

АУТОИММУННЫЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ. ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»

² Научный центр «Невромед», г. Москва

Sarapulova A.A.², Ayvasyan S.O.^{1,2}, Osipova K.V.^{1,2}

AUTOIMMUNE ENCEPHALOPATHIES. DESCRIBING TWO CLINICAL CASES

¹ St. Luka's Clinical Research Center for Children; ² Neuromed Research Center, Moscow

Резюме

Точный клинический диагноз у пациентов с эпилептическими приступами и последующая их четкая классификация крайне важны для лечения и прогноза. В последние годы при описании этиологии эпилепсии стали пользоваться терминами генетические, структурные/метаболические и эпилепсии с неизвестной этиологией [1]. Предполагается, что эпилепсии «неизвестной этиологии» составляют примерно 30% всех случаев эпилепсии у взрослых [2] и 23–35% у детей. Эти пациенты являются важной группой для выявления новых этиологических факторов, а особенно специфических изменений со стороны иммунной системы. Аутоиммунные механизмы эпилептических приступов имеют все большее клиническое значение и все чаще диагностируются у детей. Хорошо известны заболевания, такие как миастения гравис, синдром Ламберта – Итона, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), лимбический энцефалит, энцефалит Расмуссена, оптический нейромиеелит и др., при которых аутоиммунные механизмы были доказаны. Клиническая симптоматика аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы зависит от локализации поражения головного мозга и имеет полиморфный характер: эпилептические припадки, двигательные, психические и когнитивные нарушения, вегетативные нарушения, расстройства сна. В статье приведены два клинических примера аутоиммунных энцефалитов у детей, возникших примерно в одном возрасте, но с различной клинической симптоматикой и терапевтическими исходами. Также представлены предполагаемые механизмы

Abstract

Exact clinical diagnosis in patients with epileptic attacks and its subsequent clear classification are extremely important for treatment and prognosis. Within the last years they started using such terms as genetic, structural/metabolic epilepsies and epilepsy with unknown etiology when describing epilepsy etiology [1]. It is believed that epilepsy of unknown etiology constitutes about 30% of all cases of epilepsy in adults [2] and 23–35% of children. They belong to an important group to reveal new etiological factors and mainly specific changes on the part of the immune system.

Autoimmune mechanisms of epilepsy attacks acquire even greater importance and are often diagnosed in children. Such disorders as myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrome, multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), limbic encephalitis, Rasmussen's encephalitis, Davic's disease etc. in which the autoimmune mechanisms were proven. Clinical symptoms of autoimmune diseases of the central nervous system depend on where cerebral lesions are localized and are of polymorphic character such as epileptic seizures, motor, psychic and cognitive disturbances, vegetative disturbances and sleep disorders.

The article mentions two clinical examples of autoimmune encephalitis in children that occurred approximately at the same age but with various clinical symptoms and therapeutic outcomes. The assumed mechanisms of autoimmune disturbances in the diseases of the nervous system and a classification of

аутоиммунных нарушений при заболеваниях нервной системы, приведена классификация аутоиммунных энцефалитов и краткие клинические особенности наиболее часто диагностируемых форм.

Ключевые слова: лимбический энцефалит, аутоиммунные энцефалиты, энцефалит Расмуссена, антитела

autoimmune encephalitis and brief clinical peculiarities of the most frequently diagnosed forms are presented.

Key words: limbic encephalitis, autoimmune encephalitis, Rasmussen's encephalitis, antibodies

Патогенез аутоиммунных заболеваний нервной системы

Предполагаемые механизмы иммунных нарушений могут включать в себя изменения клеточного иммунитета, преимущественно за счет дисбаланса субпопуляций Т-клеток, повышение продукции провоспалительных цитокинов и гуморального иммунитета за счет выработки специфических аутоантител. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в патогенез заболеваний могут быть вовлечены и врожденный и адаптивный иммунитет [33, 35]. В головном мозге врожденный иммунитет представлен клетками микроглии, астроцитами и нейронами, которые производят медиаторы воспаления (например, цитокины) [3].

Увеличение продукции провоспалительных цитокинов может вызвать нарушения иммунной системы и неэффективность антиэпилептической терапии. Имеются данные, что приступы может провоцировать повышенная продукция цитокинов типа IL-1 β и IL-6. В последнее время гистологические исследования показали очевидную и устойчивую активацию системы интерлейкина (IL-1 β). В экспериментальных моделях обнаружена активация цитокинов уже после первых эпилептических приступов. Считается, что активация IL-1 β системы вызывает нейродегенеративные изменения и нарушение гематоэнцефалического барьера [4]. Этот цитокин подавляет поглощение глутамата астроцитами и снижает уровень гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в гиппокампе. IL-1 ингибирует обратный захват глутамата астроцитами и увеличивает выброс глутамата этими клетками, а также может препятствовать ГАМК-эргической передаче.

Повышенный уровень провоспалительных медиаторов был обнаружен в мозговой ткани пациентов с резистентной эпилепсией, взятой во время хирургического вмешательства. Провоспалительные цитокины повышены в глиальной ткани височной доли, ФКД, глионейрональных опухолях и в туберозном комплексе. Повышенные уровни цитокинов

типа IL-6, IL-1 также были обнаружены в плазме и цереброспинальной жидкости у пациентов с недавно начавшимися эпилептическими приступами, без очевидных признаков инфекции [5]. По данным Peltola J. [6], повышение уровней воспалительных медиаторов (IL-6 и IL-1) в ликворе и в сыворотке пациентов с хронической эпилепсией после приступов носит обратимый характер. Однако повышение концентрации IL-6 отмечается только после серии тонико-клонических припадков, что свидетельствует о том, что эпилептические припадки стимулируют синтез цитокинов.

Изменения клеточного иммунитета при аутоиммунных заболеваниях нервной системы связывают с проникновением в мозг активированных CD4+ Т-клеток, способных вызывать нейротоксический эффект не только опосредованно, но и непосредственно – через контактное межклеточное взаимодействие. Важно, что только активированные, но не покоящиеся лимфоциты способны проникать через ГЭБ. Неизмененный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) не является препятствием для активированных Т-лимфоцитов, хотя некоторые цитокины, например, IL-6, IL-2, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) могут значительно увеличить его проницаемость. CD4+ (Т-хелперы) способны в присутствии нейроантигенов активироваться и продуцировать провоспалительные медиаторы, такие как фактор некроза опухоли (TNF) и IL-2. Посредством локальной продукции провоспалительных цитокинов Т-хелперы привлекают в очаг воспаления эффекторные цитотоксические клетки (макрофаги, CD8+ Т-клетки и др.) и создают благоприятные условия для реализации их цитотоксического потенциала.

