

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

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

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

#### РЕФЕРАТ

Тема: Лимбический энцефалит.

Выполнила: ординатор 1-го года обучения по специальности «Неврология»  
Жилина София Владимировна

Красноярск, 2021 г.

## **Введение**

Энцефалит – воспалительное заболевание головного мозга, характеризующееся поражением нервной системы.

Лимбический энцефалит- редкий синдром, при котором аутоиммунный воспалительный процесс локализуется в лимбических структурах - гиппокампе, миндалевидном теле, опоясывающей извилине, гипоталамусе и переднем ядре таламуса). Заболевание может встречаться в любом возрасте. Основную долю составляют вторичные формы, обусловленные паранеопластическим процессом, системными заболеваниями.

## **Этиология и патогенез**

Вопрос этиологии лимбического энцефалита является дискуссионным. Начало исследований в этой области начались более полувека назад (с 1949 года примерно). Суть патологии заключается в воспалении лимбических структур головного мозга: миндалевидного тела, гиппокампа, гипоталамуса, опоясывающей извилины.

В настоящее время считается, что в основе лимбического энцефалита лежит аутоиммунная реакция, вызванная раковым, инфекционным или системным заболеванием. Иногда причину идентифицировать не удается – идиопатический лимбический энцефалит.

Первоначально ЛЭ был описан как паранеопластический синдром. На сегодняшний день известно около 30 антигенов, антитела к которым разделяют на 2 основные группы: антитела к внутриклеточным антигенам, являющимся классическими онконевральными или паранеопластическими; антитела к антигенам нейрональной мембраны, или поверхностные нейрональные антитела.

Считается, что ЛЭ может быть ассоциирован с раком любой локализации, но наиболее часто - с раком легкого (40 - 50%), семиномой (20 - 25%) и раком молочных желез (8%). Описаны также единичные случаи ЛЭ при лимфоме

Ходжкина, злокачественной тимоме, аденокарциноме толстой кишки, раке яичников и хронической миелоидной лейкемии.

Неврологические симптомы предшествуют диагнозу карциномы у 60 - 75% больных в среднем на 3,5 месяца, иногда на 2 - 3 года. После обнаружения ракового заболевания лимбический энцефалит может развиваться в течение 1 - 48 месяца. Среди паранеопластических синдромов ЛЭ встречается реже, чем поражение периферической нервной системы, его частота сопоставима с такими расстройствами, как мозжечковая дегенерация и стволовая энцефалопатия той же природы.

Симптомы лимбического энцефалита обнаруживаются независимо от наличия или отсутствия метастазов. То есть собственно опухолевым осложнением неоплазии болезнь не является. Парадоксально, но редко первичным состоянием выступают собственно опухоли церебральных структур. Глиомы, менингиомы и герминомы ведут себя агрессивно, но неврологическая симптоматика и собственно лимбический энцефалит связываются врачами с трудом (ввиду сложности разграничения этиологических факторов).

Другая распространенная теория касается возникновения лимбического энцефалита на фоне системных воспалительных заболеваний. Таковыми выступают ревматизм, артрит ревматоидного происхождения, красная волчанка, и прочие.

Аутоиммунные факторы:

1. Тиреоидит Хашимото. Воспаление щитовидной железы. Провоцирует вторичный гипертиреоз с избыточной выработкой Т3, Т4, частично ТТГ.
2. Болезнь Крона. Атрофическое воспаление слизистых оболочек пищеварительного тракта.
3. Ревматизм. Воспалительное поражение кардиальных структур. Влечет постепенную деструкцию предсердий. Снижается гемодинамика, сократительная способность миокарда, возникает ишемия тканей.

4. Ревматоидный артрит. Не стоит путать с предыдущим. Воспаление затрагивает сначала мелкие периферические, затем крупные суставы.
5. Системная красная волчанка. Деструкция соединительной ткани. Возникают множественные воспалительные очаги. Вторичный васкулит приводит к развитию кровотечений.

Длительность указанных явлений неопределенно долгая. Лимбический энцефалит формируется спустя 1-2 эпизода, в ряде случаев возникает до начала основного заболевания.

Конечный итог — выброс медиаторов воспаления и прочих веществ, оказывающих активизирующее действие на клетки нервной ткани. Насчитывается не один десяток таких, некоторые даже не имеют устойчивого наименования.

Причины развития патологии рассматриваются в системе. Примерно в 20% случаев определить основной фактор развития отклонения не удастся даже после длительного, всестороннего обследования. Тогда говорят об идиопатической форме. Она потенциально менее излечима ввиду отсутствия возможности этиотропного воздействия.

