

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

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

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

Реферат на тему:
«Аутоиммунные энцефалиты»

Выполнила:
ординатор 1 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Гамидова Д.М

Содержание

1. Введение
2. Патогенез
3. Клинические проявления
4. Диагностика
5. Лечение
6. Литература

Введение

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

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

Патогенез

Патогенез АЭ в значительной степени связан с локализацией структур нервной клетки, которые выступают в качестве антигенов и вовлекаются в патологический процесс. Наиболее часто антигенные структуры локализуются внутри нейронов (в цитоплазме или ядре) или на мембранах нейронов и синапсов. К первой группе антигенов вырабатываются нейрональные антитела, ко второй — мембранные/синаптические. В настоящий момент все нейрональные АТ можно подразделить на три группы. Первая группа получила название «истинные» паранеопластические антитела — это антитела к внутриклеточным белкам, которые в настоящий момент определяются только при паранеопластических неврологических синдромах — Hu, Yo, Ma2, CV2, amphiphysin. Выявление любого из этих АТ в абсолютном большинстве (>95%) случаев отражает наличие паранеопластического процесса даже при отсутствии обнаружения опухоли в данный момент и требует обязательного длительного онкопоиска (не менее 5 лет).

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

В зависимости от вида АТ описаны различные механизмы развития нейрональной дисфункции. Антитела к внутриклеточным антигенам наиболее вероятно вызывают повреждение путем активации цитотоксического Т-клеточного механизма. Антитела к мембранным и синаптическим антигенам оказывают непосредственное повреждающее действие на нервную клетку через нарушение функции рецепторов и ионных каналов мембран, и при этом варианте нейрональное повреждение может быть отчасти обратимо на фоне своевременной и современной иммуносупрессивной терапии. Кроме того, выделяют АТ к внутриклеточным синаптическим антигенам, которые, как предполагается, могут вызывать повреждение двумя механизмами: через активацию Т-клеток и непосредственный контакт с антигеном (например, GAD65 и амфифузин).

Клинические проявления

1. АЭ, развивающиеся в связи с онкологическим процессом

Развитие при онкологическом процессе неврологических нарушений, обусловленных повреждающим воздействием АТ и не связанных с непосредственным воздействием опухоли или метастазов, обозначается как паранеопластические неврологические синдромы. Они разделяются на синдромы с преимущественным поражением центральной или периферической нервной системы, нервно-мышечных синапсов и мышц. Среди всех паранеопластических неврологических синдромов выделяют «классические», или типичные, АЭ, развитие которых практически всегда связано с онкологией. К «классическим» паранеопластическим неврологическим синдромам с поражением ЦНС относятся паранеопластический энцефаломиелит, лимбический энцефалит, подострая церебеллярная дегенерация, опсоклонус-миоклонус. К редким, или нетипичным, паранеопластическим неврологическим синдромам относят стволый энцефалит, синдром ригидного человека, некротическую миелопатию, болезнь мотонейрона.

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

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

Подострая дегенерация мозжечка — неврологический синдром, обусловленный локализуемыми в клетках Пуркинье антителами к Y_o-антигенам. При этом церебеллярная дегенерация может быть обусловлена и другими АТ и очень редко развивается вне связи с онкологией. Истинная частота развития этого синдрома неизвестна. Типичным является подострое (около 12 мес) развитие у женщин 50—60 лет тяжелой неврологической симптоматики, обусловленной поражением мозжечка: атаксия, дизартрия,

тремор. Может протекать изолированно при обнаружении анти-Yo или Tg-антител или в сочетании с клиникой лимбического энцефалита, опсоклонуса-миоклонуса, сенсорной полинейропатии, синдрома Ламберта—Итона при выявлении анти-Hu и Rianтител, АТ к потенциалзависимым кальциевым каналам (анти-LGI1), а также некоторым другим внутри- и внеклеточным структурам.