В качестве патогенеза была предложена теория гибели нейронов и астроцитов от цитотоксических Т-лимфоцитов – CD8. Эта гипотеза была проверена путем анализа клонального состава Т-клеток CD4+ и CD8+ в периферической крови и соответствующих образцах ЦНС. В периферической крови отме-

чено повышение уровня CD8⁺ Т-клеток, в то время как уровень CD4⁺ клеток был в пределах нормы. Авторы показали, что существующие клональные особенности лимфоцитов в периферической крови связаны с CD8⁺ клетками и что они могут сохраняться по крайней мере в течение 1–2 лет. Вполне вероятно, что Т-клеточный опосредованный аутоиммунитет является ключевым фактором многих «классических» паранеопластических неврологических расстройств, связанных с аутоантителами, направленных на внеклеточные и внутриклеточные антигены [7].

Концепция, что аутоантитела играют роль в патогенезе эпилептических приступов, не нова. Определение патогенных аутоантител является проблемой любого аутоиммунного заболевания. Выделяют три основные группы аутоантител. Это антитела, направленные против основных мембранных рецепторов или ионных каналов, вовлеченных в передачу в нервно-мышечном соединении, антитела к внутриклеточным антигенам и внеклеточным протеинам [8].

Внутриклеточные антигены:

- Ядерные антигены
 - Hu (ANNA1), Ri (ANNA2), ANNA3
- Цитоплазматические антигены
 - Yo (PCA1), Tr, PCA2, Ta (Ma²), Ma1, ZIC4, CARP8, ENO1
 - пресинаптические антигены: GAD, амфифинин
- Глиальные антигены
 - CV2 (CRMP-5, POP66)

Антигены, локализованные на клеточной мембране:

- Ионотропные каналы и рецепторы
 - AChR, NMDAR, AMPAR (GluR1, GluR2, GluR3), VGKC, GlyR- α 1
- Метаботропные каналы и рецепторы
 - D1, D2, GABABR1, mGluR1, mGluR5
- Другие мембранные структуры
 - AQP4 (астроциты), MuSK, CASPR2, ENO1

Внеклеточные антигены:

- Синаптические протеины: LGI1

В настоящее время наиболее актуальными в эпилептологии являются антитела, направленные на молекулы, расположенные на поверхности нейронов, а именно, к компонентам вольтаж-зависимых калиевых каналов (VGKC), к рецепторам гамма-аминомасляной кислоты (GABA), NMDA-рецепторам

и некоторым другим. Антитела к поверхностным антигенам связывают внеклеточные эпитопы на белках мембраны. В этих случаях терапевтический плазмаферез ведет к существенному клиническому эффекту. Ряд антител к онконеврольным антигенам встречаются при расстройствах ЦНС, связанных с опухолями (паранеопластические неврологические синдромы), включая антитела к Hu и многие другие. В качестве мишени к этим антителам выступают внутриклеточные белки. У таких пациентов, как правило, нет отчетливого клинического эффекта на фоне иммунотерапии. Патогенная роль антител к внутриклеточным антигенам пока не ясна. С другой стороны, у многих пациентов антитела не были выявлены, хотя они дают хороший ответ на иммунотерапию. Есть причины полагать, что антитела оказывают непосредственное патогенное влияние на мозг. По всей видимости, аутоантитела вызывают гиперглутаматэргическое состояние, что приводит к повышенной возбудимости коры головного мозга [9] и, как следствие, к поражению нейронов от токсического действия возбуждающего медиатора по типу эксайтотоксичности («смерть от перевозбуждения»). С другой стороны, ряд исследователей полагают, что антитела являются всего лишь маркерами иммунопатологических процессов, а не обладают самостоятельной патогенетической активностью [10].

Антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD)

Особый интерес вызывает исследование уровня таких аутоантител, как антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD). GAD является основным ферментом, ответственным за синтез основного тормозного нейромедиатора – γ -аминомасляной кислоты (GABA), и, следовательно, его «подавление» будет приводить к развитию эпилептических приступов. Высокие уровни GAD-антител встречаются при ряде неврологических заболеваний: до 80% у пациентов с синдромом ригидного человека, у некоторых пациентов с поздней изолированной мозжечковой атаксией, эпилепсией. При этом в исследованиях не обнаружено корреляции между титрами анти-GAD-антител и тяжестью приступов [11].

Антитела к Ma²-рецепторам

Клиническими признаками являются наличие гипоталамических нарушений – дневная сонливость, нарколепсия, катаплексия, гиперфагия, гормональные нарушения.

Рецепторы глутамата

AMPA-рецепторы (рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) — многочисленный и широко распространенный тип рецепторов в центральной нервной системе, являющиеся аутоантигенами, против которых образуются патогенные аутоантитела. Аутоантигенные субъединицы глутаматных рецепторов GluR1/2/3 экспрессируются только в нервной системе. Анти-GluR3-аутоантитела, как предполагается, играют важную роль при эпилепсии по следующим основаниям:

- 1) провоцируют судороги [12],
- 2) вызывают гибель нейронов и глию [13, 14],
- 3) в организме человека присутствие анти-GluR3 коррелирует с частотой приступов [15, 16].

NMDA-рецепторы

NMDA-рецептор — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA). NMDA-рецепторы регулируют возбудимость нервной ткани и оказывают влияние на формирование новых связей между нейронами (синаптическая пластичность). NMDA-рецепторы обеспечивают усиленную и длительную активацию нейронов, что имеет значение при обучении и запоминании новой информации. NMDA-антитела, по-видимому, блокируют внеклеточные эпитопы NR1-субъединицы NMDA-рецептора, что приводит к гиперглутаматэргическому состоянию в мозге, с дисбалансом между NMDA- и AMPA-рецепторов, которые обуславливают кортикальную гипервозбудимость.

Аутоиммунные энцефалиты — неврологические заболевания, характеризующиеся поражением преимущественно серого вещества, в патогенезе которых основную роль играют аутоантитела к внутри- и/или внеклеточным структурам нервной системы, выступающие в качестве антигенов [17, 8] и представляют собой разнородную группу нервно-психических расстройств в виде острого или подострого течения с изменением сознания, когнитивных функций и эпилептических приступов.

