

На правах рукописи

ЧЕКАНОВА ЕКАТЕРИНА ОЛЕГОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
АУТОИММУННЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Захарова Мария Николаевна

Официальные оппоненты:

Зиновьева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);

Литвиненко Игорь Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры нервных болезней и клиники нервных болезней имени М.И. Аствацатурова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в «__:__» часов на заседании диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) являются довольно «молодой» группой заболеваний, активное изучение которой насчитывает не более 20 лет. Становлению АЭ как самостоятельной нозологии способствовали совокупные знания, полученные в результате исследований аутоиммунных заболеваний нервно-мышечного синапса и паранеопластических синдромов с поражением нервной системы (ПНС) [Graus, 1986; Lang, 1981]. Развитие методов молекулярной диагностики позволило совершить качественный скачок в изучении АЭ. С момента открытия в 2007 году антител (АТ) к NMDA-рецептору в качестве причины острого психоза у молодых пациенток с тератомой яичника [Dalmau, 2007], спектр АТ, ассоциированных с АЭ, с каждым годом расширяется. Пропорционально этому растёт цифра распространённости АЭ, которая, согласно последним данным, как минимум, сопоставима с энцефалитами вирусной этиологии [Dubey, 2018; Gable, 2012]. Однако по-прежнему известные АТ выявляются лишь в 40-60% случаев [Yeshokumar, 2017; Deng, 2019]. Обнаружение АТ позволяет не только диагностировать «достоверный» АЭ, но и прогнозировать некоторые особенности клинической картины, течение заболевания, ответ на терапию, а также вероятность наличия и тип ассоциированной опухоли [Graus, 2016]. Своевременная диагностика паранеопластических АЭ особенно важна ввиду возможности их развития за годы до дебюта онкологического заболевания [Vogrig, 2020; Chiu, 2023]. Онкологический поиск у таких больных позволяет диагностировать новообразование на раннем курабельном этапе и значительно улучшить прогноз пациентов.

Отдельный интерес представляет феномен совместной экспрессии нескольких АТ к нейрональным и/или глиальным антигенам при АЭ [Kammeyer., 2019; Martinez-Hernandez, 2020]. В таких случаях один из иммунных ответов может быть упущен из виду, а клиническая картина интерпретирована как атипичная презентации одного из них. Особое внимание уделяется сочетанию «типичных» АЭ с признаками демиелинизирующего процесса. Иммунологический анализ таких случаев обнаруживает ко-экспрессию антинейрональных АТ и АТ к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG) или к аквапорину-4 (AQP4) [Fan, 2018; Du, 2020; Ren, 2019]. Кислый фибриллярный белок астроцитов (GFAP) – еще один глиальный аутоантиген, идентификация АТ к которому в 2016 году позволила выделить анти-GFAP менингоэнцефалит (аутоиммунную GFAP-астроцитопатию (A-GFAP-A)) в качестве самостоятельного заболевания [Fang, 2016]. Кроме того, АТ к GFAP в крови, но не в ЦСЖ, выявляются в качестве сопутствующих при других АЭ, заболеваниях спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), рассеянном склерозе (РС), MOG-ассоциированных заболеваниях (MOG-A3) [Yang, 2018; Ding, 2020]. Значение этого феномена пока не ясно. Также сообщалось об обнаружении АТ к GFAP в

крови при неаутоиммунных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, аутизм, токсическое поражение нервной системы) [El Rahman, 2018; Singh, 1997; Tanaka, 1989]. Таким образом, специфичность анти-GFAP-IgG как диагностического биомаркера A-GFAP-A требует подтверждения.

Ранняя постановка диагноза и начало патогенетической терапии связаны с более благоприятными исходами АЭ. Однако, несмотря на экспоненциальный рост знаний об АЭ, их диагностика, особенно серонегативных форм, по-прежнему является непростой задачей, что подчеркивает необходимость поиска диагностических и прогностических маркеров, углубления понимания клинических особенностей разных типов АЭ. Нерешенной задачей также остается отсутствие общепринятых рекомендаций по лечению АЭ. Отечественные исследования АЭ немногочисленны. Ранее проводился анализ отдельных случаев и небольших серий наблюдений АЭ [Полонский, 2019; Васенина, 2017; Торопина, 2013; Улуханова, 2020]. Охарактеризованы различные фенотипы ПНС (преимущественно с поражением периферической нервной системы) [Шнайдер, 2013; Королева, 2017; Рудниченко, 2019], синдром ригидного человека [Зиновьева, 2009; Сорокина, 2018]. Более полно освещена проблема паранеопластических и идиопатических аутоиммунных мозжечковых атаксий [Нужный, 2022; Скулябин, 2020; Лебедев, 2019]. Важным было исследование клинических характеристик и маркеров нейровоспаления и нейродегенерации у 24-х пациентов с АЭ [Фоминых, 2018]. Однако анализ когорты с отдельными серологическими типами АЭ (включая АЭ, ассоциированные с антиглиальными АТ), а также изучение феномена совместной экспрессии АТ при АЭ ранее не проводились.

Таким образом, учитывая высокую распространенность и потенциальную курабельность АЭ, изучение клинической гетерогенности и профилей АТ при АЭ является актуальной задачей.

Цель исследования: Клинический анализ аутоиммунных энцефалитов и их взаимосвязи с различными профилями антинеурональных и антиглиальных антител, оценка частоты встречаемости различных типов аутоиммунных энцефалитов у пациентов взрослого возраста.

Задачи исследования

1. Оценить встречаемость отдельных серологических и этиологических типов АЭ в рамках отобранной когорты пациентов в условиях федерального неврологического центра (ФГБНУ «Научный центр неврологии»).
2. Охарактеризовать клинические, лабораторные и нейровизуализационные особенности АЭ как группы заболеваний и отдельных серологических типов АЭ.
3. Оценить краткосрочные исходы заболевания у пациентов с АЭ и у пациентов с отдельными серологическими типами АЭ.

4. Определить наличие антител к MOG и AQP4 в крови у пациентов с АЭ; изучить взаимосвязь сопутствующих антиглиальных антител и клинических и нейровизуализационных особенностей при АЭ.
5. Определить наличие антител к GFAP в крови и ЦСЖ у пациентов с АЭ, демиелинизирующими заболеваниями, болезнью Альцгеймера; изучить взаимосвязь антител к GFAP и клинических и нейровизуализационных особенностей при АЭ.

Научная новизна

Проведено комплексное клинико-иммунологическое исследование наиболее крупной когорты пациентов взрослого возраста с АЭ в российской популяции. Впервые в России подробно охарактеризованы отдельные серологические типы АЭ, серия случаев АЭ, ассоциированных с COVID-19, идентифицированы и подробно описаны пациенты с аутоиммунной GFAP-астроцитопатией. Впервые в российской популяции предпринят анализ феномена совместной экспрессии антинейрональных и антиглиальных антител при АЭ. Выполнено определение антител к GFAP у пациентов с АЭ, демиелинизирующими заболеваниями, болезнью Альцгеймера; проведено сопоставление клинических и лабораторно-инструментальных данных с результатами выявления антител к GFAP.

Теоретическая и практическая значимость

Определена частота встречаемости отдельных серологических и этиологических типов АЭ у российских пациентов. Показано, что SARS-CoV-2 может служить триггером развития АЭ, наряду с опухолями и герпетическими энцефалитами. Подтверждена специфичность обнаружения антител к GFAP в ЦСЖ для диагностирования аутоиммунной GFAP-астроцитопатии. Определена частота совместной экспрессии антиглиальных антител при АЭ у российских пациентов. Показано, что выявление антител к MOG, GFAP или интратекального синтеза олигоклонального IgG могут быть использованы в качестве дополнительного маркера иммуноопосредованного процесса, поддерживающего диагноз серонегативного АЭ.

Результаты клинической характеристики АЭ как группы заболеваний и отдельных серологических типов АЭ в совокупности с изложенными в обзоре литературы актуальными знаниями о диагностике и лечении данных заболеваний могут помочь в диагностическом поиске и выборе терапевтической тактики в каждом конкретном случае, что актуально ввиду отсутствия отечественных клинических рекомендаций, монографий по диагностике и лечению АЭ.

Методология и методы исследования

На первом этапе 74 пациента с клиническим предположением диагноза АЭ были обследованы и скринированы согласно критериям включения и невключения в основную группу

исследования. Критерии включения были разработаны на основе диагностических критериев «возможного» АЭ (Graus F., 2016) с учетом их низкой чувствительности к фенотипам стволового и церебеллярного энцефалита. Исключались нейроинфекционные, демиелинизирующие, системные аутоиммунные, нейродегенеративные, цереброваскулярные, дисметаболические заболевания, опухоли головного мозга, первичные эпилепсии. Проводился анализ широкого спектра антинейрональных антител в крови и ЦСЖ, антиглиальных антител в крови. По результатам обследования была сформирована основная группа исследования, которую составил 51 пациент с АЭ, выделены 5 подгрупп пациентов согласно серологическому типу АЭ. Изучены демографические, клинические и параклинические характеристики, краткосрочные исходы заболевания пациентов в основной группе и в выделенных подгруппах.

На втором этапе исследования выполнено определение антител к GFAP методами непрямой реакции иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена (нРИФ) и ИФА в крови и ЦСЖ у пациентов с АЭ (n=41), демиелинизирующими заболеваниями (n=22), болезнью Альцгеймера (n=16), участников контрольных групп (n=28). Проведено сопоставление клинических и лабораторно-инструментальных данных с результатами анализа антител к GFAP.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В когорте российских пациентов среди серологических типов АЭ наиболее распространены АЭ с антителами к NMDAR, GAD, Yo, LGI1; среди этиологических типов – идиопатические, паранеопластические и параинфекционные АЭ.
2. АЭ отличаются гетерогенностью клинических, нейровизуализационных, биохимических проявлений и, как следствие, высокой частотой ошибочных диагнозов.
3. АЭ, ассоциированные с рядом антител, имеют специфические синдромы и параклинические признаки, которые позволяют дифференцировать отдельные серологические типы АЭ на этапе клинического предположения диагноза и упростить диагностический поиск.
4. Паранеопластическая этиология и ассоциация с антителом к внутриклеточному нейрональному антигену являются предикторами тяжелого течения АЭ.
5. Обнаружение антител к GFAP в ЦСЖ является специфичным диагностическим маркером аутоиммунной GFAP-астроцитопатии.
6. В ряде случаев АЭ идентифицируются сопутствующие антиглиальные антитела в крови; данная группа пациентов не имеет отличительных клинических или лабораторно-инструментальных признаков.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования. Автором проработаны отечественные и

зарубежные источники литературы по данной тематике. Все этапы клинического осмотра, интерпретации лабораторных, нейровизуализационных и нейрофизиологических данных выполнены автором лично. Определение антиглиальных антител в крови и ЦСЖ выполнено автором лично (под руководством заведующей отдела лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН, д.м.н. Шабалиной А.А.). Автором проведена обработка и статистический анализ полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации по результатам работы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объёмом группы обследованных пациентов, четкой постановкой цели и задач, применением современных лабораторных, инструментальных и клинических методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-ого неврологических отделений, научно-консультативного отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол №13 от 13 декабря 2023 г.).

Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на следующих конференциях: 4-м конгрессе РОКИРС «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (Нижний Новгород, 2021 г.); Всероссийской конференции «Инфекции и демиелинизация. Демиелинизирующие заболевания и COVID-19» (Ярославль, 2021 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания с поражением нервной системы: актуальные вопросы диагностики и терапии» (Томск, 2022 г.); 4-м конгрессе МАВРС «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания» (Санкт-Петербург, 2022 г.); Всероссийской конференции «Инновации в эпилептологии-ХIII» (Москва, 2022 г.); Всероссийской конференции «Молекулярные медиаторы иммунитета и других физиологических процессов» (Сочи, 2022 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Новые аспекты патогенетической и симптоматической терапии рассеянного склероза и заболеваний спектра оптиконевромиелита» (Ярославль, 2022 г.); XI Межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания в неврологии: ранний старт – ключ к успеху» (Новосибирск, 2023 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неврология в онкологии. Мультидисциплинарный подход к проблеме» (Санкт-Петербург, 2023 г.); XXXII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии: аутоиммунные и орфанные заболевания нервной системы» (Томск, 2023 г.); 5-м конгрессе МАВРС «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания» (Санкт-Петербург, 2023 г.); Всероссийской

конференции «Нейрофорум-2023» (Москва, 2023 г.); International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Дания, Копенгаген, 2023 г.); 5-м конгрессе РОКИРС «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Вопросы патогенеза, диагностики, терапии» (Уфа, 2023 г.); I Российском неврологическом конгрессе с международным участием (Москва, 2023 г.); II Научно-практической конференции «Орфанный практикум» (Москва, 2023 г.); Научно-практической конференция «7-е Штульмановские чтения» (Москва, 2023 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 5 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы отдела лабораторной диагностики, 6-го неврологического отделения и научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 167 листах машинописного текста, содержит 23 таблицы и иллюстрирована 25 рисунками. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 25 отечественных и 206 зарубежных источников литературы.

Соответствие паспорту научной специальности

По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости содержание данной диссертационной работы соответствует Паспорту научной специальности:

3.1.24. «Неврология», предметная область исследования соответствует пункту:

4. *Демиелинизирующие заболевания нервной системы* Паспорта научных специальностей ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации (Медицинские науки).

2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и методология исследования

Работа проводилась в ФГБНУ НЦН с 2020 по 2023 гг. Клиническая часть – в 6-м неврологическом отделении и научно-консультативном отделении, исследование

биологического материала – в отделе лабораторной диагностики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №3-4/21 от 24.03.2021 г.).

Всего в исследование были включены 89 пациентов и 28 участников контрольных групп. В группы пациентов вошли больные с АЭ (n=51), атипичным демиелинизирующим заболеванием (АД) (n=22), болезнью Альцгеймера (БА) (n=16). Всего было обследовано 106 пациентов.

Общие критерии включения в исследование: разрешение на обработку персональных данных и подписанное информированное согласие на участие в исследовании; возраст старше 18 лет. **Общие критерии невключения:** беременность; положительные анализы HCV, HBV, HIV, реакция Вассермана. **Общие критерии исключения:** отказ от участия в исследовании на любом этапе; тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации; выявление таких структурных поражений головного мозга как: опухоль, инфаркт, последствия черепно-мозговой травмы.

Первый этап исследования

На первом этапе в исследования вошла невыборочная серия пациентов взрослого возраста с клиническим предположением диагноза АЭ (n=74), обратившихся в ФГБНУ НЦН в период проведения исследования.

Критерии включения в основную группу были разработаны на основе диагностических критериев «возможного» АЭ (*F. Graus, 2016*) с учетом их ограничений и включали: 1) подострое развитие (< 3-х мес) дефицита краткосрочной памяти, когнитивных, психотических нарушений, стволовой или cerebellarной симптоматики; 2) по крайней мере одно из условий: новая очаговая симптоматика, впервые возникший эпилептический синдром, необъяснимый другими причинами, лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ (>5 клеток в 1 мкл), МРТ-признаки, указывающие на АЭ. **Критерии невключения в основную группу:** 1) сопутствующее нейродегенеративное заболевание; 2) иммунная терапия в момент забора образцов и в течение трех месяцев ранее; 3) выявление в ходе обследования другого диагноза, объясняющего имеющуюся симптоматику. Алгоритм формирования основной группы исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн 1-го этапа исследования

У всех пациентов изучалась клиническая картина заболевания с использованием данных анамнеза, неврологического и соматического статусов. Для скрининга когнитивных нарушений применялась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Степень ограничения жизнедеятельности определялась по модифицированной шкале Рэнкина (mRS).

Лабораторное обследование включало рутинные анализы крови, маркеры аутоиммунных процессов (включая анализ антиглиальных АТ в крови, антинейрональных АТ к крови и ЦСЖ), клинический анализ ЦСЖ, определение синтеза IgG, ПЦР вирусов герпеса в ЦСЖ.

Инструментальное обследование включало: МРТ головного мозга в стандартных режимах (T1, T2, T2-FLAIR, ДВИ) и с введение гадолиний-содержащего контрастного вещества (КВ), при наличии соответствующего клинического предположения – МРТ спинного мозга; продолженный видео-электроэнцефалографический (ЭЭГ) мониторинг; при необходимости – электронейромиография. Всем пациентам проводилось скрининговое онкологическое обследование.

Второй этап исследования

На данном этапе проводился анализ АТ к GFAP в крови и ЦСЖ. С этой целью были сформированы две этиологически разнородные группы сравнения – пациенты с демиелинизирующим и нейродегенеративным заболеванием. В группу сравнения-1 с условным названием «атипичное демиелинизирующее заболевание» (АД) включались диагностически неоднозначные случаи, клинически и/или радиологически схожие с АЭ. В группу контроля-1 вошли здоровые добровольцы, в группу контроля-2 (сформированную для анализа ЦСЖ) – неврологически здоровые добровольцы с урологической хирургической патологией.

Критерии включения в группу сравнения-1: 1) фаза обострения заболевания; 2) соответствие заболевания пациента одному из диагнозов: серонегативное ЗСОНМ (критерии D.Wingerchuk, 2015), MOG-A3 (критерии Международной группы по изучению MOG-A3, 2023), псевдотуморозный РС (критерии W.McDonald, 2017), ОРЭМ (критерии Международной группы экспертов по дифференциальной диагностике РС, 2008), клинический диагноз АД. **Критерии включения в группу сравнения-2:** БА (критерии национального института по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциации, 2011).

Характеристика групп исследуемых пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов (2-й этап исследования)

	Количество пациентов	Пол (муж/жен)	Возраст (Me [Q1; Q3])	Количество образцов	
				Кровь	ЦСЖ
АЭ	41	12/29	41 [32; 55,5]	41	41
АД	22	11/11	32,5 [22; 39]	22	22
БА	16	6/10	62 [56; 70]	16	16
Контроль-1	10	4/6	42 [34; 53]	10	-
Контроль-2	18	8/10	49 [36; 61]	-	18

2.2. Лабораторные методы исследования

Во всех группах пациентов, кроме БА, взятие крови и ЦСЖ осуществлялось в период обострения заболевания, до начала иммунной терапии. Лабораторное обследование проводили на двух этапах. На первом этапе исследования: рутинные клинические анализы крови, СРБ, определение гормонов щитовидной железы (ТТГ, сТ4, сТ3), маркеры аутоиммунных процессов (АТ к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, АТ к дсДНК, АТ к цитоплазме нейтрофилов, АТ к MOG, АТ к AQP4), лайн-блот АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Ri, Yo, CV2, Ma2, амфифизин) в крови; клинический анализ ЦСЖ (цитоз, белок, глюкоза), тестирование на вирусы герпеса 1, 2 и 6 типов в ЦСЖ методом ПЦР; определение синтеза олигоклонального IgG, панель АТ к поверхностным нейрональным антигенам (NMDAR, LGI1, CASPR, AMPAR1,2, GABAR1), АТ к GAD в крови и ЦСЖ. У пациентов с отрицательными результатами вышеперечисленных анализов антинейрональных АТ дополнительно проводилось определение типа свечения неуставленного антинейронального АТ (ядерный, ядрышковый, цитоплазматический типы свечения, свечение клеток Пуркинье) методом нРИФ в ЦСЖ. На втором этапе исследования выполнялся анализ АТ к GFAP в крови (кроме «контроль-2») и в ЦСЖ (кроме «контроль-1»).

Анализ АТ к глиальным антигенам MOG, GFAP, AQP4

Анализ АТ к глиальным антигенам (MOG, GFAP, AQP4) в крови и АТ к GFAP в ЦСЖ выполнялся методом нРИФ (*cell-base assay*) на системе микроскопии с моторизованными компонентами Nikon Eclipse Ni с использованием наборов антител и буферов EUROIMMUN (Германия) и Cloud Clone Corporation (Китай). При полуколичественном анализе титр АТ был определен как последнее разведение образца, при котором специфическая флуоресценция еще вполне отчетлива. Результат оценивался по результатам флуоресценции, полученной при определенных разведениях образца и по степени интенсивности свечения. АТ к GFAP в крови и ЦСЖ дополнительно исследовались методом ИФА на плащечном ридере РЕАЛ-БЕСТ (Россия) с использованием наборов реагентов Cloud Clone Corporation (Китай).

2.3. Статистическая обработка данных

Обработка данных проводилась в пакетах Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0 и SPSS Statistics 23. Качественные данные были представлены в виде частот и процентов. Количественные данные описывались с помощью медианы и квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения нескольких групп по количественному показателю применялся критерий Краскелла-Уоллиса с попарными

сравнениями между собой с использованием U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки диагностической значимости количественных показателей при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования была сформирована и обследована невыборочная серия пациентов взрослого возраста с клиническим предположением диагноза АЭ (74 человека; 48 жен., возраст на момент дебюта 44 [32,5; 58,25] лет). По результатам обследования 17 пациентов (23%) (10 жен., возраст 45 [31,5; 56,5] лет) были исключены из исследования в связи с постановкой другого диагноза: новообразование головного мозга (астроцитомы grade III, глиобластома grade IV, метастатическое поражение) (n=3), эпилепсия (n=3), болезнь Крейтцфельда-Якоба (n=2), васкулит ЦНС (n=2), *Streptococcus Pneumoniae*-менингоэнцефалит (n=1), митохондриальное заболевание (n=1), болезнь Александра (n=1), кортико-базальный синдром (n=1), энцефалит Расмуссена (n=1), нарушение мозгового кровообращения (НМК) на фоне антифосфолипидного синдрома (n=1), НМК на фоне бактериального эндокардита (n=1). 6 пациентов (8,1%) (3 муж., возраст 38,5 [23,5; 60] лет) были исключены из основной группы и включены в группу сравнения-1 («атипичное демиелинизирующее заболевание»): псевдотуморозный вариант РС (n=2), анти-MOG энцефалит, включая 1 случай FLAMES-синдрома (n=3), демиелинизирующее заболевание ЦНС с преимущественным поражением ствола головного мозга (n=1).

Таким образом, 23/74 пациентам (31,1%) с первоначальным предположением АЭ было диагностировано другое заболевание. Несмотря на гетерогенность диагнозов, общей чертой было наличие в дебюте подострого развития клиники энцефалопатии и/или эпилепсии в сочетании с обнаружением у большинства МРТ-изменений, которые могли быть интерпретированы как таковые при АЭ.