### **Клиническая картина.**

Как непаранеопластический, так и паранеопластический лимбический энцефалит характеризуется сходными клиническими проявлениями.

Клиническая картина обычно развивается подостро, в течение нескольких недель, иногда дней (остро), реже нескольких месяцев. Кардинальными симптомами являются нарушения памяти и других когнитивных функций, аффективные и поведенческие расстройства, у большинства больных ассоциированные с комплексными парциальными (фокальными) и генерализованными эпилептическими припадками. Нарушения памяти, как правило, значительные, касаются преимущественно краткосрочной памяти и обусловлены прежде всего дисфункцией гиппокампа. Характерны

невропсихиатрические нарушения в виде тревожных и депрессивных расстройств, апатии, ажитации, обсессивно-компульсивного поведения, возможны галлюцинации, спутанность и помрачение сознания, описаны также психогенные припадки. Эпилептические приступы часто носят характер мезотемпоральных. Из других симптомов могут наблюдаться дискинезии, афазия, апраксия, гиперсомния или инсомния, гипертермия, а также иные автономные расстройства и эндокринные нарушения. Нередко клиническая картина соответствует синдрому быстро прогрессирующей деменции и может напоминать болезнь Крейцфельда - Якоба.

Перечень проявлений зависит от этапа, степени развитости расстройства, общего состояния здоровья больного, основной причины становления проблемы. Признаки ранней стадии:

- Постоянно пониженный эмоциональный фон

Пациенты находятся в длительных, тяжелых депрессиях. С точки зрения психиатрии – это именно депрессии, а не плохое настроение. Возможны суицидальные мысли, и даже тенденции, попытки. На фоне течения рака определить, где заканчивается проявление онкологии и начинается лимбический энцефалит сложно. Потому на проявление обращают недостаточно внимания, считая это реакцией на тяжелый диагноз.

- Раздражительность, вспыльчивость

Если больной не отличался холерическим темпераментом — подобная перемена должна насторожить. Симптом проявляется среди первых.

- Быстрая утомляемость, слабость, сонливость. Вплоть до невозможности выполнять сначала профессиональные обязанности, а затем и обслуживать себя в быту.
- Возможны проявления обсессивно-компульсивного расстройства. Больной проверяет газ, постоянно контролирует, закрыта ли дверь, выключен ли свет,

закрыт ли кран. Сначала проявления имеют безобидный характер. По мере прогрессирования возможна трансформация в целые абсурдные ритуалы.

На поздних стадиях нарастает психотическая симптоматика, что связано с нарушением продукции специфических веществ и обмена веществ в головном мозге. Признаки подобны таковым при шизофреноформных расстройствах.

- Бредовые идеи

По своему характеру бред многообразен. Фабула зависит от опыта, индивидуальных установок пациента. На фон веры в бога — религиозный бред, мистические явления — соответствующий и т. д. Наиболее распространены идеи вреда, отравления, преследования, любовный бред среди женщин, реже мужчин. Патологические идеи могут высказываться эпизодически или обуславливать всю жизнедеятельность человека, что намного хуже и указывает на тяжесть процесса.

- Галлюцинации

Как истинные, так и псевдогаллюцинации. Первые характеризуются объективным с точки зрения пациента характером. Проецируются вовне. Больному кажется, что все видят или слышат образы. Вторая ситуация намного хуже. Пациент осознает, явление субъективно и происходит у него в голове. Но считает все проявления истиной. Обычно это пресловутые голоса в голове, реже визуальные образы. В 90% случаев симптом крайне мучителен для человека: голоса угрожают, приказывают, оскорбляют.

Нередко оба описанных признака связываются воедино, образуя сложную картину. Синдром Кандинского-Клерамбо считается вероятным вариантом: бред преследования или воздействия плюс слуховые псевдогаллюцинации.

Возможно полное отсутствие галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Аффективные нарушения проявляются в 30% описанных случаев

лимбического энцефалита. Возникают преимущественно у детей или пожилых пациентов. Картина схожа с таковой при биполярно-аффективном психозе. Возникает резкая смена маниакальных эпизодов (момент повышенного эмоционального фона, пациент гиперактивен, находится в эйфории, «фонтанирует» идеями, порой абсурдными) депрессивными.

Независимо от стадии и клинического варианта, возникают следующие симптомы:

1. Нарушения памяти. Вплоть до невозможности запомнить короткую фразу, номер телефона, вспомнить название предмета или имя близкого человека (запущенные случаи).
2. Отклонения мышления.
3. Невозможность читать, писать, проводить простой счет.
4. Эпилептические припадки краткосрочного характера. Повторяются до нескольких раз за неделю.
5. Поведенческие нарушения. Взрослый пациент может проявлять инфантильность, дурашливость. Вдруг становится злопамятным или чрезмерно агрессивным.
6. Экстрапирамидные расстройства. Индуцированная болезнь Паркинсона с дискинезией и ригидностью мышц, гиперкинезами, слабостью, тремором, невозможностью выполнять мелкую работу руками.
7. Возможны кататонические приступы.