Лимбический энцефалит — другой частый вариант паранеопластического неврологического синдрома, характеризующийся избирательным повреждением нейронов лимбической системы: у пациентов подостро развиваются когнитивные нарушения, эпилептический синдром, нарушение памяти, сна, выраженные эмоциональные расстройства. Более чем в 60% случаев данное состояние обусловлено текущим неопластическим процессом: рак простаты, яичек, легких, молочных желез, яичников, тимомы. В остальных случаях ассоциации с опухолью не находят — «спорадический» лимбический энцефалит. Наиболее часто при этом энцефалите выявляются анти-Hu, Ma2- и CV2-антитела. В ЦСЖ в большинстве случаев отмечаются лимфоцитарный плеоцитоз, повышение содержания белка. На ЭЭГ практически во всех наблюдениях выявляют эпилептическую активность. МРТ-картина головного мозга различается в зависимости от вида АТ, вызывающих лимбический энцефалит: наиболее выражены гиперинтенсивные очаги на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR в медиальных областях височных долей.

2. АЭ, развивающиеся в связи с онкологическими или иными процессами

На сегодняшний день случаи заболевания, когда онкологический процесс не выявлен, имеют рабочее название «идиопатические АЭ». Как правило, патологические изменения при этих энцефалитах обусловлены прямым воздействием АТ на синаптические или мембранные белки. Наиболее изученными являются энцефалиты, ассоциированные с антиNMDAR, AMPAR-, GABA β R-, LGI1- и Caspr2-антителами. Аутоиммунный ответ при этом характеризуется следующими признаками: эпитопы (участки антигена, распознаваемые антителами) располагаются внеклеточно; антитела выявляются на клетках, в которые был встроен (трансфицирован) данный антиген; антитела повреждают структуру и/или функцию данной клетки; эффект действия антител обычно обратим; наблюдается положительный эффект иммуномодулирующей терапии на динамику неврологических симптомов.

Энцефалит Энцефалит с АТ к NMDA-рецепторам — наиболее изученный среди этой группы. Был впервые описан в 2007 г. в ходе Калифорнийского проекта по исследованию энцефалитов (СЕР). Данный энцефалит вначале описывали как паранеопластический синдром у молодых женщин, наблюдаемый при тератомах яичников. Дальнейшее изучение показало, что он наблюдается у лиц разного пола и возраста. В настоящий момент в мире описано более 500 случаев данного энцефалита у лиц разного возраста (от 23 мес до 76 лет) и пола (30% описанных случаев наблюдались у мужчин). Около 40% от всех случаев этого заболевания приходится на детский возраст. Структурно NMDA-рецептор включает две субъединицы NR1, которые связывают глицин, и две субъединицы NR2 (А, В, С или D) — глутамат. При данном энцефалите антитела поражают внеклеточную часть NR1, а также NR2, что приводит к повышению глутамата, допаминовой дизрегуляции и развитию эксайтотоксичности, обуславливая характерные особенности клинической картины заболевания.

Для энцефалита, ассоциированного с АТ к NMDA-рецепторам, характерно развитие продромального периода, протекающего подобно острой вирусной респираторной инфекции — головная боль, повышение температуры тела, общее недомогание, респираторные симптомы [29, 30]. Данный период продолжается от нескольких дней до 2 нед и сменяется общемозговой симптоматикой, психическими нарушениями и эпилептическим синдромом. Часто на этой стадии заболевания наблюдается развитие психических нарушений, требующих неотложной психиатрической помощи.

Для раннего периода заболевания характерны выраженные когнитивные нарушения, спутанное сознание, нарушения поведения, мнестические и речевые расстройства. Более чем у 3 / 4 пациентов наблюдались психические нарушения: галлюцинации, психозы, ажитация, депрессия, тревожность, маниакальные состояния. В большинстве случаев развивался эпилептический синдром, чаще в виде генерализованных приступов. В позднем периоде заболевания появлялись характерные двигательные нарушения: дискинезии, захватывающие лицо, шею, верхние конечности; при этом орофациальные дискинезии имели постоянный характер; отмечалось также развитие хореи, ригидности, миоклонуса, окулогирных кризов и опистотонуса. Типичны также выраженные вегетативные нарушения: тахи- и брадикардия, гипергидроз, гипертермия, гипервентиляция центрального генеза, колебания артериального давления, гиперсаливация. Одной из характерных особенностей, отмечаемых у выживших пациентов, является амнезия острого периода заболевания. Прогноз зависит от тяжести заболевания, возраста, наличия и особенностей сопутствующего онкологического процесса.