3.1. Характеристика отдельных типов АЭ

3.1.1. Анти-NMDAR АЭ

Анти-NMDAR АЭ диагностирован у 8 пациентов (6 жен., возраст дебюта 29 [23; 59] лет). Время до постановки диагноза составило 7 [3; 21] месяцев. Предварительными диагнозами при поступлении были: АЭ (2/8), энцефалит неясной этиологии (2/8), фокальная эпилепсия (2/8), острое психотическое расстройство (1/8), обострение РС (у пациентки с сопутствующим РС, 1/8).

Паранеопластическая этиология наблюдалась у 2 пациенток (25%), включая случай анти-NMDAR АЭ с тератомой яичника у женщины с 12-летним анамнезом РС. Развитие анти-NMDAR АЭ после перенесенного вирусного энцефалита отмечалось в 1 случае (Рисунок 4, Г-Е).

Заболевание имело рецидивирующее течение у 2 больных (25%). В обоих случаях неоднократный онкологический поиск новообразования не обнаружил. Клиническая картина зачастую характеризовалась типичной для анти-NMDAR АЭ стадийностью [Titulaer, 2013]: прогрессирующее развитие в течение 1-2 недель полиморфной продуктивной психиатрической симптоматики, когнитивных нарушений, бессонницы, которые сменялись психомоторной заторможенностью или снижением уровня сознания, речевыми и двигательными расстройствами, гиповентиляционным синдромом (Рисунок 2). Психиатрическая симптоматика была гетерогенной: от легких поведенческих нарушений до острого психоза с галлюцинациями и дезориентацией (Рисунок 3).

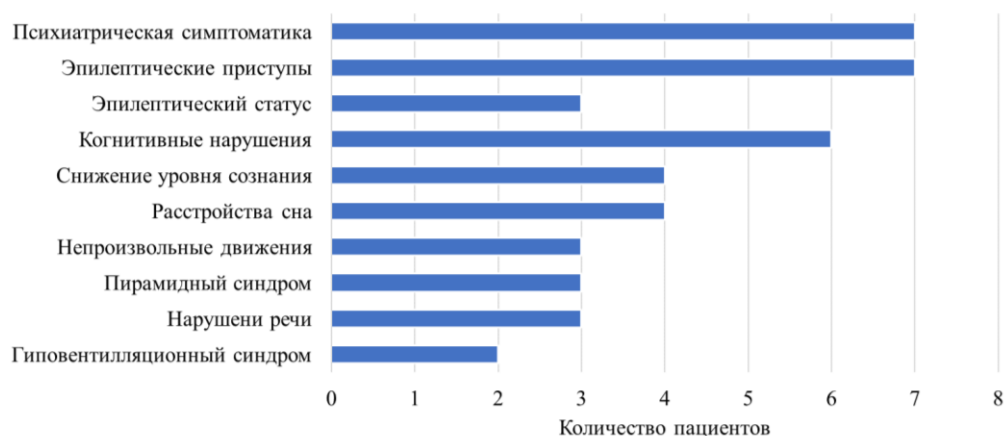


Рисунок 2 – Спектр клинических проявлений у пациентов с анти-NMDAR АЭ

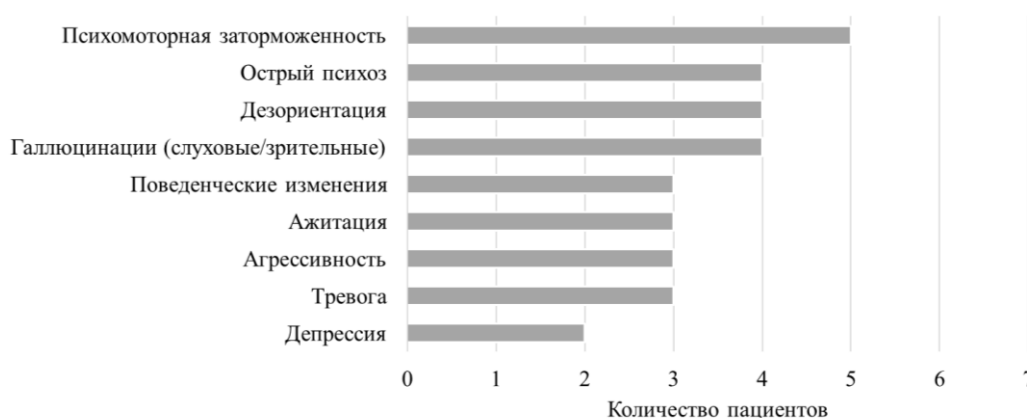


Рисунок 3 – Психиатрическая симптоматика у пациентов с анти-NMDAR АЭ

Результаты лабораторно-инструментального обследования суммированы в таблице 2, примеры МРТ головного мозга пациентов с анти-NMDAR АЭ представлены на рисунке 4.

Таблица 2 – Лабораторно-инструментальное обследование пациентов с анти-NMDAR АЭ

Обследование		Количество пациентов (%)
Анти- NMDAR-IgG в сыворотке крови		7/7 (100%)
Анти- NMDAR-IgG в ЦСЖ		6 (75%)
Плеоцитоз ЦСЖ (>10/3)		2 (25%)
Повышение уровня белка в ЦСЖ (>0,5 г/л)		1 (13%)
2-й тип синтеза IgG		0/6
Воспалительные изменения при МРТ головного мозга		5 (63%)
Двустороннее поражение височных долей		3 (38%)
Одностороннее поражение височной доли		1 (13%)
Многоочаговое супратенториальное поражение		1 (13%)
ЭЭГ-мониторинг	Эпилептиформная активность	3 (38%)
	Региональное замедление	5 (63%)
	Диффузное замедление	2 (25%)

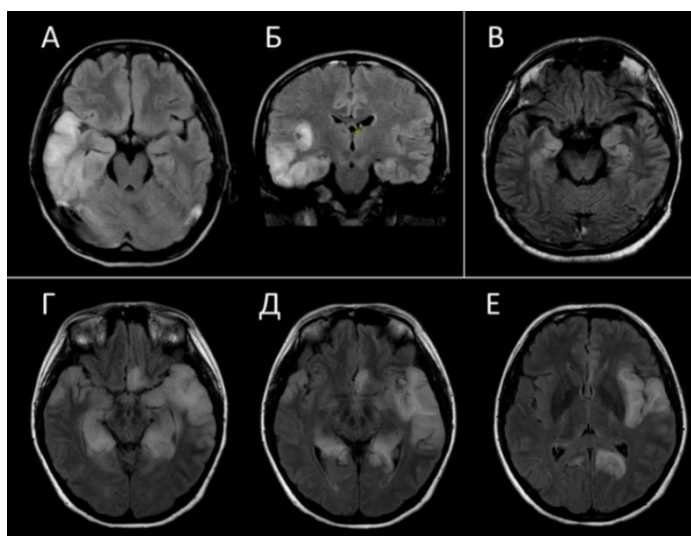


Рисунок 4 – МРТ пациентов с анти-NMDAR АЭ, T2-FLAIR. А (аксиальный срез) и Б (коронарный срез) – зона повышения интенсивности МР-сигнала в передних отделах височной доли и островке справа; В (аксиальный срез) – гиперинтенсивный МР-сигнал от медиобазальных отделов височных долей; Г-Е (аксиальные срезы) – зоны повышенного МР-сигнала в медиобазальных отделах височных долей, парагиппокампальных регионах, островке слева, парасагитально в левой затылочной области и в базальных отделах левой лобной области.

У пациенток с тератомой яичника первым этапом лечения было хирургическое удаление тератомы и уже после – проведение иммунной терапии, в обоих случаях симптоматика регрессировала полностью. Всем пациентам проводилась иммунная терапия первой линии, 37,5% – анти-CD20 терапия ритуксимабом. Инвалидизация (mRS) на пике тяжести заболевания составила 4,5 [3,25; 5] балла, в последний визит – 2 [0,25; 2,75]. Выздоровления или практически полного восстановления ($mRS \leq 1$) достигли 3 больных (37,5%).

3.1.2. Анти-LGI1 АЭ

АЭ с АТ к белку гена, богатого лейцином и инактивированного в глиоме 1 (LGI1) был диагностирован у 3 больных (2 муж., возраст 58 [42, 64] лет), данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика пациентов с анти LGI1 АЭ

Пациент	КЗМ	ЧАА	ММА
Пол/возраст, лет	Жен/42	Муж/58	Муж/64
Время до диагноза/ длительность наблюдения, мес	2/15	2/20	4,5/3
Предварительный диагноз	Эпилепсия	Лимбический энцефалит	БКЯ; подострый склерозир.энцефалит
Онкопатология	Не обнаружено		
Клиническая картина			
Продромальный период	Нет	Фебрильная гипертермия	Нет
Течение	Рецидивирующее	Рецидивирующее	Монофазное
Дебют	Подострый	Подострый	Острый
Симптомы в дебюте	Судорожный приступ с утратой сознания	Дезориентация, зрительные галлюцинации	Фациобрахиальные дистонические приступы
MoCa, баллы	16	20	12
Психиатрическая симптоматика	Психомоторная заторможенность	Дезориентация, галлюцинации	Дезориентация, агитация
Эпилептический синдром	Замирания, БТКС, фокальные вегетативные	Замирания, фокальные тонические	Фациобрахиальные дистонические, БТКС
Расстройства сна	Нет	Бессонница	Бессонница
Атаксия	Нет	Нет	+
Лабораторно-инструментальные данные			
Анти-LGI1-IgG	И в сыворотке крови, и в ЦСЖ		
Другие АТ	Анти-GFAP в рови, анти-ТПО, антии-ТГ	Нет	Нет
Белок, цитоз ЦСЖ	Норма		
Олигоклональный IgG	1-й тип		
Натрий, ммоль/л	Норма	Норма	125↓
МРТ головного мозга	Двусторонняя T2/T2-FLAIR-гиперинтенсивность от медиальных отделов височных долей с распространением на белое вещество		
ЭЭГ-мониторинг	Региональное замедление в левой и правой височно-лобной области	Региональное замедление и ритмичная активность в левой височной области	Диффузное и переходящее очаговое замедление; ритмичная активность в височных областях с наложением миограф. артефактов
Лечение, исходы			
Иммунная терапия острого периода	Пульс-терапия МП – 1-й клин.эпизод, ритуксимаб 2000 мг 2-й клин.эпизод	Пульс-терапия МП, ритуксимаб 2000 мг	Пульс-терапия МП, ритуксимаб 2000 мг
Длительная иммунная терапия	МП per os – 1-й клин.эпизод, ритуксимаб 1000 мг 2 р/год – 1-й клин.эпизод	Ритуксимаб 1000 мг 2 р/год	Запланирован ритуксимаб 1000 мг 2 р/год
mRS на пике тяжести	3	4	5
mRS в последний визит	2	2	1

Клиническая картина заболевания пациентов отличалась гетерогенностью симптомов в дебюте, что, по-видимому, обусловило разнообразие первоначально предполагаемых диагнозов. На развернутой стадии во всех случаях наблюдались типичные для лимбического энцефалита синдромы и МРТ-изменения (Рисунок 5). Высоко специфичные, но не облигатные клинические проявления анти-LGI1 АЭ – фациобрахиальные дистонические приступы и гипонатриемия [Van Sonderen, 2016] – отмечались у пациента *МАА*, что позволило предположить диагноз анти-LGI1 АЭ не дожидаясь результата анализа АТ, и незамедлительно начать иммунную терапию.

