

Полиморфизм аутоиммунного энцефалита как редкого неотложного состояния

Скулябин Д.И.¹, Бардаков С.Н.¹, Лапин С.В.², Булгакова Т.В.², Одинак М.М.¹,
Литвиненко И.В.¹, Тотолян Н.А.², Колчев С.А.³, Васильева Ю.А.⁴

¹ ВМедА им. С.М. Кирова, ² ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ³ СПбГКУЗ ГПБ №3 им. И.И. Скворцова-
Степанова;

⁴ СПб ГБУЗ КИБ им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург

Аутоиммунная патология нервной системы относится к актуальным проблемам неврологии, поскольку развивается в молодом, трудоспособном возрасте и отличается развитием необратимой инвалидизации (Ramos-Casals M. et al., 2015).

Для верификации аутоиммунного заболевания оно должно соответствовать постулатам E. Witebsky в модификации N.R. Rose, C. Vona (1993): (1) процессы неизвестной этиологии с хроническим системным и/или локальным воспалением; (2) возникают у лиц с особым набором генов иммунного ответа (системы HLA); (3) большинство заболеваний поддаются терапии иммуносупрессивными препаратами; (4) в крови и биологических жидкостях обнаруживаются аутореактивные клетки и аутоантитела.

Современная классификация разделяет аутоиммунные заболевания на тканеспецифичные (сахарный диабет 1 типа, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, синдром Шегрена и другие) и системные (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и другие) (Choi E.W., 2012).

Аутоиммунные заболевания нервной системы систематизированы в три группы: (1)

Идиопатические ау-

тоиммунные неврологические заболевания: (а) с первичным поражением ЦНС и ПНС; (б) системные заболевания

с вторичным поражением ЦНС и ПНС; (2) Неврологические заболевания с определённым иммунным триггером: (а) с постинфекционным триггером; (б) с паранеопластическим триггером; (3) Неврологические заболевания с не-уточнённым аутоиммунным патогенезом (Karussis D.M. et al, 2000; Пономорев В.В., 2010).

Этиопатогенез аутоиммунных заболеваний рассматривается как расстройство взаимодействия между факторами окружающей среды и генетическими, гормональными, иммунорегуляторными нарушениями: образованием секвестрированных антигенов; молекулярной мимикрией; нарушениями экспрессии молекул МНС II класса; нарушениями баланса цитокинов; дисфункцией регуляторных путей идиотипической сети; дефектами в общих регуляторных Т-клетках; поликлональной активацией В-клеток (Choi E.W., 2012).

Проблема аутоиммунного энцефалита, как новая нозологическая форма, характеризующаяся подострым развитием неврологической симптоматики, включает большое количество воспалительных заболеваний ЦНС и ПНС

с паранеопластическим или неизвестным триггером, наличием аутоантител к целевым клеточным антигенам. ПаНС представляют собой редкую гетерогенную группу синдромов с острым или подострым, монофаз-

ным или рецидивирующим, поражением различных отделов ЦНС и связанным с доклиническим этапом онкологического процесса.

В 2004 г. Европейский экспертный совет разделил ПаНС на «классический» и «неклассический». Каждый из них разделили на «достоверный» и «вероятный» (Graus F. et al., 2004). «Классические» ПаНС более чем в 70% случаев связаны с развитием онкологии определённого типа и локализации в течение 5 лет, с выявлением в сыворотке крови достоверных онконейронных антител. «Неклассические» ПаНС представлены клиническими формами с сомнительной связью с онкологией, недостаточно изученные, с выявлением в сыворотке достоверных и/или недостоверных онконейронных антител.

Экспертами EFNS разработаны практические рекомендации по скринингу опухолевого процесса при ПаНС (Titulaer M.J. et al., 2011):

1. Для верификации опухоли грудной клетки и брюшной полости необходимо выполнение компьютерной томографии; 2. Для исключения опухоли молочной железы необходима маммография; 3. Для исключения опухоли яичников или яичек – УЗИ исследование; 4. При отсутствии онкологического процесса проведение ПЭТ с ¹¹C- метионином, ¹¹C- бутиратом натрия, ¹⁸F- ФДГ; 5. В случае отрицательного результата повторный поиск онкологического процесса должен повторяться каждые 6 месяцев в течение 4 лет (в случае синдрома Ламберта-Итона в течение 2 лет). 6. При наличии первичной серонегативности, динамическое определение группы «достоверных» и «недостоверных» онконейронных антител, с учетом их не абсолютной специфичности.

К группе «классических» ПаНС ЦНС относятся энцефаломиелит, лимбический энцефалит, подострую мозжечковую дегенерацию, синдром опсоклонус-миоклонус. К группе «неклассических» ПаНС ЦНС – синдром ригидного человека, прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом, синдром Морвана. Кроме того, выделяют ряд «классических» и «неклассических» синдромов ПаНС с поражением ПНС и нервно-мышечных синдромов.