Классификация аутоиммунных энцефалитов [18]:

I. Паранеопластические аутоиммунные энцефалиты (с аутоантителами против новообразований):

1. Паранеопластические аутоиммунные энцефалиты, ассоциированные с поверхностными антигенами клеточной мембраны:

- с анти-NMDAR-антителами (тератома яичников);
- с анти-AMPA-антителами (рак молочной железы, мелкоклеточный рак легких);
- с анти-GABA-R-антителами (мелкоклеточный рак легких).

2. Паранеопластические аутоиммунные энцефалиты, ассоциированные с внутриклеточными антигенами:

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

II. Аутоиммунные энцефалиты, не связанные с паранеопластическим процессом:

- аутоиммунный энцефалит с анти-VGPC-антителами;
- аутоиммунный энцефалит с анти-GAD-антителами;
- аутоиммунный энцефалит Хошимото (связан с антителами щитовидной железы, включая анти-TTG);
- аутоиммунный энцефалит при глютен-чувствительной энтеропатии (целиакия).

Клинические формы аутоиммунных энцефалитов у детей, при которых аутоиммунная этиология была доказана/предполагается [19]:

- Лимбический энцефалит:
 - энцефалит, вызванный антителами к NMDA-рецепторам нейронов (аутоиммунная этиология доказана);
- энцефалит Хошимото;
- энцефалит Расмуссена;
- опсиклонус-миоклонус синдром.

Таким образом, клинический диагноз аутоиммунного энцефалита основывается на определении специфических аутоантител. Причем аутоантитела не всегда обнаруживаются в сыворотке, что требует проведения исследования ликвора в диагностических целях.

Лимбический энцефалит

Лимбический энцефалит впервые был описан в 1968 г. [20] у пациентов с карциномой. Является

неврологическим синдромом, при котором воспалительный процесс локализуется в лимбических структурах – гиппокампе, миндалевидном теле, опоясывающей извилине и гипоталамусе. Характеризуется подострым развитием, обратимыми нарушениями памяти и когнитивных функций, изменением поведения. У большинства больных ассоциирован с фокальными и генерализованными эпилептическими приступами. Специфичным симптомом являются фациобрахиальные дистонические приступы. В структуре заболевания отмечаются афазия, апраксия, гиперсомния или инсомния, гипертермия, эндокринные нарушения. Нередко клиническая картина соответствует синдрому быстро прогрессирующей деменции. Примерно у 60% пациентов МРТ свидетельствует о медиальном височном воспалении. Изменения в ликворе выявляют плеоцитоз. Как уже говорилось ранее, классификация энцефалитов основана на определении специфических аутоантител, однако форма заболевания у многих пациентов может быть диагностирована на основании клинической картины. Диагностика включает в себя тщательный анализ синдрома и дополнительных методов исследований, доступных в настоящее время в большинстве учреждений: рутинный анализ ликвора, МРТ головного мозга и ЭЭГ. Некоторые симптомы могут даже предложить иммунологический подтип лимбического энцефалита, например фациобрахиальные дистонические судороги, гипонатриемия, наличие слуховых и зрительных галлюцинаций.

Энцефалит с антителами к VGPC-рецепторам

Анти-VGPC-энцефалит описан недавно. Более чем в 80% случаев не является паранеопластическим. Опухоли встречаются <10% пациентов. Характеризуется наличием очень высоких титров VGKC-антител в сыворотке. Другим специфичным проявлением анти-VGPC-энцефалита является снижение содержания натрия в плазме крови. Гипонатриемия может быть следствием гиперсекреции антидиуретического гормона. Нарушения памяти возникают рано, но без выраженного снижения интеллекта. Также в клинической картине встречаются вегетативные расстройства, миоклонус, дисомния, экстрапирамидные и стволовые симптомы [21]. Среди вегетативных нарушений чаще наблюдается потливость, гиперсекреция, которые, возможно, связаны с влиянием антител на постганглионарные

симпатические нейроны [22]. Не характерны головная боль, головокружение и нарушения сознания вне эпилептических припадков. Считается доброкачественной формой аутоиммунного энцефалита (наиболее хорошо поддается иммунотерапии).

Анти-NMDAг-аутоиммунный энцефалит [18, 23]

Энцефалит с антителами к субъединице NR1 из NMDAг имеет характерные отличия от лимбического энцефалита. Нарушения поведения и психические нарушения обычно прогрессируют и приводят к снижению уровня сознания, кататонии. Характерными психическими симптомами являются слуховые и зрительные галлюцинации. Практически у 70% пациентов развиваются судороги и/или эпилептический статус. Эта форма энцефалита часто встречается у детей (около 40% пациентов моложе 18 лет), их клиническая картина существенно не отличается от таковой у взрослых, однако у детей чаще развивается эпилептический статус. Непроизвольные движения являются одним из самых характерных симптомов NMDA-рецепторных энцефалитов (в 85% случаев). Наиболее часто встречаются орофациальные дискинезии, включая наморщивания, жевательные движения нижней челюсти, открывание-закрывание рта, движения языка. Описаны фациальные гримасы, сочетающиеся с ипсилатеральной дистонией в руке [24]. Реже возникают хореоподобные движения, дистонические гиперкинезы, миоклонус. Сочетание эпилептических припадков и сложных орофациальных дискинезий, дистонических гиперкинезов без ЭЭГ-коррелятов затрудняет клиническое распознавание припадков. Анти-NMDAг-аутоиммунный энцефалит у женщин старше 12 лет часто ассоциирован с тератомой яичника. Несмотря на тяжесть и длительность заболевания пациенты хорошо реагируют на иммунотерапию, отмечается спонтанное улучшение после удаления опухоли (в случаях паранеопластического синдрома).

Анти-AMPAг-энцефалит

Анти-AMPAг-энцефалит характеризуется поведенческими изменениями, наличием конфабуляций, возбуждения, агрессивности. Типичными, как и при других формах аутоиммунных энцефалитов, являются нарушения краткосрочной памяти, эпилептические приступы, фокальные и генерализованные, дисдиадохокinesis, атактическая походка, нарушения сна

Таблица 1. Медикаментозное лечение аутоиммунных энцефалопатий

Иммунодепрессанты (цитостатики)	Такролимус, Програф, Фуджимицин, Адваграф (иммунодепрессант группы макролидов)	Доза подбирается индивидуально до достижения концентрации в крови 12–15 нг/мл в течение 1–6 месяцев, затем 5–10 нг/мл в течение 7–12 месяцев (С. G. Bien, 2012)
Иммунодепрессанты (цитостатики)	Азатиоприн (иммунодепрессант группы антиметаболитов)	1–2,5 мг/кг/сут в несколько приемов
Кортикостероиды	Метилпреднизолон/ Преднизолон	20 мг/кг внутривенно капельно в течение 5 дней. Поддерживающая доза 1–2 мг/кг/сут. Продолжительность может достигать 2 лет
Иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ) (с содержанием IgG не менее 95%)	Сандоглобулин, Альфаглобин, Эндобулин, Интраглобин F, Октагам	2 г на 1 кг массы в течение 5 дней
Противоопухолевые средства	Ритуксимаб	Капельно в дозе 375 мг/м ² тела 1 раз в неделю на протяжении 4 нед
Алкилирующие средства	Циклофосфамид	Как иммунодепрессивное средство 1–1,5 мг/кг/сут, при хорошей переносимости – 3–4 мг/кг
Ноотропные средства	Пирацетам/Ноотропил	1 мг/кг/сут в/в

(бессонница, летаргия) и снижение уровня сознания. Отличительной чертой анти-AMPA-энцефалита являются различные виды нистагма.