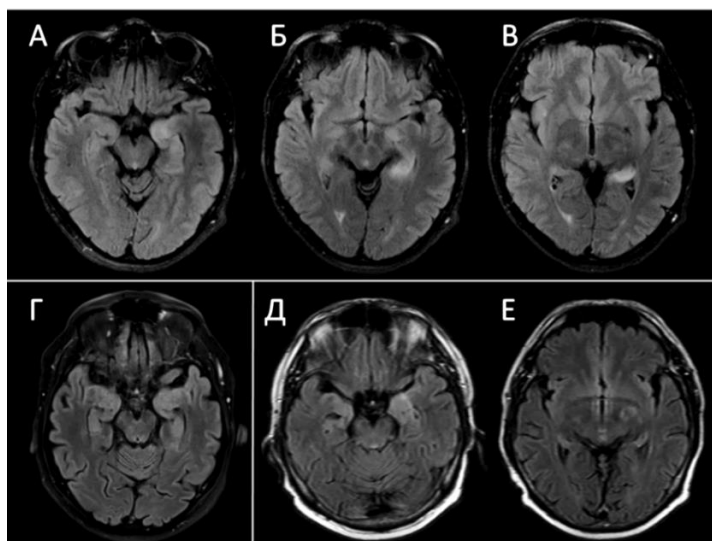


Рисунок 5 – МРТ головного мозга пациентов с анти-LGI1 АЭ. T2-FLAIR, аксиальные срезы: А-В – пациентка *КЗМ*, Г – пациент *МАА*, Д, Е – пациент *ЧАА*. Асимметричные гиперинтенсивные изменения от медиальных отделов височных долей с распространением на белое вещество.

3.1.3. АЭ с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам

Диагноз АЭ, ассоциированного с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам, был установлен 11 пациентам (7 жен., возраст дебюта 51 [35; 62] год). Время до постановки диагноза – 10 [6; 24] месяцев. У 8/11 пациентов диагноз был подтвержден обнаружением определенного АТ в крови. Наиболее распространенным было АТ к *Yo* (n=6, включая случай с несколькими АТ – к *Yo*, *Ri* и амфифизину) – самое частое АТ, ассоциированное с ПНС [Vogrig, 2020]. У 3/11 анализ крови на лайн-блот АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам был отрицательным, однако диагноз был подтвержден обнаружением в ЦСЖ внутриклеточного нейронального типа свечения неустановленного АТ методом нРИФ.

Большинство случаев имели паранеопластическую этиологию: 7/11 соответствовали «достоверному ПНС», 2/11 – «вероятному», 1/11 – «возможному». Лишь 1 случай был расценен как «не ПНС» – женщина 22 лет с лимбическим энцефалитом на фоне COVID-19 и ядрышковым нейрональным типом свечения в ЦСЖ. Рецидивирующее течение отмечалось у 1 пациента (анти-

Ма2 АЭ с двумя первичными опухолями в анамнезе (Рисунок 7). Клиническо-анатомические фенотипы заболевания пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Клинико-анатомические фенотипы пациентов с АЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам

Клинико-анатомический фенотип	Количество пациентов (%)	Выявленные антитела
Прогрессирующая мозжечковая атаксия (ПМА)	5 (46%)	Yo, CV2, свечение клеток Пуркинье
Лимбический энцефалит	2 (18%)	Yo+Ri+амфифизин, ядрышковый нейрональный тип свечения
Комбинированный (лимбический+) энцефалит	2 (18%)	Ma-2, Yo
Энцефаломиелит	2 (18%)	Yo, ядерный нейрональный тип свечения

Лабораторно-инструментальные данные суммированы в таблице 5. Воспалительные изменения при МРТ наблюдались у пациентов с фенотипами комбинированного энцефалита и энцефаломиелита (Рисунки 6, 7). МРТ-картина пациентов с ПМА не обнаружила патологии, за исключением двух случаев с признаками легкой гипотрофии червя мозжечка.

Таблица 5 – Данные лабораторно-инструментальных методов обследования пациентов с АЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам

Обследование		Количество пациентов (%)
Анти-Yo/Ma2/CV2/Ri/амфифизин		8 (73%)
Свечение антинейронального АТ в ЦСЖ		5/5 (100%)
Плеоцитоз ЦСЖ (>10/3)		8 (73%)
Повышение уровня белка в ЦСЖ (>0,5 г/л)		5 (46%)
2-й тип синтеза IgG		4/7 (57%)
Воспалительные изменения при МРТ головного мозга		4 (36%)
Воспалительные изменения при МРТ спинного мозга		2 (18%)
ЭЭГ	Эпилептиформная активность	2 (18%)
	Замедление (региональное или диффузное)	2 (18%)
ЭНМГ (полинейропатия)		1 (9%)

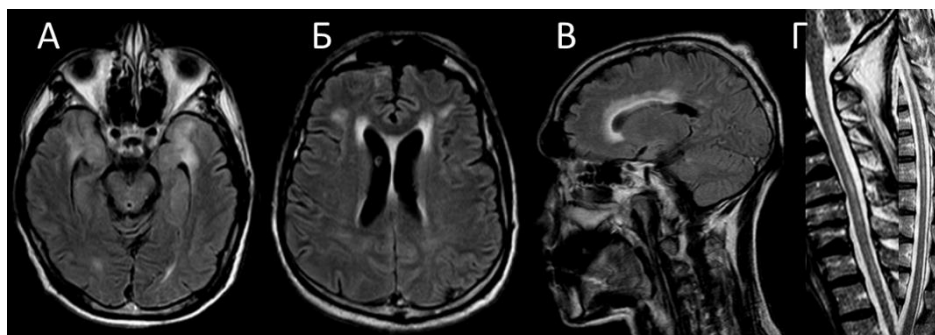


Рисунок 6 – МРТ пациента с анти-Yo паранеопластическим энцефаломиелитом. А, Б (T2-FLAIR, аксиальный срез) и В (T2-FLAIR, сагиттальный срез) – диффузно-очаговые гиперинтенсивные изменения в белом веществе височных долей, перивентрикулярно и субкортикально; Г (T2-TSE, сагиттальный срез) – гиперинтенсивный МР-сигнала от задних отделов спинного мозга на уровне шейного и грудного отделов, соответствующие признакам поперечного миелита.

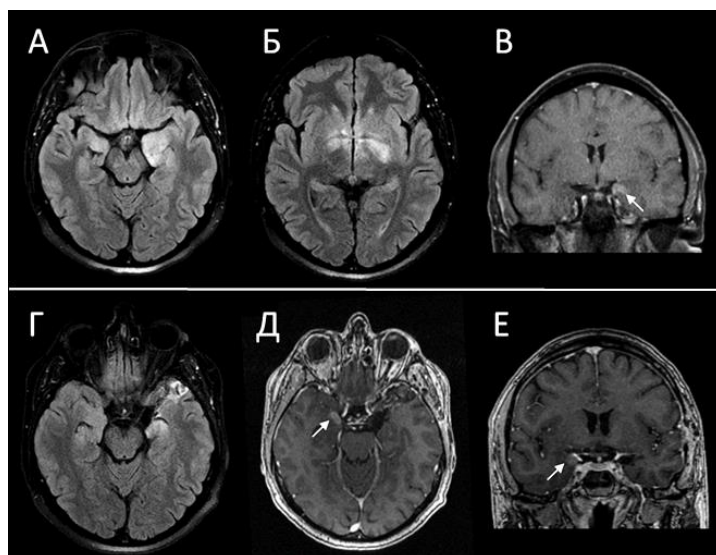


Рисунок 7 – МРТ головного мозга пациента с анти-Ма2 рецидивирующим паранеопластическим АЭ. А-В – 1-й клинический эпизод: А, Б (Т2-FLAIR, аксиальный срез) – асимметричные (S>D) зоны повышения МР-сигнала в медиобазальных отделах височных долей, в проекции базальных ганглиев; В (Т1+С, коронарный срез) – «глыбчатое» накопление КВ в медиальных отделах левой височной доли (стрелка). Г-Д – 2-й клинический эпизод: Г (Т2-FLAIR, аксиальный срез) – зона слабopовышенной интенсивности МР-сигнала в медиальных отделах и крючке правой височной, зона неоднородной интенсивности МР-сигнала, послеоперационные изменения в левой височной области; Д (Т1+С, аксиальный срез), Е (Т1+С, коронарный срез) – диффузное накопление КВ в медиальных отделах правой височной доли (стрелка).

Все пациенты получали иммунную терапию первой линии, 3 больных (27%) – второй линии (циклофосфамид в/в): пациенту с анти-Ма2 АЭ в связи с рецидивом заболевания, двум пациенткам с анти-Уо АЭ ввиду отсутствия ответа на терапию первой линии. Инвалидизация (mRS) на пике тяжести составила 4 [3; 4] балла, в последний визит – 3 [2; 4] балла. Значительное улучшение ($mRS \leq 2$) наблюдалось у 46%. Летальным был 1 случай – пациент с паранеопластическим АЭ умер от тяжелой формы COVID-19 через несколько месяцев после диагностирования АЭ.

3.1.4. Анти-GAD АЭ

АЭ с АТ к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD) выявлен у 7 (5 жен., возраст дебюта 44 [35; 63] года). Время до постановки диагноза – 30 [6; 36] месяцев. Во всех случаях анти-GAD-IgG были обнаружены в высоких титрах как в крови (>1000 МЕ/мл), так и в ЦСЖ (>100 МЕ/мл).

Большинство случаев имели идиопатическую этиологию, два случая были ассоциированы с COVID-19. Рецидивирующего течения не отмечалось («присоединение» другого клинического фенотипа при перекрестных анти-GAD синдромах как рецидив не рассматривалось). Клинико-анатомические фенотипы, выделенные на основании доминирующего синдрома, представлены в таблице 6. Согласно определению АЭ как заболевания с подострым развитием полиморфной психоневрологической симптоматики, в исследование не включались случаи анти-GAD синдрома ригидного человека и эпилепсией без энцефалита [Graus, 2020].

Таблица 6 – Клинико-анатомические фенотипы и направительные диагнозы при анти-GAD АЭ

Клинико-анатомический фенотип	Количество пациентов (%)	Направительные диагнозы
Лимбический энцефалит	3 (43%)	Дегенеративная болезнь нервной системы неуточненная; энцефалопатия Хашимото; тревожное расстройство
ПМА	2 (29%)	НМК в вертебробазилярном бассейне; РС
Перекрестный синдром (эпилепсия+ПМА)	2 (29%)	Фокальная фармакорезистентная эпилепсия; аутоиммунный энцефалит

Клинические проявления при анти-GAD АЭ, представлен в таблице 7. Отличительной особенностью анти-GAD АЭ было наличие мозжечковой атаксии практически у всех больных (включая случаи лимбического энцефалита), и зачастую атаксия была именно по геми-типу.