Основные антигенные мишени, которые выявляются у пациентов с указанными синдромами, разделяют на:

1. Достоверные гетероорганные онконейрональные антигены: Hu-; Yo-; Ri-; CV2-; амфифизин; Ma2-;
2. Недостоверные гетероорганные онконейрональные антигены: SOX- ZIC4-; ANNA3-; Tr-; PCA2-; γ -про-теинкиназа C; к белку, связанному с карбангидразой (CARP VIII); к белку 26 типа, активирующему Ca/Rho ГТФ-азу (ARHGAP26); к инозитол- 1,4,5- трифосфатному рецептору 1 типа (ITPR1);
3. Непаранеопластические антигены: GAD₆₅-, аденилат- киназа 5-, Homer 3;
4. Синаптические антигены (с доказанным клиническим участием): NMDA; AMPA; Lgi1, Caspr2; mGluR5; mGluR1; GABA_A; GABA_B; DPPX, Gly; N-Ach рецептору; к Rho- GTP-фазам; MuSK, LRP4; к рецептору для агрина; к потенциал-зависимым кальциевым каналам; ганглиозиду Gq1b; AQP-4; IgLON5; MOG;
5. Исследуемые антигены (синаптические и внутрисинаптические): α -энолаза, D2- ; Gephyrin-Collybistin – Neurexin – Neuroligin – Kalirin; TAG-1, нейрофасцин 155; Eph (EphA4, EphB2) – Ephrin (Ephrin A3, B2, B3); GluR3.

С учетом рекомендаций экспертной комиссии (Graus F. et al., 2016) для верификации «вероятного» анти-NMDA энцефалита необходимо наличие всех трех критериев:

(1) Быстрое начало (до 3 месяцев) с наличием, по крайней мере, четырех из шести групп симптомов: А1. аффективные расстройства, психопатологический синдром или операциональные когнитивные нарушения (нарушение ориентации в пространстве и времени, нарушение кратковременной и долговременной памяти); Б1. нарушения речи в рамках психопатологических нарушений (снижение вербального контакта, мутизм); В1. эпилеп-тические приступы (чаще генерализованные); Г1. гиперкинетический синдром, центральные парезы, мышечная ригидность/ патологические позы; Д1. количественные нарушения сознания; Е1. надсегментарные вегетативные нарушения или центральная гиповентиляция;

(2) Наличие одного из лабораторно-диагностических критериев: А2. пароксизмальная вторично-гене-рализованная активность на ЭЭГ; Б2. лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе до 100 клеток в мм³ или второй тип олигоклонального синтеза;

(3) Исключение других нозологий при дифференциальной диагностике.

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

Диагноз «достоверный» анти-NMDA энцефалит правомочен при наличии одного или более из шести из основных указанных групп симптомов плюс наличие антител IgG к гетеромерным *NR1- / NR2B-* или *NR1- / NR2A- / NR2B-* эпитопам *NMDA-* рецептора.

Диагноз достоверного аутоиммунного лимбического энцефалита считается доказанным при соответствии всем критериям. Если у пациента отсутствует один из первых трех критериев, то диагноз: «достоверный» правомочен только после положительного иммунологического тестирования.

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

(2) Двухсторонние 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 ^{18}F - ФДГ ПЭТ исследования.

(3) Один из дополнительных признаков: лимфоцитарный плеоцитоз в ЦСЖ (больше 5 клеток в мм³); выявление пароксизмальной или медленно-волновой активности в височных долях при ЭЭГ исследовании;

(4) Исключение других возможных нозологий при дифференциальной диагностике.

Литература

1. Гусев Е.И. Неврология: национальное руководство. / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. // М.: ГЭОТАР- Медиа. – 2009. – 1040с.
2. Левин О.С. / Диагностика и лечение деменции в клинической практике // О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 256с.: ил.
3. Одинак, М.М., Дыскин, Д.Е. Клиническая диагностика в неврологии: руководство для врачей. / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 528с.: ил.

4. Пономорев В.В. / Аутоиммунные заболевания в неврологии. // В.В. Пономорев. – Минск.: Беларус. навука, 2010. – 259 с.
6. Хаитов, Р.М. Иммунология: Учебник / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъев, И.Г. Сидорович // М.: – Медицина. – 2000. – 432с.
7. Bera K.D. Autoimmune Encephalitis – Antibody Targets and Their Potential Pathogenicity in Immunotherapy-responsive Syndromes. / K.D. Bera, A. Vincent., S.R. Irani // European Neurological Review. – 2014. – Vol. 9(1). – P. 87–92.
8. Crisp S.J. Autoimmune synaptopathies / S.J. Crisp, D.M. Kullmann, A. Vincent // Nature reviews. Neuroscience. – 2016. – Vol. 17. – P. 103-117.
9. Dalmau, J. Paraneoplastic Anti-*N*-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. / J. Dalmau, E. Тъзън, H. Wu, J. Masjuan et al. // Ann. Neurol. – 2007. – V.61., No 1. – P. 25- 36.
10. Graus, F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes / F. Graus, J.Y. Delattre, J.C. Antoine J. Dal-mau, A. Vincent et al. // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2004. – Vol.75. – P. 1135- 1140.
11. Graus F. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis / F. Graus F., J. Dalmau, M.J. Titulaer, R.C. Dale, A. Vincent, K.- P., Wandinger et al. // The Lancet Neurology – 2016. – Vol. 15, No.4. – P. 391-404.