. PMID: 17992098.
- Berzero G., Hacoen Y., Komorowski L. et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-ITPRI antibodies. *Neurol Neuroimmunol*

- Neuroinflamm* 2017; 4: e326. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000326. PMID: 28203616.
- Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25–36. DOI: 10.1002/ana.21050. PMID: 17262855.
- Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 Cotzias Lecture. *Neurology* 2016; 87: 2471–2482. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003414. PMID: 27920282.
- Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140. DOI: 10.1136/jnnp.2003.034447. PMID: 15258215.
- Panzer J., Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 346–353. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328347b307. PMID: 21577108.
- Sutton J.J., Barnett M.H., Watson J.D. et al. Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. *J Neurol* 2002; 249: 1597–1598. PMID: 12532924.
- Varley J., Taylor J., Irani S.R. Autoantibody-mediated diseases of the CNS: structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology* 2018; 132: 71–82. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.046. PMID: 28476644.
- Vitaliani R., Mason W., Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594–604. DOI: 10.1002/ana.20614. PMID: 16178029.
- Crisp S.J., Kullmann D.M., Vincent A. Autoimmune synaptopathies. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17: 103–117. DOI: 10.1038/nrn.2015.27. PMID: 26806629.
- Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2. PMID: 21163445.
- Machado S., Pinto A.N., Irani S.R. What should you know about limbic encephalitis? *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 817–822. PMID: 23060110.
- Lai M., Hughes E.G., Peng X. et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65: 424–434. DOI: 10.1002/ana.21589. PMID: 19338055.
- Irani S.R., Michell A.W., Lang B. et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892–900. DOI: 10.1002/ana.22307. PMID: 21416487.
- Irani S.R., Vincent A. The expanding spectrum of clinically-distinctive, immunotherapy-responsive autoimmune encephalopathies. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 300–304. PMID: 22510741.
- Boronat A., Gelfand J.M., Gresa-Arribas N. et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* 2013; 73: 120–128. DOI: 10.1002/ana.23756. PMID: 23225603.
- Höftberger R., Titulaer M.J., Sabater L. et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013; 81: 1500–1506. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a9585f. PMID: 24068784.
- Petit-Pedrol M., Armangue T., Peng X. et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 276–286. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70299-0. PMID: 24462240.
- Pettingill P., Kramer H.B., Coebergh J.A. et al. Antibodies to GABA_A receptor $\alpha 1$ and $\gamma 2$ subunits: clinical and serologic characterization. *Neurology* 2015; 84: 1233–1241. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001326. PMID: 25636713.

36. Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Titulaer M.J. et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 2011; 77: 1698–1701. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182364a44. PMID: 22013185.
37. Probst C., Komorowski L., Graaff E. et al. Standardized test for anti-Tr/DNER in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e68. DOI: 10.1212/NXI.000000000000068. PMID: 25745634.
38. Joubert B., Honnorat J. Autoimmune channelopathies in paraneoplastic neurological syndromes. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1848: 2665–2676. DOI: 10.1016/j.bbame.2015.04.003. PMID: 25883091.
39. Tretter V., Mukherjee J., Maric H.M. et al. Gephyrin, the enigmatic organizer at GABAergic synapses. *Front Cell Neurosci* 2012; 6: 23. DOI: 10.3389/fncel.2012.00023. PMID: 22615685.
40. Sabater L., Gaig C., Gelpi E. et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 575–586. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70051-1. PMID: 24703753.
41. Irani S.R., Alexander S., Waters P. et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734–2748. DOI: 10.1093/brain/awq213. PMID: 20663977.
42. Gresa-Arribas N., Planagumà J., Petit-Pedrol M. et al. Human neurexin-3α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology* 2016; 86: 2235–2242. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002775. PMID: 27170573.
43. Fraune J., Gerlach S., Rentzsch K. et al. Multiparametric serological testing in autoimmune encephalitis using computer-aided immunofluorescence microscopy (CAIFM). *Autoimmun Rev* 2016; 15: 937–942. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.024. PMID: 27490202.
44. Stöcker W., Saschenbrecker S., Rentzsch K. et al. [Autoantibody diagnostics in neurology using native and recombinant antigenic substrates]. *Nervenarzt* 2013; 84: 471–476. DOI: 10.1007/s00115-012-3607-5. PMID: 23568169.
45. Wandinger K.P., Klingbeil C., Waters P. et al. Multiparametric serological testing in autoimmune encephalitis using recombinant immunofluorescence cell substrates and EUROTIDE technology. In: *Scientific presentation at the 10th Dresden Symposium on Autoantibodies*. Dresden, 2011.
46. Graus F., Titulaer M.J., Balu R. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. PMID: 26906964.
47. Andersson M., Alvarez-Cermeño J., Bernardi G. et al. Cerebrospinal fluid in diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897–902. PMID: 8057110.
48. Schmitt S.E., Pargeon K., Frechette E.S. et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012; 79: 1094–1100. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8. PMID: 22933737.
49. van Sonderen A., Thijs R.D., Coenders E.C. et al. Anti-LG11 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016; 87: 1449–1456. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003173. PMID: 27590293.
50. Zandi M.S., Irani S.R., Follows G. et al. Limbic encephalitis associated with antibodies to the NMDA receptor in Hodgkin lymphoma. *Neurology* 2009; 73: 2039–2040. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c55e9b. PMID: 19996080.
51. Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet* 1982; 1: 844–845. PMID: 6122069.
52. Salovin A., Glanzman J., Roslin K. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e458. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000458. PMID: 29629396.
53. Cohen D.A., Lopez-Chiriboga A.S., Pittock S.J. et al. Posttransplant autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e497. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000497. PMID: 30175169.
54. Noble G.P., Lancaster E. Anti-NMDAR encephalitis in a patient with Crohn disease receiving adalimumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e476. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000476. PMID: 29988714.
55. Ishikawa Y., Ikeda K., Murata K. et al. Ophthalmoplegia and flaccid paraplegia in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and literature review. *Intern Med* 2013; 52: 2811–2815. PMID: 24334591.
56. Titulaer M.J., Höftberger R., Iizuka T. et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014; 75: 411–428. DOI: 10.1002/ana.24117. PMID: 24700511.
57. Veciana M., Becerra J.L., Fossas P. et al. EEG extreme delta brush: an ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav* 2015; 49: 280–285. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.04.032. PMID: 26071995.
58. Lai M., Huijbers M.G., Lancaster E. et al. Investigation of LG11 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776–785. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70137-X. PMID: 20580615.
59. Kegel L., Aunin E., Meijer D., Bermingham J.R. LG1 proteins in the nervous system. *ASN Neuro* 2013; 5: 167–181. DOI: 10.1042/AN20120095. PMID: 23713523.
60. Ohkawa T., Fukata Y., Yamasaki M. et al. Autoantibodies to epilepsy-related LG11 in limbic encephalitis neutralize LG11-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci* 2013; 33: 18161–18174. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3506-13.2013. PMID: 24227725.