Таблица 7 – Спектр клинических проявлений при анти-GAD АЭ

Неврологические проявления	Количество пациентов (%)
Когнитивные нарушения (MoCa<26 баллов)	6 (86%)
Психиатрическая симптоматика	3 (43%)
Эпилептический синдром	5 (71%)
Приступы с БТКС	4 (57%)
Фокальные немоторные приступы	4 (57%)
Мозжечковая атаксия	4 (57%)
По геми-типу	4 (57%)
Двусторонняя	1 (14%)
Дизартрия	4 (57%)
Дистония	1 (14%)
Нистагм	5 (71%)
Системное головокружение	2 (29%)

Лабораторно-инструментальное обследование пациентов суммировано в таблице 8. Примечательными были результаты МРТ (Рисунок 8). Данных за атрофию мозжечка не получено ни у одного из больных. У 1 пациентки с фенотипом ПМА T2-гиперинтенсивные изменения наблюдались как от структур мозжечка (с патологическим накоплением КВ), так и от медиальных отделов височных долей (Рисунок 8, В)

Таблица 8 – Лабораторно-инструментальное обследование пациентов с анти-GAD АЭ

Обследование	Количество пациентов (%)	
Анти-GAD-IgG в сыворотке крови	7 (100%)	
Анти-GAD-IgG в ЦСЖ	7 (100%)	
Плеоцитоз ЦСЖ (>10/3)	0	
Повышение уровня белка в ЦСЖ (>0,5 г/л)	1 (14%)	
2-й тип синтеза IgG	2 (29%)	
Воспалительные изменения при МРТ головного мозга	3 (43%)	
Атрофические изменения при МРТ головного мозга	1 (14%)	
ЭЭГ-мониторинг	Эпилептиформная активность	4 (57%)
	Региональное замедление	3 (43%)

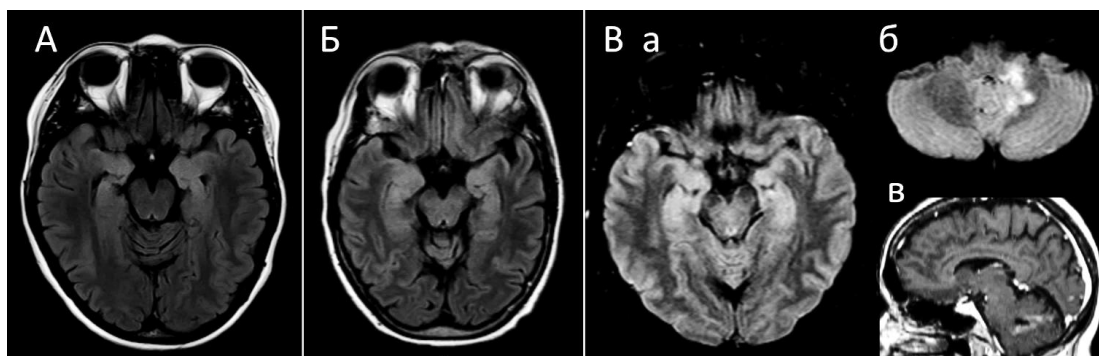


Рисунок 8 – МРТ пациентов с анти-GAD АЭ. А (T2-dark fluid, аксиальный срез) – асимметричные (S>D) зоны гиперинтенсивности в медиобазальных отделах височных долей, признаки атрофии гиппокампов (D>S); Б (T2-FLAIR, аксиальный срез) – гиперинтенсивный МР-сигнал от медиобазальных отделов височных долей; В (а, б – T2-FLAIR, аксиальные срезы; в – T1-C+, сагитальный срез) – повышение интенсивности МР-сигнала от медиобазальных отделов височных долей (а), гиперинтенсивная зона неправильной формы в медиальных отделах левого полушария мозжечка, с распространением на среднюю мозжечковую ножку, левые отделы червя мозжечка (б) с неоднородным патологическим накоплением КВ (в).

Всем пациентам в качестве иммунной терапии острого периода проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (МП), одному – дополнительно плазмаферез. Длительную иммуносупрессию получали все больные, кроме случая анти-GAD лимбического энцефалита, ассоциированного с COVID-19, с полным восстановлением на фоне лечения в острый период. Инвалидизация (mRS) на пике тяжести составила 4 [3; 4] балла, в последний визит – 3 [2; 3]. В двух случаях перекрестного анти-GAD синдрома на фоне терапии достигнуто улучшение со стороны «нового» синдрома (атаксии), но лишь незначительного уменьшения частоты эпилептических приступов, дебютировавших у пациентов за 10 лет и 3 года до атаксии.

3.1.5. Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия

Впервые в России было диагностировано 2 случая А-GFAP-А (Таблица 9), верифицированные обнаружением анти-GFAP-IgG методом нРИФ и в крови, и в ЦСЖ в одном случае, только в ЦСЖ – во втором (Рисунок 9).

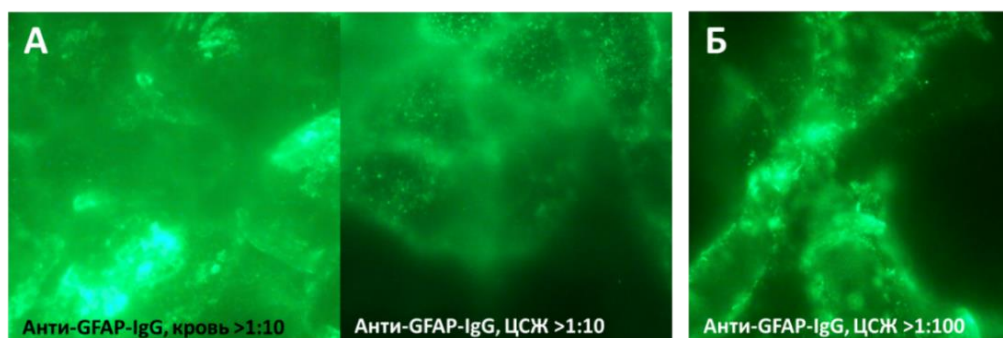


Рисунок 9 – Анти-GFAP-IgG (нРИФ) у пациентов МАА (А) и БАВ (Б)

Таблица 9 – Характеристика пациентов с A-GFAP-A

Пациент	ММА	БАВ
Пол/возраст, лет	Муж./66	Муж./46
Время до диагностики/длительность наблюдения, мес	15/9	45/1
Предварительный диагноз	Рассеянный склероз; васкулит ЦНС с поражением мелких вен	
Эпидемиологический анамнез	COVID-19, вакцинация Спутник-V за 5 и 1 мес. до дебюта соотв.	Без особенностей
Аутоиммунные заболевания	Сахарный диабет 1 типа	Нет
Онкопатология	Не обнаружено	
Клиническая картина		
Продромальный период	Фебрильная гипертермия, дневная сонливость	Фебрильная гипертермия, головная боль
Течение	Рецидивирующее	Рецидивирующее
Дебют	Подострый	Подострый
Симптомы в дебюте	Дезориентация в пространстве и времени, галлюцинации	Парестезии в руках, неустойчивость, учащенное мочеиспускание
Менингеальный синдром	Нет	
MoCa, баллы	24	21
Психиатрическая симптоматика	Дезориентация, галлюцинации, ажитация, раздражительность	Эмоциональная лабильность
Расстройства сна	Гиперсомния	Нет
Эпилептический синдром	Нет	
Пирамидный синдром	Легкий нижний парапарез	Легкий нижний парапарез
Чувствительные нарушения	Проводниковая гипостезия Th9-10, снижение вибрационной чувств. в ногах	Гипостезия по сегментарному типу, снижение вибрационной чувствительности в ногах
Атаксия (сенситивная и мозжечковая)	++	+++
Тазовые функции	Учащенное мочеиспускание, острая задержка мочи	Учащенное мочеиспускание, императивные позывы, недержание мочи и кала
Лабораторно-инструментальные данные		
Анти-GFAP-IgG в ЦСЖ	>1:10	>1:100
Анти-GFAP-IgG в крови	>1:10	Не обнаружены
Цитоз, белок (г/л) ЦСЖ	176/3↑, 1,26↑	41/3↑, 1,142↑
Глюкоза ЦСЖ, ммоль/л	1,7↓	Норма
Олигоклональный IgG	2-й тип	
Натрий, ммоль/л	121↓	Норма
МРТ головного мозга	Многоочаговое супра- и инфратенториальное поражение, линейное периваскулярное накопление КВ	
МРТ спинного мозга	Продольный миелит шейного отдела, с накоплением КВ	Множественные очаги на всем протяжении, с накоплением КВ
Лечение, исходы		
Иммунная терапия острого периода	Пульс-терапия МП; ритуксимаб 2000 мг (в 3-й клин. эпизод)	Пульс-терапия МП
Длительная иммунная терапия	МП per os, ритуксимаб 1000 мг 2 р/год	МП per os, рекомендован ритуксимаб 1000 мг 2 р/год
mRS на пике	5	4
mRS в последний визит	3	3

При поступлении в ФГБНУ НЦН фенотип заболевания пациентов был представлен энцефаломиелитом, вторым по распространенности фенотипом A-GFAP-A после менингоэнцефалита [Flanagan, 2017]. Примечательно, что у *БАВ* заболевание дебютировало с миелита, а когнитивные нарушения и изменения при МРТ головного мозга, присоединились спустя год.

МРТ обоих больных на развернутой стадии заболевания демонстрировало многоочаговые T2/T2-FLAIR-гиперинтенсивные изменения в головном и спинном мозге и наиболее характерный для A-GFAP-A паттерн контрастирования – линейное периваскулярное (Рисунок 10) [Dubey, 2018]. При этом по данным МРТ головного мозга в дебюте у *БАВ* – патологии не выявлено, у *ММА* – единичные очаги перивентрикулярно и в продолговатом мозге, напоминающие демиелинизацию (особенно с учетом наличия интрамедуллярного поражения и очагов, накапливающих КВ). При 3D-TOF МР-ангиографии признаков артериита ни у одного из пациентов не выявлено.

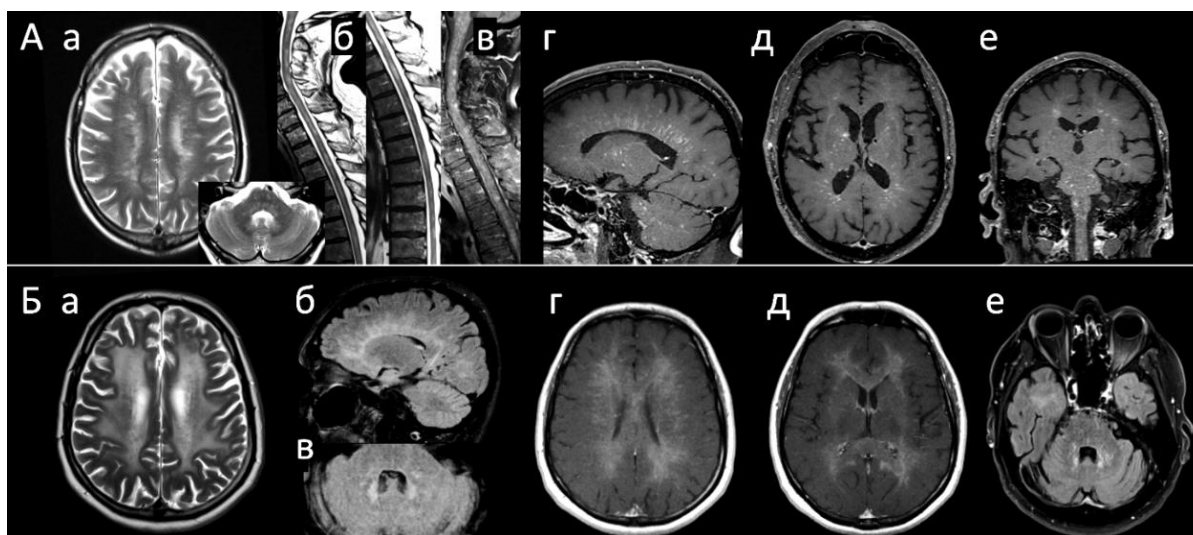


Рисунок 10 – МРТ пациентов с A-GFAP-A. **А** – пациента *ММА*: а (T2, аксиальный срез) – множественные, местами сливные гиперинтенсивные очаги в глубоких отделах белого вещества, в мосту, продолговатом мозге, средних ножках мозжечка; б (T2-STIR, сагиттальный срез) – множественные с нечеткими контурами очаги в спинном мозге на всем протяжении; в (T1-C1+, сагиттальный срез) – точечное неоднородное накопление КВ на всем протяжении; г-е (T1-C1+, сагиттальный, аксиальный, коронарный срезы) – линейное периваскулярное накопление КВ в белом веществе полушарий, радиально боковым желудочкам, а также в стволе, ножках мозга, мозжечке. **Б** – пациента *БАВ*: а (T2, аксиальный срез), б, в (T2-FLAIR, сагиттальный и аксиальный срезы) – диффузные симметричные зоны повышенной интенсивности МР-сигнала с линейной исчерченностью пониженной интенсивности в белом веществе полушарий большого мозга, наружных капсулах, в проекции зубчатых ядер; г-е (T1-C1+, аксиальные срезы) – линейное периваскулярное накопление КВ в белом веществе полушарий, подкорковых структурах, варолиевом мосту, продолговатом мозге, полушариях мозжечка, средних мозжечковых ножках.