В ЦСЖ обычно выявляется лимфоцитарный плеоцитоз, у 60% пациентов —

олигоклональные иммуноглобулины и у 1 / 3 — повышенное содержание белка [30]. В ЦСЖ и сыворотке крови у данных пациентов регистрировались антитела к NMDA-рецепторам, уровень которых уменьшался на фоне иммуносупрессивной терапии. На ранних стадиях заболевания в 50% случаев на МРТ головного мозга определяются транзиторные очаги на T2- взвешенных изображениях и в режиме FLAIR в области коры больших полушарий, базальных ганглиев, подкорковых, медиальных поверхностей височных долей.

Диагностика

Постановка диагноза АЭ является сложной задачей, что связано с разнообразной клинической картиной данных заболеваний, сходной с поражениями нервной системы другого генеза. Патогномоничных клинических характеристик для данных заболеваний не описано за исключением своеобразной клинической картины энцефалита, обусловленного АТ к NMDA-рецепторам, подострой мозжечковой дегенерации и опсоклонуса-миоклонуса. В настоящий момент основными критериями диагностики АЭ являются :

1. Острое или подострое (менее 12 мес) развитие неврологических симптомов.
2. Признаки воспалительного процесса в ЦНС (как минимум один):
 - 2.1. Изменения в ЦСЖ — лимфоцитарный плеоцитоз, повышенное содержание белка и иммуноглобулинов G, специфические олигоклональные иммуноглобулины.
 - 2.2. Изменения на МРТ — гиперинтенсивные очаги на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR.
 - 2.3. Признаки воспалительных изменений в головном мозге при иммуногистохимическом исследовании.
3. Исключение других причин (инфекции, травмы, метаболические, токсическое повреждение, опухоли, демиелинизация). Во всех случаях выявления клинического синдрома острого или подострого энцефалита рекомендуется проводить расширенное диагностическое обследование для исключения инфекционного и/или сосудистого (поражение мелких сосудов — васкулит) процесса с обязательным исследованием ЦСЖ, проведением МРТ головного мозга и ЭЭГ. При исключении инфекционного и параинфекционного генеза энцефалита рекомендовано исследование ЦСЖ и сыворотки крови на наличие АТ с одновременным проведением онкопоиска.

При проведении обследования необходимо учитывать, что имеется определенная связь между типом АТ в ЦСЖ или сыворотке и характером онкологического процесса, что позволяет оптимизировать поиск опухоли. В зависимости от результатов лабораторного исследования на АТ и онкопоиска можно выделить несколько вариантов возможного диагноза. В случаях выявления высоких титров «истинных» паранеопластических АТ (первая группа) ставится достоверный диагноз паранеопластического неврологического синдрома с продолжением онкопоиска до 5 лет. Если у пациента отсутствуют «истинные» паранеопластические АТ, однако выявляются мембранные (вторая и третья группа), то ставится диагноз возможного идиопатического АЭ, что, однако, не исключает продолжения онкопоиска.

Дополнительным диагностическим критерием, подтверждающим аутоиммунный генез неврологических расстройств, может быть быстрый эффект от иммуносупрессивной терапии.

Лечение (основные принципы терапии)

Терапия АЭ должна быть ранней и активной и наряду с коррекцией неврологических нарушений включать поиск и при возможности удаление онкологического очага. Обычно онкопоиск продолжается до 5 лет, и в 90% случаев ассоциированную опухоль удается диагностировать в 1-й год развития неврологической симптоматики.

Необходимо отметить, что удаление опухоли может способствовать регрессу неврологической симптоматики. Исходя из патогенеза неврологических расстройств в остром периоде назначают кортикостероиды в пульс-дозах (по 1 г метилпреднизолона внутривенно капельно 3—7 дней). Применяются курсы иммуноглобулинов (в дозе 0,4—1,0 г на 1 кг массы тела в день в течение 3—5 дней) и плазмафереза с последующим назначением гормональных препаратов. При неэффективности данной терапии и негативных результатах онкопоиска показана терапия препаратами второй линии — ритуксимабом либо циклофосфамидом с последующим длительным назначением цитостатиков (селсепт, азатиоприн).

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

Литература

1. Васенина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А., Чимагомедова А.Ш., Левиков Д.И. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):110-116. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711721110-116>
2. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беляева И.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Аутоиммунные энцефалиты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4):95-101. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151154195-101>
3. <https://vivereclinic.com/ru/spec/autoimmunnye-enczefality/>