Энцефалит Расмуссена

Энцефалит Расмуссена – воспалительное заболевание головного мозга, которое в основном поражает детей до 15 лет. Аутоиммунный характер этого заболевания был заподозрен после открытия аутоантител против глутамат-рецепторов (субъединицы GluR3). Наличие аутоантител к GluR3 предполагает аутоиммунные патологические механизмы, но не является обязательным признаком энцефалита Расмуссена. Пациенты с энцефалитом Расмуссена могут иметь антитела против нескольких нейронных молекул, и эти антитела могут возникать в результате цитотоксического Т-клеточного повреждения нейронов [27, 28].

Основные диагностические признаки энцефалита Расмуссена [25]:

- фокальные эпилептические приступы, часто по типу *epilepsia partialis continua*,
- прогрессирующий гемипарез,
- когнитивные нарушения,
- прогрессирующая односторонняя церебральная атрофия.

Терапия аутоиммунных энцефалитов [29, 30, 31, 32]

Подбор противосудорожной терапии проводится на основании типов эпилептических приступов и их тяжести.

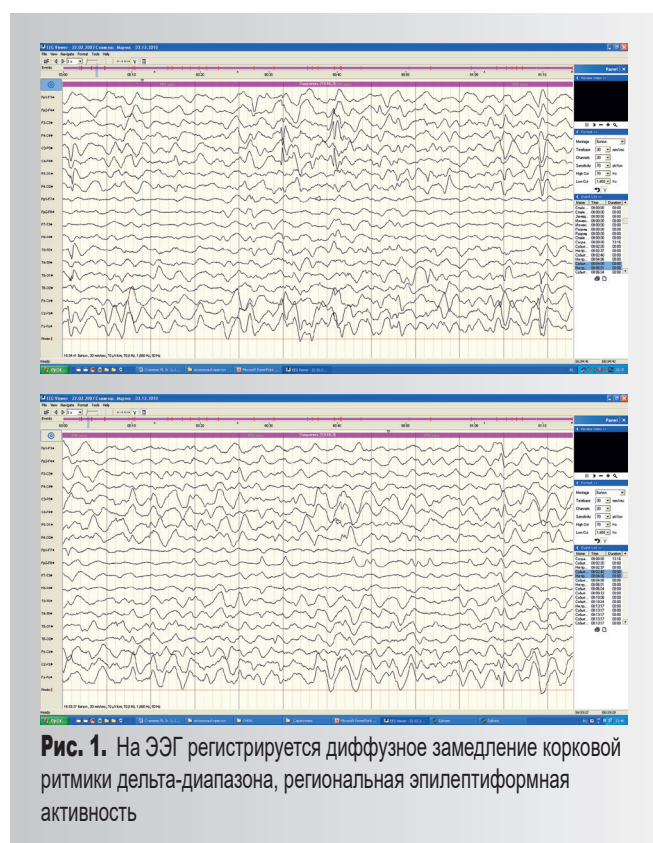
Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение аутоиммунных энцефалитов включает в себя терапевтический плазмаферез, хирургическое лечение: удаление онкологического очага в случаях паранеопластических энцефалитов (может способствовать регрессу неврологической симптоматики) и функциональная гемисферэктомия в случае энцефалита Расмуссена. Важно понимать, что стратегия лечения должна быть индивидуализирована для каждого пациента. Выбор тактики терапии обусловлен тяжестью клинических симптомов, типом антител, наличием или отсутствием онкологического процесса.

Приводим описание клинических наблюдений.

Клинический случай 1

Пациент С., мальчик, возраст 10 лет. Акушерский и семейный анамнез не отягощены. Развитие до начала заболевания по возрасту. Дебют заболевания в 2 г 11 мес: лихорадка до 40 °С, фаринготонзиллит. На 5-е сутки заболевания возникли эпилептические приступы с последующим угнетением сознания до уровня сопора. Ребенок переведен на ИВЛ, которая продолжалась 4 суток. С момента начала заболевания регресс психоречевых навыков. Пароксизмальные события у ребенка имели следующую семиологию: гипомоторные приступы с фиксацией взгляда, окулотонические приступы (нистагмоподобные движения глаз), тонико-клонические приступы, тонико-атонические приступы, одиночные и серийные эпилептические спазмы. В клинической



картине отмечалось появление фациобрахиальных дистонических приступов (сокращение жевательных мышц). Ребенок был обследован на наличие опухолевого поражения внутренних органов. Данных за наличие неопластического процесса не получено.

Пациенту проводилась антибактериальная терапия, противовирусная терапия (Зовиракс), гормональная терапия (Солумедрол, Кортизон). Дважды проводились курсы интравенозного введения иммуноглобулинов в максимальной дозе 2 г/кг. Ребенок перенес в общей сложности 15 сеансов терапевтического плазмафереза. Противосудорожная терапия включала в себя фенитоин, левитирацетам, фенобарбитал, вальпроат, топирамат, клобазам, карбамазепин, ламотриджин, зонисамид – без клинического эффекта. В дальнейшем ребенку была введена кетогенная диета, эффективность которой составила менее 50%.

Исследование сыворотки на наличие специфических аутоантител NMDA, AMPA, VGKC и GABAB, GAD показали отрицательный результат. Исследования ликвора на наличие аутоантител не проводились.