Оба пациента до поступления в ФГБНУ НЦН длительное время наблюдались с альтернативными диагнозами (РС, васкулит ЦНС с поражением мелких вен) и при обострении

симптоматики получали пульс-терапию МП, с положительным эффектом. Однако длительная иммунная терапия не проводилась, что приводило к частым рецидивам. По постановке диагноза А-GFAP-А обоим больным была рекомендована анти-CD20 терапия ритуксимабом. К настоящему времени МАА выполнено 3 введения ритуксимаба 1000 мг в течение 1 года, обострений не было; катамнез БАВ не известен.

3.2. Характеристика АЭ как группы заболеваний

Демографические и клинические характеристики пациентов с АЭ

В исследование включен 51 пациент: 35 жен (68,6%), возраст дебюта 43 [33; 61] года (от 17 до 72 лет). Время до диагностирования АЭ – 6 [3; 24] мес (от 2 недель до 3,5 лет). Направительные диагнозы пациентов представлены на рисунке 11. Частота ошибочного диагноза – 78%.

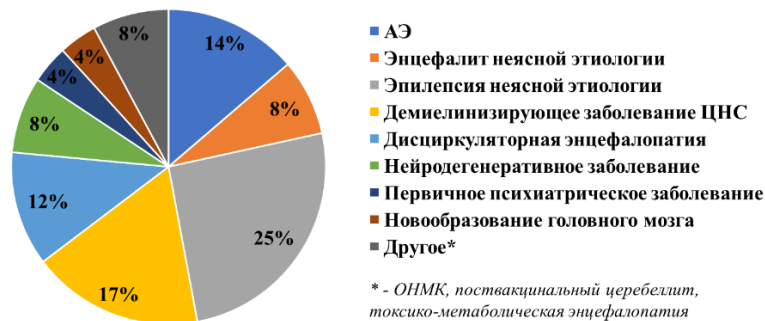


Рисунок 11 – Диаграмма предварительных диагнозов пациентов с АЭ

Согласно критериям *F. Graus, 2016*, у 31 пациента (60,8%) был установлен диагноз достоверного АЭ, подтвержденный обнаружением специфичного АТ (Рисунок 12, А), что согласуется с частотой серопозитивных случаев в других исследованиях [Yeshokumar, 2017; Deng, 2019]. Наиболее распространенными АТ были АТ к NMDAR, GAD и Yo (Рисунок 12, Б).

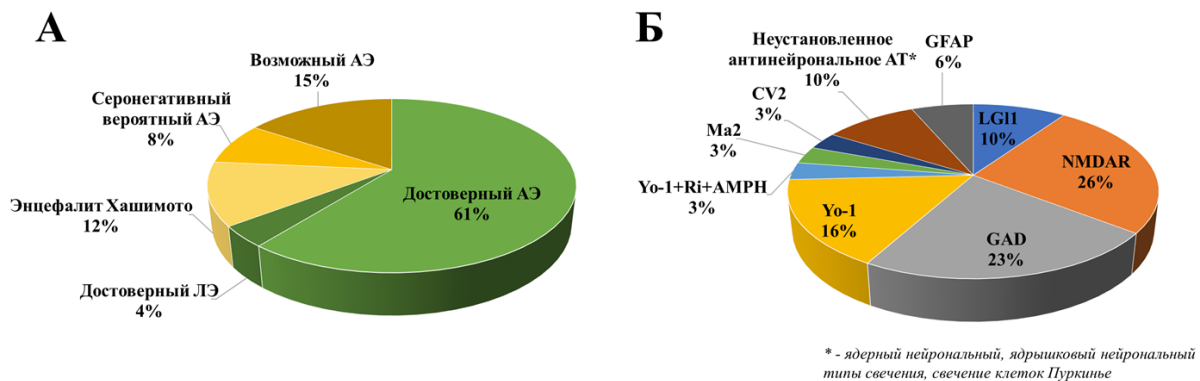


Рисунок 12 – Диаграмма установленных диагнозов (А) и спектр выявленных антител (Б)

Несколько антинейрональных АТ были обнаружены в 1 паранеопластическом случае (Yo, Ri и амфифизин); сопутствующие АТ к GFAP и MOG в крови – в 9/39 (23,1%) и 2/34 (5,9%) соответственно; АТ к AQP-4 выявлено не было. Отличительных клинических или радиологических особенностей у пациентов с ко-экспрессией АТ к GFAP или MOG вопреки

ожиданиям не наблюдалось [Fan, 2018; Du, 2020]. В 4/11 случаях с сопутствующими антиглиальными АТ антинейрональных АТ обнаружено не было («серонегативные АЭ»). АТ системных аутоиммунных заболеваний и антитиреоидные АТ наблюдались у 6/40 (15%) и 17/45 (37,8%) – значительно чаще, чем в популяции [Zhao, 2019]. Другое аутоиммунное заболевание (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, АФС, СКВ, РС) имели 31,4%.

Паранеопластическая этиология АЭ («достоверный» ПНС, *F. Graus, 2021*) наблюдалась у 9 пациентов (17,6%) (Таблица 10). Еще 2 случая (3,9%) соответствовали «вероятному» ПНС. Ассоциация с COVID-19 (АЭ на фоне или <3 мес после перенесенной инфекции), отмечалась у 7 (13,7%): анти-GAD (n=2), анти-NMDAR (n=1), ядрышковый нейрональный тип свечения неустановленного АТ (n=1), серонегативный АЭ (n=3); у 2 больных в крови также были обнаружены АТ к GFAP. Этиология остальных АЭ (64,7%) была определена как идиопатическая.

Таблица 10 – Достоверные паранеопластические АЭ

	Опухоль	Антитело
Диагностика АЭ →	2 – тератома яичника	NMDAR
Выявление опухоли n=5 (от 1 мес. до 2 лет)	1 – рак мочевого пузыря	Yo
	1 – фолликулярная неоплазия ЩЖ (Bethesda IV)	Yo
	1 – карцинома маточной трубы*	Yo
Выявление опухоли → Диагностика АЭ n=4 (от 6 мес. до 7 лет)	1 – рак яичников	Yo, свечение кл. Пуркинью
	1 – рак молочной железы	Yo
	1 – экстрагонадальная хориокарцинома, эмбрионально-клеточная карцинома яичка	Ma2
	1 – аденокарцинома желудка	Yo, Ri, амфифизин

* – диагностирована по результатам гистологии после профилактической овариоэктомии

У большинства (66,7%) заболевание развивалось подостро (<1 мес). Рецидивы АЭ (в интервале от 2 мес до 2 лет) наблюдались у 19,6%. Гриппоподобный продромальный синдром отмечался у 35,3%. Госпитализации в ОАРИТ (эпилептический статус, нарушение сознания, грубые вегетативные нарушения) потребовалась 25,5%. Наиболее часто АЭ дебютировал с эпилепсии или психиатрических расстройств (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Диаграмма синдромов в дебюте АЭ

Воспалительные изменения ЦСЖ (лимфоцитарный плеоцитоз 15-418/3, повышения белка 0.6-1.76 г/л, 2 тип IgG) выявлены у 29 пациентов (43,1%), включая 5/29 случаев (17,2%) со 2-м

типом синтеза IgG без гиперпротеинарии и плеоцитоза ЦСЖ (Рисунок 14, А). Воспалительные изменения при МРТ наблюдались у 31 пациента (60,8%), наиболее часто – одно- или двусторонний лимбический энцефалит (15/31, 48,4%) и комбинированный энцефалит с поражением височных долей и ствола и/или базальных ганглиев (7/31, 22,6%) (Рисунок 14, Б). Поражение спинного мозга имело место у 4/31 (12,9%), патологическое накопление КВ – у 5/31 (16,1%) (А-GFAP-A, анти-Ma-2 АЭ, анти-GAD АЭ, серонегативный АЭ).