Симптомы лимбического энцефалита разнообразны, но не специфичны.

## **Диагностика.**

Диагностика лимбического энцефалита может вызывать большие трудности, поскольку дополнительные методы исследования и даже аутопсия нередко не дают ожидаемого результата и мало специфичны.

Первостепенное значение имеет клиническая картина заболевания. Важным условием являются негативные результаты инфектологического, в том числе и вирусологического обследования. Большое значение имеют данные нейровизуализации и/или других перечисленных выше методов исследования, указывающие на воспалительный аутоиммунный процесс типичной локализации. Во всех случаях предполагаемого ЛЭ необходимо проводить поиск онкологического заболевания. Мероприятия начинаются с опроса больного или его родственников. Жалобы объективизируются. Проводится сбор анамнеза. Важные сведения — семейная история, наличие злокачественных новообразований в анамнезе, аутоиммунных патологий. Сам факт присутствия таковых должен трактоваться в пользу предполагаемого лимбического энцефалита. Далее проводится верификация или исключения диагноза. Основная методика — анализ крови на предмет наличия специфических маркеров. Таковыми выступают: анти-амфифизин, анти-Ну, анти-CV2, анти-Ма2 и прочие. От основного маркера зависит и преимущественная симптоматика. Увязать факты относительно просто. Также показано проведение МРТ-диагностики. Характерно одностороннее или двустороннее повышение сигнала в мезотемпоральных отделах в режиме T2 и FLAIR, иногда только во FLAIR, которое варьирует от значительного до слабого, может быть преходящим и не всегда коррелирует с клинической картиной. Изменения могут распространяться на ствол мозга, средний мозг, лобную долю и базальные ганглии. В части случаев в гиппокампе и гипоталамусе отмечают накопление контраста. Единичные исследования МР-спектроскопии описывают снижение N-ацетил-аспартата и повышение холина и ацетата в наиболее вовлеченных зонах. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с флюоро-2-дезоксиглюкозой может быть нормальной или

выявляет гиперметаболизм в височных областях, описаны также единичные случаи гипоперфузии. При NMDA-энцефалите наблюдается лобно-височно-затылочный градиент метаболизма глюкозы, который коррелирует с активностью заболевания. В восстановительной стадии и отдаленном периоде более характерны гипоперфузия и гипометаболизм в лобно-височных отделах мозга. Исследование МРТ в динамике может выявлять исход первоначальных изменений в атрофию гиппокампа и височных долей.

Стандартное исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) наиболее часто обнаруживает умеренный, преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз, который, по данным разных авторов, наблюдается у 50 - 68% взрослых пациентов и 87% детей с ЛЭ. Количество клеток в ЦСЖ может быть пограничным с нормой, колеблется от 5 до 200 в 1 мл, средние значения составляют 17 - 37 в 1 мл. Сообщают, что при NMDA-энцефалите этот показатель практически всегда нормализуется после 35-го дня болезни. Повышение концентрации белка встречается реже, особенно без сопутствующего плеоцитоза, и отмечается в пределах 0,47 - 2,1 г/л. В 43 - 83% случаев обычно на более поздних стадиях заболевания при электрофорезе ЦСЖ выявляются специфические олигоклональные полосы. Обнаруживают также повышение Ig G.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) может быть нормальной, но чаще при всех формах ЛЭ описывают диффузное замедление и фокальные эпилептические изменения в височных областях. Эпилептическая активность, как правило, обнаруживается в дебюте ЛЭ, замедление ЭЭГ более характерно для поздних стадий заболевания, степень замедления коррелирует с тяжестью состояния. Описан также случай периодических эпилептиформных разрядов, преобладающих в правой лобно-височной области, у пациента с паранеопластическим ЛЭ. При ЛЭ с анти-NMDA-антителами недавно описан уникальный паттерн ЭЭГ, который наблюдается у 30% больных при ЭЭГ-мониторинге. Он представляет собой длительные эпизоды медленных волн в основном  $\delta$ -диапазона, на которые накладываются быстрые  $\beta$ -колебания.

Активность напоминает  $\beta$ - $\delta$ -комплексы, или «щетки» недоношенных младенцев, поэтому получила название экстремальных дельта-щеток.