Данные видео-ЭЭГ-мониторинга выявили диффузное замедление корковой ритмики, наличие мультирегиональной эпилептиформной активности и субклинических паттернов эпилептических

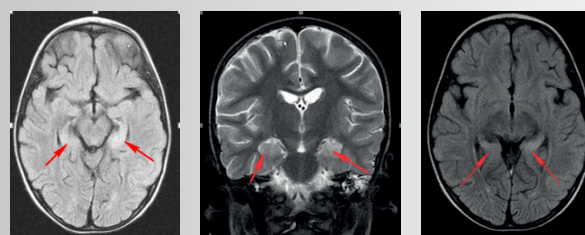


Рис. 2. МРТ головного мозга спустя 14 дней после дебюта

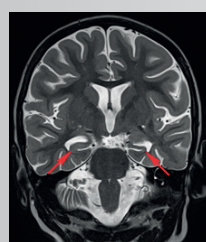


Рис. 3. МРТ головного мозга, динамика спустя 1,5 мес после дебюта

приступов. Эпилептиформная активность наиболее устойчиво регистрировалась в левой теменно-затылочной области, правой затылочно-затылочной области, правой центральной области, кроме того, регистрировались билатеральные эпилептиформные разряды в лобно-центрально-теменных отделах полушарий (рис. 1).

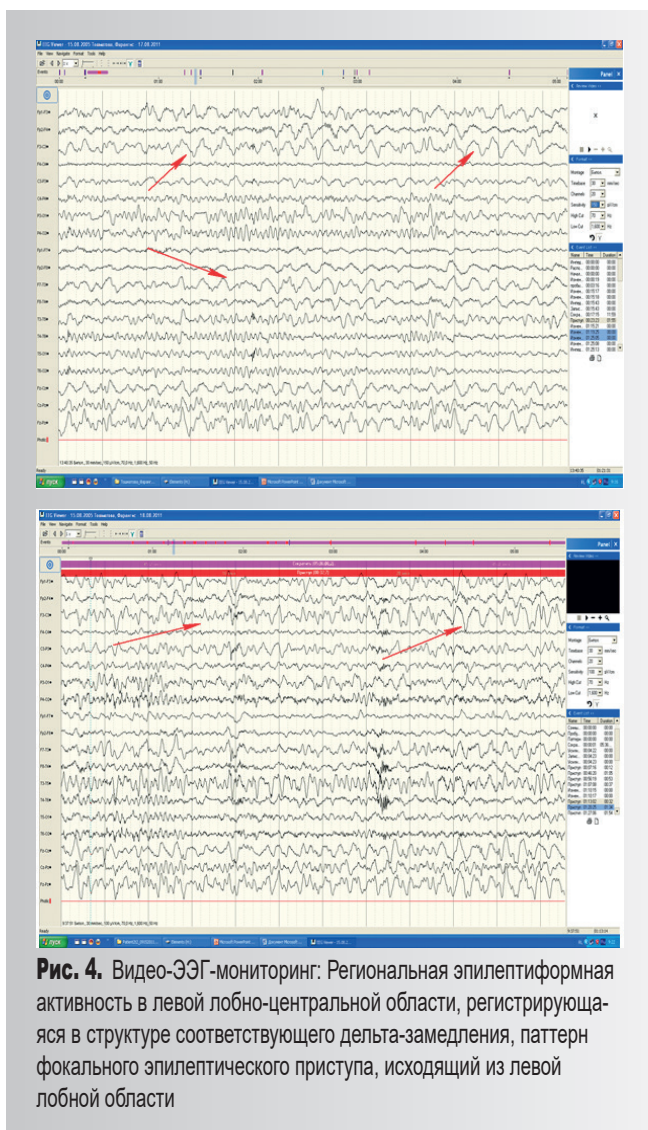
МРТ головного мозга, проведенная спустя 14 дней от начала заболевания, выявила билатеральное повышение сигнала в области гиппокампов, и перивентрикулярно, больше слева (рис. 2).

Спустя 1,5 мес от начала заболевания отмечается отрицательная динамика на МРТ – склероз гиппокампов, в большей степени выраженный слева (рис. 3).

Таким образом, несмотря на отсутствие лабораторного подтверждения, с учетом развития клинической картины, данных МРТ, диагноз аутоиммунный непаранеопластический лимбический энцефалит является у ребенка наиболее вероятным в данной ситуации.

Клинический случай 2

Пациент Т., девочка, возраст 11 лет. Клинический диагноз энцефалит Расмуссена. Акушерский и семейный анамнезы не отягощены. Психомоторное развитие до 3 лет соответствовало возрасту. Дебют заболевания в 3 года, когда развился простой фокальный клонический эпилептический приступ в правой руке с миоклонусом век из сна. Далее



приступы стали повторяться ежедневно. Частота приступов выросла до сотен в сутки. Однократно отмечалось статусное течение приступов, продолжительностью около 60 минут. В неврологическом статусе постепенно сформировался правосторонний гемипарез. Проводился подбор противосудорожной терапии: карбамазепин, фенobarбитал, ламотриджин, препараты вальпроевой кислоты, бензонал, левитирацетам, окскарбазепин – без устойчивого клинического эффекта. Ребенку проводилась гормональная терапия (преднизолон), 3 курса терапевтического плазмафереза №6/7, 3 курса интравенозного введения иммуноглобулинов (октагам, интраглобин). На протяжении 1 года получала иммуносупрессивную терапию: такролимус (програф) 0,5 мг/сут. Кроме того, пираретам в дозе 20 г/сут, интравенозно №25.

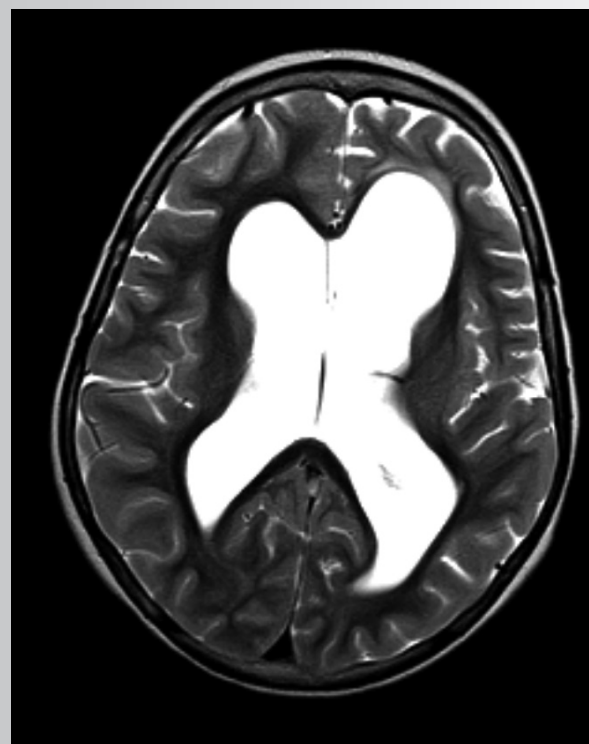


Рис. 5. МРТ головного мозга спустя 1,5 года после дебюта энцефалита

На проводимых в динамике видео-ЭЭГ-мониторингах основная активность бодрствования и сна в правом полушарии соответствовали показателям возрастной нормы. Регистрировалась устойчивая региональная эпилептиформная активность в структуре замедления корковой ритмики в левых лобно-центральных отделах. Многократно были зарегистрированы фокальные правосторонние миоклонические припадки, исходящие из левых лобно-центральных отделов (рис. 4).