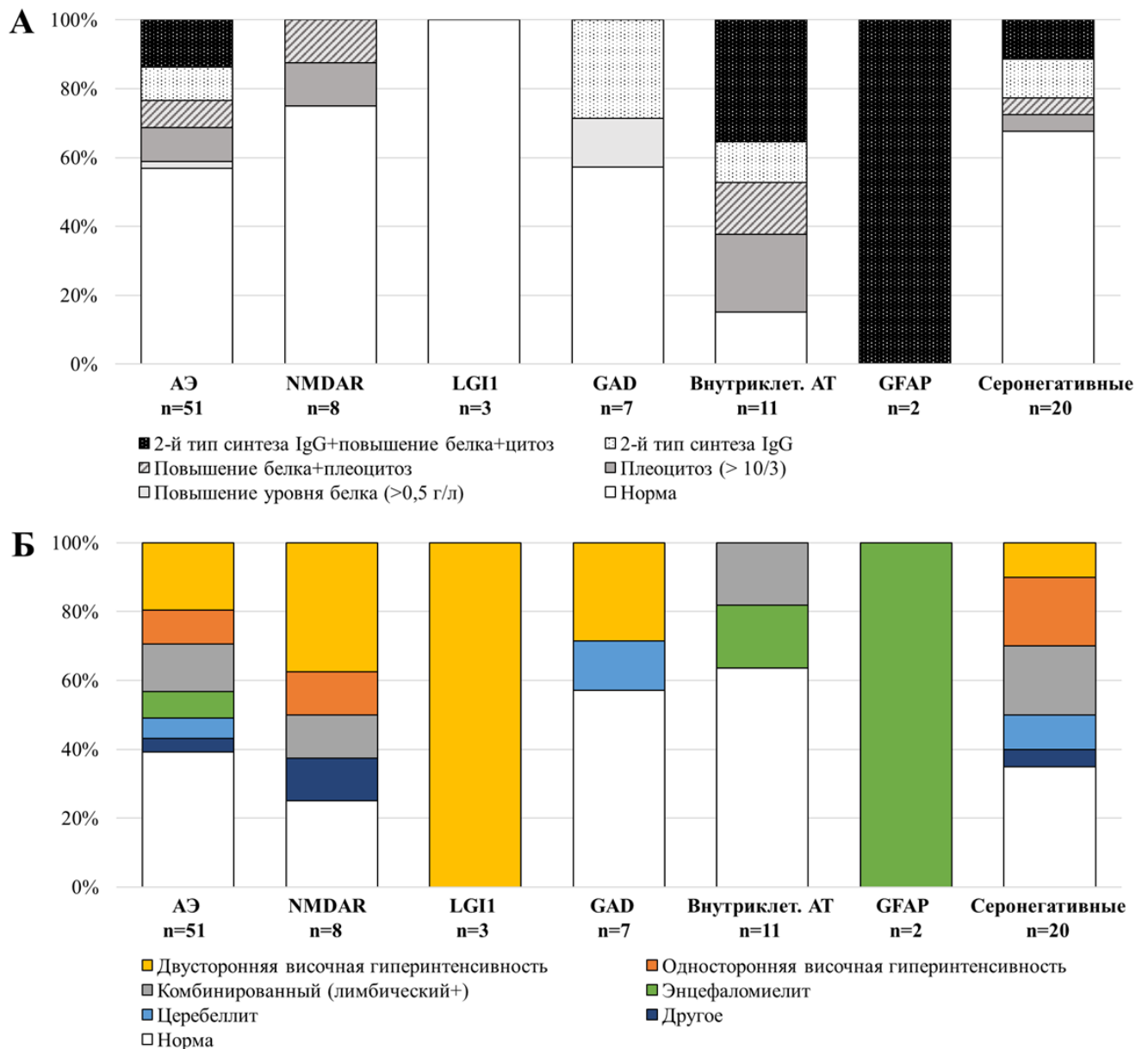


Рисунок 14 – Клинический анализ ЦСЖ (А) и МРТ-изменения (Б) у пациентов с АЭ

Лечение и исходы

Иммунную терапию 1-й линии получали 100% больных. В случае субоптимального ответа применялась комбинация нескольких опций 1-й линии (17,7%) и/или терапия 2-й линии (31,4%) (Рисунок 15). Во избежание резкого прекращения иммуносупрессии назначалась «переходная» терапия – преднизолон (1 г/кг/сут) или МП (0,8 г/кг/сут) per os в течение 3-6 мес.

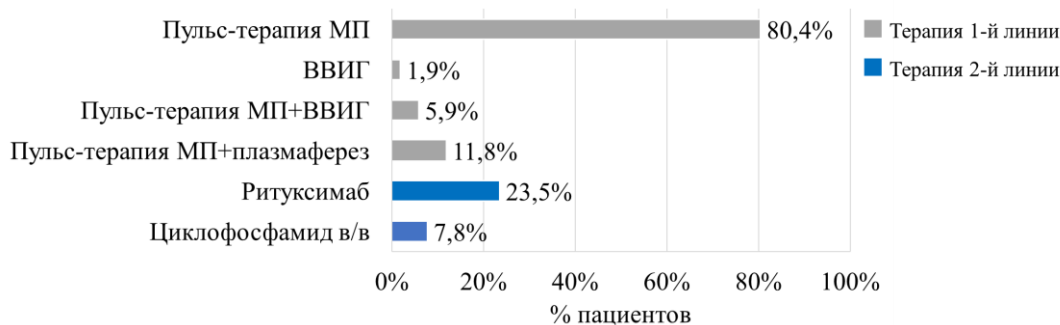


Рисунок 15 – Иммунная терапия, проводимая пациентам с АЭ

Выбор опции 2-й линии осуществлялся на основании индивидуальных факторов риска и сложившегося условного консенсуса о предпочтении анти-В-клеточной терапии для АЭ с АТ к поверхностным нейрональным и глиальным антигенам, цитостатической терапии для АЭ с АТ к внутриклеточным антигенам, серонегативных АЭ [Abboud, 2021]. Длительная иммуносупрессия проводилась 24 больным (47,1%) (в связи с рецидивом, высоким риском рецидива и/или выраженным остаточным дефицитом): ритуксимаб 1000 мг 2 раза в год (n=11), циклофосфамид 750 мг/м² ежемесячно (n=4), ВВИГ 1 г/кг ежемесячно (n=3), пероральный прием МП более 1 года (n=6). Серьезных нежелательных явлений на фоне длительной иммуносупрессии отмечено не было. Проспективное наблюдение составило 6 [3; 12] месяцев, у большинства больных иммунная терапия не завершена, статистический анализ ее продолжительности не проводился.

На пике тяжести АЭ пациенты были существенно инвалидизированы, mRS – 4 [3; 4,25]. mRS в последний визит – 2 [2; 3] балла. Значительного улучшения (mRS≤2) достигли 67,3%. Летальным был 1 случай (2,9%). Паранеопластическая этиология и АТ к внутриклеточному нейрональному антигену были ассоциированы с худшим исходом АЭ (Таблица 11). Полученные данные об исходах согласовывались с предыдущими исследованиями [Hayden, 2021; Deng, 2019].

Таблица 11 – Исходы АЭ у пациентов: со злокачественными опухолями или высоким риском наличия скрытой онкологии и без опухоли (А); с внутриклеточным и поверхностным АТ (Б)

А) Исход	Пациенты с паранеопластическими АЭ (n=11)	Пациенты без злокач. опухоли (n=40)	p
mRS в последний визит (Me [Q1; Q3])	3 [2; 4]	2 [1; 3]	0,016
Б) Исход	Пациенты с внутриклеточными антинейрональными АТ (GAD, Ma2, Yo, Ri, Hu, CV2) (n=18)	Пациенты с поверхностными антинейрональными АТ (NMDAR, LGI1) (n=11)	p
mRS в последний визит (Me [Q1; Q3])	3 [2; 3,25]	2 [1; 2]	0,049

3.3. Анализ антител к GFAP у исследуемых групп пациентов и контрольных групп

Анти-GFAP-IgG (нРИФ)

Результаты анализа анти-GFAP-IgG (нРИФ) у исследуемых групп суммированы в таблице 12. У половины больных с АД и анти-GFAP-IgG в крови был оптический неврит. Других

корреляций между наличием анти-GFAP-IgG и клиническими характеристиками не отмечено.

Таблица 12 – Анализ анти-GFAP-IgG методом нРИФ (n – количество пациентов с положительными анти-GFAP-IgG, % – процент данных больных от всех пациентов в группе)

	АЭ	АД	БА	Контроль-1,2
Сыворотка крови	n=9 (23,1%) анти-NMDAR (n=2), LGI1 (n=1), GAD (n=1), Yo/Ri/amph (n=1), ядрышковое нейрональное свечение неуставленного АТ (n=1), серонегативный АЭ (n=3)	n=6 (27,3%) псевдотуморозный РС (n=2), серонегативное ЗСОНМ (n=1), анти-МОГ энцефалит (n=1), АД (n=2)	n=0	n=0
ЦСЖ	n=2*	n=0		

* – оба пациента с диагнозом А-GFAP-A

Отсутствие обнаружения АТ к GFAP в ЦСЖ у всех испытуемых, кроме 2 случаев энцефаломиеелита с типичной для А-GFAP-A нейровизуализационной картиной, а также отрицательный результат анализа АТ к GFAP у пациентов с БА (ранее сообщалось о выявлении данных АТ при БА с помощью ИФА [Tanaka, 1989]) позволили внести вклад в подтверждение специфичности GFAP-серопозитивности ЦСЖ как диагностического биомаркера А-GFAP-A.

Анти-GFAP-IgG (нРИФ vs ИФА)

Сравнение уровней анти-GFAP-IgG в крови, полученных с помощью ИФА, у пациентов с положительным и отрицательным результатом анализа анти-GFAP-IgG методом нРИФ показало статистически значимую корреляцию высоких и низких уровней анти-GFAP-IgG с наличием и отсутствием анти-GFAP-IgG по результатам нРИФ, соответственно (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение уровней анти-GFAP-IgG в крови (ИФА, нг/мл) у подгрупп с положительным и отрицательным результатом анализа анти-GFAP-IgG (нРИФ) (Me [Q1; Q3])

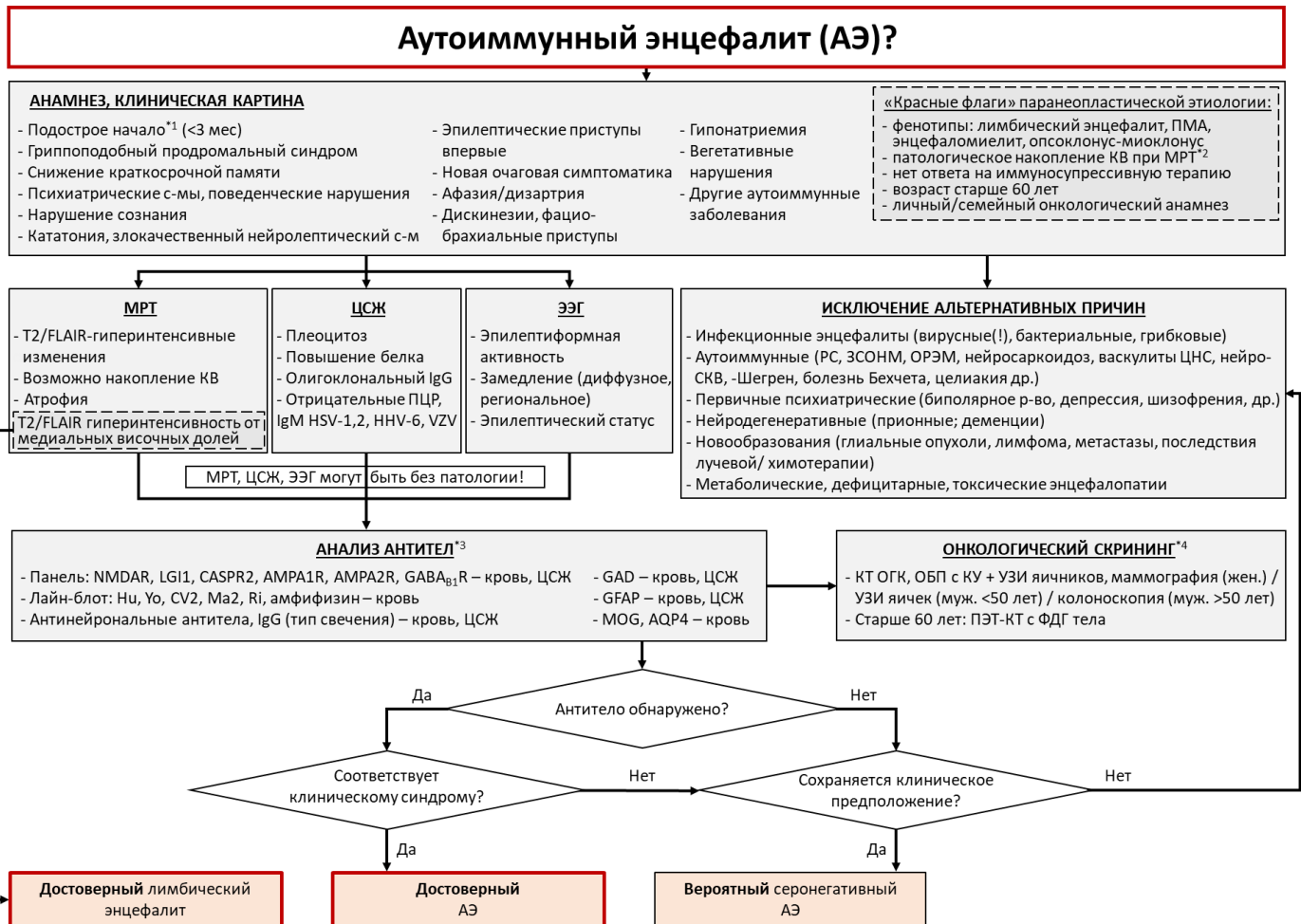
ИФА_анти-GFAP-IgG, (нг/мл)	нРИФ_анти-GFAP-IgG – положительно	нРИФ_анти-GFAP-IgG – отрицательно	p
АЭ	34,6 [24,3; 54,325]	10,7 [6,5; 15]	p <0,001
АД	35 [32,125; 51,975]	9,2 [7,6; 15,8]	p <0,001
АЭ+АД+БА+Контроль-1	33,1 [25; 49,55]	8,2 [4,95; 11,8]	p <0,001