Поступила / Received 04.02.2019
Принята в печать / Accepted 04.03.2019

Информация об авторах: Полонский Евгений Львович — врач-невролог отделения неврологии отдела клинической неврологии и медицины сна ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
 Скулябин Дмитрий Игоревич — к.м.н., асс. кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
 Лапин Сергей Владимирович — к.м.н., зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
 Красаков Игорь Вячеславович — к.м.н., асс. кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; рук. центра экстрапирамидных заболеваний ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
 Тихомирова Ольга Викторовна — д.м.н., зав. отделом клинической неврологии и медицины сна ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
 Назаров Владимир Дмитриевич — м.н.с. лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
 Мошникова Анна Николаевна — м.н.с. лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
 Литвиненко Игорь Вячеславович — д.м.н., проф., начальник кафедры и клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
 Слащёва Ирина Михайловна — врач-гематолог отделения гематологии, онкологии и трансплантации костного мозга ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
 Маматова Наталья Тихоновна — к.м.н., заведующая кабинетом ЭЭГ отдела клинической неврологии и медицины сна ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
 Захарова Наталья Ивановна — к.м.н., заведующая отделением неврологии отдела клинической неврологии и медицины сна ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
 Соколова Наталья Алексеевна — к.м.н., врач-невролог отделения неврологии отдела клинической неврологии и медицины сна ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
 Мазинг Александра Васильевна — к.м.н., в.н.с. лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
 Лямина Александра Викторовна — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
 Белозёрова Юлия Борисовна — врач-невролог клиники ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой», Санкт-Петербург, Россия

Information about the authors: Evgeny L. Polonsky, neurologist, Neurology department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
 Dmitry I. Skulyabin, PhD (Med.), assistant of Neurology department, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;
 Sergey V. Lapin, PhD (Med.), Head of Laboratory for diagnosis of autoimmune diseases, Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
 Igor V. Krasakov, PhD (Med.), assistant, Neurology department, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Head of Center of extrapyramidal disease, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
 Olga V. Tichomirova, D. Sci. (Med.), Head of Department of clinical neurology and sleep medicine, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
 Vladimir D. Nazarov, research fellow, Center for molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
 Anna N. Moshnikova, research fellow, Center for molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
 Igor V. Litvinenko, D. Sci. (Med.), Prof., Head of Neurology department, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;
 Irina M. Slashcheva, hematologist, Department of hematology, oncology and bone marrow transplantation, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
 Natalia T. Mamatova, PhD (Med.), Head of EEG cabinet, Department of clinical neurology and sleep medicine, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
 Natalia I. Zakharova, PhD (Med.), Head of Neurology department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
 Natalia A. Sokolova, PhD (Med.), neurologist, Neurology department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
 Alexandra V. Mazing, PhD (Med.), senior researcher, Center for molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
 Aleksandra V. Lyamina, pathologist, Pathology department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
 Yulia B. Belozerova, neurologist of clinic, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, St. Petersburg, Russia