Данные МРТ головного мозга спустя 1,5 года от начала заболевания демонстрируют атрофические изменения левого полушария (рис. 5).

Учитывая фармакорезистентное прогрессирующее течение заболевания, неэффективность терапии на протяжении 2,5 лет, сформировавшийся гемипарез, было проведено хирургическое лечение: функциональная гемисферэктомия. Исход по Engel: класс 1a.

Данные МРТ спустя 1 год после оперативного лечения приведены на рис. 6.

Видео-ЭЭГ-мониторинг в послеоперационном периоде выявляет патологическую активность в левом полушарии, наличие паттернов фокальных

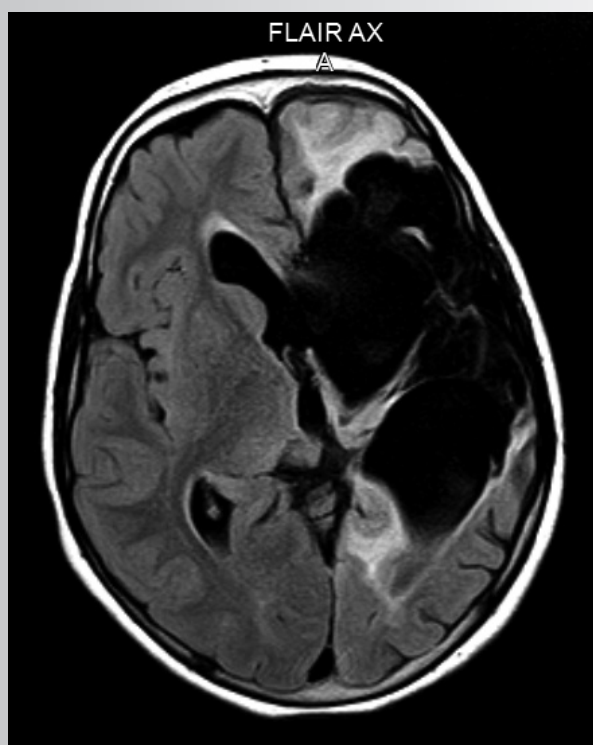
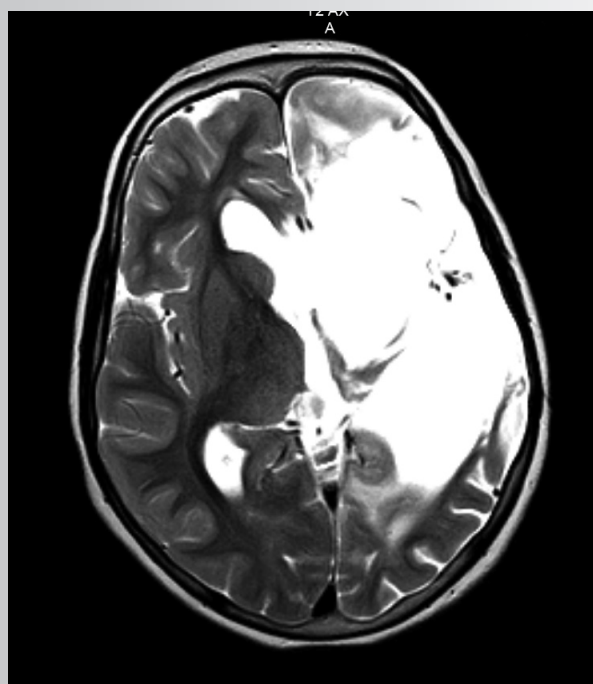


Рис. 6. МРТ головного мозга спустя 1 год после хирургического лечения

эпилептических приступов в левом полушарии, но без их клинической реализации. Показатели корковой ритмики бодрствования и сна в правом полушарии соответствуют возрастной норме (рис. 7).

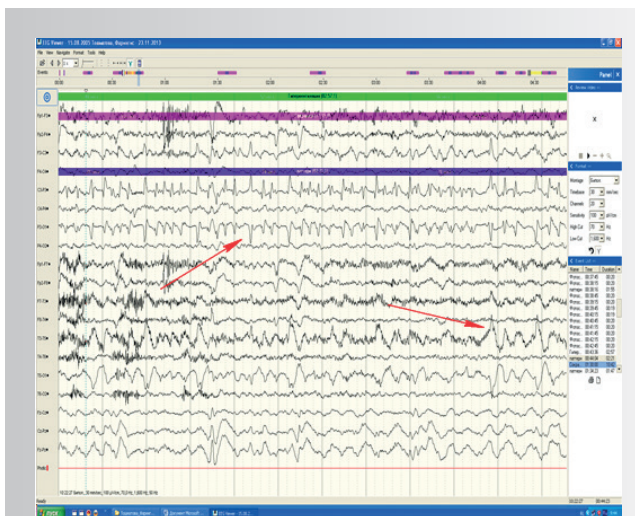


Рис. 7. Видео-ЭЭГ-мониторинг после хирургического лечения: корковая ритмика в правом полушарии соответствует возрасту ребенка. Эпилептиформная активность и субклинический паттерн фокального эпилептического приступа в левом полушарии

Спустя 1 год после хирургического лечения ребенку была отменена противосудорожная терапия. В настоящее время в неврологическом статусе имеется правосторонний гемипарез. Психическое развитие ребенка соответствует возрасту, учится в общеобразовательной школе.