Для определения уровня анти-GFAP-IgG в крови (ИФА), соответствующего положительному результату анти-GFAP-IgG методом нРИФ, был выполнен ROC-анализ. 100% чувствительность и специфичность для обнаружения анти-GFAP-IgG в крови методом ИФА была достигнута при пороге отсечения $\geq 20,75$ нг/мл (AUC= 1, p <0,001). Однако, учитывая незначительный для сравнения двух методов определения АТ размер выборки, сложно сделать вывод о возможности применения ИФА для детекции АТ к GFAP наряду с нРИФ. Других исследований, сравнивающих ИФА и СВА для выявления АТ к GFAP, не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования данные позволили разработать алгоритм дифференциальной диагностики АЭ (Рисунок 16). В основе алгоритма – клинический подход к дифференциальному диагнозу, позволяющий провести рациональный отбор пациентов для анализа определенных специфичных антител и проведения дополнительного обследования.

А



Б



В



Примечания. *1 – реже возможен острый (исключать сосудистую этиологию) или хронический (исключать нейродегенеративные и др. заболевания) дебют АЭ; *2 – кроме заболеваний, ассоциированных с антиглиальными антителами (GFAP, MOG, AQP4), для которых паранеопластическая этиология наблюдается редко; *3 – перечислены антитела, доступные к анализу в России в настоящее время (GFAP, MOG – в ФГБНУ НЦН); *4 – перечислен минимальный онкологический скрининг при подозрении на АЭ, расширенный онкопоиск проводится исходя из обнаруженного антитела и личного/семейного онкологического анамнеза пациента; *5 – случаи, ассоциированные с указанными антителами, могут не иметь всех перечисленных симптомов/лабораторно-инструментальных характеристик; *6 – жирным начертанием выделены антитела, доступные к анализу в России в настоящее время (GFAP, MOG – в ФГБНУ НЦН).

БКЯ – болезнь Крейтцфельда-Якоба; ГКС – глюкокортикостероиды; ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконевромиелита; КВ – контрастное вещество; КТ ОГК, ОБП с КУ – компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости с контрастным усилением; МСА-М – мультисистемная атрофия мозжечкового типа; ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит; ПМА – подострая прогрессирующая мозжечковая атакия; ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; ПЭТ-КТ с ФДГ – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой; РС – рассеянный склероз; СКВ – системная красная волчанка; СРЧ – синдром ригидного человека; СЦА – спиноцеребеллярная атакия; CLIPPERS – хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным накоплением контрастного вещества в варолиевом мосту, реагирующее на терапию глюкокортикостероидами; HSV-1,2 – вирус простого герпеса 1-го, 2-го типов; HHV-6 – вирус герпеса человека 6-го типа; VZV – варицелла-зостер вирус.

Рисунок 16 – Алгоритм дифференциальной диагностики АЭ. А – общий подход; Б – исходя из наличия специфичного симптомокомплекса; В – исходя из клинико-анатомического фенотипа

ВЫВОДЫ

1. В обследованной когорте российских пациентов частота встречаемости аутоиммунных энцефалитов, ассоциированных со специфичными антителами, составляет 60,8%. Среди них наиболее распространенными являются аутоиммунные энцефалиты с антителами к NMDAR (25,8%), GAD (22,6%), Yo (16,1%) и LGI1 (9,7%). Реже встречаются аутоиммунные энцефалиты с антителами к GFAP (6,5%), Ma2, CV2, с несколькими антинейрональными антителами (по 3,2%). Частота встречаемости аутоиммунных энцефалитов паранеопластической этиологии составляет 17,6%, более чем в половине из них дебют аутоиммунного энцефалита предшествует обнаружению опухоли. Еще 3,9% имеют высокий риск наличия скрытого онкологического заболевания. Впервые установлено, что в российской популяции в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции частота встречаемости аутоиммунных энцефалитов, ассоциированных с SARS-CoV-2, составляет 13,7%.
2. Аутоиммунные энцефалиты характеризуются гетерогенностью клинических и параклинических проявлений, которые преимущественно представлены сочетанием эпилептических приступов, психических и когнитивных нарушений, а также в 43,1% – воспалительными изменениями ЦСЖ, в 60,8% – воспалительными изменениями при МРТ. Наиболее распространенными МРТ-фенотипами являются лимбический энцефалит (48,4%) и комбинированный энцефалит с поражением височных долей и ствола головного мозга и/или базальных ганглиев (22,6%). При аутоиммунном энцефалите частота постановки ошибочного диагноза достигает 78%.
3. Аутоиммунные энцефалиты, ассоциированные с рядом антител, имеют специфичные синдромы и параклинические характеристики: анти-NMDAR (стадийное развитие психопродуктивной симптоматики, когнитивных нарушений, за которыми следуют угнетение сознания, речевые и двигательные расстройства), анти-LGI1 (фацио-брахиальные дистонические приступы, гипонатриемия), анти-GAD (гемиатаксия), анти-GFAP (менингоэнцефалит, МРТ-паттерн периваскулярного накопления контрастного вещества, снижение уровня глюкозы в ЦСЖ, гипонатриемия).
4. Для аутоиммунных энцефалитов характерно тяжелое течение и высокая курабельность – 67,3% пациентов выздоравливают или достигают значительного улучшения. Пациенты со злокачественными новообразованиями или с высоким риском наличия скрытого онкологического заболевания имеют худший прогноз в сравнении с пациентами без опухоли ($p=0,016$). Пациенты с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам (GAD, Ma2, Yo, Ri, Hu, CV2) имеют худший прогноз в сравнении с пациентами с антителами к поверхностным нейрональным антигенам (NMDAR, LGI1) ($p=0,049$).

5. Впервые в России выявлены 2 случая аутоиммунной GFAP-астроцитопатии, верифицированные обнаружением антител к GFAP в ЦСЖ. При этом антитела к GFAP не были обнаружены в ЦСЖ пациентов с аутоиммунными энцефалитами, ассоциированными с антинейрональными антителами, серонегативными аутоиммунными энцефалитами, демиелинизирующими заболеваниями и болезнью Альцгеймера.
6. Впервые в российской популяции установлено, что в крови 29% пациентов с аутоиммунными энцефалитами (как серонегативными, так и ассоциированными с антинейрональными антителами) обнаруживаются антиглиальные антитела (анти-GFAP или анти-MOG) в отсутствии иных отличительных клинических или лабораторно-инструментальных признаков. Однако при серонегативном аутоиммунном энцефалите наличие антиглиальных антител в крови, наряду с интратекальным синтезом олигоклонального IgG, может служить дополнительным признаком текущего иммуноопосредованного процесса, поддерживающим диагноз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано внедрить в практическую работу анализ антител к поверхностным и внутриклеточным нейрональным антигенам в крови и ЦСЖ, определение синтеза олигоклонального IgG у пациентов с подозрением на диагноз аутоиммунного энцефалита.
2. Рекомендовано внедрить в практическую работу анализ антител к GFAP в ЦСЖ методом нРИФ пациентам: 1) с периваскулярным паттерном накопления КВ по данным МРТ; 2) с предполагаемым диагнозом васкулита ЦНС с поражением малых сосудов; 3) с предполагаемым диагнозом рассеянного склероза с такими атипичными проявлениями как: гриппоподобный продромальный синдром, общемозговая, психиатрическая симптоматика.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чеканова, Е.О. Анти-Ma2 паранеопластический аутоиммунный энцефалит / Чеканова Е.О., Симанив Т.О., Евдокименко А.Н., Захарова М. Н. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. 2022. Т. 122, № 7-2. С. 89–95. – К1
2. Чеканова, Е.О. Аутоиммунные энцефалиты: вопросы диагностики и лечения: учебное пособие. / Чеканова Е.О., Захарова М.Н. // М.: ФГБНУ НЦН, 2023. 112 с. ISBN 978-5-6040998-5-8
3. Чеканова, Е.О. Клинические характеристики и краткосрочные исходы аутоиммунного энцефалита у взрослых / Чеканова Е.О., Шабалина А.А., Захарова М.Н. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. 2023. Т. 123, № 7-2. С. 103–115. – К1
4. Чеканова, Е.О. Экспрессия антител к глиальному кислому белку (GFAP) при аутоиммунных энцефалитах и атипичных демиелинизирующих заболеваниях / Чеканова Е.О., Шабалина А.А., Симанив Т.О., Захарова М.Н. // Тезисы 5-го Конгресса по рассеянному склерозу и другим демиелинизирующим заболеваниям (Уфа, 28-30 сентября 2023 г). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123, № 7-2. С. 176.
5. Chekanova E. Stiff-person syndrome associated with anti-Yo1 antibodies: a case report / Chekanova E., Luneva I., Kozlova A., Smetanina O., Zakharova M. // Education, Other Topics. Movement Disorders. 2023. Vol. 38, №S1. P. S868.
6. Нужный, Е.П. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация / Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Чеканова Е.О., Иллариошкин С.Н. // **Российский неврологический журнал**. 2023. Т. 28, № 4. С. 43–53. – К2
7. Чеканова, Е.О. Клинико-иммунологическое исследование аутоиммунных энцефалитов у пациентов взрослого возраста / Чеканова Е.О., Шабалина А.А., Захарова М.Н. // **Диагностическая и интервенционная радиология**. 2023. Т. 17, № S3.1. С. 41–47. – К2
8. Чеканова, Е.О. Клинический случай рецидивирующей аутоиммунной GFAP-астроцитопатии / Чеканова Е.О., Шабалина А.А., Симанив Т.О., Коновалов Р.Н., Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Губанова М.В., Захарова М.Н. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. 2023. Т. 17, № 4. С. 89–96. – К1

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ – антитело

АЭ – аутоиммунный энцефалит

БА – болезнь Альцгеймера

ВВИГ – внутривенное введение иммуноглобулинов человека

ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконевромиелита

ИФА – иммуноферментный анализ

КВ – контрастное вещество

МП – метилпреднизолон

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМК – нарушение мозгового кровообращения

нРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции

ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит

ПМА – прогрессирующая мозжечковая атаксия

ПНС – паранеопластические синдромы с поражением нервной системы

РС – рассеянный склероз

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭЭГ – электроэнцефалография

AQ4 – аквапорин-4

GAD – декарбоксилаза глутаминовой кислоты

GFAP – кислый фибриллярный белок астроцитов

LGI1 – белок гена, богатого лейцином и инактивированного в глиоме 1

MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

MOG – миелинолигодендроцитарный гликопротеин

mRS (Modified Rankin Scale) – модифицированная шкала Рэнкина

NMDAR – рецептор N-метил-D-аспартата