После определения основного диагноза следует найти первопричину.

Показано проведение таких мероприятий:

- УЗИ органов брюшной полости, малого таза;
- рентгенография грудной клетки;
- маммография;
- МРТ отдельных анатомических участков;
- общий анализ крови, мочи, биохимия венозной крови, гормональные исследования;
- сцинтиграфия щитовидной железы, МРТ, КТ, УЗИ;
- исследование специфических онкомаркеров;
- электроэнцефалография.

### **Дифференциальная диагностика.**

Дифференциальная диагностика проводится с герпес-вирусным энцефалитом, нейросифилисом, первичным церебральным васкулитом, энцефалитом, ассоциированным с вирусом герпеса человека 6-го типа, опухолями головного мозга (глиоматозом, лимфомой, метастазами опухолей и др.), непаранеопластическим (аутоиммунным) лимбическим энцефалитом, токсико-метаболической энцефалопатией, поражением головного мозга на фоне аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, тиреоидита Хашимото, синдрома Сьёгрена, антифосфолипидного синдрома), нарушением обмена витаминов (энцефалопатией Вернике-Корсакова, дефицитом витамина В12 – цианокобаламина), рассеянным склерозом, нейродегенеративными заболеваниями (болезнью Альцгеймера, фронто-темпоральной деменцией) и др.

## **Лечение.**

Лечение лимбического энцефалита во многом зависит от его этиологии. При паранеопластическом ЛЭ наиболее эффективно радикальное удаление первичной раковой опухоли. Если такое возможно, то более чем в 2/3 случаев может наблюдаться улучшение неврологической симптоматики или выздоровление. Дополнительно используется иммуномодулирующая терапия, которая при идиопатическом ЛЭ является основным способом лечения. Применяются кортикостероиды (преднизолон в дозе 60 - 100 мг/сут или пульс-терапия метилпреднизолоном), цитостатики (ритуксимаб, циклофосфамид, азатио-прин), IgG (0,4 мг/кг/сут) и плазмаферез. В целом сочетание различных методов лечения позволяет добиться неврологического улучшения в среднем у 1/3 больных с паранеопластическим ЛЭ. При этом лечение основного онкологического заболевания более эффективно, чем иммуносупрессивная терапия. Идиопатический, или аутоиммунный ЛЭ, по сравнению с паранеопластическим ЛЭ гораздо лучше отвечает на иммуномодулирующую терапию. Частичное или полное выздоровление коррелирует со снижением уровня поверхностных мембранных антител. Чем раньше начато лечение, тем лучше прогноз и меньше резидуальный дефект.

**Список литературы.**

1. Статья «Параинфекционный лимбический энцефалит, ассоциированный с вирусами семейства Herpes viridae» Шнайдер Н.А., Панина Ю.С., Дмитренко Д.В., Крыжановская С.В., Молгачев А.А.; Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, г. Красноярск; Клиническая больница № 51 Федерального медикобиологического агентства России, г. Железногорск; 4 Сибирский клинический центр Федерального медикобиологического агентства России, г. Красноярск; 5 Лечебнодиагностический центр Медикобиологических информационных систем, г. Красноярск (журнал «Проблемы женского здоровья» №1, 2014);
2. Статья «Злокачественный нейрорептический синдром или аутоиммунный анти-NMDA рецепторный энцефалит? Разбор клинического случая с летальным исходом» Д.И. Малин, В.Н. Гладышев Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Клиническая психиатрическая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗ г. Москвы (журнал «Социальная и клиническая психиатрия» №1, 2017);
3. Статья «Бессудорожный эпилептический статус при лимбическом энцефалите» Шерман М.А., Ардашев И.В., Пономарева И.В., Шерман Х.; ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России; КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больница №1»; ГБУЗ «Областная клиническая больница №4», г. Челябинск; Медицинский центр им. Сораски, Тель-Авивский Университет, Тель-Авив, Израиль (журнал «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» №4, 2016);
4. Статья «Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам» Е.Е. Васенина, О.С. Левин, О.А. Ганькина, А.Ш. Чимагомедова, Д.И. Левиков; ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва; ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва, Россия (Журнал неврологии и психиатрии, №2, 2017);
5. Статья «Полиморфизм аутоиммунного энцефалита» Полонский Е.Л.,

Скулябин Д.И., Лапин С.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Назаров В.Д., Мошникова А.Н., Литвиненко И.В., Слащёва И.М., Маматова Н.Т., Захарова Н.И., Соколова Н.А., Мазинг А.В., Лямина А.В., Белозёрова Ю.Б.; ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова», Санкт-Петербург; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург; ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург (журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» №2, 2019).