Обсуждение

В первом представленном случае у ребенка диагноз аутоиммунного энцефалита был выставлен только на основании клинических данных, специфических характерных изменений на МРТ и данных ЭЭГ. При этом форма аутоиммунного энцефалита по типу аутоантител определена так и не была. Исследование сыворотки на наличие аутоантител NMDA, AMPA, VGKC и GABAB, GAD показали отрицательный результат, а исследования ликвора у ребенка не проводились. N. Luca с соавт. в 2011 г. представили трех пациентов с аутоиммунным NMDA-энцефалитом [36]. Всем троим пациентам проводились исследования сыворотки и ликвора с целью определения аутоантител к NMDA-рецепторам. В двух случаях исследования сыворотки дали отрицательный результат, а высокие титры аутоантител были обнаружены только в cerebrospinal fluid. Приведенное нами наблюдение характеризовалось очень быстрым (спустя 5 суток от дебюта заболевания) нарушением уровня сознания и регрессом психоречевых навыков. МРТ пациента продемонстрировало быстро прогресси-

рующие двусторонние атрофические изменения. По данным Haruo Shimazaki (2011 г.), двусторонние изменения на МРТ выявляются более чем у 50% пациентов и характеризуются повышением интенсивности сигнала в медиальной височной области и области гиппокампов. В нашем случае обращает внимание быстрая отрицательная динамика в виде прогрессирования атрофических изменений и формирования двухстороннего гиппокампального склероза, больше выраженного в левом полушарии. Обследование ребенка не выявило первичного онкологического очага, что позволило на данном этапе поставить диагноз непаранеопластического энцефалита. Но нередко неврологические синдромы развиваются на самых ранних стадиях опухоли и могут значительно опережать появление клинической симптоматики, связанной с онкологическим процессом [37]. К сожалению, несмотря на проводимую иммуносупрессивную, иммуномодулирующую терапию, нам не удалось достичь терапевтического эффекта у пациента. Сохранился стойкий когнитивный дефицит, эпилептические приступы были резистентны к противосудорожной терапии.

Во втором случае клиническая картина заболевания соответствовала основным диагностическим признакам энцефалита Расмуссена [25, 26]. Дебют заболевания с простых фокальных моторных приступов и приступов по типу *epilepsia partialis continua* (ЕРС). На ЭЭГ устойчиво регистрировалась региональная эпилептиформная активность в левом полушарии, было зарегистрировано множество фокальных эпилептических приступов, исходящих из левого полушария. Данные МРТ свидетельствовали о церебральной атрофии левого полушария. У ребенка довольно быстро после начала заболевания сформировался правосторонний гемипарез. Согласно исследованию K.N. Ramesha, B. Rajesh et al. (2009 г.), проанализировавших истории болезни 19 пациентов с энцефалитом Расмуссена у детей, простые фокальные приступы наблюдались в 100% случаев, а приступы по типу ЕРС – у 73%. По данным тех же авторов, эпилептиформная активность на ЭЭГ и зона начала приступов, как и в нашем случае, регистрировались ипсилатерально пораженному полушарию. Прогрессирующая церебральная гемиатрофия, связанная с клиническими симптомами гемипареза, является ключом к диагностике энцефалита Расмуссена. Chiapparini, Granata et al. (2003) показали, что изменения на МРТ могут быть выявлены уже в течение первых 4 мес. от начала

заболевания. При этом у большинства пациентов отмечается одностороннее расширение бокового желудочка и усиление сигнала в Т2-режиме. В динамике МРТ, как правило, демонстрирует гемиатрофию с расширением ипсилатерального желудочка и субарахноидального пространства. Лечение энцефалита преследует две цели: купирование эпилептических приступов и прекращение связанного с гемиатрофией прогрессирующего неврологического дефицита. Эпилептические приступы обычно носят резистентный характер. В нашем случае только хирургическое лечение позволило избавить ребенка от эпилептических приступов. Однако мы убеждены, что начатая на ранних этапах заболевания и длительно продолжавшаяся иммуномодулирующая и иммуносупрессивная терапия у ребенка позволила избежать развития когнитивных нарушений и значимых прогрессирующих гемиатрофических изменений на МРТ. В частности, не только назначение кортикостероидов и иммуноглобулинов, но и длительный прием такролимуса сыграл важную роль в сохранении когнитивных функций и низкой скорости прогрессирования церебральной гемиатрофии. При этом эпилептические приступы сохранялись с прежней частотой. Это согласуется с данными, приведенными в исследовании C.G. Bien, T. Granata с соавт., 2005.

Выводы:

1. Аутоиммунные энцефалиты являются редко диагностируемым воспалительным расстройством ЦНС, несмотря на уже многочисленные исследования в этой области.
2. Классификация аутоиммунных энцефалитов основана на двух основных принципах: наличии онкологического процесса и типе аутоантител.
3. Клиническая картина различных видов аутоиммунных энцефалитов имеет сходные проявления, поэтому определение аутоантител в сыворотке либо в ликворе обязательно для установления правильного диагноза. При этом в клинической картине энцефалитов имеются некоторые «ценные подсказки», такие как наличие гипонатриемии, фациобрахиальных дистонических приступов или особенности психических проявлений, которые могут помочь принять рациональное решение относительно тестирования антител.
4. Крайне актуально начало иммунокорректирующей терапии на самых ранних этапах заболевания.

Литература

1. *Ingrid E. Scheffer*. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate – Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2016; 1 (1):37–44.
2. *Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M., et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685.
3. *Roger A. Barker and Håkan Widner*. Immune Problems in Central Nervous System Cell Therapy. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2014; Vol. 1, 472–481.
4. *Annamaria Vezzani and Tiziana Granata*. Brain Inflammation in Epilepsy: Experimental and Clinical Evidence. *Epilepsia*, 2005; 46 (11):1724–1743.
5. *Jieun C., Sookyong K.* Role of Brain Inflammation in Epileptogenesis. *Yonsei Med J* 2008; 49 (1):1–18.
6. *Peltola J., Hurme M., Miettinen A., Keranen T.* Elevated levels of interleukin-6 may occur in cerebrospinal fluid from patients with recent epileptic seizures. *Epilepsy Res.* 1998; 31 (2):129–33.
7. *Yonatan Ganor, Michal Besser, Naomie Ben-Zakay, Tamar Unger, and Mia Levite*. Human T Cells Express a Functional Ionotropic Glutamate Receptor GluR3, and Glutamate by Itself Triggers Integrin-Mediated Adhesion to Laminin and Fibronectin and Chemotactic Migration. *The Journal of Immunology*, 2003, 170: 4362–4372.
8. *Finn E. Somnier, M.D.* Autoimmune encephalitis – History & current knowledge. Department of Clinical Biochemistry, Immunology and Genetics, Staten's Serum Institute, Copenhagen, Denmark, 2013.
9. *Manto M.U., Hampe C.S., Rogemond V., Honnorat J.* Respective implications of glutamate decarboxylase antibodies in stiff person syndrome and cerebellar ataxia. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:3. doi: 10.1186/1750-1172-6-3.
10. *Christian G. Bien and Ingrid E. Scheffer*. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia*, 2011; 52 (Suppl. 3):18–22.
11. *Suvi Liimatainen, Maria Peltola, Lidia Sabater, Mahdi Fallah, Elham Kharazmi, Anna-Maija Haapala, Prasun Dastidar, Mikael Knip, Albert Saiz, and Jukka Peltola*. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2010; 51 (5):760–767.
12. *Rogers S.W., Andrews P.I., Gahring L.C., Whisenand T., Cauley K., Crain B., Hughes T.E., Heinemann S.F., McNamara.* Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science*, 1994; 265 (5172):648–51.
13. *Twyman R.E., Gahring L.C., Spiess J. and Rogers S.W.* Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 1995; 14, 755–762.
14. *Whitney K.D. and McNamara J.O.* GluR3 autoantibodies destroy neural cells in a complement-dependent manner modulated by complement regulatory proteins. *J. Neurosci.* 2000; 20, 7307–7316.
15. *Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F. et al.* Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *J. Neuroimmunol.* 2002; 131, 179–185.
16. *Antozzi C., Granata T., Aurisano N. et al.* Long-term selective IgG immuno-adsorption improves Rasmussen's encephalitis. *Neurology*, 1998; 51, 302–305.
17. *Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беляева И.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И.* Аутоиммунные энцефалиты. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2015; 95–101.
18. *Ramin R. Saket, Michael D. Geschwind, S. Andrew Josephson, Vanja C. Douglas, and Christopher P. Hess.* Autoimmune-Mediated Encephalopathy: Classification, Evaluation, and MR Imaging Patterns of Disease. *Neurographics*, 2011; 01:02–16.
19. *Armangue T., Petit-Pedrol M., Dalmau J.* Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol.* 2012; 27 (11): 1460–1469.
20. *Corsellis J.A.N., Goldberg G.J., Norton A.R.* «Limbic encephalitis» and its association with carcinoma.
21. *David S. Younger*. Limbic Encephalitis Associated with Voltage-Gated Potassium Channel-Complex Antibodies: Patient Report and Literature Review. *World Journal of Neuroscience*, 2017, 7, 19–31.
22. *Buckley C., Oger J., Clover L. et al.* Potassium Channel Antibodies in Two Patients with Reversible Limbic Encephalitis. *Annals of Neurology*, 2001; 50, 73–78.
23. *Haruo Shimazaki*. Clinical Aspects of Anti-NMDA Receptor Encephalitis Pathogenesis of Encephalitis. *Pathogenesis of Encephalitis*, Dr. Daisuke Hayasaka (Ed.), 2011; ISBN: 255–266.

24. Sarosh R. Irani, Andrew W. Michell, Bethan Lang, Philippa Pettingill, Patrick Waters, Michael R. Johnson, Jonathan M. Schott, Richard J.E. Armstrong, Alessandro S. Zagami, Andrew Bleasel, Ernest R. Somerville, Shelagh M.J. Smith, Angela Vincent. Faciobrachial Dystonic Seizures Precede Lgi1 Antibody Limbic Encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69:892–900.
25. Yvonne Hart. Rasmussen's encephalitis. *Epileptic Disord* 2004; 6: 133–44.
26. Bien C.G., Granata T., Antozzi C., Cross J.H., Dulac O., Kurthen M., Lassmann H., Mantegazza R., Villemure J.-G., Spreafico R., Elger C.E. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. A European consensus statement. *Brain*, 2005; 128, 454–471.
27. Takahashi Y., Mori H., Mishina M., Watanabe M., Kondo N., Shimomura J., Kubota Y., Matsuda K., Fukushima K., Shiroma N., Akasaka N., Nishida H., Imamura A., Watanabe H., Sugiyama N., Ikezawa M., Fujiwara T. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluReceptor² in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia*. 2005; 46 5:152–8.
28. Nicholas Schwab, Christian G. Bien, Anne Waschbisch, Albert Becker, Giles H. Vince, Klaus Dornmair, Heinz Wiendl. CD8+ T-cell clones dominate brain infiltrates in Rasmussen encephalitis and persist in the periphery. *Brain* 2009; 132; 1236–124.
29. Florance N.R., Davis R.L., Lam C., Szperka C., Zhou L., Ahmad S., Campen C.J., Moss H., Peter N., Gleichman A.J., Glaser C.A., Lynch D.R., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009; 66:11–18.
30. Christian G. Bien, Henning Tiemeier, Robert Sassen, et al. Rasmussen encephalitis: Incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*, 2013; 54 (3):543–550.
31. Thilo B., Stingele R., Knudsen K., et al. A case of Rasmussen encephalitis treated with rituximab. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5:458–462.
32. Bien C.G., Gleissner U., Sassen R., Widman G., Urbach H., Elger C.E. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology*. 2004; 62:2106–2109.
33. Krista M. Rodgers, Mark R. Hutchinson, Alexis Northcutt, Steven F. Maier, Linda R. Watkins, Daniel S. Barth. The cortical innate immune response increases local neuronal excitability leading to seizures. *Brain* 2009; 132; 2478–2486.
34. Chiapparini L., Granata T., Farina L., Ciceri E., Erbetta A., Ragona F., et al. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology* 2003; 45: 171–83.
35. Aronica E., Boer K., van Vliet E.A., Redeker S., Baayen J.C., Spliet W.G., van Rijen P.C., Troost D., da Silva F.H., Wadman W.J., Gorter J.A. Complement Activation in Experimental and Human Temporal Lobe Epilepsy. *Neurobiol Dis* 2007;26 (3):497–511.
36. Luca N., Daengsuwan T., Dalmau J., Jones K., deVeber G., Kobayashi J., Laxer R.M., and Benseler S.M. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Newly Recognized Inflammatory Brain Disease in Children. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 2516–2522.
37. Candler P.M., Hart P.E., Barnett M., Weil R., Rees J.H. A follow-up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1411–1415.

Авторы

САРАПУЛОВА Анастасия Александровна	Врач высшей категории, врач невролог, научный центр «Невромед». E-mail: asarapulova2318@gmail.com
АЙВАЗЯН Сергей Оганесович	К. м. н, зав. отделением видео-ЭЭГ-мониторинга, врач-невролог, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы»; Научный центр «Невромед». E-mail: soayvaz@gmail.com
ОСИПОВА Карина Вартановна	К. м. н, зав. отделением психоневрологии, врач-невролог, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы»