

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

ЧЕКАНОВА ЕКАТЕРИНА ОЛЕГОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
АУТОИММУННЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ**

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
М.Н. Захарова

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Этиология и патогенез аутоиммунных энцефалитов (АЭ).....	12
1.2. Принципы классификации АЭ.....	15
1.3. Диагностика АЭ.....	20
1.4. Характеристика основных серологических типов АЭ.....	32
1.4.1. АЭ с антителами к поверхностным нейрональным антигенам.....	33
1.4.2. АЭ с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам.....	39
1.4.3. АЭ с антителами к глиальным антигенам. Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия.....	44
1.5. Совместная экспрессия антинейрональных и глиальных антител при АЭ.....	51
1.6. Лечение АЭ.....	55
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
2.1. Дизайн и методология исследования.....	60
2.2. Лабораторные методы исследования.....	65
2.3. Статистическая обработка данных.....	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	70
3.1. Характеристика отдельных типов АЭ.....	71
3.1.1. Анти-NMDAR АЭ.....	71
3.1.2. Анти-LGI1 АЭ.....	77
3.1.3. АЭ с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам.....	83
3.1.4. Анти-GAD АЭ.....	93
3.1.5. Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия.....	99
3.2. Характеристика АЭ как группы заболеваний.....	105
3.3. Анализ антител к GFAP у исследуемых групп пациентов и контрольных групп.....	116
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	120

4.1. Клиническая характеристика и краткосрочные исходы АЭ.....	120
4.2. Антитела к GFAP как диагностический биомаркер.....	127
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	133
ВЫВОДЫ.....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	141
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) представляют собой гетерогенную группу иммуноопосредованных воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), характеризующуюся разнообразной психоневрологической симптоматикой и ассоциацией с антителами (АТ) к нейрональным и глиальным антигенам [1]. 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 (миастения и миастенический синдром Ламберта–Итона) и паранеопластических синдромов с поражением нервной системы (ПНС) [2][3][4][5]. Развитие методов молекулярной диагностики позволило совершить качественный скачок в изучении АЭ. С момента открытия в 2007 году АТ к ионотропному рецептору глутамата, селективно связывающему N-метил-D-аспаратат (NMDAR), в качестве причины острого психоза у молодых пациенток с тератомой яичника [6], спектр АТ, ассоциированных с АЭ, с каждым годом расширяется. Пропорционально этому растёт цифра распространённости АЭ, которая, согласно последним данным, сопоставима с энцефалитами вирусной этиологии, а среди молодого населения анти-NMDAR АЭ встречается даже чаще энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса (ВПГ) – самого распространённого из вирусных энцефалитов [7][8]. Однако по-прежнему известные АТ выявляются лишь в 40-60% случаев [9][10], что позволяет диагностировать «достоверный» АЭ, и существенная доля диагнозов может быть определена только как «вероятный» или «возможный» АЭ [11]. Обнаружение специфичного АТ позволяет не только подтвердить диагноз АЭ, но и прогнозировать некоторые особенности клинической картины, ответ на терапию, а также вероятность наличия и тип ассоциированной опухоли.

Отдельный интерес представляет феномен совместной экспрессии сразу нескольких АТ к нейрональным и/или глиальным антигенам при АЭ

[12][13][14][15]. 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) [16][17][18][19]. Кислый фибриллярный белок астроцитов (GFAP) является еще одним глиальным аутоантигеном, идентификация АТ к которому в 2016 году позволила выделить анти-GFAP менингоэнцефалит (аутоиммунную GFAP-астроцитопатию (A-GFAP-A)) в качестве самостоятельного заболевания [20]. Кроме того, АТ к GFAP в крови, но не в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), обнаруживаются в качестве сопутствующих при других АЭ, заболеваниях спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), рассеянном склерозе (РС), заболеваниях, ассоциированных с АТ к MOG (MOG-A3) [21][22]. Значение этого феномена пока не ясно. Также сообщалось об выявлении АТ к GFAP в крови при неаутоиммунных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, аутизм, травма, токсическое поражение нервной системы) [23][24][25][26]. Таким образом, специфичность анти-GFAP-IgG как диагностического биомаркера A-GFAP-A требует подтверждения.

Ранняя постановка диагноза и своевременное начало патогенетической терапии связаны с более благоприятными исходами АЭ [27]. Однако, несмотря на экспоненциальный рост знаний об АЭ в последние годы, диагностика АЭ, особенно серонегативных форм, по-прежнему является непростой задачей, что подчеркивает необходимость поиска диагностических и прогностических маркеров, а также углубления понимания клинических особенностей различных типов АЭ. Нерешенной задачей также остается отсутствие общепринятых рекомендаций по лечению АЭ. Отечественные исследования АЭ, в отличие от других нейроиммунологических заболеваний ЦНС (РС, ЗСОНМ, MOG-A3), немногочисленны. Ранее проводился анализ отдельных случаев и небольших серий наблюдений АЭ [28][29][30][31][32][33]. Охарактеризованы различные фенотипы ПНС (преимущественно – с поражением периферической нервной системы)

[34][35][36][37][38], синдром ригидного человека (СРЧ) [39][40][41]. Более полно освещена проблема паранеопластических и идиопатических мозжечковых атаксий, ассоциированных с антинейрональными АТ [42][43][44][45]. Важным было исследование клинических характеристик и маркеров нейровоспаления и нейродегенерации у 24-х пациентов с АЭ [46]. Однако анализ когорт с отдельными серологическими типами АЭ (включая АЭ 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 современной неврологии.

Цель исследования

Клинический анализ аутоиммунных энцефалитов и их взаимосвязи с различными профилями антинейрональных 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. У всех пациентов была детально изучена клиническая картина заболевания с использованием данных анамнеза, подробного неврологического осмотра с применением специализированных клинических шкал, данных лабораторно-инструментального обследования. 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, 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 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 обнаружения 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 пациентов 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, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

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, консультативно-диагностического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол №13 от 13 декабря 2023 года).

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, 23-25 ноября 2021 г.); Всероссийской конференции «Инфекции и демиелинизация. Демиелинизирующие заболевания и COVID-19» (Ярославль, 17-18 декабря 2021 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания с поражением нервной системы: актуальные вопросы диагностики и терапии» (Томск, 27-28 мая 2022 г.); 4–м конгрессе МАВРС «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания» (Санкт-Петербург, 2-5 июня 2022 г.); Всероссийской конференции «Инновации в эпилептологии-XIII» (Москва, 12 ноября 2022 г.); Всероссийской конференции «Молекулярные медиаторы иммунитета и других физиологических процессов» (Сочи, 24-27 ноября 2022 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Новые аспекты патогенетической и симптоматической терапии рассеянного склероза и заболеваний спектра оптиконевромиелита» (Ярославль, 16-17 декабря 2022 г.); XI Межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания в неврологии: ранний старт – ключ к успеху» (Новосибирск, 16-18 февраля 2023 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неврология в онкологии. Мультидисциплинарный подход к проблеме» (Санкт-Петербург, 2-3 марта 2023 г.); XXXII

Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии: аутоиммунные и орфанные заболевания нервной системы: алгоритмы диагностики и лечения» (Томск, 26-27 мая 2023 г.); 5–м конгрессе МАВРС «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания» (Санкт-Петербург, 8-11 июня 2023 г.); Всероссийской конференции «Нейрофорум-2023» (Москва, 22-23 июня 2023 г.); International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Дания, Копенгаген, 27-31 августа 2023 г.); 5–м конгрессе РОКИРС «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Вопросы патогенеза, диагностики, терапии» (Уфа, 28-30 сентября 2023 г.); I Российском неврологическом конгрессе с международным участием (Москва, 26-27 октября 2023 г.); II Научно-практической конференции «Орфанный практикум» (Москва, 27-28 октября 2023 г.); Научно-практической конференция «7-е Штульмановские чтения» (Москва, 23-24 ноября 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 науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы отдела лабораторной диагностики, 6-го неврологического отделения и консультативно-диагностического 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и патогенез АЭ

В большинстве случаев АЭ развиваются без очевидных иммунологических триггеров, в связи с чем рассматривается генетическая предрасположенность к заболеванию. Накопленных данных о генетической предрасположенности к развитию АЭ пока недостаточно, однако ряд исследований продемонстрировали связь АЭ с АТ к LGI1, CASPR2, IgLON5, GAD с определёнными гаплотипами генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса. Примерно в 30–40% случаев АЭ его этиология известна. Триггерами АЭ могут являться опухоли, вирусные инфекции, лечение препаратами группы ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) [47].

Некоторые опухоли содержат элементы нервной ткани или экспрессируют нейрональные белки, которые могут выступать мишенями-антигенами для аутоиммунной реакции. Предполагается, что эктопическая экспрессия этих белков играет роль в иницировании аутоиммунного ответа. В случае классических ПНС заболевание запускается противоопухолевой иммунной реакцией, которая развивается преимущественно за счёт CD8⁺ цитотоксического Т-клеточного повреждения, направленного на внутриклеточные молекулы, а гуморальный ответ и, соответственно, экспрессия специфичных АТ, возникает вторично [1]. Наиболее часто паранеопластический генез АЭ ассоциирован с внутриклеточными нейрональными АТ, и раньше эти АТ называли «онконевральными», чтобы подчеркнуть связь между опухолью и неврологической патологией. Однако сейчас ясно, что, кроме АТ к внутриклеточным структурам, с опухолью могут быть ассоциированы и АТ к антигенам клеточной поверхности, а целевые антигены экспрессируются не только в опухоли, но и непосредственно в нейронах. Кроме того, некоторые антигены классических «онконевральных АТ» (такие как Tr/DNER) не экспрессируются в ассоциированной опухоли (лимфома Ходжкина). По этим причинам нельзя поставить знак равенства между понятием «АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам» и понятием «онконевральные АТ»,

которое подразумевает обязательную экспрессию опухолью антигена нервной системы. Поэтому для иллюстрации связи АЭ с опухолью группой экспертов по изучению ПНС было предложено отказаться от термина «онконевральные АТ» и классифицировать известные антинейрональные и антиглиальные АТ согласно «высокому», «промежуточному» или «низкому» риска ассоциации с онкологией [48]. Большинство АТ высокого риска нацелены на внутриклеточные антигены и не являются непосредственно патогенными, но служат специфичными диагностическими биомаркерами ПНС, в том числе паранеопластических АЭ. В свою очередь, АТ к поверхностным антигенам, по всей видимости, непосредственно патогенны. Данные АТ могут изменять структуру или функцию своей мишени за счёт обратимой интернализации и/или блокирования рецептора нейротрансммиттера, его перераспределения из синапса во внесинаптический сайт или влияния на взаимодействие лиганд-рецептор, что приводит к разрушению или нарушению функции белка, рецептора или ионного канала, против которого направлена аутоиммунная реакция [49][50][51][52][53][54].

Хорошо известно, что вирусные инфекции могут являться триггерами развития аутоиммунного процесса. Энцефалит, ассоциированный с ВПГ, реже – другие герпетические энцефалиты, может инициировать развитие АЭ. Так, примерно у 20% пациентов с ВПГ-энцефалитом через несколько недель после дебюта заболевания развивается неврологическая симптоматика, имитирующая рецидив ВПГ-энцефалита, при этом исследование ЦСЖ на ВПГ оказывается отрицательным, но обнаруживаются АТ, ассоциированные с АЭ (в первую очередь, АТ к NMDAR, значительно реже – к AMPAR, GABA_AR, GABA_BR и к неустановленным поверхностным нейрональным и синаптическим антигенам) [55]. В таких случаях необходимо проведение не противовирусной, а иммунной терапии, которая, по-видимому, не вызывает предрасположенности к реактивации ВПГ. Вероятно, не только вирусы герпеса, но и другие вирусные инфекции могут выступать триггером АЭ.

В последние годы, в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, публикуются сообщения об АЭ, развившихся на фоне заболевания

COVID-19 [56]. В отечественной литературе также представлено несколько наблюдений анти-NMDAR АЭ, ассоциированного с COVID-19 [57][58]. Данные о таких пациентах остаются ограниченными, однако ясно, что АЭ может возникать как во время острой фазы, так и после разрешения COVID-19, что получило название «параинфекционного проявления» [56][59]. Патофизиологический механизм развития неврологических осложнений, в том числе АЭ, при инфекции SARS-CoV-2 до конца не ясен. Одним из наиболее вероятных представляется механизм молекулярной мимикрии: в связи с перекрёстным реагированием АТ SARS-CoV-2 и нейрональных структур аутоантигены идентифицируются как чужеродные, вызывая повреждение различных систем, в том числе ЦНС [59]. Данный механизм также был предложен для объяснения других неврологических осложнений SARS-CoV-2 – синдрома Гийена–Барре [60] и острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) [61]. Другим предполагаемым механизмом является системная гиперовоспалительная реакция вследствие чрезмерной активации иммунной системы, вызывающей высвобождение большого количества провоспалительных цитокинов в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 (так называемый «цитокиновый шторм») [62]. Данную теорию поддерживает повышение уровня провоспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и D-димер, а также медиаторов воспаления (в первую очередь, ИЛ-6), в сыворотке крови и ЦСЖ пациентов [63]. Третьим предполагаемым механизмом является прямая инвазия вируса в ЦНС, приводящая к развитию АЭ. Однако случаи обнаружения в ЦСЖ РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью ПЦР у таких пациентов единичны [64].

Ещё один вызов современности – развитие АЭ на фоне лечения ИКТИ, к которым относятся противоопухолевые препараты ниволумаб, ипилимумаб и атезолизумаб. ИКТИ стимулируют противоопухолевую иммунную активность, но вызывают нарушение иммунного гомеостаза, ускорение пролиферации и активации иммунных клеток, в особенности Т-лимфоцитов, что, по всей видимости, и объясняет развитие АЭ в качестве побочной реакции терапии ИКТИ [47]. Иммуномодулирующее воздействие алемтузумаба, применяемого при

лечения высокоактивного РС, в редких случаях также может приводить к развитию АЭ [65].

1.2. Принципы классификации АЭ

В настоящее время единой классификации АЭ нет. Существуют различные подходы к классификации АЭ, основанные на клинико-анатомическом, этиологическом и серологическом принципах (Таблица 1) [66].

Таблица 1 – Классификация АЭ

Клинико-анатомическая	Серологическая	Этиологическая
1. Лимбический 2. Кортикальный/ субкортикальный 3. Стриарный 4. Диэнцефальный 5. Стволовой 6. Церебеллярный 7. Менингоэнцефалит 8. Энцефаломиелит 9. Комбинированный	1. АЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам: Nu, Ri, Yo, MAP1B, Ma/Ma2, CV2, Tr, KLHL11, амфифизин, GAD, AK5 и др. 2. АЭ с АТ к поверхностным нейрональным антигенам: NMDAR, AMPAR, GABA _A R, GABA _B R, mGluR1, mGluR5, GlyR, LGI1, CASPR2, DPPX, IgLON5, нейрексин-3а и др. 3. АЭ с АТ к глиальным антигенам: GFAP, MOG, AQP4, SOX1 4. Серонегативные АЭ: Известное АТ не обнаружено	1. Идиопатический: триггер неизвестен или не установлен 2. Паранеопластический: ассоциирован с опухолью 3. Постинфекционный: <ul style="list-style-type: none"> • после вирусного (герпетического) энцефалита • на фоне/после COVID-19 4. Ятрогенный: <ul style="list-style-type: none"> • терапия ИКТИ • алемтузумаб (единичные случаи)

Клинико-анатомическая классификация АЭ базируется на данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или на доминирующем клиническом синдроме, которые позволяют предположить вовлечение в патологический процесс той или иной анатомической области. Самым распространенным фенотипом АЭ является лимбический энцефалит, который может быть ассоциирован с множеством как поверхностных, так и внутриклеточных антинейрональных АТ, а также наблюдаться в качестве серонегативного варианта АЭ [11][67]. Данный принцип

классификации АЭ ограничен тем, что МРТ не обнаруживает патологии более чем в половине случаев АЭ [11], а клиническая картина часто полисиндромальна, и выделить доминирующий синдром бывает затруднительно.

В основе серологического подхода к классификации АЭ лежит локализация антигена, против которого развивается аутоиммунная реакция. Традиционно выделяют:

1. АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам. Данная группа АТ может быть более детально классифицирована в соответствии с субклеточным расположением антигенов (ядро, цитоплазма, синапс) [68]. Однако более практически ориентированным является клинический подход к классификации:

- 1) АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам при ПНС («онконевральные АТ» по старой классификации): Nu (ANNA-1), Ri (ANNA-2), Yo (PCA-1), MAP1B (PCA-2), Ma/Ma2 (Ta), CV2 (CRMP5), Tr (DNER), KLHL11, амфифизин;
- 2) АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам при непаранеопластических заболеваниях ЦНС: GAD, AK5.

2. АТ к антигенам клеточной поверхности нейронов:

- 1) АТ к ионотропным и метаботропным рецепторам: NMDAR, AMPAR, GABA_AR, GABA_BR, mGluR1, mGluR5, GlyR;
- 2) АТ к трансмембранным и секретируемыми белкам: LGI1, CASPR2, DPPX, IgLON5, нейрексин-3а.

3. АТ к глиальным антигенам:

- 1) АТ к поверхностным глиальным антигенам: AQP4, MOG;
- 2) АТ к внутриклеточным глиальным антигенам: GFAP, SOX1.

Обнаружение конкретного АТ позволяет прогнозировать вероятность наличия и тип ассоциированной опухоли, ожидаемое течение заболевания и важно для определения терапевтической тактики. Однако известные АТ выявляются лишь в 30–40% случаев, и большая доля АЭ определяется как серонегативные [11]. Вероятно, серонегативными оказываются АЭ с новыми, ещё не идентифицированными АТ, и случаи АЭ, патогенез которых опосредован Т-клеточным иммунитетом.

Этиологическая классификация, как следует из названия, базируется на предполагаемом триггере аутоиммунитета, запустившим развитие АЭ. Высокую вероятность паранеопластической этиологии заболевания имеют пациенты с АЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам (АТ высокого риска ассоциации с онкологией), больные с личным или семейным онкологическим анамнезом и с факторами риска онкологии (возраст старше 65 лет, курение, быстрая непреднамеренная потеря веса). В свою очередь, у пациентов с АТ к поверхностным нейрональным антигенам, с наличием других сопутствующих аутоиммунных заболеваний скорее будет наблюдаться идиопатический АЭ [47]. Однако следует иметь в виду, что потенциально паранеопластическим может оказаться АЭ, ассоциированный с любым из известных антинейрональных и антиглиальных АТ.

Паранеопластические АЭ и другие ПНС

Паранеопластические АЭ могут быть рассмотрены как частный случай более обширной группы заболеваний – ПНС, включающей множество неврологических синдромов. В соответствии с частотой встречаемости паранеопластической этиологии клинические фенотипы, аналогично антинейрональным и антиглиальным АТ, классифицируют согласно «высокому», «промежуточному» и «низкому» риску ассоциации с онкологией (Таблица 2) [48].

Таблица 2 – Классификация АТ и неврологических фенотипов по степени риска ассоциации с онкологией

Высокий риск (>70%)	Промежуточный риск (30-70%)	Низкий риск (<30%)
Антитела		
Hu, Yo, Ri, CV2, Tr, Ma/Ma2, MAP1B, KLHL11, амфифизин; SOX1	AMPA _R , GABA _B R, mGluR5, VGCC, NMDAR, CASPR2	mGluR1, GABA _A R, LGI1, GlyR, DPPX; GAD, AK5; GFAP. AQP4, MOG – очень низкий риск

Таблица 2 – продолжение

Высокий риск (>70%)	Промежуточный риск (30-70%)	Низкий риск (<30%)
Клинические фенотипы		
<ul style="list-style-type: none"> • Лимбический энцефалит • энцефаломиелит • прогрессирующая мозжечковая атаксия • миастеноподобный синдром Ламберта-Итона • опсоклонус-миоклонус • подострая сенсорная нейропатия • желудочно-кишечная псевдообструкция 	<ul style="list-style-type: none"> • Энцефалиты (кроме лимбического) • анти-NMDAR АЭ • синдром Морвана • синдром ригидного человека • миелит • полирадикулоневропатия и др. полинейропатии 	<ul style="list-style-type: none"> • Другие неврологические фенотипы + факторы риска (онкологический анамнез, пожилой возраст, постменопауза, длительный стаж курения)

Данная классификация АТ и клинических фенотипов легла в основу обновленных диагностических критериев ПНС (*F. Graus, 2021*) (Таблица 3) [48]. Согласно данным критериям, диагноз ПНС оценивается в категориях «достоверный», «вероятный» и «возможный», исходя из суммарного балла, набранного по трем характеристикам:

- 1) соответствие клинического фенотипа «высокому», «промежуточному» или «низкому» риску ассоциации с онкологией (Таблица 2);
- 2) аналогичное соответствие для АТ (Таблица 2);
- 3) соответствие выявленного новообразования клиническому фенотипу и обнаруженному АТ (на основании накопленных эпидемиологических данных) (Таблицы 8-10).

Балл ≥ 8 позволяет диагностировать достоверный ПНС. Исключением является синдром опсоклонус-миоклонуса, связанный с нейробластомой или мелкоклеточным раком лёгкого, без обнаружения специфичных АТ, – ПНС считается достоверным, несмотря на сумму баллов равную 7.

Таблица 3 – Диагностические критерии ПНС *F. Graus (2021)*

Характеристика	Балл
1. Клинический фенотип	
Фенотип высокого риска	3
Фенотип среднего риска	2
Определённый фенотип, обычно не ассоциированный с онкологией, согласно эпидемиологическим данным	0
2. Лабораторная оценка	
АТ высокого риска	3
АТ среднего риска	2
АТ низкого риска или не обнаружено	0
3. Онкологический скрининг	
Новообразование выявлено, соответствует фенотипу и АТ (если обнаружено) ИЛИ не соответствует, но подтверждена экспрессия антигена опухоли	4
Новообразование не выявлено или не соответствует фенотипу, но проспективное наблюдение < 2 лет	1
Новообразование не выявлено и проспективное наблюдение ≥ 2 лет	0
Достоверный ПНС ≥ 8 баллов Вероятный ПНС 6–7 баллов Возможный ПНС 4–5 баллов Не ПНС ≤ 3 баллов	

Важно отметить, что паранеопластический АЭ, как и другие ПНС, может развиваться как после, так и до (вплоть до 5-7 лет) диагностирования лежащего в его основе новообразования [69][70]. В последнем случае своевременный онкологический поиск зачастую позволяет выявить опухоль на раннем курабельном этапе, что значительно улучшает прогноз пациентов.

Энцефалопатия Хашимото

Некоторыми авторами в рамках АЭ также рассматривается энцефалопатия Хашимото или SREAT-синдром (от англ. *Steroid-Responsive Encephalopathy associated with Autoimmune Thyroiditis* – стероидчувствительная энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным тиреоидитом). Диагноз энцефалопатии Хашимото может быть установлен при выполнении следующих критериев [11][71][72]:

1. Клиническая картина энцефалопатии с генерализованными тонико-клоническими или парциальными эпилептическими приступами, миоклониями, галлюцинациями или инсульто-подобными эпизодами.
2. Наличие в сыворотке крови антитиреоидных АТ.
3. Эутиреоидное состояние или субклинический/лёгкий гипотиреоз.
4. Норма или неспецифичные изменения при МРТ головного мозга.
5. Отсутствие обнаружения антинейрональных АТ в крови и ЦСЖ.
6. Значительный или полный регресс симптоматики на фоне терапии глюкокортикостероидами.
7. Исключение альтернативных причин, объясняющих симптомы.

Энцефалопатия Хашимото остается спорной нозологией с неясным патогенезом, без надежных биомаркеров и отличительных нейровизуализационных или нейропатологических особенностей [72]. Во избежание гипердиагностики рекомендуется: строго следовать диагностическим критериям; рассматривать вероятность данного диагноза у пациентов с энцефалопатией, но не с другими синдромами (острый психоз, эпилептический статус); пересматривать диагноз в случае отсутствия у пациента ответа на терапию глюкокортикостероидами [1].

1.3. Диагностика АЭ

В настоящее время для постановки диагноза АЭ используются диагностические критерии *F. Graus (2016)* [11], включающие три степени достоверности диагноза (Таблица 4). Ключевым ограничением данных критериев является их низкая чувствительность для диагностики АЭ с не лимбическим фенотипом (пациенты со стволовым, церебеллярным энцефалитом, с фацио-брахиальными дистоническими приступами при анти-LGI1 АЭ могут быть исключены). Кроме того, известные АТ и МРТ-изменения обнаруживаются лишь в 30-40% случаев. Также важно отметить, что данные МРТ и общего анализа ЦСЖ могут быть идентичными при АЭ и вирусных энцефалитах (в первую очередь, герпетических) [73].

Таблица 4 – Диагностические критерии АЭ *F. Graus (2016)*

Возможный АЭ	Серонегативный вероятный АЭ	Достоверный лимбический энцефалит	Достоверный АЭ
<p><i>Выполнение 3-х критериев:</i></p> <p>1. Подострое развитие (< 3 мес) дефицита краткосрочной памяти, когнитивных или психотических нарушений</p> <p>2. По крайней мере одно из условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • новая очаговая симптоматика; • впервые возникшая эпилепсия, не объяснимый другими причинами; • лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ (> 5 клеток в 1 мкл); • МРТ-признаки, указывающие на АЭ* <p>3. Исключение альтернативных причин</p>	<p><i>Выполнение 4-х критериев:</i></p> <p>1. Подострое развитие (< 3 мес) дефицита краткосрочной памяти, когнитивных или психотических нарушений.</p> <p>2. Исключение других хорошо дифференцируемых иммуноопосредованных синдромов (лимбический энцефалит, энцефалит Беккерстафа, ОРЭМ).</p> <p>3. Отсутствие известных АТ, ассоциированных с АЭ, в сыворотке крови и ЦСЖ, и как минимум 2 из условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • МРТ-признаки, указывающие на АЭ*; • лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ (> 5 клеток в 1 мкл) или 2 тип синтеза олигоклон. IgG; • при биопсии головного мозга: признаки воспалительной инфильтрации и исключение других причин <p>4. Исключение альтернативных причин</p>	<p><i>Выполнение критериев 1–4 ИЛИ 3 критерия из 1–4 + 5:</i></p> <p>1. Подострое развитие (< 3 мес) дефицита краткосрочной памяти, эпилепсии или психических нарушений, предполагающих поражение лимбической системы</p> <p>2. МРТ: двусторонняя гиперинтенсивность медиальных отделов височных долей в T2/FLAIR (или при 18F-ФДГ ПЭТ)</p> <p>3. По крайней мере одно из условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ (> 5 клеток в 1 мкл), • ЭЭГ: эпи- или медленноволновая активность, указывающая на вовлечение височных долей. <p>4. Исключение альтернативных причин.</p> <p>5. Выявление специфических АТ, в крови и/или ЦСЖ</p>	<p><i>Критерии возможного АЭ + выявление специфических АТ в крови и/или ЦСЖ</i></p>

Примечание. * – Гиперинтенсивный сигнал на T2/FLAIR ВИ в одной или обеих медиальных височных долях или в мультифокальных областях, включающих серое и/или белое вещество.

Диагностика АЭ традиционно начинается с клинического предположения диагноза. Следующим шагом является подробное обследование для подтверждения диагноза и исключения альтернативных причин, которые могут вызывать быстро прогрессирующую энцефалопатию и имитировать АЭ. Наиболее

часто дифференциальный ряд включает ВПГ-энцефалит и другие инфекции ЦНС, реже – новообразования головного мозга, системные аутоиммунные, демиелинизирующие, метаболические, цереброваскулярные, митохондриальные заболевания, прионные болезни, первичные психиатрические расстройства, первичные эпилепсии.

Клиническая картина

В классическом варианте АЭ дебютируют с подострого (<3 месяцев) развития полиморфной психоневрологической симптоматики. Примерно в 60% случаев до появления первых симптомов в течение нескольких дней–недель имеет место гриппоподобный продромальный период. При идиопатических АЭ заболевание чаще всего протекает монофазно, в то время как при паранеопластических АЭ нередко наблюдается прогрессирующее течение. Частота рецидивов наиболее высока при АЭ, ассоциированных с АТ к поверхностным нейрональным антигенам (NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2, DPPX), – 10-35% [74][75][76] (Таблица 5).

Таблица 5 – Варианты дебюта и типы течения АЭ

Продромальный период	Дебют	Течение
Гриппоподобный (субфебрильная лихорадка, головная боль и т.д.) – характерен, особенно для анти-NMDAR АЭ.	Подострый/острый (< 3 мес) – наиболее характерен.	Монофазное – наиболее характерно. Чаще встречается при идиопатических, чем при паранеопластических АЭ.
Диарея и другие гастроинтестинальные симптомы – характерны для анти-DPPX АЭ.	Острейший – не характерен. Хронический – не характерен, но возможен в случае АЭ, ассоциированных с анти-LGI1, CASPR2, DPPX, GAD, IgLON5.	Прогрессирующее – может наблюдаться при паранеопластических АЭ. Рецидивирующее – в 10–35% случаев АЭ с АТ к поверхностным нейрональным антигенам. При АЭ с АТ к внутриклеточным антигенам – редко. Ускоренное – может наблюдаться при паранеопластических АЭ, спровоцированных терапией ингибиторами фактора некроза опухоли- α и ИКТИ.

Общим признаком всех АЭ является полисиндромальная клиническая картина. В течение заболевания симптомы могут быстро сменять друг друга и быть вариативными не только при разных серологических типах АЭ, но и внутри одного типа. Специфичные симптомокомплексы известны для АЭ, связанных лишь с некоторыми АТ. Так, при анти-NMDAR АЭ частым является сочетание когнитивных, поведенческих нарушений, эпилептического синдрома, двигательных расстройств, дисфункции речи и вегетативной нервной системы [76]; при анти-LGI1 АЭ – фацио-брахиальные дистонические приступы и гипонатриемия [77]; при анти-DPPX АЭ – диарея и гастроинтестинальные симптомы [78]. Однако данные признаки не патогномичны и могут отсутствовать у некоторых пациентов. Таким образом, заподозрить тот или иной тип АЭ, основываясь исключительно на клинической картине, в большинстве случаев затруднительно.

Психиатрические расстройства, встречающихся при АЭ, разнообразны и неспецифичны: психоз, дезориентация, галлюцинации, бред, поведенческие нарушения, расстройства настроения и другие [79]. Специфической связи между конкретным АТ и определённым психиатрическим синдромом нет. Например, психозы могут наблюдаться при целом ряде АЭ: анти-NMDAR, AMPAR, CASPR2, CV2, LGI1, mGluR5, Yo и др. [80]. Исключение составляют кататония, описанная только при анти-NMDAR АЭ [81], и обсессивно-компульсивное поведение при анти-Ma АЭ [82]. Лёгкие поведенческие нарушения, расстройства настроения зачастую сохраняются длительное время после разрешения острого периода АЭ. При дебюте АЭ с изолированной психиатрической симптоматики нередко ошибочно диагностируется первичное психиатрическое заболевание, и потенциально курабельные пациенты не получают эффективного лечения [83].

Когнитивные нарушения в диапазоне от легкого дефицита до деменции – одни из ключевых симптомов в большинстве случаев АЭ. Наиболее распространенными из них являются снижение краткосрочной памяти (как правило, с сохранением автобиографической памяти, за исключением анти-LGI1 АЭ) и исполнительных функций [84]. Когнитивный дефицит нередко сохраняется

длительное время после острой фазы АЭ [67][85]. В исследовании *Hebert J.* и соавт. было продемонстрировано, что у 52% пациентов, перенёсших АЭ (с АТ к NMDA, GAD, LGI1, Ma2), в среднем через 20 мес (13–182 мес) после разрешения острого эпизода сохранялось снижение когнитивных функций. Худшие долгосрочные исходы были отмечены у больных с эпилептическим статусом в дебюте и у пациентов, получивших лечение позднее, чем через 2 месяца от дебюта симптоматики [86].

Впервые развившийся эпилептический приступ может быть первым клиническим проявлением АЭ. АЭ являются одной из самых частых причин эпилепсии неизвестной этиологии, развившейся во взрослом возрасте, и самой частой причиной первичного рефрактерного эпилептического статуса [87]. В общем виде для эпилепсии при АЭ характерны подострое начало, необычно высокая частота и мультифокальность приступов, рефрактерность к противоэпилептической терапии. На основании типа приступов прогнозировать их ассоциацию с тем или иным АТ, как правило, затруднительно. Одним из исключений являются фацио-брахиальные дистонические приступы, высокоспецифичные для анти-LGI1 АЭ [77]. При анти-GAD АЭ нередко наблюдаются рефлекторные приступы, индуцируемые музыкой [88].

Для оценки вероятности аутоиммунного генеза в качестве причины впервые развившейся эпилепсии неизвестной этиологии была разработана шкала *Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy Score* (APE2 – шкала оценки распространённости АТ при эпилепсии и энцефалопатии), основанная на клинических характеристиках и результатах первичного лабораторно-инструментального обследования (Таблица 6). Показатель $APE2 \geq 4$ прогнозирует наличие специфичных АТ с чувствительностью и специфичностью 98% и 85% соответственно. Оценка $APE2 \geq 7$ показала 100% специфичность для аутоиммунной этиологии эпилепсии [89][90].

Таблица 6 – Шкала APE2 (оценка распространённости АТ при эпилепсии и энцефалопатии)

Характеристика	Балл
Впервые возникшие быстро прогрессирующие психиатрические симптомы (в течение 1–6 нед) или впервые возникший эпилептический приступ (оценка в течение 1 года)	1
Нейропсихиатрические симптомы: ажитация, агрессия, эмоциональная лабильность	1
Вегетативная дисфункция (тахикардия, брадикардия, асистолия, ортостатическая гипотензия, гипергидроз, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта)	1
Гриппоподобный продромальный период (субфебрильная лихорадка, боль в горле, ринорея и т.д.)	2
Фацио-брахиальные дистонические приступы	3
Дискинезия мимической мускулатуры (учитывается при отсутствии фацио-брахиальных дистонических приступов)	2
Рефрактерность приступов как минимум к 2 противоэпилептическим препаратам	2
Признаки воспаления в ЦСЖ (белок > 50 мг/дл и/или лимфоцитарный плеоцитоз > 5 клеток/мкл)	2
Изменения на МРТ, характерные для АЭ (гиперинтенсивный сигнал на T2/FLAIR ВИ от одной или обеих медиальных височных долей или от мультифокальных областей, включающих серое и/или белое вещество)	2
Наличие онкологического заболевания, диагностированного в течение 5 лет после появления неврологических симптомов (за исключением плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи, опухоли головного мозга, рака с метастазами в головной мозг)	2

В 2020 году рабочей группой по воспалительным и аутоиммунным заболеваниям Международной противоэпилептической лиги было предложено разграничить понятия «острые симптоматические приступы, вторичные по отношению к АЭ» и «аутоиммунно-ассоциированная эпилепсия» [91]. В первом случае эпилептические приступы являются одним из проявлений АЭ, дебютирующим подостро наряду с другими симптомами (в первую очередь когнитивными и психиатрическими). При аутоиммунно-ассоциированной эпилепсии, как правило, наблюдается хроническая медленно развивающаяся эпилепсия, которой тоже могут сопутствовать психиатрические и когнитивные нарушения, но грубые их проявления редки. В ряде случаев возможна «трансформация» симптоматических приступов в рамках острой фазы АЭ в аутоиммунно-ассоциированную эпилепсию (так называемая «персистирующая

эпилепсия после острого АЭ»). Данная особенность наиболее характерна для анти-GAD АЭ [88][91].

Лабораторная диагностика

Лабораторный «минимум» при подозрении на АЭ включает следующие исследования:

- анализ АТ, ассоциированных с АЭ, в крови и ЦСЖ;
- общий анализ ЦСЖ (уровень белка, глюкозы, цитоз);
- определение типа синтеза олигоклонального IgG в сыворотке крови и ЦСЖ;
- ПЦР + IgM/IgG вирусов в ЦСЖ (в первую очередь, ВПГ 1-го, 2-го типов, герпес-зостер вируса, вируса герпеса 6-го типа).

Объём дополнительной лабораторной диагностики определяется индивидуально, исходя из дифференциального ряда, и может включать более обширные молекулярно-биологические и серологические вирусные исследования, анализ ЦСЖ на бактериальные/грибковые культуры [66][92]. Помимо общетерапевтических анализов крови, при подозрении на АЭ рекомендуется анализировать косвенные маркеры воспаления (СОЭ, СРБ) и/или аутоиммунитета (АТ системных аутоиммунных заболеваний, антитиреоидные АТ). Кроме того, важен мониторинг уровня натрия крови, поскольку гипонатриемия может наблюдаться при некоторых типах АЭ, в первую очередь, при анти-LGI-1 АЭ [74].

Клинический анализ ЦСЖ при АЭ может обнаруживать следующие изменения: плеоцитоз, преимущественно лимфоцитарный (обычно 20–200 клеток, в редких случаях может достигать 900 клеток); повышение уровня белка (как правило, до 2 г/л); повышение индекса IgG; интратекальные олигоклональные полосы IgG (2-й тип синтеза олигоклонального IgG). При этом отсутствие отклонений от нормы в анализе ЦСЖ не исключает диагноза АЭ. Воспалительные изменения ЦСЖ подтверждают иммуноопосредованную этиологию заболевания, но не позволяют дифференцировать АЭ от других нейроиммунологических расстройств (например, нейросаркоидоза). Однако отклонения в клиническом анализе ЦСЖ могут быть единственной аномалией, обнаруживаемой при обследовании пациента с подозрением на АЭ, и служить основанием для начала

эмпирической иммунной терапии после исключения инфекций в качестве причины энцефалита. Результаты клинического анализа ЦСЖ у пациентов с АЭ могут изменяться в течение заболевания, поэтому в ряде случаев может быть целесообразным повторное выполнение люмбальной пункции.

Практические рекомендации по анализу специфичных АТ включают тестирование комплексных панелей, а не отдельных АТ (ввиду значительного перекрытия клинических проявлений при разных серологических типах АЭ и возможности обнаружения у пациента нескольких АТ). Чувствительность и специфичность анализа сыворотки крови и ЦСЖ различаются в зависимости от типа АТ. Во избежание ложноположительных и ложноотрицательных результатов большинство антинейрональных АТ рекомендуется тестировать и в крови, и в ЦСЖ. Исследование ЦСЖ особенно важно для определения АТ к поверхностным нейрональным антигенам [93]. Что касается антиглиальных АТ, то специфичность обнаружения АТ к MOG и AQP4 выше в крови, в то время как АТ к GFAP – в ЦСЖ [94][95][96]. Кроме вышеописанных особенностей анализа АТ, необходимо учитывать потенциальные «ловушки» при интерпретации положительного результата тестирования некоторых АТ. Так, изолированное обнаружение АТ к комплексу потенциал-зависимых калиевых каналов (VGKC), без выявления АТ к белкам, входящим в его состав (LGI1 или CASPR2), не специфично и диагностически не значимо [97]. Низкие титры АТ к GAD в крови (радиоиммунный анализ < 2000 ЕД/мл, ИФА < 1000 МЕ/мл, иммуногистохимия < 20 нмоль/л) при подозрении на АЭ должны интерпретироваться с осторожностью, поскольку обнаруживаются у 80% больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1), у 0,4-1,7% здоровых людей, у 5% пациентов с другими неврологическими расстройствами [98]. Выявление АТ к GAD в ЦСЖ служит подтверждением ассоциации наблюдаемого неврологического синдрома с GAD-аутоиммунитетом [99].

Выбор метода определения АТ обуславливается локализацией антигена, к которому оно направлено. Для антиглиальных АТ (MOG, GFAP, AQP4) рекомендуемым методом детекции является анализ на основе трансфецированных клеточных линий (CBA – *англ. cell-based assay*), в том числе реакция непрямой

иммунофлюоресценции с клеточной презентацией антигена (нРИФ) [96][100][101]. Для выявления АТ к поверхностным нейрональным антигенам рекомендуется использование нРИФ или проточной цитометрии. В свою очередь, для анализа большинства внутриклеточных антинейрональных АТ используется иммуноблоттинг с рекомбинантными белками [102]. Для исключения ложноположительных/отрицательных результатов золотым стандартом является двухэтапное тестирование АТ: тканевой анализ (*TBA* – англ. *tissue-based assay*) (иммуногистохимический или иммунофлюоресцентный анализ на срезах тканей мозга грызунов) и *СВА* (для АТ к поверхностным нейрональным и глиальным антигенам) или вестерн-блот/ИФА (для АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам) [103]. Однако *TBA* зачастую доступны только в исследовательских лабораториях и в рутинной практике не применяются. В широкой клинической практике используется коммерческие панели для тестирования нескольких АТ («Euroimmune», Германия). Коммерческие наборы удобны в использовании, но демонстрируют довольно высокий процент ложноотрицательных результатов (порядка 20-30% случаев для тестирования поверхностных антинейрональных АТ) [104]. Положительные результаты коммерческих панелей также важно интерпретировать с осторожностью. Поэтому неоднозначные результаты – низкий титр АТ, обнаружение антинейронального АТ только в крови, несоответствие выявленного АТ клиническому фенотипу и/или опухоли пациента, отрицательный результат анализа АТ при высоком клиническом подозрении на АЭ (в особенности, паранеопластический) – рекомендуется перепроверять в специализированных лабораториях с помощью более чувствительных методов.

Инструментальная диагностика

Примерно в 30–40% случаев АЭ МРТ головного мозга демонстрирует повышение интенсивности МР-сигнала на T2 и T2 с инверсией-восстановлением с подавлением сигнала от свободной жидкости (T2-FLAIR) взвешенных изображениях (ВИ), соответствующие одному или нескольким анатомическим фенотипам АЭ (Таблица 1). Согласно диагностическим критериям АЭ, МРТ-картина двустороннего лимбического энцефалита – единственный МРТ-паттерн,

позволяющий диагностировать «достоверный» АЭ даже в отсутствие обнаружения специфичных АТ [11]. Другие МРТ-паттерны, встречающиеся при АЭ (кортикальный/субкортикальный, стриарный, диэнцефальный, стволовой, энцефаломиелит и менингоэнцефалит), могут служить поддерживающим критерием для постановки диагноза «возможного» или «вероятного серонегативного» АЭ в случае, если специфичные АТ не обнаружены. Редкими для АЭ МРТ-паттернами являются многоочаговое поражение, имитирующее демиелинизирующий процесс, менингеальное усиление контрастного вещества (КВ), ограничение диффузии от коры (часто является вторичным постиктальным изменением) [105]. Патологическое накопление КВ на T1+C ВИ (как правило, диффузное или неоднородное) также может встречаться при АЭ, в особенности при паранеопластических, что особенно актуально иметь в виду в контексте дифференциальной диагностики с новообразованиями головного мозга. Пациенты с изначально нормальной МРТ-картиной могут демонстрировать изменения, указывающие на АЭ, при повторном исследовании через несколько дней. В свою очередь, воспалительные МРТ-изменения, как правило, уменьшаются или полностью разрешаются с течением времени и/или на фоне патогенетической терапии [106].

В ряде случаев МРТ позволяет дифференцировать АЭ от других заболеваний, в дебюте которых может наблюдаться сходная с АЭ симптоматика: острые нарушения мозгового кровообращения, новообразования, ОРЭМ, болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ). Хотя иногда МРТ-картина при АЭ имитирует некоторые из этих состояний [107]. МРТ-данные при герпетическом энцефалите в большинстве случаев идентичны таковым при АЭ [108]. Однако одностороннее и, в меньшей степени, двустороннее воспаление от височных долей в сочетании с вовлечением орбитофронтальной коры на T2/T2-FLAIR ВИ или на диффузионно-взвешенном изображении (ДВИ) поддерживают диагноз герпетического энцефалита в сравнении с АЭ. Признаки паренхиматозных кровоизлияний в режиме T2*-градиентного эхо также чаще встречаются при герпетическом энцефалите, хотя в сравнительных исследованиях это различие не показало

статистической значимости [73].

Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ ПЭТ) головного мозга обладает большей чувствительностью, чем МРТ, и позволяет подтвердить наличие фокального или мультифокального поражения головного мозга на более ранней стадии заболевания и в случае негативной МРТ-картины [109][110]. Наиболее распространёнными при АЭ метаболическими паттернами являются двусторонний височный гиперметаболизм (при лимбических энцефалитах) и затылочно-париетальный гипометаболизм (при анти-NMDAR АЭ) [111][112]. Главное ограничение метода – низкая специфичность. Схожие метаболические паттерны могут наблюдаться при нейроинфекциях, нейродегенеративных заболеваниях, эпилепсии. Иммунодепрессанты, анестетики и противоэпилептические препараты, обычно назначаемые пациентам с АЭ, также могут изменять корковый метаболизм.

Результаты ЭЭГ при АЭ зачастую неспецифичны и обнаруживают диффузное или очаговое замедление и/или эпилептиформная активность. Однако ЭЭГ может быть полезно для диагностики бессудорожного эпилептического статуса, обнаружения субклинических ЭЭГ-паттернов эпилептических приступов, регистрации интериктальной эпилептиформной активности [113][114]. Кроме того, наличие эпилептиформной активности помогает дифференцировать АЭ от метаболических энцефалопатий и большинства нейродегенеративных заболеваний, при которых эпилептическая активность наблюдается редко. Также ЭЭГ позволяет дифференцировать АЭ от БКЯ, при которой у 60–70% регистрируется высокоспецифичный ЭЭГ-паттерн – комплексы трёхфазных острых волн с частотой 1–2 в секунду [115]. Следует иметь в виду, что, несмотря на высокую специфичность (до 90%), этот паттерн не патогномичен для БКЯ, и может наблюдаться на поздней стадии болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, при токсико-метаболических энцефалопатиях [116]. Специфичный ЭЭГ-паттерн известен для анти-NMDAR АЭ – так называемые «дельта-щетки» (*англ. EDB – extreme delta brash*) – ритмическая δ -активность с частотой 1–3 Гц с наложением всплесков ритмической β -активности с частотой 20–30 Гц) [117].

Однако он регистрируется только у 20-30% пациентов с анти-NMDAR АЭ и может наблюдаться при других состояниях (неаутоиммунная височная эпилепсия, гипоксическая энцефалопатия и опухоли головного мозга) [118]. Норма при ЭЭГ не исключает диагноза АЭ, но может свидетельствовать в пользу первичного психиатрического расстройства при обследовании пациентов с изолированной психиатрической симптоматикой.

Онкологический поиск

На основании клинической картины практически невозможно предсказать, является ли АЭ паранеопластическим или нет, поэтому всем пациентам необходимо выполнить хотя бы минимальный онкологический скрининг (Таблица 7) [48][66]. При выявлении специфичного АТ онкологический поиск может быть проведен более прицельно, основываясь на типе АТ и ожидаемом при нём новообразовании (Таблицы 8-10) [119].

Таблица 7 – Минимальный онкологический поиск при подозрении на АЭ

Категория	Обследование
Все пациенты	КТ органов грудной клетки, брюшной полости (+контрастное усиление)
Женщины	Гинекологический осмотр, УЗИ яичников, маммография
Мужчины	Урологический осмотр. Младше 50 лет – УЗИ яичек, старше 50 лет – колоноскопия
Старше 60 лет, наличие АТ высокого риска ассоциации с онкологией	18F-ФДГ ПЭТ-КТ всего тела

Одним из наиболее чувствительных методов, позволяющих выявить новообразование на ранней стадии развития, является 18F-ФДГ ПЭТ-КТ. Однако данный метод эффективен для обнаружения опухолей органов грудной клетки и брюшной полости, но обладает низкой чувствительностью для новообразований желудочно-кишечного тракта, яичников или яичек. Поэтому в случае ПНС, указывающих на эти опухоли (например, анти-NMDAR АЭ, анти-Ma2 АЭ и др.), методами выбора являются УЗИ яичников/мошонки при опухолях яичников/яичек

и колоноскопия, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) при раке желудочно-кишечного тракта [119].

Однократным онкологическим скринингом на момент первоначальной диагностической оценки можно ограничиться при выявлении АТ низкого риска ассоциации с онкологией (Таблица 2), а также в случае АЭ иной этиологии (при наличии другого установленного триггера паранеопластический генез мало вероятен). Регулярный онкологический поиск (каждые 4–6 месяцев как минимум в течение 3-х лет) в отсутствие обнаружения новообразования при первоначальном обследовании рекомендован в следующих случаях [48]:

- пациентам с АТ высокого риска ассоциации с онкологией (Таблица 2);
- пациентам с АТ среднего риска в сочетании с клиническими фенотипами высокого риска;
- пациентам, не отвечающим на иммунную терапию;
- пациентам с рецидивирующим течением АЭ;
- пациентам пожилого возраста;
- если идентифицированная опухоль не типична для выявленного АТ, поскольку у пациента может быть больше одной опухоли;
- пациентам с онкологией в анамнезе.

Подавляющее большинство опухолей диагностируются в течение первых 2-х лет после дебюта ПНС. Однако решение об объеме и периодичности онкопоиска следует принимать индивидуально, в соответствии с факторами риска, клинической картиной заболевания пациента.

1.4. Характеристика основных серологических типов АЭ

С АТ к нейрональным и глиальным антигенам может быть связано множество неврологических фенотипов (Таблица 2). Исходя из определения АЭ как иммуноопосредованного воспалительного заболевания ЦНС, характеризующегося подострым развитием психоневрологической симптоматики, к группе АЭ условно могут быть отнесены следующие синдромы (в случае их ассоциации со специфичными АТ): лимбический и экстралимбический энцефалит,

энцефаломиелит, прогрессирующая мозжечковая атаксия (ПМА). Термин ПМА недавно был предложен группой по изучению ПНС вместо понятия «подострая паранеопластическая мозжечковая дегенерация», поскольку данный синдром может развиваться как у пациентов со злокачественным новообразованием или скрытой онкологией, так и без онкологического заболевания и не сопровождается дегенеративным процессом в ткани мозжечка [48].

В более широком смысле такие синдромы как ЗСОНМ, ОРЭМ и MOG-ассоциированные расстройства также соответствуют определению АЭ, но традиционно рассматриваются в рамках демиелинизирующих заболеваний.

1.4.1. АЭ с антителами к поверхностным нейрональным антигенам

АЭ, ассоциированные с АТ к поверхностным нейрональным антигенам, могут поражать пациентов всех возрастов, хотя некоторые АТ преимущественно встречаются в определенных возрастных группах. Частота паранеопластической этиологии в данной группе АЭ переменна (0–70%) и зависит от типа АТ. Паранеопластические случаи могут быть ассоциированы не только со злокачественными, но и с доброкачественными опухолями. Рецидивирующее течение АЭ наблюдается в 10–35% случаев [74][75][76]. Прогноз пациентов в среднем благоприятный, 70–80% достигают полного выздоровления или существенного восстановления [120][10][121].

Краткая характеристика АЭ, ассоциированных с ключевыми АТ к поверхностным нейрональным антигенам, представлена в Таблице 8. АЭ, связанные с наиболее распространенными «поверхностными» антинейрональными АТ, – анти-NMDAR АЭ и анти-LGI1 АЭ описаны далее.

Анти-NMDAR АЭ является наиболее распространённым серологическим типом АЭ, характеризующимся узнаваемой клинической картиной и ассоциацией с АТ IgG к субъединице GluN1 рецептора NMDA в ЦСЖ [76]. Анти-NMDAR АЭ может возникать у людей всех возрастов (медиана 21 год), преимущественно у женщин (соотношение женщин и мужчин 4:1) [121]. Оценочная заболеваемость составляет 1,5 случая на 1 млн населения в год, что сопоставимо с таковой при

герпетическом энцефалите [7]. Среди молодых людей анти-NMDAR АЭ встречается чаще, чем любой из вирусных энцефалитов [3]. Частота ассоциации анти-NMDAR АЭ с опухолью варьирует в зависимости от возраста и пола и составляет 0–5% у детей младше 12 лет, до 58% у женщин старше 18 лет (в большинстве случаев – с тератомой яичника) и до 23% у пациентов старше 45 лет (в большинстве случаев – с карциномой) [121][122]. Ещё одним триггером анти-NMDAR АЭ является энцефалит, вызванный ВПГ. У 20% пациентов, перенесших ВПГ-энцефалит, через несколько недель или, реже, через несколько месяцев развивается анти-NMDAR АЭ [55][123].

Анализ АТ к NMDA-рецепторам обязательно должен включать исследование ЦСЖ, поскольку изолированное тестирование сыворотки крови нередко приводит к ложноположительным результатам [93]. Самым частым изменением на МРТ, выявляемым у пациентов с анти-NMDAR АЭ, является одностороннее или двустороннее повышение интенсивности МР-сигнала в режимах T2/T2-FLAIR от височных долей и островка. Реже поражение локализуется в гиппокампе, лобно-теменных долях, коре головного мозга или мозжечке, крайне редко – в базальных ганглиях или стволе головного мозга. Однако у 33% пациентов МРТ головного мозга не обнаруживает патологии [121]. У 90% больных наблюдаются изменения на ЭЭГ, в большинстве случаев представляющие собой неспецифичное очаговое или диффузное замедление ритма или эпилептиформную активность. у 20–30% пациентов с анти-NMDAR АЭ выявляется специфичный ЭЭГ-паттерн – «дельта-щетки» (англ. *EDB – extreme delta brash*). Наличие данного паттерна ассоциировано с худшим прогнозом заболевания [117].

Клиническая картина заболевания развивается подостро, в несколько стадий. В большинстве случаев в течение нескольких дней–недель наблюдается гриппоподобный продромальный период с субфебрильной лихорадкой, головными болями. В дальнейшем в течение 2 недель развиваются прогрессирующие поведенческие расстройства, дефицит памяти, бессонница и острая психиатрическая симптоматика (психоз, бред, галлюцинации, агрессия или кататония), которые могут быть ошибочно приняты за первичное психиатрическое

заболевание. Затем следует угнетение сознания, чередующееся с эпизодами возбуждения и кататонии, развиваются речевые и двигательные расстройства, вегетативная дисфункция с тяжёлыми осложнениями (гипертермия, сердечная аритмия, нестабильность артериального давления или кома), которые могут привести к гиповентиляции, требующей искусственной вентиляции легких [76][124]. Когнитивный дефицит в острую фазу болезни, как правило, выражен грубо, в особенности у пожилых пациентов [125]. Эпилептические приступы могут иметь место на любой стадии болезни.

Выздоровление обычно занимает до 18 месяцев и происходит в порядке, обратном появлению симптомов. У 20–25% пациентов с анти-NMDAR АЭ краткосрочная память, исполнительные функции могут оставаться сниженными в течение многих лет после первоначального эпизода заболевания [85][125]. У 12–25% пациентов, перенёсших анти-NMDAR АЭ, в течение первых 2 лет от начала болезни развивается рецидив, обычно менее тяжёлый, чем первоначальный клинический эпизод [121][76]. При этом у пациентов, которые в первый клинический эпизод получали терапию 2-й линии (преимущественно ритуксимаб), частота возникновения рецидива ниже [126].

Анти-LGI-1 АЭ является вторым по распространённости серологическим типом АЭ и частой причиной лимбического энцефалита [74]. Заболеваемость анти-LGI1 АЭ составляет порядка 0,83 на 1 млн человек в год [74]. Данный тип АЭ наиболее часто встречается у взрослых мужчин (мужчины – 60–70%; средний возраст 60 лет) [127]. Ассоциация со злокачественным новообразованием наблюдается редко – у 5–10% пациентов (злокачественная тимома, нейроэндокринные опухоли) [84][74].

Клиническая картина, наряду с типичными для лимбического энцефалита симптомами (снижение памяти и другие когнитивные нарушения, поведенческие расстройства, нарушение сна), включает специфичные проявления – фацио-брахиальные дистонические приступы (в 50% случаев) и гипонатриемию (в 65% случаев) [74][77]. Другие типы эпилептических приступов – когнитивные, вегетативные, фокальные и генерализованные тонико-клонические – у 60%

пациентов присоединяются позже, на развёрнутой стадии болезни [74]. Отличительной чертой анти-LGI1 АЭ является выраженная амнезия, характеризующаяся нарушением автобиографической памяти [127][128]. У 10% пациентов амнестический синдром наблюдается изолированно [84], что может приводить к ошибочной диагностике нейродегенеративной деменции [129]. Из-за быстро прогрессирующих когнитивных нарушений и того, что фацио-брахиальные приступы могут напоминать миоклонии, нередко при анти-LGI1 АЭ ошибочно диагностируется БКЯ [84][129]. МРТ головного мозга в 75–90% случаев демонстрирует типичные для лимбического энцефалита изменения, вовлекающие медиальные отделы височных долей. У пациентов с фацио-брахиальными дистоническими приступами также может наблюдаться гиперинтенсивный МР-сигнал на T1- и/или T2-ВИ от базальных ганглиев [128].

На фоне патогенетической терапии около трети пациентов полностью выздоравливают, еще у трети наблюдается заметное улучшение, у остальных сохраняется умеренный или выраженный когнитивный дефицит [130][84]. Рецидивы заболевания (в срок до 8 лет после первоначального клинического эпизода) отмечаются у 35%) [74].

Таблица 8 – АТ к поверхностным нейрональным антигенам

Антиген	Синдромы/фенотипы	Частота ассоциации с онкологией (%)	Ассоциированная онкологическая патология	Пол, возраст и другие особенности	
AMPA	Лимбический энцефалит (может проявляться изолированно психотической симптоматикой)	>50	Средний риск ассоциации с онкологией (30-70%)	Мелкоклеточный рак легкого, злокачественная тимома	Не редко – рецидивирующее течение; Паранеопластический генез более вероятен при ко-экспрессии с другими онконевральными АТ
GABA _B R	Лимбический энцефалит, эпилептический статус	>50		Мелкоклеточный рак легкого, нейроэндокринные опухоли	У большинство молодых людей – непаранеопластический генез
mGluR5	Синдром Офелии, лимбический энцефалит, миоклонус	~50		Лимфома Ходжкина	
VGCC (P/Q, N-type)	Синдром Ламберта-Итона, ПМА, эпилепсия	50 - синдром Ламберта-Итона; 90 - ПМА		Мелкоклеточный рак легкого	Низкие титры АТ рекомендуется интерпретировать с осторожностью
NMDAR (GluN1)	Анти-NMDAR-энцефалит: психотические, когнитивные нарушения, бессонница, нарушения речи, эпилепсия, двигательные расстройства (оромандибулярные дискинезии), кататония, гиповентиляция, вегетативные нарушения, кома	38		Тератома яичников, другие тератомы, редко - карциномы	Продромальный синдром ~ 50%, «дельта-щетки» на ЭЭГ ~ 30%, рецидив в первые 2 года ~ 12%; Опухоли (в основном тератомы яичников) преобладают у женщин 12- 45 лет (50%), у пожилых - реже (обычно карциномы), паранеопластич. случаи у детей очень редки (<10%)
CASPR2	Лимбический энцефалит, синдром Морвана, нейромиотония, полинейропатия	50		Злокачественная тимома	Не редко – рецидивирующее течение; Паранеопластический генез только при синдроме Морвана, при других фенотипах риск рака очень низок

Таблица 8 – продолжение

Антиген	Синдромы/фенотипы	Частота ассоциации с онкологией (%)	Ассоциированная онкологическая патология	Пол, возраст и другие особенности	
mGluR1	ПМА	30	Низкий риск ассоциации с онкологией (<30%)	Лимфома Ходжкина	
GABA _A R	Энцефалит с рефрактерными эпилептическими приступами, СРЧ, опсоклонус	<30		Злокачественная тимома	Часто совместная экспрессия с другими АТ; паранеопластический генез у детей реже (10%), чем у взрослых (60%)
LGI1	Лимбический энцефалит, фацио-брахиальные дистонические приступы, синдром Морвана, изолированные амнестический синдром	<10		Злокачественная тимома, нейроэндокринные опухоли	Паранеопластический генез в основном у пациентов с синдромом Морвана; гипонатриемия (~60%)
DPPX	Энцефалит с повышенной возбудимостью ЦНС: спутанность сознания, психотические проявления, гиперэкplexия, тремор, миоклонус, нистагм, ПЭРМ	<10		В-клеточные опухоли	Характерны диарея и другие гастроэнтеринальные симптомы (особенно в дебюте), быстрая потеря веса
Gly _α R	Лимбический энцефалит, ПЭРМ, СРЧ, ПМА	<10		Злокачественная тимома, лимфома Ходжкина	
Нейрек-син-3α	Энцефалит, эпилепсия	Паранеопластич.сл учаи не известны	-	Часто с продромальным периодом: лихорадка, головная боль или желудочно-кишечные симптомы	
IgLON5	Нарушения сна, бульбарный синдром, когнитивные нарушения, атаксия, хорей	Паранеопластич. случаи не известны	-	Часто хроническое течение; может отвечать на иммунотерапию	

Примечание. ПМА – прогрессирующая мозжечковая атаксия, ПЭРМ – прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом, СРЧ – синдром ригидного человека

1.4.2. АЭ с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам

АЭ и другие неврологические фенотипы с АТ к нейрональным антигенам внутриклеточной локализации, как правило, поражают людей старше 50 лет. Для данных расстройств характерна высокая частота паранеопластической этиологии (за исключением синдромов с АТ к GAD и с другими менее распространенными АТ, например, АК5), ассоциированные опухоли практически всегда злокачественные. Ответ на иммунную терапию обычно ограниченный, в большей степени прогноз зависит от достижения ремиссии со стороны онкологического заболевания. Для многих пациентов реалистичной целью лечения может быть стабилизация состояния, а не значительный регресс дефицита. Наиболее распространенными АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам являются АТ к GAD и онконевральные АТ – Yo, Nu и Ma2 [70][131].

В Таблице 9 приведены основные характеристики АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам и связанных с ними синдромов. Заболевания, ассоциированные с АТ к GAD (GAD-A3), рассматривается далее.

GAD-A3. Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD) является внутриклеточным пресинаптическим белком, функция которого заключается в декарбоксилировании глутамата до гамма-аминомасляной кислоты, основного ингибиторного нейротрансмиттера ЦНС. GAD имеет две изоформы (GAD67 и GAD65), гомологичные на 65% [98]. АТ к GAD у пациентов с неврологическими синдромами преимущественно направлены к изоформе GAD65 [132].

АТ к GAD первоначально были идентифицированы у пациентов с СД1, в последующем была установлена ассоциация АТ к GAD с СРЧ – хроническим прогрессирующим заболеванием, характеризующимся мышечной ригидностью и спазмами [133][134]. Дальнейшие исследования показали, что с АТ к GAD может быть связан целый ряд синдромов, которые были объединены термином GAD-A3: СРЧ и его фокальные варианты, хроническая или подострая ПМА, лимбический энцефалит, эпилепсия без энцефалита, ПЭРМ-синдром (прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом), изолированный нистагм и/или глазодвигательные нарушения, миоклонус неба, перекрестные синдромы

[135][136][137][138]. Перекрестные синдромы представляют собой сочетание у одного пациента двух типичных для GAD-аутоиммунитета неврологических фенотипов, причем «второй» синдром зачастую развивается спустя годы или даже десятилетия после дебюта «первого» [131]. Для GAD-A3 характерно преобладание среди женщин (80%) [139]. Паранеопластические случаи встречаются не часто и составляют порядка 5% для анти-GAD СРЧ, несколько выше частота паранеопластической этиологии для анти-GAD атаксии и лимбического энцефалита – до 9% и 26% соответственно [140][141][142]. У пациентов с GAD-A3 АТ к GAD обязательно обнаруживаются в ЦСЖ, а титры АТ к GAD в крови обычно более, чем в 100 выше, чем у больных СД1 [143][139].

GAD-A3 включают два синдрома, грань между которыми размыта – первичная анти-GAD эпилепсия и лимбический анти-GAD АЭ с острыми симптоматическими приступами. Считается, что подострое начало приступов в сочетании с другими клиническими проявлениями, характерными для АЭ (выраженные когнитивные нарушения, психиатрическая симптоматика), а также наличие признаков воспаления в ЦСЖ и по данным МРТ характеризуют анти-GAD АЭ. В свою очередь, медленное хроническое начало эпилепсии, отсутствие грубого когнитивного дефицита в начале заболевания и воспалительных изменений по данным анализа ЦСЖ и МРТ свидетельствуют в пользу первичной анти-GAD эпилепсии. Дополнительная сложность заключается в том, что эпилепсия в рамках анти-GAD может сохраняться по разрешении острого периода (так называемая «персистирующая эпилепсия после острого АЭ») [88][91]. Эпилептический синдром в обоих случаях представлен, как правило, височной фармакорезистентной эпилепсией (реже – парциальная континуальная эпилепсия или рефрактерный статус). Отличительной особенностью являются рефлекторные приступы, индуцированные музыкой, которые могут наблюдаться у пациентов с анти-GAD АЭ или анти-GAD эпилепсией [144].

Прогноз у пациентов с GAD-A3 переменный, но считается промежуточным между таковым у пациентов с синдромами, ассоциированными с АТ к

поверхностным нейрональным антигенам, и пациентами с онконевральными внутриклеточными нейрональными АТ.

Таблица 9 – АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам

Антиген	Синдромы/фенотипы	Частота ассоциации с онкологией (%)	Ассоциированная онкологическая патология	Пол, возраст и другие особенности	
АЭ с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам					
Hu (ANNA-1)	Энцефалит (лимбический, кортикальный, стволовой), сенсорная нейропатия, ПМА, энцефаломиелит, эпилепсия, вегетативные нарушения, в т.ч. хроническая желудочно-кишечная псевдообструкция	85	Высокий риск ассоциации с онкологией (>70%)	Мелкоклеточный рак легких>>>> немелкоклеточный рак легких, нейроэндокринные опухоли и нейробластома	Лимбический энцефалит обычно непаранеопластический у пациентов <18 лет
Yo (PCA-1)	ПМА	>90		Рак молочной железы, рак яичников, рак легких	Почти всегда женщины
Ri (ANNA-2)	Стволовой/мозжечковый синдром, опсоклонус-миоклонус	>70		Рак молочной железы> рак легких (мелкоклеточный и немелкоклеточный), рак яичников, рак мочевого пузыря	Рак молочной железы у женщин, рак легких у мужчин
Tr (DNER)	ПМА	90		Лимфома Ходжкина	
CV2 (CRMP5)	ПМА, лимбический энцефалит, энцефаломиелит, сенсорная нейропатия, хорей, ретинопатия	>80		Мелкоклеточный рак легкого, тимома	Тимома – у более молодых пациентов
Ma2 и Ma1 (Ta)	Лимбический, диэнцефальный и стволовой энцефалит, ПМА	>75		Опухоли яичек, немелкоклеточный рак легких	Молодые мужчины – опухоли яичек и изолированно АТ к Ma2; пожилые пациенты – немелкоклеточный рак легких и АТ и к Ma1, и к Ma2

Таблица 9 – продолжение

Антиген	Синдромы/фенотипы	Частота ассоциации с онкологией (%)	Ассоциированная онкологическая патология	Пол, возраст и другие особенности	
АЭ с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам					
MAP1B (РСА-2)	ПМА, сенсомоторная нейропатия, энцефаломиелит, синдром Ламберта-Итона	80		Мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы	
KLHL11 80	Стволовой/мозжечковый синдром	80		Опухоли яичек	Молодые мужчины
Амфи-физин	СРЧ, ПМА, лимбический энцефалит, энцефаломиелит, миелопатия, полирадикулоневропатия, сенсорная невропатия, опсоклонус-миоклонус	80		Мелкоклеточный рак легких, рак молочных желез	АТ к амфифизину часто экспрессируются совместно с другими АТ. Пациенты с изолированным АТ к амфифизину чаще всего – женщины с раком груди и СРЧ
GAD	Лимбический энцефалит, эпилепсия без энцефалита, СРЧ, ПМА, ПЭРМ, изолированный нистагм и/или глазодвигательные нарушения	<15% (низкий риск)	Мелкоклеточный рак легкого, другие нейроэндокринные опухоли, злокачественная тимома	Низкие титры АТ рекомендуется интерпретировать с осторожностью; Паранеопластич. генез чаще всего у мужчин старшего возраста с атипичными клиническими проявлениями и совместной экспрессии с другими антинейрональными АТ	

Примечание. ПМА – прогрессирующая мозжечковая атаксия, ПЭРМ – прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом, СРЧ – синдром ригидного человека

1.4.3. АЭ с антителами к глиальным антигенам

К настоящему времени идентифицировано четыре антиглиальных АТ, обладающих клинической значимостью – AQP-4, GFAP, MOG, и SOX-1 (Таблица 10) [145].

Таблица 10 – АТ к глиальным антигенам

Антиген	Синдромы/ фенотипы	Частота ассоциации с онкологией (%)	Ассоцииро- ванная онко- логическая патология	Пол, возраст и другие особенности
GFAP	Менингоэнцефалит, реже – энцефаломие- лит, менингоэнце- фаломиелит, миелит, менингит, оптиче- ская нейропатия	~20 (низкий риск)	Тератома яичников, аденокарци- нома	Анти-GFAP могут экспрессировать- ся при других АЭ (в первую очередь, анти- NMDAR АЭ)
MOG	ОРЭМ, энцефалит, стволовой синдром, FLAMES-синдром, оптический неврит, поперечный миелит, энцефаломиелит, ЗСОНМ	5 зарегистри- рованных случаев	Тератома яичников	
AQP4	ЗСОНМ: оптиконевромиелит, оптический неврит, поперечный миелит, энцефаломиелит, синдром area postrema	<5	Аденокарци- номы	Паранеопластичес- кий генез – у мужчин пожилого возраста, с тошнотой/рвотой в дебюте
SOX1 (AGNA)	Синдром Ламберта- Итона с или без ПМА, лимбический энцефалит	>90	Мелкоклеточ- ный рак легкого	

АТ к SOX1 направлены к ядерным антигенам глии Бергмана мозжечка. Кроме того, по данным иммуногистохимических исследований мозга крыс, АТ к SOX1 демонстрируют реактивность не только с глией Бергмана, но и с ядрами изолированных глиальных клеток белого вещества и нейронами по всему мозгу. Эта реактивность была первоначально определена как AGNA (антиглиальные ядерные антитела) до идентификации SOX1 в качестве антигенной мишени [146]. Классической ассоциацией для АТ к SOX1 является паранеопластический синдром

Ламберта-Итона (иногда – в сочетании с ПМА) с мелкоклеточным раком легкого. Также могут наблюдаться фенотипы ПМА, лимбического энцефалита [147][148].

АТ к AQP-4 и GFAP направлены к астроцитарными антигенам (AQP-4 – поверхностной, GFAP – внутриклеточной локализации). АТ к AQP-4 являются диагностическим биомаркером заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) [149][150]. Однако ЗСОНМ могут быть связаны с различными АТ и патогенетическими механизмами. По данным эпидемиологических исследований 73% случаев ЗСОНМ ассоциированы с АТ к AQP4, 12% – с АТ к MOG, 15% являются серонегативными [151]. АТ к GFAP относительно недавно были идентифицированы в качестве биомаркера подострого менинго-энцефалита с характерной МРТ-картиной – анти-GFAP менингоэнцефалита (А-GFAP-А) [20]. Поскольку оба АТ – анти-AQP-4 и анти-GFAP – являются астроцитарными, было высказано предположение о том, что связанные с ними расстройства (анти-AQP4-положительное ЗСОНМ и А-GFAP-А) могут представлять собой новую категорию заболеваний – аутоиммунные астроцитопатии [20]. На настоящее время данная концепция остается спорной. Поскольку, если для АТ AQP4 в экспериментальных и невропатологических исследованиях патогенная роль в потере астроцитов и развитии анти-AQP4-положительных ЗСОНМ была подтверждена [152], то патогенная роль АТ к GFAP для А-GFAP-А не доказана [153][154].

С олигоденроцитарным АТ MOG ассоциирован широкий спектр демиелинизирующих синдромов, которые недавно были признаны отдельной нозологической единицей и объединены термином «заболевания, ассоциированные с АТ к MOG» (MOG-А3) [94]. У детей MOG-А3 обычно проявляется ОРЭМ или ОРЭМ-подобным синдромом (энцефалитом), у подростков и взрослых – оптическим невритом, поперечным миелитом, синдромом, соответствующим критериям ЗСОНМ [100][155]. В недавних исследованиях спектр MOG-А3 был расширен описанием фенотипов стволового энцефалита, коркового энцефалита с эпилептическими приступами (FLAMES-синдром, от англ. FLAIR-hyperintense lesions in anti-MOG-associated encephalitis with seizures – анти-MOG энцефалит с эпилептическим синдромом и FLAIR-гиперинтенсивными

изменениями от коры) и синдромов, совпадающих с известными АЭ [156][157][158]. FLAMES-синдром преимущественно встречается у молодых людей (средний возраст – 29 лет, диапазон: 11–46 лет), 60% – мужчины. Клиническая картина заболевания включает эпилептические приступы (у 85%), головную боль (70%), гипертермию (65%), очаговую симптоматику (55%). МРТ обнаруживает изолированное, чаще одностороннее, повышение интенсивности МР-сигнала на T2-FLAIR ВИ от участка коры или же сочетание данного паттерна с T2-гиперинтенсивными изменениями белого вещества полушарий головного мозга. Отличительной особенностью FLAMES-синдрома является хороший ответ на терапию глюкокортикостероидами – на фоне лечения у всех пациентов наблюдается клиническое и рентгенологическое улучшение [159]. При этом другие фенотипы MOG-ассоциированного энцефалита не всегда протекают доброкачественно [160]. Следует отметить, что в настоящее время остается неясным, являются ли ОРЭМ с АТ к MOG и анти-MOG-энцефалит двумя разными патологиями или разными клиническими проявлениями одного и того же заболевания [161]. В пользу последнего предположения свидетельствуют данные иммунопатологического исследования, продемонстрировавшего наличие в головном мозге пациентов с анти-MOG-энцефалитом перивенозной воспалительной демиелинизации, типичной для ОРЭМ [162]. Однако биопсия головного мозга пациента с FLAMES-синдромом выявила периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, представленные преимущественно Т-клетками, без признаков, характерных для демиелинизирующего процесса [163].

В данной работе мы исходили из допущения, что ЗСОНМ (как серонегативные, так и ассоциированные с АТ к AQP4) и MOG-АЭ относятся к группе демиелинизирующих заболеваний. В рамках АЭ рассматривали случаи А-GFAP-А.

Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия

В 2016 году группой во главе с *Lennon V.* (клиника Mayo, США) было описано новое аутоантитело, специфичное к цитозольному белку промежуточных филаментов астроцитов, в качестве его антигена идентифицирован глиальный

GFAP – основной компонент промежуточных филаментов астроцитов, играющий важную роль в поддержании их морфологической стабильности, в формировании гематоэнцефалического барьера и регуляции функции синапсов [20][164]. Тестирование более чем 100 000 образцов сыворотки крови и/или ЦСЖ пациентов с подозрением на аутоиммунное неврологическое расстройство позволило идентифицировать АТ к GFAP у 103-х больных [20]. Ретроспективный анализ медицинской документации серопозитивных случаев показал, что у большинства пациентов клиническая картина заболевания была представлена чувствительным к терапии глюкокортикостероидами менингоэнцефалитом с миелитом или без, который напоминал описанный ранее «неваскулитный воспалительный менингоэнцефалит» [165][166][167]. Так было установлено новое заболевание – GFAP-менингоэнцефаломиелит (или А-GFAP-А) – отличное от других расстройств, обычно учитываемых при дифференциальной диагностике (инфекционные, гранулематозные, демиелинизирующие заболевания, лимфома ЦНС, карциноматоз, васкулит ЦНС). Ассоциация обнаружения анти-GFAP-IgG в ЦСЖ с подострой формой менингоэнцефалита была воспроизведена в других исследованиях [168][96][169]. Диагностическая ценность идентификации АТ к GFAP в ЦСЖ выше, чем в крови, поскольку изолированно в крови АТ к GFAP могут присутствовать и при других иммуноопосредованных заболеваниях с поражением ЦНС [21][22]. Поэтому в настоящее время, в отсутствие диагностических критериев А-GFAP-А, для постановки диагноза А-GFAP-А рекомендуется обнаружение АТ к GFAP именно в ЦСЖ.

Патогенез развития А-GFAP-А пока не установлен. GFAP является внутриклеточным белком, локализующимся в интактных астроцитах, в связи с чем его контакт с АТ к GFAP затруднен. Поэтому ключевая роль в патогенезе заболевания, вероятно, отводится Т-клеточным механизмам. Было высказано предположение о том, что GFAP-аутоиммунитет обусловлен цитотоксическими Т-клетками, специфичными к пептиду GFAP [20]. *Iorio R.* и соавт. предположили, что АТ к GFAP могут являться вторичным маркером аутоиммунного ответа, опосредованного цитотоксическими Т-клетками [170]. Патологические

исследования А-GFAP-А немногочисленны и ограничены прижизненными биопсийными материалами вещества головного мозга или мозговых оболочек [153][154][170][171]. Результаты биопсии всех пациентов обнаружили выраженный воспалительный инфильтрат в белом веществе с преобладанием периваскулярного паттерна, представленный преимущественно Т-клетками, а также плазматическими клетками, активированной микроглией. В исследовании *Yuan Z.* и соавт. было показано, что у 7 из 8 пациентов с А-GFAP-А Т-клеточная инфильтрация была представлена CD8+, а не из CD4+ Т-лимфоцитами, и только у одного пациента, с перекрестным синдромом и АТ к MOG, – CD4+ Т-клетками [171]. При этом для других нейроиммунологических заболеваний, таких как MOG-A3, CLIPPERS-синдром, характерна CD4+ Т-клеточная инфильтрация [172][173]. Более того, на трансгенной модели рецептора CD8+ Т-клеток, специфичного для GFAP, была продемонстрирована спонтанная инфильтрация серого и белого вещества CD8+ Т-клетками, что приводило к рецидивирующе-ремиттирующему течению аутоиммунного заболевания ЦНС [174]. Таким образом, CD8+ Т-лимфоциты, по-видимому, играют патогенную роль в развитии А-GFAP-А. Другим результатом нейрпатологических исследований было отсутствие подтверждения избирательного поражения астроцитов при А-GFAP-А [153][154]. У некоторых пациентов наблюдалась частичная или полная потеря GFAP, а также AQP4, тогда как у других не было выявлено изменений со стороны белков GFAP, AQP4 или MOG. Данные результаты не позволяют говорить о том, что астроциты являются основной мишенью аутоиммунного ответа при А-GFAP-А, в отличие от анти-AQP4 ЗСОНМ [152].

В качестве этиологических факторов развития А-GFAP-А рассматриваются опухоли, состояния, сопровождающиеся нарушением регуляции функции Т-клеток (в том числе, ВИЧ, терапия ИКТИ), перенесенные инфекции [169][175][176][177][178]. При А-GFAP-А, как и при «классических» АЭ, нередко наблюдается гриппоподобный продромальный синдром, также известны случаи развития А-GFAP-А после перенесенных герпетических инфекций [168][177][179]. Порядка четверти случаев А-GFAP-А ассоциированы с новообразованиями, чаще

всего – с тератомой яичников. Также сообщалось об аденокарциномах и карциномах почти любых органов [168][179][180]. Более половины новообразований при A-GFAP-A диагностируются проспективно, в течение двух лет после появления неврологической симптоматики [96][168].

A-GFAP-A встречается в любом возрасте (сообщалось о пациентах от 2 до 103 лет), но чаще всего – у людей 44-50 лет. Мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой [179][181]. Эпидемиологических исследований A-GFAP-A не проводилось, однако интересны наблюдения отдельных центров, специализирующихся на нейроиммунологических расстройствах: в Японской клинике заболеваемость A-GFAP-A была почти такой же, как анти-NMDAR АЭ [182]; в университетской клинике в Италии A-GFAP-A составила 5% всех случаев с подозрением на неврологическое аутоиммунное заболевание [170].

Заболевание, как правило, проявляется подострым (< 2-х месяцев) развитием симптомов менингоэнцефаломиелита или его ограниченных форм. Наиболее распространенными клиническими фенотипами A-GFAP-A являются (менинго)энцефалит (44-61%), за которыми следует (менинго)энцефаломиелит (11-32%), реже встречаются изолированные миелит (2-11%) и менингит (1-9%) [96][168][169]. Клинические проявления включают спутанность и снижение уровня сознания, когнитивные нарушения, психиатрическую, менингеальную, вестибуло-атактическую, стволовую симптоматику, вегетативную дисфункцию, симптомы миелопатии, гетерогенные зрительные нарушения. Несколько реже встречаются эпилепсия, нарушение функции тазовых органов, паркинсонизм, двигательные расстройства, синдром area postrema, периферические нейропатии [179][183][184][185].

Практически у всех больных A-GFAP-A в ЦСЖ обнаруживаются воспалительные изменения: плеоцитоз (в среднем 60-225/мкл), представленный преимущественно лимфоцитами, и повышение уровня белка (в среднем 0,75-2 г/л). Интрацельный синтез олигоклонального IgG наблюдается, по разным данным, у 42-77% пациентов [168][179][180]. В 15% случаев отмечается снижение уровня глюкозы ЦСЖ при нормальном показателе глюкозы в сыворотке крови.

Гипогликорахия в сочетании с симптомами менингита, а также МРТ-данными о накоплении КВ мозговыми оболочками у пациентов с А-GFAP-A может приводить к ошибочному диагнозу инфекционного менингита, прежде всего, туберкулезного [186][187][188]. Более чем у половины пациентов наблюдается гипонатриемия в крови, вероятной причиной которой может быть синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона [182].

МРТ обнаруживает воспалительные изменения у большинства больных А-GFAP-A. Чаще всего наблюдаются множественные очаги, локализованные в перивентрикулярном белом веществе, несколько реже – в стволе мозга (в том числе, в area postrema), в области базальных ганглиев, в глубоком и подкорковом белом веществе и в спинном мозге. Также возможно поражение мозжечка и мозговых оболочек. T2/T2-FLAIR-гиперинтенсивные изменения в головном мозге могут иметь многоочаговый, сливной характер, а также имитировать МР-картину лейкодистрофии или демиелинизирующего процесса [96][169][189][190]. Интрамедуллярное поражение при А-GFAP-A может локализоваться в любом отделе спинного мозга, в том числе, в конусе. Более чем в 80% случаев оно представлено продольным распространенным миелитом (охватывает ≥ 3 -х смежных позвоночных сегментов), расположенным преимущественно центрально, включая серое вещество [96][169][191]. Патологическое накопление КВ на T1+C ВИ демонстрируют примерно две трети случаев А-GFAP-A, причем иногда – в отсутствии изменений на T2/T2-FLAIR ВИ. При А-GFAP-A встречается точечное, неоднородное, лептоменингеальное, эпендимальное контрастирование, накопление КВ черепными нервами и областями, прилегающими к центральному спинномозговому каналу. Однако наиболее характерным и самым распространенным (30-55% случаев) паттерном контрастирования является линейное периваскулярное радиальное накопление КВ в белом веществе полушарий головного мозга [96][169][179][182]. Данный паттерн не патогномоничен для А-GFAP-A и также может наблюдаться при лимфоматоидном гранулематозе, интраваскулярной лимфоме, нейросаркоидозе и васкулите ЦНС, в том числе у пациентов без церебральных инфарктов с диагнозом «ангиографически

негативный первичный васкулит малых сосудов ЦНС» [192][193][194][195]. Экспертами высказывается предположение, что некоторые из описанных ранее случаев «васкулита малых сосудов» являлись A-GFAP-A [96]. В большинстве случаев патологическое накопление KB и, реже, гиперинтенсивные изменения на T2/T2-FLAIR ВИ, частично или полностью разрешаются после иммунной терапии [196].

Данные о лечении и исходах A-GFAP-A ограничены и основаны на наблюдательных и ретроспективных исследованиях. Терапия острого периода A-GFAP-A включает стандартные для иммуноопосредованного неврологического расстройства опции. В случае монофазного течения A-GFAP-A иммунной терапии в остром периоде заболевания может быть достаточно. Однако у 20–50% пациентов наблюдаются рецидивы, требующие длительной иммуносупрессии [96][168][169][197]. Зачастую рецидивы возникают на фоне снижения дозы пероральных стероидов, обычно назначаемых коротким курсом после «острой» иммунной терапии. В качестве терапии рецидивирующих или рефрактерных случаев A-GFAP-A рекомендуется назначение микофенолата мофетила, азатиоприна, ритуксимаба или циклофосамида, хотя по результатам объединенного анализа азатиоприн показал меньшую эффективность для предотвращения рецидивов в сравнении с остальными опциями [179]. При своевременном и адекватном лечении прогноз для большинства больных благоприятный. Средний балл по mRS, зарегистрированный после длительного (медиана – 20 месяцев) наблюдения 38 пациентов, равнялся 1 [96]. Однако неудовлетворительный ответ на иммунную терапию и выраженный остаточный дефицит также встречаются при A-GFAP-A [168][197]. В серии из 22-х клинических наблюдений было два летальных исхода у пациентов, отказавшихся от иммунной терапии [169].

1.5. Совместная экспрессия антинейрональных и антиглиальных антител при АЭ

В ряде случаев у пациентов с АЭ обнаруживаются нескольких

антинейрональных и/или антиглиальных антител [12][13][14][16][17]. В таких случаях один из иммунных ответов может быть упущен из виду, а клиническая картина интерпретирована как атипичная презентации одного из них.

Предполагаемые механизмы множественной экспрессии АТ отличаются в зависимости от типа АТ. В случае онконевральных АТ ткань опухоли «в норме» или в следствие мутации опухолевых клеток может экспрессировать несколько антигенов, также наблюдаемых в нейронах или имитирующих нейрональные антигены. Участие в этих процессах нескольких антигенов соответственно приводит к одновременной продукции нескольких аутоантител [198][199]. Поэтому обнаружение у пациента множественных антинейрональных АТ повышает вероятность паранеопластической этиологии заболевания, а также может быть предиктором наличия определенной злокачественной опухоли [140] [198][200]. В исследовании *Horta E.* и соавт., было показано, что ко-экспрессия АТ к Nu с АТ к CRMP-5 или VGCC ассоциирована со 100% вероятностью наличия мелкоклеточного рака легких (в сравнении с 83% при изолированной экспрессии АТ к Nu) [200]. Аналогично для анти-GAD аутоиммунитета, который, как правило, редко имеет паранеопластическую этиологию, вероятность ассоциации со злокачественным новообразованием возрастает в случае наличия сопутствующего АТ к поверхностному нейрональному антигену [140].

Среди АЭ с АТ к антигенам клеточной поверхности нейронов наиболее полно изучена патофизиология анти-NMDAR АЭ, для которого было показано, что В-клетки, продуцирующие анти-NMDAR-IgG, составляют лишь небольшой процент всех плазматитов. При этом остальные секретируемые АТ специфически связываются с множеством различных как нейрональных, так и глиальных эпитопов [201]. В недавнем исследовании, включавшем свыше 800 случаев анти-NMDAR АЭ, было показано, что до 7,5% пациентов имеют сопутствующие АТ (AQP4, MOG, GFAP, AMPAR, GABA_AR, GABA_BR) [13]. В некоторых случаях ко-экспрессии АТ к NMDAR с АТ к AQP4, MOG или GFAP могут наблюдаться «типичные» проявления анти-NMDAR АЭ в сочетании с признаками демиелинизирующего процесса (оптический неврит, многоочаговое поражение

белого вещества) или патологического накопление KB [16][17][18][96]. Известны случаи сочетания анти-GABA_BR АЭ с прогрессирующей сенсомоторной полинейропатией при наличии АТ к Hu [202] или с выраженными психиатрическими симптомами при наличии АТ к NMDAR [203]; случаи анти-AMPA АЭ в сочетании с СРЧ (анти-GAD), с оптической нейропатией (анти-CRMP5) или с сенсорная полинейропатией (анти-амфифизин) [204][205].

Отдельный интерес представляет ко-экспрессия АТ к GFAP с антинейрональными и другими антиглиальными АТ. Подобные исследования не многочисленны, и их результаты противоречивы. Дизайн большинства работ предполагал анализ различных АТ у пациентов с положительными АТ к GFAP, обнаруженными в крови и/или ЦСЖ, как у больных с фенотипом менингоэнцефалита, так и с другими синдромами [21][96][168][170]. Так, в работе *Flanagan E.* и соавт. у 41/102 (40%) пациентов с положительными АТ к GFAP было обнаружено одно или несколько сосуществующих АТ, наиболее распространенными из которых были АТ к NMDAR (22 случая) и AQP4 (10 случаев) [96]. Порядка половины случаев с АТ к NMDAR и/или AQP4 были ассоциированы с тератомой яичников, что, возможно, объясняет наличие нескольких иммунных реакций. Клинические характеристики заболеваний этих пациентов соответствовали анти-NMDAR или анти-AQP4 аутоиммунитету. Однако у всех больных анти-NMDAR АЭ с сопутствующими АТ к GFAP и доступными данными МРТ головного мозга (4 случая), отмечалось патологическое накопление KB (радиальное, лептоменингеальное или «змеевидное»), не типичное для анти-NMDAR АЭ, но характерное для А-GFAP-А. Примечательно, что в этой же работе АТ к GFAP были проанализированы у другой подгруппы пациентов с анти-NMDAR АЭ, входящей в группу контроля, – во всех случаях тестирование АТ к GFAP в ЦСЖ было отрицательным, что, в совокупности с выше изложенными данными, свидетельствует о вероятности фенотипического различия случаев анти-NMDAR АЭ с сопутствующими АТ к GFAP и без них. В исследовании итальянской когорты пациентов с положительными АТ к GFAP другие АТ (анти-Yo, -GABA_AR, неустановленное

антинейрональное АТ) были обнаружены у 5/22 (22,7%) больных [170]. У троих из них клинический фенотип заболевания был представлен мозжечковой атаксией (без клинических или радиологических признаков, характерных для А-GFAP-A), а АТ к GFAP были выявлены только в крови, что указывает на то, что в этих случаях АТ к GFAP были «клинически молчащими» и, по-видимому, не участвовали в заболевании. В работе *Yang X.* и соавт. у 10/30 (33,3%) пациентов с А-GFAP-A были обнаружены другие АТ (анти-NMDAR, -AQP4, -MOG, неустановленное антинейрональное АТ) [21]. На небольшой выборке пациентов было показано отсутствие статистически значимых различий клинических и лабораторно-инструментальных характеристик больных А-GFAP-A без сопутствующих АТ и с сопутствующими АТ, за исключением возраста начала заболевания. Однако было представлено несколько наблюдений, важных в контексте дифференциальной диагностики нейроиммунологических расстройств. У 2/10 пациентов с «перекрестным синдромом» А-GFAP-A развилась спустя время после анти-NMDAR АЭ или анти-AQP4 ЗСОНМ, в связи с чем, сложностей с постановкой диагноза А-GFAP-A не было. У 8/10 пациентов АТ к GFAP были выявлены одновременно с сопутствующими АТ, и диагноз всех пациентов соответствовал критериям ЗСОНМ или АЭ [11][100]. При этом во всех 8 случаях наблюдались проявления не типичные для ЗСОНМ/АЭ, но характерные для А-GFAP-A: периваскулярный паттерн накопления КВ в случаях с АТ к MOG, NMDAR, AQP4; интрамедуллярное поражение или вовлечение менингеальной оболочки в случаях с неустановленным антинейрональным АТ; деменция в случае с АТ к AQP4. Однако в исследовании *Martinez-Hernandez E.* и соавт. у 10 пациентов с анти-NMDAR АЭ и сопутствующими АТ к GFAP каких-либо клинико-рентгенологических особенностей выявлено не было [13].

Таким образом, множественная экспрессия АТ при АЭ является нечастым феноменом, который может проявляться клинической картиной «перекрестных» синдромов, сочетающих признаки, характерные для каждого из наблюдаемых АТ. В то же время, наличие сопутствующего АТ может не отражаться на клинической картине и служить лишь неспецифичным маркером текущего иммунно-

ассоциированного процесса (например, повышенной продукции АТ в ответ на распад опухолевых клеток и высвобождение антигена). Также нельзя игнорировать вероятность «ложноположительного» обнаружения АТ. Поэтому для интерпретации результатов тестирования АТ крайне важно учитывать клинический контекст (соответствие выявленного АТ наблюдаемой у пациента симптоматике). С практической точки зрения наличие нескольких АТ у пациента требует особенно тщательного поиска скрытой злокачественной опухоли.

1.6. Лечение аутоиммунных энцефалитов

В настоящее время проспективные клинические исследования, сравнивающих различные методы лечения АЭ, единичны, и общепринятые протоколы терапии АЭ не разработаны. Имеющиеся рекомендации преимущественно основаны на ретроспективных исследованиях и мнениях экспертов [66][206]. Алгоритм лечения АЭ схематично представлен на Рисунке 1.

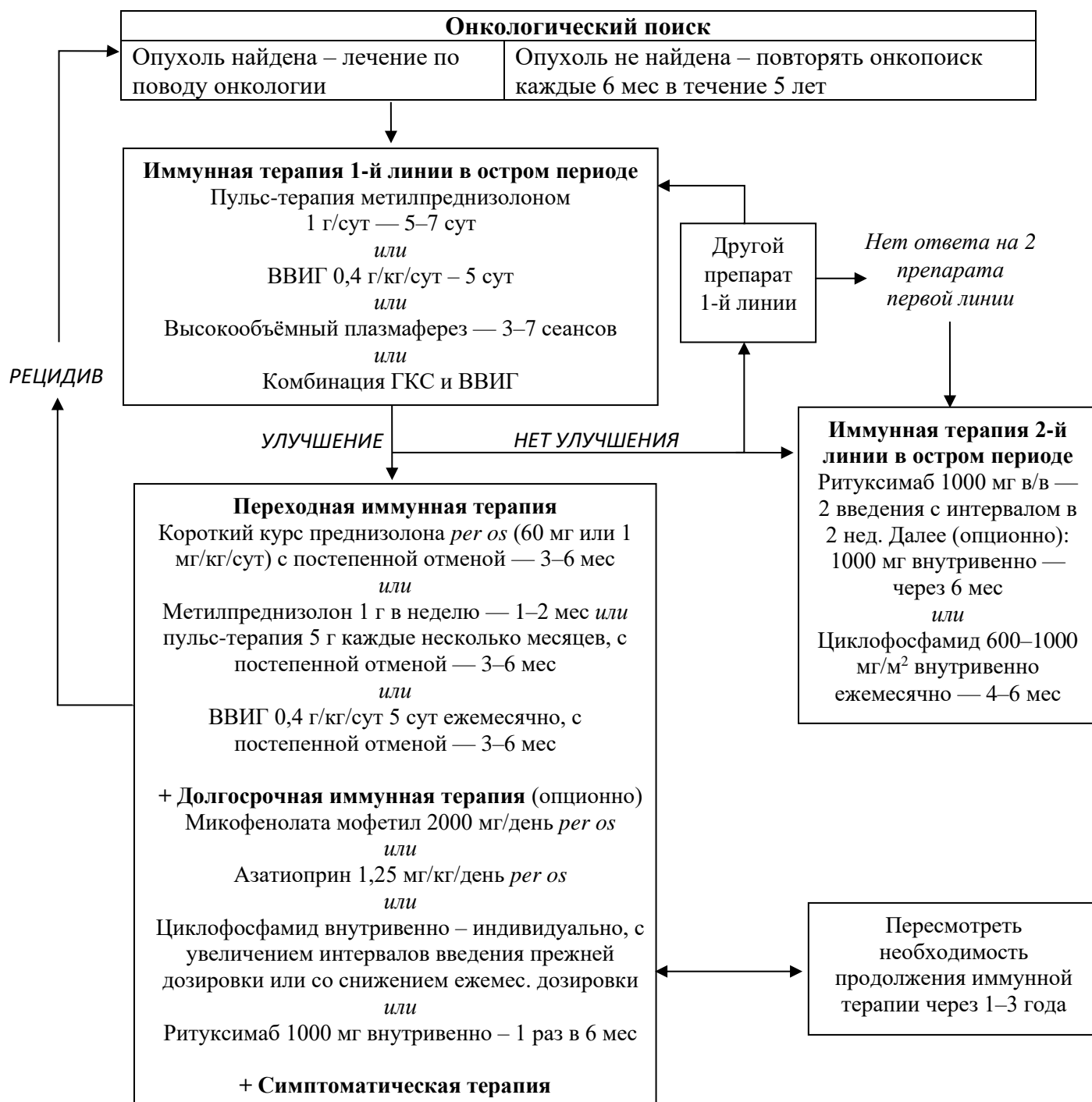


Рисунок 1 – Алгоритм лечения АЭ

В общем виде подход к лечению АЭ включает удаление иммунологического триггера – опухоли (при наличии), проведение патогенетической и симптоматической терапии. Цель патогенетической терапии заключается в достижении и поддержании максимально возможного клинического улучшения с наименьшими рисками побочного воздействия иммуносупрессии. В связи с этим

рекомендуется назначение достаточно агрессивной иммунной терапии в остром периоде АЭ с последующей оптимизацией иммуносупрессии до минимально возможной лечебной дозы, эффективной для достижения ремиссии. Иммунная терапия условно может быть разделена на терапию острого периода, направленную на купирование развившейся симптоматики АЭ, и на продленную иммунную терапию, основная цель которой – снижение риска рецидива заболевания.

Иммунная терапия в остром периоде АЭ традиционно включает пульс-терапию метилпреднизолоном (МП), высокообъемный плазмаферез, высокодозную внутривенную терапию иммуноглобулином человеческого (ВВИГ). Если на фоне данного лечения клинического улучшения не наступает, применяется терапия 2-й линии – анти-CD20 терапия (ритуксимаб) или цитостатическая терапия (циклофосфамид). В случае первоначально тяжелой клинической картины (эпилептический статус, снижение уровня сознания, дизавтономия) возможно сразу использовать препарат 2-й линии или комбинацию методов 1-й линии, несмотря на отсутствие высококачественных доказательств в поддержку этой практики. Ритуксимаб зачастую является эффективной терапией рефрактерных случаев (особенно при АЭ с АТ к поверхностным нейрональным и глиальным антигенам). Недавние проспективные исследования подтверждают значимое снижение риска рецидива АЭ при использовании ритуксимаба в качестве терапии первого клинического эпизода в сравнении с препаратами 1-й линии [126]. Выбор терапии острого периода в значительной степени обусловлен патофизиологическим механизмом, лежащим в основе того или иного типа АЭ. Так, для АЭ с АТ к поверхностным нейрональным структурам, развитие которых опосредовано преимущественно В-клеточными механизмами, предпочтительной опцией 2-й линии является анти-CD20 терапия. В свою очередь, для АЭ с АТ к антигенам внутриклеточной локализации (цитотоксические Т-клеточные механизмы) предпочтительными методами иммуносупрессии считается МП (среди препаратов 1-й линии) и циклофосфамид (среди препаратов 2-й линии). Хотя данная группа АЭ в целом зачастую устойчива к иммунной терапии и лучше всего отвечает на лечение ассоциированной опухоли (в случае паранеопластических АЭ).

После лечения острого периода АЭ важно избегать резкого прекращения иммуносупрессии. В связи с этим рекомендуется назначение переходной иммунной терапии (курс перорального приема преднизолона/МП, периодическое внутривенное введение МП или ВВИГ) и, при необходимости, применение долгосрочной иммуносупрессии (ритуксимаб, циклофосфамид, азатиоприн или микофенолата мофетил). Большинство экспертов сходятся во мнении, что назначение переходной иммунной терапии целесообразно всем пациентам с АЭ. Если в остром периоде применялась терапия ритуксимабом и необходимости в длительной иммуносупрессии нет, переходную иммунную терапию можно не проводить (ритуксимаб сам может служить в качестве переходной терапии, учитывая долгосрочный эффект его действия) [206].

Долгосрочная иммунная терапия необходима пациентам с подтвержденным рецидивом, а также пациентам с тяжелой симптоматикой или высоким риском рецидивирующего течения АЭ (на основании опубликованных данных о частоте рецидивов для конкретного серологического типа АЭ). При использовании в таких случаях ритуксимаба или циклофосфамида в качестве терапии острого периода логично рассмотреть эти же препараты для долгосрочной иммуносупрессии. Применение ритуксимаба имеет дополнительные преимущества в виде потенциально более быстрого начала действия («острая» терапия 2-й линии) и меньшего канцерогенного потенциала при длительном применении. Под рецидивом понимается повторное развитие клинической картины АЭ, подтвержденное объективными исследованиями (МРТ, ЭЭГ и/или анализ ЦСЖ). Кроме естественного течения заболевания, нередко причиной рецидива служит преждевременное прекращение иммунной терапии. Оптимальная продолжительность долгосрочной иммуносупрессии при рецидивирующих формах АЭ неизвестна, но эмпирические данные предполагают начальный поддерживающий период в 3 года с последующей комплексной оценкой состояния и попыткой отмены терапии [206].

Объективные инструменты для мониторинга ответа на лечение включают динамическую оценку клинической картины заболевания, МРТ, ЭЭГ и

клинический анализ ЦСЖ в динамике. Данные о пользе изменения титров АТ в крови и ЦСЖ для оценки ответа на лечение противоречивы [206][93]. Возможной тактикой может быть определение титров АТ на этапе первоначальной диагностики и после выздоровления, поскольку будущее повышение титров может указывать на рецидив заболевания, что может быть особенно полезно в случае минимальных или неспецифических клинических проявлений рецидива АЭ. Однако при принятии решений по поводу коррекции терапии следует в большей степени ориентироваться на клиническую оценку, чем на титры АТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и методология исследования

Исследование проводилось на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН) с ноября 2020 по май 2023 года. Клиническая часть работы выполнялась в 6-м неврологическом отделении ФГБНУ НЦН (руководитель д.м.н. Захарова М.Н.) и амбулаторно в научно-консультативном отделении ФГБНУ НЦН. Исследование биологического материала проводилось в отделе лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН (руководитель д.м.н. Шабалина А.А.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №3-4/21 от 24.03.2021). Все пациенты были ознакомлены с предстоящими процедурами и подписали установленную форму информированного согласия на участие в исследовании.

Всего в исследование были включены 89 пациентов и 28 участников контрольных групп. В группу пациентов входили больные с АЭ (n=51), атипичным демиелинизирующим заболеванием (АД) (n=22), болезнью Альцгеймера (БА) (n=16). В общей сложности в ходе работы были обследованы 106 пациентов.

Общие критерии включения в исследование:

1. полученное разрешение на обработку персональных данных и подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
2. возраст пациентов старше 18 лет.

Общие критерии невключения в исследование:

1. возраст менее 18 лет;
2. беременность;
3. положительные анализы HCV, HBV, HIV, реакция Вассермана.

Общие критерии исключения из исследования:

1. отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе;
2. тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации;
3. выявление у пациента таких структурных очаговых поражений головного мозга как: опухоль, инфаркт, последствия черепно-мозговой травмы.

Первый этап исследования

На первом этапе 74 пациента с подозрением на диагноз АЭ, обратившихся в ФГБНУ НЦН в период проведения исследования, были обследованы и скринированы согласно критериям включения и невключения в основную группу исследования. Критерии включения в основную группу были разработаны на основе диагностических критериев возможного АЭ (*F. Graus, 2016 [11]*) с учетом их ограничений (не чувствительны к фенотипам стволового и cerebellarного энцефалита).

Дизайн первого этапа исследования представлен на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн 1-го этапа исследования

Критерии включения в основную группу:

1. подострое развитие (в течение менее 3-х месяцев) дефицита краткосрочной памяти, когнитивных, психотических нарушений, стволовой или cerebellarной симптоматики;

2. по крайней мере одно из условий: новая очаговая неврологическая симптоматика, впервые возникший эпилептический синдром, не объяснимый другими причинами, лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ (>5 клеток в 1 мкл), МРТ-признаки, указывающие на АЭ.

Критерии не включения 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.

После использования данных критериев, 6 пациентов были исключены из основной группы и включены в группу сравнения-1 (АД), 17 пациентов были исключены из исследования в связи с постановкой альтернативных диагнозов. Случаи энцефалитов, ассоциированных с АТ к MOG, рассматривались в рамках группы АД, пациенты с диагнозом энцефалита Расмуссена исключались из исследования. Таким образом, в основную группу был включен 51 пациент с АЭ, которые были классифицированы по подгруппам согласно серологическому типу АЭ (анти-NMDAR АЭ, анти-LGI1 АЭ, АЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам, анти-GAD АЭ, A-GFAP-A, серонегативные АЭ).

У всех больных была детально изучена клиническая картина заболевания с использованием данных анамнеза, неврологического и соматического статусов. Когнитивный дефицит оценивался с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) [207]. Максимальный балл – 30 (норма), когнитивные нарушения соответствовали MoCA < 26 баллов (Приложение 1). Степень ограничения жизнедеятельности определялась по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) [208]. Минимальный балл – 0 (отсутствие инвалидизации), максимальный – 6 (смерть пациента) (Приложение 2). Балл по mRS оценивался на момент пика тяжести симптомов АЭ и во время последнего визита пациента. Рецидив АЭ определялся как появление новых или ухудшение имеющихся симптомов после как минимум 2-х месяцев улучшения или стабилизации состояния. Под скоростью дебюта заболевания подразумевалось время развития первых симптомов АЭ, выделялись острый (< 2 недель), подострый (2-4 недели) и хронический (> 1 месяца) дебюты.

Лабораторное обследование на данном этапе включало рутинные анализы крови, определение гормонов функции щитовидной железы, маркеры

аутоиммунных процессов (включая анализ антиглиальных АТ в крови и антинейрональных АТ к крови и ЦСЖ), клинический анализ ЦСЖ, определение олигоклональных IgG, ПЦР вирусов герпеса 1, 2, 6 типов в ЦСЖ, при необходимости – серологические реакции на нейроинфекции в ЦСЖ. Из инструментальных методов обследования выполнялись: МРТ головного мозга в стандартных режимах (T1, T2, T2-FLAIR, ДВИ) и с введением гадолиний-содержащего КВ (T1+C), при наличии соответствующего клинического предположения дополнительно проводилась МРТ спинного мозга; продолженный видео-электроэнцефалографический (ЭЭГ) мониторинг; при необходимости – электронейромиография (ЭНМГ).

Всем больным было выполнено скрининговое онкологическое обследование: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости, молочных желез, органов малого таза/мошонки, фиброгастродуоденоскопия), 11 пациентам – 18F-ФДГ ПЭТ-КТ тела. При обнаружении новообразования проводилась биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием, консультация и наблюдение онколога.

Второй этап исследования

На данном этапе исследования основную группу составил 41 пациент с АЭ. Критерии включения и невключения в основную группу аналогичны описанным ранее.

В группу сравнения-1 с условным названием «атипичное демиелинизирующее заболевание» (АД) были включены 22 пациента с диагнозами: серонегативное ЗСОНМ (n=2), MOG-A3 (n=9), псевдотуморозный вариант РС (n=5), ОРЭМ (n=2), АД (n=4). В данную группу были включены диагностически неоднозначные случаи, клинически и/или радиологически схожие с АЭ; не включались анти-AQP4 ЗСОНМ. Группу сравнения-2 составили 16 пациентов с БА.

В группу контроля-1, сформированную для анализа сыворотки крови, вошли 10 здоровых добровольцев. Группу контроля-2 (для анализа ЦСЖ) составили 18

неврологически здоровых добровольцев с урологической хирургической патологией.

Критерии включения в группу сравнения-1:

1. фаза обострения заболевания;
2. соответствие заболевания пациента одному из диагнозов:
 - 1) серонегативное ЗСОНМ согласно критериям *D.Wingerchuk, 2015* [100];
 - 2) MOG-ассоциированное заболевание (MOG-A3) согласно критериям Международной группы по изучению MOG-A3, 2023 [94];
 - 3) псевдотуморозный вариант РС согласно критериям *W.McDonald, 2017* [209];
 - 4) ОРЭМ согласно критериям Международной группы экспертов по дифференциальной диагностике РС, 2008 [210];
 - 5) клинический диагноз АД.

Критерии включения в группу сравнения-2:

1. БА согласно критериям Национального института по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциации, 2011 [211].

Критерии включения в группы контроля:

1. отсутствие неврологической и психиатрической симптоматики.

Группы пациентов были сопоставимы по половому составу и возрасту. Характеристика групп исследуемых пациентов приведена в Таблице 11.

Таблица 11 – Общая характеристика пациентов (2-й этап исследования)

	Количество пациентов	Пол (мужчины/ женщины)	Возраст (Me [Q1; Q3])	Количество образцов	
				Сыворотка крови	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

У участников данного этапа исследования выполнялся анализ АТ к GFAP в крови и ЦСЖ.

2.2. Лабораторные методы исследования

Образцы крови были получены путем венепункции локтевой вены в утренние часы, натощак с использованием вакуумных систем VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) в соответствующие пробирки, рекомендованные для каждого параметра и метода исследования биоматериала соответственно руководству по преаналитическому этапу лабораторных исследований.

Люмбальная пункция всем пациентам была выполнена по медицинским показаниям с диагностической целью после получения информированного согласия. Контрольные образцы ЦСЖ были получены в ходе выполнения спинальной анестезии больным с урологической хирургической патологией после получения информированного согласия. Получение, транспортировка, хранение образцов биоматериала и другие условия преаналитического этапа выполнены в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 53079.4–2008, ГОСТ Р ИСО 6710-2009, приказ МЗ РФ № 464н от 23.11.2021).

Образцы биоматериала аликвотировали: часть аликвот крови и ЦСЖ исследовали непосредственно после получения, а часть аликвот замораживали при температуре -70°C для дальнейших исследований.

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 включали: рутинные клинический и биохимический анализ крови, СРБ, определение гормонов функции щитовидной железы (ТТГ, сТ4, сТ3), маркеры аутоиммунных процессов (АТ к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарный фактор (АНФ), АТ к двуспиральной ДНК, АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), АТ к MOG, АТ к AQP4), лайн-блот АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам (анти-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

типа синтеза олигоклонального IgG, анализ антинейрональных АТ (панель АТ к поверхностным нейрональным антигенам (анти-NMDAR, -LGI1, -CASPR, -AMPA1R, -AMPA2R, -GABAR1), АТ к GAD) в крови и ЦСЖ. У пациентов с отрицательными результатами вышеперечисленных анализов антинейрональных АТ дополнительно проводилось определение типа свечения неустановленного антинейронального АТ (ядерный, ядрышковый, цитоплазматический типы свечения, свечение клеток Пуркинью) методом нРИФ в крови и/или ЦСЖ.

На втором этапе исследования выполнялся анализ АТ к GFAP в сыворотке крови (у всех, кроме «контроль-2») и в ЦСЖ (у всех, 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 с клеточной презентацией антигена (cell-base assay). 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).

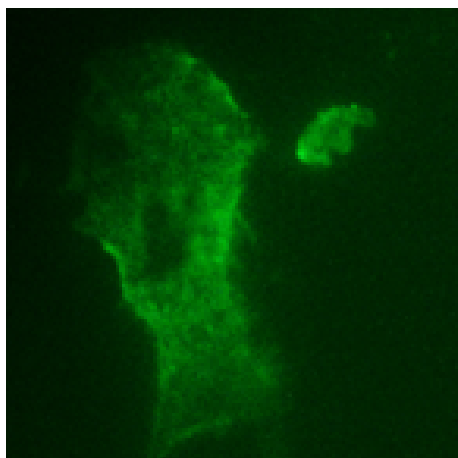
Исследования клеточной презентации антигена проводились на системе микроскопии с моторизованными компонентами Nikon Eclipse Ni с использованием наборов антител и буферов EUROIMMUN (Германия) и Cloud Clone Corporation (Китай). В наборы включены предметные стёкла с биочиповыми реакционными зонами, поверхность которых покрыта клетками, экспрессирующими соответствующий антиген (GFAP, MOG или AQP4). Процедура исследования состоит из следующих основных этапов:

1. 30 мкл образца разведенной сыворотки крови пациента наносятся на реакционное поле предметного стекла – специального слайда-подложки.
2. Сверху слайда-подложки с нанесенными образцами помещается слайд-биочип таким образом, чтобы каждый образец контактировал с биочипом на предметном стекле. Проводится инкубирование в течение 30 мин. при температуре +18-25 °С. При этом имеющиеся в положительных образцах специфические антитела связываются с соответствующими антигенами.

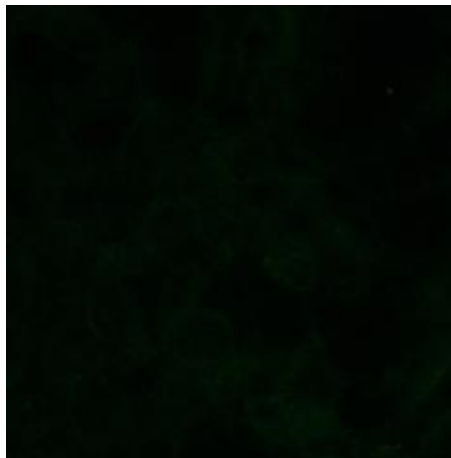
3. Производится промывание слайда-биочипа в PBS-tween с использованием специального контейнера в течение 5 мин.
4. 25 мкл конъюгата (меченых флуоресционом антител к глобулинам человека) наносится на каждое реакционное поле. Проводится инкубирование в течение 30 мин. при температуре +18-25 °С.
5. Промывание слайда PBS-tween в специальном контейнере в течение 5 мин.
6. На слайд-подложку помещается покровное стекло, на него наносится капля минерального масла, далее покровное стекло специальным образом накрывается слайдом-биочипом.

Оценка результата проводится с помощью системы флуоресцентного микроскопа с использованием объективов X20, X40; возбуждающий фильтр 450-490 нм, цветоделительное устройство: 510 нм, блокирующий фильтр – 515 нм.

В случае наличия в сыворотке соответствующих АТ (GFAP, MOG или AQP4), они реагируют с трансфецированными клетками субстрата, что приводит к формированию равномерного свечения (Рисунок 3, Рисунок 4, Рисунок 5).

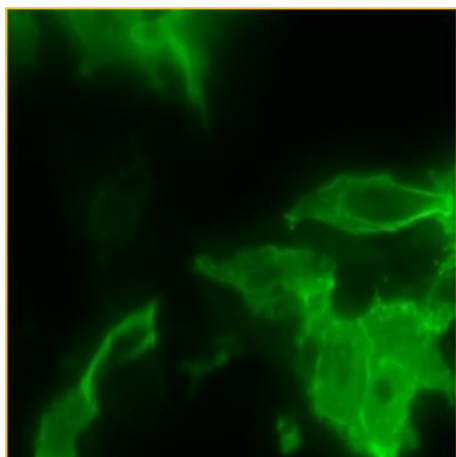


А) положительный >1:10

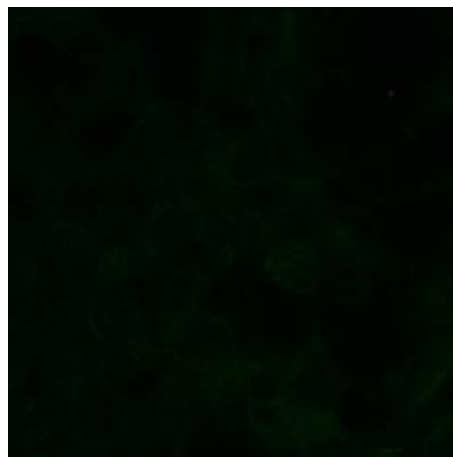


Б) отрицательный <1:10

Рисунок 3 – Выявление АТ к GFAP методом нРИФ с клеточной презентацией антигена

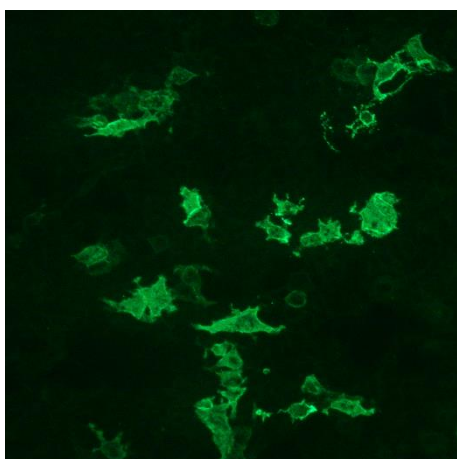


А) положительный 1:320

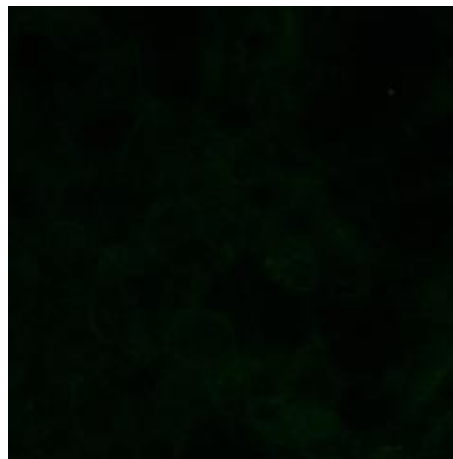


Б) отрицательный <1:10

Рисунок 4 – Выявление АТ к MOG методом нРИФ с клеточной презентацией антигена



А) положительный 1:1000 (x20)



Б) отрицательный <1:10

Рисунок 5 – Выявление АТ к AQP4 методом нРИФ с клеточной презентацией антигена

При полуколичественном анализе титр АТ был определён как последнее разведение образца, при котором специфическая флуоресценция еще вполне отчетлива. Результат оценивался по результатам флуоресценции, полученной при определенных разведениях образца: титр <1:10 – отрицательно, 1:10 – положительно, 1:32, 1:100 – положительно, 1:320 – положительно, 1:1000 – резко положительно, 1:3200 – резко положительно, 1:10000 – резко положительно, и по степени интенсивности свечения. Отдельно выделяется пограничный результат

(неспецифический тип свечения – (+/-)). Референсные значения для клеточной презентации GFAP: титр <1:10 – отрицательно; >1:10 – положительно; >1:100 – резко положительно.

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическая 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 переменные описывались с помощью среднего и стандартного отклонения – в случае данных с нормальным распределением; медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]) – в случае данных с ненормальным распределением.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

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 групп 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования была сформирована и обследована невыборочная серия пациентов взрослого возраста с клиническим подозрением на диагноз АЭ (74 человека; 26 муж. и 48 жен., возраст на момент дебюта заболевания 44 [32,5; 58,25] лет). На первом этапе в результате проведенных обследований 17 пациентов (23%) (7 муж., 10 жен., возраст дебюта 45 [31,5; 56,5] лет) были исключены из исследования в связи с постановкой альтернативного диагноза: новообразование головного мозга (астроцитомы grade III, глиобластома grade IV, метастатическое поражение головного мозга) (n=3), эпилепсия (n=3), васкулит ЦНС (n=2), болезнь Крейтцфельдта-Якоба (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., 3 жен., возраст дебюта 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), энцефалит, ассоциированный с АТ к MOG, 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 подозрением на 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 больных МРТ-изменений, которые могли быть интерпретированы как таковые при АЭ (за исключением трех случаев нейродегенеративных расстройств). Отдельные трудности возникали в контексте дифференциальной диагностики других воспалительных/иммуноопосредованных заболеваний ЦНС (васкулит ЦНС, демиелинизирующие заболевания) с серонегативным АЭ ввиду наличия

неспецифичных воспалительных изменений ЦСЖ (повышение белка, лимфоцитарный плеоцитоз, интратекальный синтез олигоклонального IgG) при обоих патологиях.

Далее будет представлен анализ клинических характеристик, данные лабораторно-инструментальных методов обследования, лечение и исходы заболевания пациентов с отдельными серологическими типами АЭ, диагностированными в ходе исследования, а также анализ аналогичных данных для АЭ как группы заболеваний. Ключевые характеристики суммированы в Приложении 3.

3.1. Характеристика отдельных типов АЭ

3.1.1. Анти-NMDAR АЭ

В ходе исследования диагноз анти-NMDAR АЭ был установлен у 8 пациентов. Большинство были женщинами (6/8, 75%). Возраст на момент дебюта заболевания составил 29 [23; 59] лет. Время до постановки диагноза анти-NMDAR АЭ – 7 [3; 21] месяцев, длительность проспективного наблюдения – 9 [6; 11] месяцев. Предварительными диагнозами при поступлении в ФГБНУ НЦН были: АЭ (2/8), энцефалит неясной этиологии (2/8), фокальная эпилепсия (2/8), острое полиморфное психотическое расстройство (1/8), обострение РС (у пациентки с сопутствующим РС, 1/8).

Паранеопластическая этиология заболевания наблюдалась у 2 пациенток (25%), включая случай анти-NMDAR АЭ, ассоциированного с тератомой яичника, у женщины с 12-летним анамнезом РС. Развитие анти-NMDAR АЭ после перенесенного вирусного энцефалита отмечалось в 1 случае. В дебюте заболевания анализ ЦСЖ инфекционного возбудителя не идентифицировал, однако ответ на противовирусную терапию в 1-й клинический эпизод, а также обнаружение АТ к NMDAR и положительная динамика на фоне иммунной терапии во 2-й клинический эпизод послужили основанием для того, чтобы расценить два эпизода развития энцефалита у пациентки именно как анти-NMDAR АЭ после перенесенного вирусного энцефалита (Рисунок 8, Г-Е).

У большинства больных (5/8, 63%) заболевание дебютировало подостро, у остальных первые клинические проявления развивались остро (<2 недель). Рецидивирующее течение анти-NMDAR АЭ наблюдалось у 2/8 (25%) пациентов. В обоих случаях неоднократный онкологический поиск новообразования не обнаружил. Гриппоподобный продромальный период за несколько дней/недель до дебюта психоневрологической симптоматики отмечался у 5/8 (63%) больных. В половине случаев анти-NMDAR АЭ дебютировал с эпилептических приступов, в половине – с психиатрической симптоматики. Клиническая картина у большинства пациентов характеризовалась типичной для анти-NMDAR АЭ стадийностью: прогрессирующее развитие в течение 1-2 недель полиморфной продуктивной психиатрической симптоматики, когнитивных нарушений, бессонницы, которые сменялись психомоторной заторможенностью или снижением уровня сознания, в ряде случаев – появлением речевых и двигательных расстройств, гиповентиляционного синдрома вследствие вегетативных нарушений (Рисунок 6). Эпилептические приступы могли присутствовать на обеих стадиях заболевания, у 3 пациентов приступы имели статусное течение. Госпитализация в ОАРИТ на пике тяжести симптоматики (по причине эпилептического статуса и/или гиповентиляционного синдрома) потребовалась 4/8 (50%) пациентам.



Рисунок 6 – Спектр клинических проявлений при анти-NMDAR АЭ

Наблюдаемая у пациентов психиатрическая симптоматика была крайне гетерогенной: от легких поведенческих нарушений до острого психоза с галлюцинациями и дезориентацией (Рисунок 7). Когнитивный дефицит был представлен, в первую очередь, нарушением краткосрочной памяти, а также снижением исполнительных функций, внимания, беглости речи. Ввиду неоднородности нашей выборки (пациенты были госпитализированы в ФГБНУ НЦН как в дебюте заболевания, так и по разрешении «острых» симптомов) средняя оценка когнитивных функций по шкале MoCA не рассчитывалась. Однако следует отметить, что именно когнитивный дефицит зачастую являлся наиболее стойким проявлением, сохранявшимся у пациентов с анти-NMDAR АЭ после завершения патогенетического лечения.

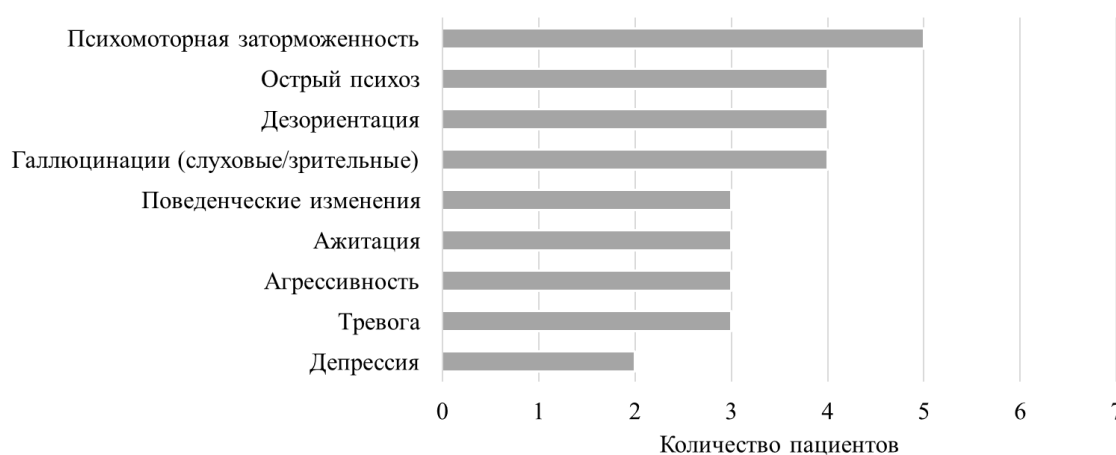


Рисунок 7 – Психиатрическая симптоматика у пациентов с анти-NMDAR АЭ

Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов суммированы в Таблице 12. В 5/8 случаях диагноз был подтвержден обнаружением анти-NMDAR-IgG как в сыворотке крови, так и в ЦСЖ. У 3/8 пациентов АТ были выявлены только в сыворотке крови (2 случая) или только в ЦСЖ (1 случай, в котором анализ АТ к NMDAR в крови не выполнялся). Основанием для постановки диагноза анти-NMDAR АЭ, не смотря на обнаружение анти-NMDAR-IgG только в одной биологической жидкости послужили: клиническая картина и МРТ-данные, характерные для АЭ, исключение других заболеваний (в том числе, энцефалитов

вирусной этиологии и других серологических типов АЭ), а также тот факт, что диагностическая любмальная пункция не редко проводилась спустя довольно длительное время от дебюта симптоматики (спустя 16 и 10 месяцев в случае пациентов с положительными анти-NMDAR-IgG только в крови). Воспалительные изменения в клиническом анализе ЦСЖ наблюдались лишь у 2/8 (25%) больных. 2-й тип синтеза олигоклонального IgG не был выявлен ни у одного из 6 пациентов, которым выполнялось данное исследование.

Таблица 12 – Данные лабораторно-инструментальных методов обследования 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%)

МРТ головного мозга демонстрировало воспалительные изменения, характерные для АЭ, в 5/8 (63%) случаях (не включались МРТ-данные пациентки с сопутствующим РС; отрицательной динамики при МРТ, выполненном во время развития симптомов анти-NMDAR АЭ, выявлено не было). Наиболее распространенным МРТ-фенотипом был двусторонний лимбический энцефалит (Рисунок 8, В). Одностороннее поражение височной доли отмечалось у 1 пациентки, с рецидивирующим анти-NMDAR АЭ (Рисунок 8, А, Б). Примечательно, что данные МРТ-изменения полностью регрессировали при исследовании, выполненном через 16 дней. При этом МРТ головного мозга во

время рецидива заболевания вновь обнаружило воспалительные изменения аналогичной локализации, которые также не визуализировались при МРТ в динамике (через 30 дней). Это наблюдение иллюстрирует особенность нейровизуализации при АЭ – пациенты с изначально отрицательной МРТ-картиной могут демонстрировать изменения, указывающие на АЭ, при повторном исследовании через несколько дней. В свою очередь, обнаруженные при МРТ воспалительные изменения могут уменьшаться или полностью разрешаются с течением времени и/или на фоне патогенетической терапии. Еще в 1 случае – у пациентки с тяжелым течением анти-NMDAR АЭ, развившемся после перенесенного вирусного энцефалита – наблюдался МР-фенотип комбинированного энцефалита, представленного обширным многоочаговым поражением супратенториальной локализации (Рисунок 8, Г-Е).

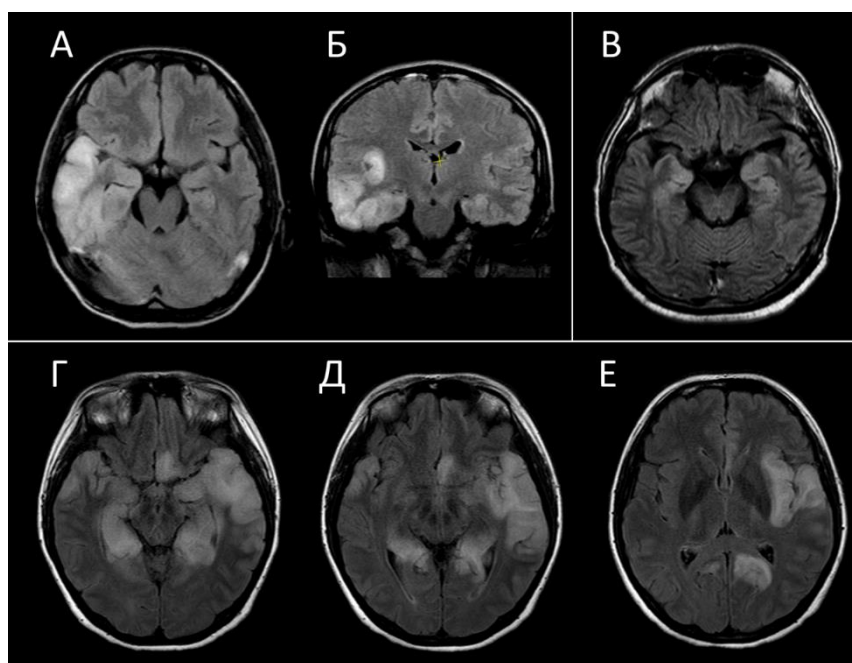


Рисунок 8 – МРТ пациентов с анти-NMDAR АЭ. А (T2-FLAIR, аксиальный срез) и Б (T2-FLAIR, коронарный срез) – зона повышения интенсивности МР-сигнала в передних отделах височной доли и островке справа; В (T2-FLAIR, аксиальный срез) – гиперинтенсивный МР-сигнал от медиобазальных отделов височных долей; Г-Е (T2-FLAIR, аксиальные срезы) – обширные зоны повышенного МР-сигнала в обеих гемисферах мозга, локализованные в медиобазальных отделах височных

долей с вовлечением гиппокампов, парагиппокампальных регионов, а также островка слева. Участки аналогичного изменения интенсивности МР-сигнала парасагитально в левой затылочной области и в базальных отделах левой лобной области.

ЭЭГ-мониторинг обнаружил изменения у всех больных, включая наличие региональной медленноволновой активности у пациентки без клинических данных за эпилептические приступы. Наиболее распространенным ЭЭГ-паттерном было региональное замедление височной локализации. У 2 пациентов была зарегистрирована неспецифичная диффузная медленноволновая активность, в одном из случаев представленная периодическим диффузным дельта-замедлением с выраженным амплитудным акцентом в лобных отделах – *FIRDA* (от англ. *frontal intermittent rhythmic delta activity* – лобная периодическая ритмическая дельта активность). Относительно специфичный для анти-NMDAR АЭ ЭЭГ-паттерн, так называемые «дельта щетки» (от англ. *EDB – extreme delta brash*) (выявляются в 20–30% случаев [117]), у пациентов нашей когорты зарегистрировано не было.

У двух пациенток с обнаруженной тератомой яичника первым этапом лечения было хирургическое удаление тератомы и уже после – проведение иммунной терапии. В обоих случаях симптоматика анти-NMDAR АЭ регрессировала полностью (у пациентки с сопутствующим РС 2 балла по шкале mRS в последний визит соответствовали степени инвалидизации до развития АЭ). Всем пациентам проводилась иммунная терапия первой линии: в 6/8 случаях – пульс-терапия МП, в 2 случаях – комбинированная терапия: МП с ВВИГ и МП с высокообъемным плазмаферезом. 3 больным (37,5%) в связи с рецидивом заболевания или по причине субоптимального ответа на терапию первой линии проводилась анти-CD20 терапия ритуксимабом.

Во время наибольшей выраженности симптомов пациенты были значительно инвалидизированы (mRS = 4,5 [3,25; 5]). Балл по шкале mRS в последний визит составил 2 [0,25; 2,75]. Выздоровления или практически полного восстановления (mRS в последний визит ≤ 1) достигли 3 больных (37,5%).

3.1.2. Анти-LGI1 АЭ

Анти-LGI1 АЭ был диагностирован у 3 пациентов (2 мужчин, 1 женщина). Возраст на момент дебюта заболевания составил 58 [42, 64] лет. Во всех случаях диагноз был подтвержден обнаружением анти-LGI1-IgG как в сыворотке крови, так и в ЦСЖ.

Клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с анти-LGI1 АЭ представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Характеристика пациентов с анти LGI1 АЭ

Пациент	КЗМ	ЧАА	МАА
Пол	Жен	Муж	Муж
Возраст, лет	42	58	64
Время до постановки диагноза/продолжительность наблюдения, мес	2/15	2/20	4,5/3
Предварительный диагноз	Эпилепсия	Лимбический энцефалит	БКЯ; подострый склерозирующий 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, зрительные и слуховые галлюцинации	Дезориентация, ажитация
Эпилептический синдром	Замирания, БТКС, фокальные вегетативные	Замирания, фокальные тонические	Фациобрахиальные дистонические, БТКС, серия БТКС
Расстройства сна	Нет	Бессонница	Бессонница
Вестибуло-атактический синдром	Нет	Нет	+

Таблица 13 – продолжение

Пациент	КЗМ	ЧАА	МАО
Лабораторно-инструментальные данные			
Анти-LGI1-IgG	И в сыворотке крови, и в ЦСЖ		
Другие АТ	Анти-GFAP-IgG в сыворотке крови, анти-ТПО, анти-ТГ	Нет	Нет
Белок, цитоз ЦСЖ	Норма		
Олигоклональный IgG	1-й тип		
Натрий, ммоль/л	Норма	Норма	125↓
МРТ головного мозга	Асимметричная 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 замедление, преходящее левостороннее замедление; ритмичная активность в левой и в правой височной области с наложением миографических 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 симптомов	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 заболевания во всех случаях наблюдались типичные для лимбического энцефалита синдромы – фокальная эпилепсия, когнитивные нарушения разной степени выраженности, разнообразная

психиатрическая симптоматика. У двух больных также имела место бессонница, характерная для 60% пациентов с анти-LGI1 АЭ [212]. Что касается высоко специфичных, но не облигатных клинических проявлений анти-LGI1 АЭ, то фациобрахиальные дистонические приступы и гипонатриемия (наблюдаются в 50% и 65% случаев соответственно [74][77]), в нашей выборке отмечались только у пациента *МАА*. Наличие у него данных симптомов позволило предположить диагноз анти-LGI1 АЭ на этапе, предшествующем анализу антинейрональных антител, и незамедлительно начать иммунную терапию.

Клинический анализ ЦСЖ у всех пациентов не выявил отклонений от нормы, что не противоречит полученным на более крупных выборках данным об отсутствии признаков воспаления в ЦСЖ у 70-90% больных анти-LGI1 АЭ [74][127]. МРТ головного мозга, демонстрирующее воспалительные изменения от медиальных отделов височных долей в 75-90% случаев анти-LGI1 АЭ [128], у всех пациентов нашей когорты обнаружило аналогичную картину (Рисунок 9).

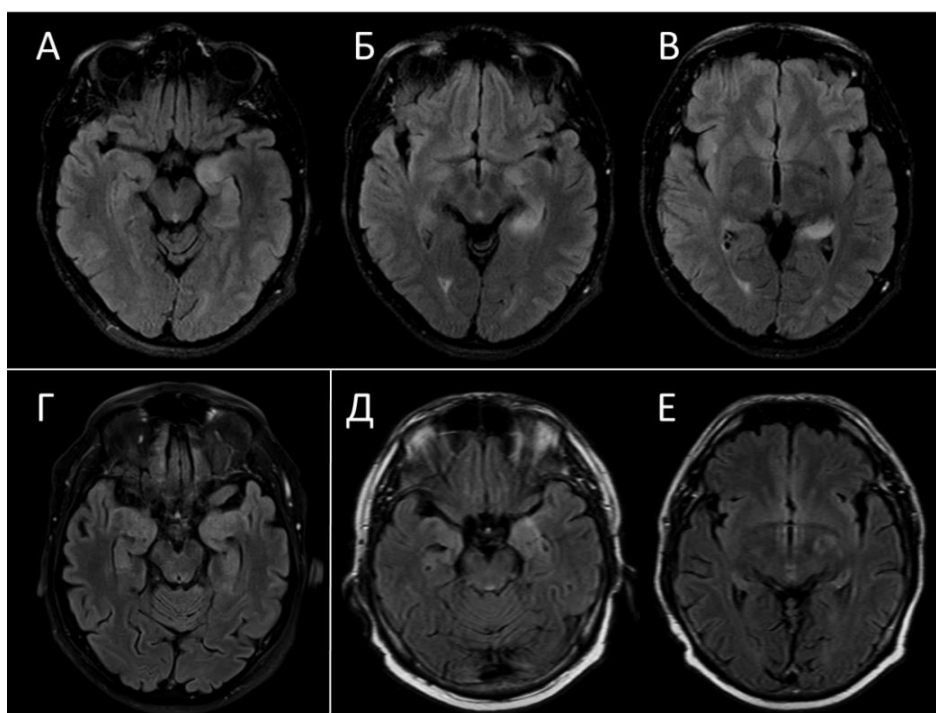


Рисунок 9 – МРТ головного мозга пациентов с анти-LGI1 АЭ. T2-FLAIR, аксиальные срезы: А-В – пациентка *КЗМ*, Г – пациент *МАА*, Д, Е – пациент *ЧАА*. Визуализируются асимметричные гиперинтенсивные изменения от медиальных отделов височных долей с распространением на белое вещество.

Заболевание носило рецидивирующий характер у двух пациентов (*КЗМ*, *ЧАА*). Несмотря на то, что в целом частота рецидивирующего течения при анти-LGI1 АЭ одна из наиболее высоких среди всех серологических типов АЭ (порядка 35% [74]), нельзя исключать, что причиной развития рецидива у наших больных послужила недостаточно агрессивная иммуносупрессивная терапия. Пациентке *КЗМ* по завершении пульс-терапии МП в качестве длительной иммуносупрессии был назначен пероральный прием МП, а анти-CD-20 терапия ритуксимабом инициирована лишь после рецидива АЭ. У пациента *ЧАА* терапия ритуксимабом была начата вскоре после пульс-терапии МП, однако проводилась в течение только 1 года (суммарно 3000 мг) и, спустя год по ее завершении, у пациента развился рецидив заболевания. Остаточный дефицит у этих двух больных также был более выраженным, чем у пациента *МАА*, получившего ритуксимаб в дебюте заболевания. Для оценки влияния длительности иммунной терапии на исходы при анти-LGI1 АЭ необходимы исследования на более крупных выборках, с большей длительностью проспективного наблюдения пациентов.

Далее приводим подробное описание одного из случаев анти-LGI1 АЭ.

Клинический случай №1

Пациент МАА, 64 года, при поступлении в ФГБНУ НЦН **жалоб** не предъявлял в связи с когнитивными нарушениями и снижением критики к своему состоянию.

Анамнез заболевания: 4,5 месяца назад, без очевидных провоцирующих факторов, в течение 24 часов возникли приступы без нарушения сознания с частотой до 2 раз в час: резкий подъем и приведение правой руки, сопровождающиеся сокращением нижней порции лицевой мускулатуры справа. По заключению МРТ головного мозга: «МР-картина умеренных атрофических изменений». При рутинной ЭЭГ описана генерализованная эпилептиформная активность (при просмотре кривых – высокоамплитудные артефакты). В общем анализе ликвора: цитоз, уровень белка и глюкозы в пределах нормы. ПЦР *HSV-1,2*, *CMV*, *EBV*, *M.Tuberculosis* в крови – ДНК не обнаружены. Установлен диагноз «криптогенная эпилепсия», назначена вальпроевая кислота 500 мг в сутки. Спустя

2 недели после дебюта приступов появилось и стало нарастать нарушение когнитивных функций – снижение краткосрочной памяти, стал дезориентирован в месте и времени, частота вышеописанных приступов выросла, максимально до 10-20 в час. В течение последующих 3-х месяцев противоэпилептические препараты регулярно не принимал – на фоне карбамазепина появилась сыпь по всему телу (предположительно синдром Лайела), прием вальпроевой кислоты самостоятельно прекратил. Приступы стали сопровождаться вокализацией, аналогичные приступы стали возникать и с левой стороны, родные отметили заметное нарастание когнитивных нарушений. Был возобновлен прием вальпроевой кислоты с титрацией до 1250 мг в сутки. Спустя неделю впервые развился приступ с билатеральными тонико-клоническими судорогами (БТКС). Спустя еще 2 недели, во время обследования в ФГБНУ НЦН – серия из трех приступов с БТКС. К терапии добавлен лакосамид 100 мг в сутки.

В связи с быстро прогрессирующими когнитивными нарушениями, эпилепсией, обнаружением в сыворотке крови антител IgG к вирусу кори, по месту жительства предполагался диагноз подострого склерозирующего энцефалита Ван-Богарта, дифференциальный диагноз с БКЯ.

В неврологическом статусе (ФГБНУ НЦН, 4,5 месяцев от дебюта симптоматики): Сознание ясное. Дезориентирован в месте и времени. Грубые когнитивные нарушения преимущественно за счет краткосрочной памяти, зрительно-конструктивных и исполнительных навыков, речи (MoCa 12/30 баллов). Легкая слабость в правых конечностях. Паратонии. Сухожильные рефлексы живые, акцент справа. Дистоническая установка правой руки. Дисметрия при пальце-носовой пробе. Неустойчивость в пробе Ромберга.

Во время осмотра многократно (с интервалом от 2 до 10 мин) наблюдались гемилатеральные приступы, фенотипически соответствующие фациобрахиальным дистоническим (резкий подъем и приведение руки, сокращение оромандибулярной мускулатуры ипсилатерально), сопровождающиеся вокализацией. Приступы возникали то с правой (чаще), то с левой стороны, длились не больше нескольких секунд. Пациент их амнезирует, после приступа в течение 10-15 секунд рассеян.

Лабораторно-инструментальное обследование:

- Клинический анализ ЦСЖ: цитоз, уровень белка, глюкозы – в пределах нормы; 1-й тип синтеза олигоклонального IgG;
- АТ к комплексу калиевых каналов (LGI1, CASPR2) в сыворотке крови: выявлены анти-LGI1-IgG, титр 1:20;
- АТ к комплексу калиевых каналов (LGI1, CASPR2) в ЦСЖ: выявлены анти-LGI1-IgG, титр 1:4;
- Лайн-блот АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Yo, CV2, Ma2, Ri, амфифизин), АТ к NMDAR, АТ к GAD в сыворотке крови: не обнаружены;
- ПЦР ДНК *HSV-1,2, CMV, EBV, VZV* в ЦСЖ: не обнаружены;
- Антитела IgM к вирусу кори в крови: не обнаружены;
- Общетерапевтические анализы крови: гипонатриемия 125 ммоль/л (по данным предоставленной медицинской документации гипонатриемия отмечалась и в дебюте заболевания);
- МРТ головного мозга: МР-картина двустороннего лимбического энцефалита (Рисунок 9, Г);
- Ночной ЭЭГ-мониторинг: В бодрствовании зарегистрировано продолженное диффузное тета- и дельта замедление, эпизодически преимущественно в левом полушарии регистрировалось переходящее латерализованное дельта-замедление. Зарегистрированы многочисленные (более 20) фокальные эпилептические моторные (тонические) приступы. Предполагаемые эпилептогенные зоны – височные и лобные области обоих полушарий (Рисунок 10);
- Онкологический поиск (КТ органов грудной клетки с контрастным усилением, УЗИ брюшной полости, УЗИ мошонки, УЗИ щитовидной железы, колоноскопия, ФГДС, анализ крови на онкологические маркеры): данных за возможную онкопатологию не получено.

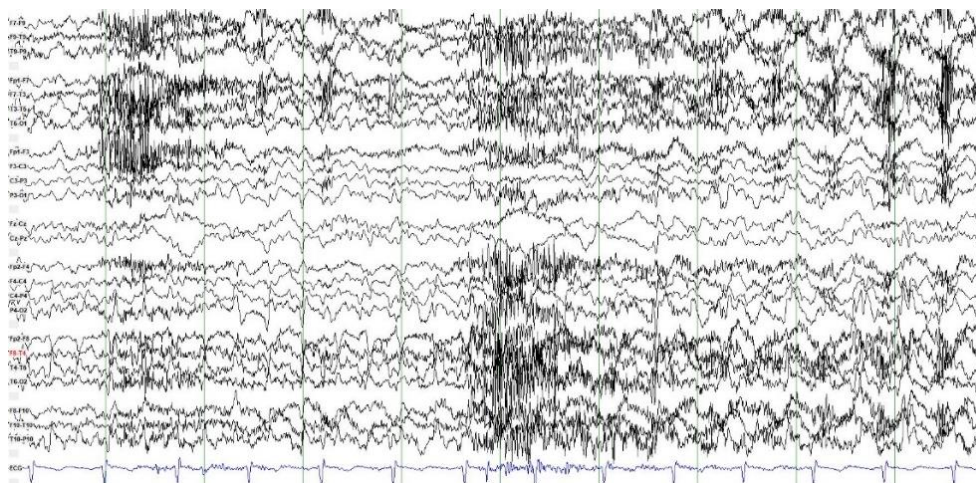


Рисунок 10 – Иctalная ЭЭГ приступа фациобрахиальной дистонии у пациента МАА

Диагноз: Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с антителами к LGI1.

Лечение, динамика состояния: Проведена пульс-терапия МП (суммарно 6 г), с последующим пероральным приемом МП 0,8 мг/кг/сутки. Иницирована анти-CD20 терапия ритуксимабом (1000 мг №2 с интервалом в 2 недели). На фоне проведенной иммунной терапия достигнута выраженная положительная динамика (3 месяца проспективного наблюдения): приступов с БТКС не было, частота фациобрахиальных дистонических приступов сократилась до 2-10 в сутки, значимо регрессировал когнитивный дефицит (MoCa 24 балла), нормализовался уровень натрия в крови. Рекомендовано продолжить терапию ритуксимабом 1000 мг 2 раза в год.

Данный случай иллюстрирует типичные для анти-LGI1 АЭ проявления (гипонатриемия, фациобрахиальные дистонические приступы, быстро прогрессирующие когнитивные нарушения) и подчеркивает важность своевременной диагностики и адекватной иммунной терапии для улучшения прогноза пациентов с анти-LGI1 АЭ.

3.1.3. АЭ с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам

Диагноз АЭ, ассоциированного с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам, был установлен 11 пациентам (3 мужчин, 7 женщин). Возраст дебюта

заболевания составил 51 [35; 62] год. Время до постановки диагноза – 10 [6; 24] месяцев, длительность проспективного наблюдения (8/11 пациентов) – 11 [6; 23] месяцев.

У 8/11 пациентов диагноз был подтвержден обнаружением определенного внутриклеточного антинейронального АТ в сыворотке крови. Наиболее распространенным было АТ к Yo, выявленное у 6 пациентов, включая 1 случай с обнаружением сразу нескольких АТ – к Yo, Ri и амфифизину. По одному случаю были ассоциированы с АТ к CV2 и к Ma2. У 3/11 пациентов анализ крови на лайн-блот АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Ri, Yo, CV2, амфифизин) был отрицательным, однако диагноз был подтвержден обнаружением в ЦСЖ внутриклеточного нейронального типа свечения неустановленного АТ методом нРИФ: ядерный нейрональный, ядрышковый нейрональный типы свечения, свечение клеток Пуркинье. Следует отметить, что 2 пациентам с детектированными АТ к Yo в крови также выполнялся анализ антинейрональных АТ методом нРИФ в ЦСЖ, который в обоих случаях выявил соответствующий антителу к Yo тип свечения – свечение клеток Пуркинье.

В данной группе пациентов количество АЭ паранеопластической этиологии ожидаемо было наибольшим. Согласно диагностическим критериям ПНС (Graus F. и соавт., 2021 [48]), 7/11 (63,6%) случаев соответствовали «достоверному ПНС» (Таблица 20, #3-9). У остальных больных онкологический поиск к настоящему времени новообразования не обнаружил. 2/11 (18,2%) случаев соответствовали критериям «вероятного ПНС»: женщина 35 лет с подострой ПМА, выявлено свечение клеток Пуркинье в ЦСЖ (длительность заболевания – 10 месяцев); женщина 56 лет с ПМА, ассоциированной с АТ к CV2 (длительность заболевания – 5 лет). Наконец, заболевание 1/11 (9%) пациента соответствовало «возможному ПНС»: женщина 64 лет с прогрессирующим энцефаломиелитом, выявлен ядерный нейрональный тип свечения в ЦСЖ (длительность заболевания – 2 года). И только 1 случай (9%) был расценен как «не ПНС» – женщина 22 лет с лимбическим энцефалитом, развившемся на фоне COVID-19 (обнаружен ядрышковый нейрональный тип свечения в ЦСЖ).

У 6/11 (55%) пациентов заболевание дебютировало подостро, у остальных наблюдалось хроническое развитие первых клинических проявлений (>1 месяца). В подавляющем большинстве случаев течение АЭ было монофазным, лишь у одного пациента – рецидивирующим (*Клинический случай №2*). Клиническо-анатомические фенотипы заболевания в данной группе пациентов были гетерогенными: ПМА, лимбический и комбинированный энцефалиты, энцефаломиелит (Таблица 14). Кроме «классических» для соответствующего фенотипа симптомов, примечательными проявлениями были сенсомоторная аксональная полинейропатия у пациента с паранеопластическим лимбическим энцефалитом, вегетативные нарушения в виде ортостатической и постпрандиальной гипотензии у пациента с паранеопластическим энцефаломиелитом.

Таблица 14 – Клинико-анатомические фенотипы пациентов с АЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам

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

Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов суммированы в Таблице 15. Те или иные воспалительные изменения в клиническом анализе ЦСЖ наблюдались у 9/11 (82%) пациентов. 2-й тип синтеза олигоклонального IgG был выявлен у 4/7 (57%) больных, включая 1 случай без плеоцитоза и гиперпротеинарии в общем анализе ЦСЖ.

Таблица 15 – Данные лабораторно-инструментальных методов обследования пациентов с АЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам

Обследование		Количество пациентов (%)
Анти-Уо/Ма2/СV2/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%)
Изменения при МРТ головного мозга		4 (36%)
Изменения при МРТ спинного мозга		2 (18%)
ЭЭГ	Эпилептиформная активность	2 (18%)
	Замедление (региональное или диффузное)	2 (18%)
ЭНМГ (полинейропатия)		1 (9%)

МРТ обнаружило воспалительные изменения в 4/11 (36%) случаев – у пациентов с клинико-анатомическими фенотипами комбинированного энцефалита и энцефаломиелита (Рисунок 11, Рисунок 12). Патологическое накопление КВ на T1 ВИ отмечалось лишь у пациента КАС (*Клинический случай №2*). Ни у одного из пациентов с клиническим фенотипом ПМА T2-гиперинтенсивных изменений при МРТ головного мозга выявлено не было. Данных за атрофию полушарий мозжечка также не обнаружено, однако в двух случаях наблюдались признаки легкой гипотрофии червя мозжечка.

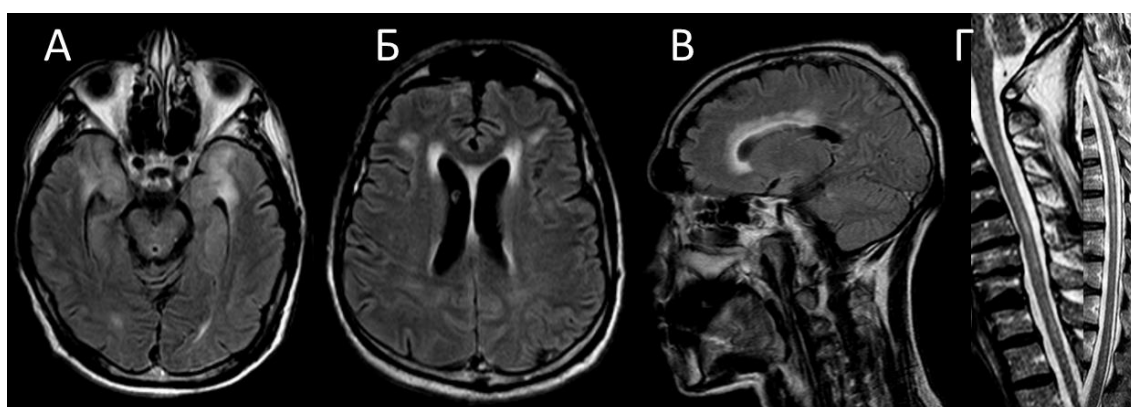


Рисунок 11 – МРТ пациента паранеопластическим энцефаломиелитом, ассоциированным с антителами к Уо. А, Б (T2-FLAIR, аксиальный срез) и В (T2-FLAIR, сагиттальный срез) – диффузно-очаговые изменения повышенной интенсивности МР-сигнала в белом веществе височных долей, перивентрикулярно

и в субкортикальном белом веществе; Г (T2-TSE, сагиттальный срез) – повышение интенсивности МР-сигнала от задних отделов спинного мозга на уровне шейного и грудного отделов, соответствующие признакам поперечного миелита.

Все пациенты получали иммунную терапия первой линии, в большинстве случаев (82%) – пульс-терапию МП. 3 больным (27%) проводилась иммунная терапия второй линии: пациенту с анти-Ма2 АЭ в связи с рецидивирующим течением заболевания, двум пациенткам с анти-Уо АЭ по причине отсутствия ответа на терапию первой линии. Во всех случаях в качестве терапии второй линии был выбран циклофосфамид, ввиду Т-клеточно-опосредованного патогенеза АЭ, ассоциированных с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам.

На пике тяжести симптоматики пациенты были существенно инвалидизированы (mRS = 4 [3; 4]). Балл по шкале mRS в последний визит составил 3 [2; 4]. Значительное улучшение на фоне иммунной терапии (mRS в последний визит ≤ 2) наблюдалось только у 5 больных (46%). Летальным был 1 случай – пациент с паранеопластическим АЭ умер от тяжелой формы COVID-19 через несколько месяцев после диагностирования АЭ.

Далее приводим подробное описание случая рецидивирующего анти-Ма2-АЭ, развившегося у пациента с двумя разными первичными опухолями в анамнезе, диагностированными за 6 месяцев и 7 лет до дебюта АЭ.

Клинический случай №2

Пациент КАС, 36 лет, обратился в ФГБНУ НЦН с **жалобами** на снижение памяти на недавние события, двоение изображения, замедленность речи, осиплость голоса, эпизоды поперхивания при глотании.

Онкологический анамнез: В возрасте 28 лет была диагностирована экстрагонадальная хориокарцинома с высоким уровнем бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и обширным метастатическим поражением висцеральных органов. Проведено 4 курса химиотерапии по схеме ВЕР (цисплатин+этопозид+блеомицин), достигнута стойкая ремиссия. Через 7 лет

у пациента была выявлена новая первичная опухоль – эмбриональноклеточная карцинома яичка, выполнена радикальная орхиэктомия справа.

Анамнез заболевания: Через полгода после операции по орхиэктомии, в течение нескольких дней у пациента отмечалась гипертермия до 38,5°C, без катаральных явлений. Спустя 2 месяца развилось несколько эпизодов бредовых суждений, отмечалось снижение памяти на недавние события, дневная сонливость, апатия, эпизоды нечеткости речи. По результатам онкологического поиска (включая выполнение 18F-ФДГ ПЭТ-КТ тела) патологии обнаружено не было. Еще через 2 месяца – выраженное нарастание неврологической симптоматики: появление диплопии и дисфагии, нарастание дизартрии и дисфонии, сохранялись снижение краткосрочной памяти, расстройства сна и настроения. При МРТ головного мозга выявлено двустороннее T2-гиперинтенсивное поражение медиальных отделов височных долей и базальных ганглиев с фокусом накопления КВ в левой височной доле на постконтрастных T1-ВИ (Рисунок 12, А-В).

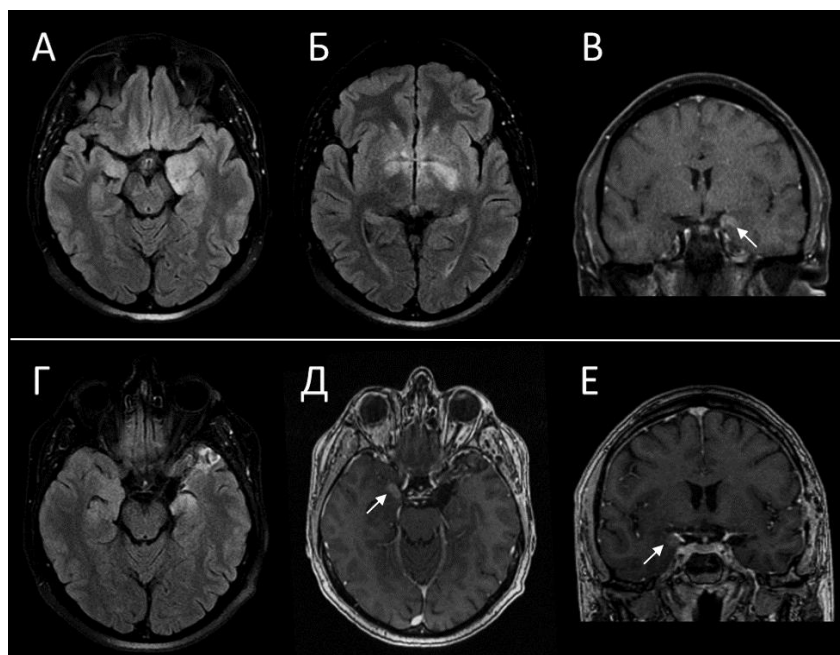


Рисунок 12 – МРТ головного мозга пациента КАС. А-В – 1-й клинический эпизод: А, Б (T2-FLAIR, аксиальный срез) – асимметричные (S>D) зоны повышения МР-сигнала без четких контуров в медиобазальных отделах височных долей, в проекции базальных ганглиев; В (T1+C, коронарный срез) – «глыбчатое» накопление КВ в медиальных отделах левой височной доли (стрелка). Г-Д – 2-й

клинический эпизод: Г (T2-FLAIR, аксиальный срез) – зона слабоповышенной интенсивности МР-сигнала в медиальных отделах и крючке правой височной, зона неоднородной интенсивности МР-сигнала, послеоперационные изменения в левой височной области; Д (T1+C, аксиальный срез), Е (T1+C, коронарный срез) – диффузное накопление КВ в медиальных отделах правой височной доли (стрелка).

Данная МРТ-картина была интерпретирована как диффузная глиома, выполнено микрохирургическое удаление крючка височной доли слева. При гистоиммунологическом исследовании операционного материала элементы опухолевого роста выявлены не были, морфологическая картина соответствовала аутоиммунному энцефалиту (Рисунок 13).

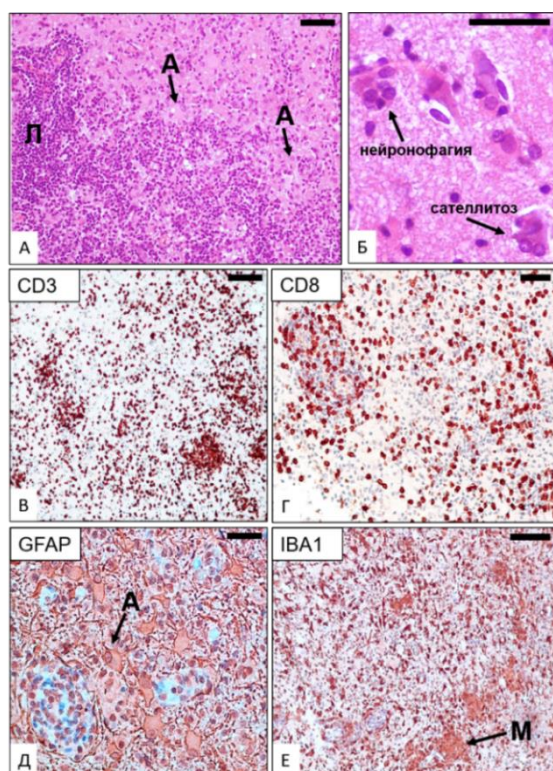


Рисунок 13 – Гистоиммунологическое исследование операционного материала пациента КАС. А, Б – окраска гематоксилином и эозином, В-Е – иммуногистохимическая реакция с использованием антител к CD3 (выявление Т-лимфоцитов), CD8 (выявление цитотоксических Т-лимфоцитов), GFAP (выявление астроцитов), IBA1 (выявление микроглии).

Морфологическая картина аутоиммунного энцефалита в удаленном крючке левой височной доли. В ткани мозга отмечался отек, выпадение и дистрофия отдельных сохранных нейронов с явлениями нейронофагии и сателлитоза, резко выраженная инфильтрация ткани мозга лимфоцитами (*Л*), преимущественно Т-лимфоцитами (CD3+) с преобладанием фракции цитотоксических клеток (CD8+), пролиферация и гипертрофия астроцитов (GFAP+) (*А со стрелкой*), активация микроглиоцитов (IBA1+) с формированием микроглиальных узелков (*М*). Масштабная метка соответствует 50 мкм.

В неврологическом статусе (ФГБНУ НЦН, 6 месяцев от дебюта симптоматики): Сознание ясное. В месте, времени, собственной личности ориентирован правильно. Умеренные когнитивные нарушения преимущественно за счет снижения краткосрочной памяти и внимания (MoCa 22/30 баллов). Парез вертикальных саккад при взгляде вверх и вниз, ограничение движения кнаружи левого глазного яблока, диплопия при взгляде прямо. Горизонтальный нистагм в крайних отведениях глазных яблок. Слабость мышц языка, легкая дизартрия, умеренная дисфония, эпизодическая дисфагия. Неустойчивость в пробе Ромберга.

Лабораторно-инструментальное обследование:

- Клинический анализ ЦСЖ: цитоз 60/3, белок 0,585 г/л; 2-й тип синтеза олигоклонального IgG;
- Лайн-блот АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Yo, CV2, Ma2, Ri, амфифизин) в сыворотке крови: анти-Ma2-IgG+++;
- Панель АТ к поверхностным нейрональным антигенам (NMDAR, LGI1, CASPR2, AMPA1, AMPA2, GABAB1), АТ к GAD в сыворотке крови и ЦСЖ: не обнаружены;
- ПЦР ИФА IgM, IgG HSV-1,2, CMV, EBV, VZV в ЦСЖ: отрицательно;
- Видеоокулография: нарушение произвольных и рефлекторных вертикальных саккад, свидетельствующее о нарушении функции роstralного интерстициального ядра медиального продольного пучка.

- Ночной ЭЭГ-мониторинг: эпилептических приступов и их электрографических паттернов не зарегистрировано. В бодрствовании и во сне зарегистрировано продолженное региональное замедление в левой височной области, «брешь-эффект» в левой передневисочной области. Во сне в структуре описанного замедления в левой височной области крайне низким индексом регистрировалась редуцированная региональная эпилептиформная активность – одиночные комплексы острая-медленная волна.
- Онкологический поиск (КТ органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, УЗИ мошонки, анализ крови на онкологические маркеры – альфафетопротеин, β -ХГЧ, раковый эмбриональный антиген, лактатдегидрогеназа): данных за возможную онкопатологию не получено.

Диагноз: Паранеопластический аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с антителами к Ма2.

Лечение, динамика состояния:

Была проведена пульс-терапия МП (суммарно 7 г), с последующим назначением таблетированного МП 0,8 г/кг/сутки (принимал в течение 3-х месяцев с постепенной отменой). Достигнута положительная динамика – улучшилась краткосрочная память, выросла динамика психической активности, регрессировали диплопия и дисфагия, уменьшения выраженности дизартрии. При контрольном МРТ головного мозга отмечалось уменьшение в объеме ранее визуализируемых зон в обеих височных долях, отсутствие вовлечения базальных ганглиев, отсутствие патологического накопления КВ. Очередные 18F-ФДГ ПЭТ-КТ тела, УЗИ органов мошонки патологии не выявили.

Спустя 4 месяца стабильного состояния (пациент планировал возвращение к работе) развился рецидив заболевания: появились приступы по типу «дежавю» длительностью до 5 минут, частотой до 5 раз в день, сохранявшиеся в течение недели, после чего присоединилось грубое нарушение краткосрочной памяти (не мог вспомнить что делал 10 минут назад), эпизоды дезориентации, выросла дизартрия, вновь появились эпизоды дисфагии. При МРТ головного мозга выявлена зона диффузного накопления КВ в *правой* височной области (Рисунок 12,

Г-Е). На фоне пульс-терапии МП (7 г) значительно уменьшилась выраженность когнитивного дефицита. При МРТ, выполненном через 2 месяца, патологического накопления КВ не отмечено. Онкологический поиск патологии не выявил. В связи с рецидивом заболевания инициирована иммунная терапия второй линии: циклофосфамид 800 мг внутривенно капельно 1 раз в месяц в сочетании с пероральным приемом МП в первые 3 месяца терапии. В течение полугода выполнено 6 инфузий циклофосфамида 800 мг, состояние пациента оставалось стабильным (клинически, по данным нейровизуализации и онкологического обследования), в связи с чем, принято решение о сокращении кратности введения циклофосфамида до 1 раза в 3 месяца. В течение полугода выполнено 2 инфузии циклофосфамида 800 мг.

Через 2 недели от последнего введения циклофосфамида – ухудшение состояния: частота приступов по типу «дежавю» выросла до 15 в день, усилилась дизартрия и дисфагия. МРТ головного мозга – без существенной динамики. Была проведена пульс-терапия МП (3 г), возобновлена ежемесячная терапия циклофосфамидом в более высокой дозировке – 1700 мг (из расчета 750 мг/м²). По прошествии полугода терапии проведено обследование:

- Анализ ЦСЖ: белок, цитоз – в пределах нормы; антинейрональные АТ, IgG (нРИФ) – не обнаружены; 1-й тип синтеза IgG;
- Лайн-блот внутриклеточных антинейрональных АТ в крови: анти-Ma2-IgG++;
- МРТ головного мозга (Рисунок 14, Б).

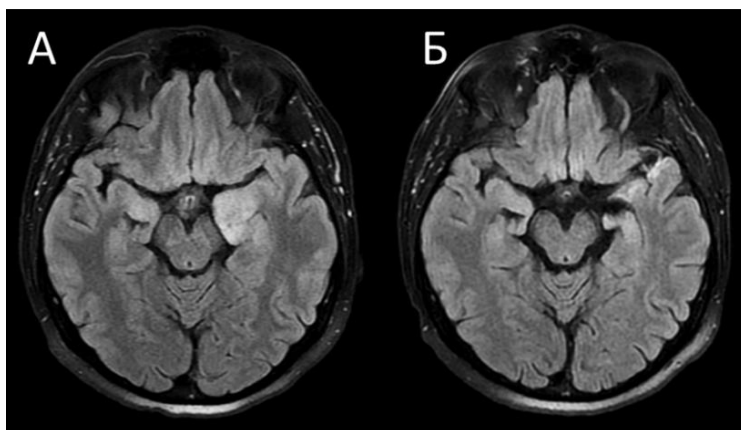


Рисунок 14 – МРТ головного мозга пациента КАС в динамике. T2-FLAIR, аксиальные срезы: А – в дебюте АЭ, Б – через 2,5 года от дебюта АЭ. Отмечается

появление признаков атрофии правого гиппокампа, послеоперационный изменения в левой височной доле.

Ввиду отсутствия признаков воспаления по данным МРТ и анализа ЦСЖ, появления признаков атрофии гиппокампов при МРТ в динамике, на текущий момент **диагноз** заболевания пациента сформулирован как: Аутоиммунно-ассоциированная эпилепсия в исходе анти-Ма2 АЭ.

Иммунная терапия завершена. Пациент продолжает прием комбинированной противозепилептической терапии (в течение болезни неоднократно корректировалась, в настоящее время – лакосамид 150 мг в сутки, окскарбазепин 900 мг в сутки). При последнем визите (2 года 8 мес. от дебюта АЭ): частота приступов по типу «дежавю» – 0-10 в день, сохраняются легкие когнитивные нарушения (MoCa 25/30), парез вертикальных саккад, легкая дизартрия, умеренная дисфония. Продолжается регулярное онкологическое обследование.

В представленном клиническом случае у пациента наблюдалась характерная для анти-Ма2 АЭ клиническая картина сочетания лимбической, диэнцефальной и стволовой дисфункции, отличающая анти-Ма2 АЭ от «классического» лимбического энцефалита [213][214]. Необычным было наличие у больного сразу двух первичных опухолей. Нам не удалось найти в литературе описания других случаев анти-Ма2 АЭ более чем с одним первичным новообразованием в анамнезе. Кроме того, данное клиническое наблюдение иллюстрирует сложности, которые могут возникнуть при дифференциальной диагностике АЭ и новообразований головного мозга. Важно иметь в виду, что патологическое накопление КВ при паранеопластических АЭ является не столь редким (при анти-Ма2 АЭ наблюдается у 23–39% пациентов с T2-гиперинтенсивным поражением [213][215]).

3.1.4. Анти-GAD АЭ

Анти-GAD АЭ был диагностирован у 7 пациентов (2 мужчин, 5 женщин). Возраст дебюта заболевания составил 44 [35; 63] года. Время до постановки диагноза – 30 [6; 36] месяцев, длительность проспективного наблюдения (5/7

пациентов) – 10 [3; 14] месяцев. У всех пациентов диагноз был подтвержден обнаружением анти-GAD-IgG в высоких титрах как в сыворотке крови (>1000 МЕ/мл), так и в ЦСЖ (>100 МЕ/мл).

Среди анти-GAD АЭ ни одного паранеопластического случая зарегистрировано не было. У двух пациентов развитие анти-GAD АЭ было ассоциировано с COVID-19. У 4/7 (57%) пациентов дебют симптомов АЭ был подострым, у 3/7 (43%) – хроническим (>1 месяца). Случаев с рецидивирующим течением заболевания не было («присоединение» другого клинического фенотипа при перекрестных анти-GAD синдромах как рецидив не рассматривалось).

Как известно, с АТ к GAD может быть ассоциировано множество неврологических фенотипов: СРЧ, лимбический энцефалит, эпилепсия без энцефалита, ПМА, ПЭРМ-синдром, перекрестные синдромы [216]. Согласно определению АЭ как заболевания, характеризующегося подострым развитием полиморфной психоневрологической симптоматики, в данное исследование не включались пациенты с анти-GAD СРЧ и эпилепсией без энцефалита. Таким образом, на основании доминирующего клинического проявления, клинко-анатомические фенотипы наблюдаемых пациентов были классифицированы как лимбический энцефалит, ПМА, перекрестный синдром (Таблица 16).

Таблица 16 – Клинико-анатомические фенотипы и направительные диагнозы пациентов с анти-GAD АЭ

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

Общей чертой всех пациентов с анти-GAD лимбическим энцефалитом было наличие в дебюте заболевания эпилептического синдрома, резистентного к

противосудорожной терапии. Следует отметить, что дифференцировать «анти-GAD АЭ с острыми симптоматическими приступами, вторичными по отношению к АЭ» и «первичную анти-GAD эпилепсию без энцефалита» зачастую бывает затруднительно. Дополнительная сложность заключается в высокой вероятности развития аутоиммунно-ассоциированной эпилепсии в исходе перенесенного анти-GAD АЭ. В нашей когорте среди трех случаев с фенотипом лимбического энцефалита только у пациента с АЭ, развившемся на фоне COVID-19, эпилептические приступы полностью регрессировали по разрешении острого периода АЭ. Два других случая были расценены как лимбический энцефалит с исходом в аутоиммунно-ассоциированную эпилепсию. Выбор в пользу такой формулировки диагноза (а не «первичной анти-GAD эпилепсии без энцефалита») был обусловлен наличием у пациентов в дебюте заболевания не только эпилептического синдрома, но и когнитивных нарушений и/или психиатрических симптомов, а также наличием признаков воспаления в ЦСЖ (2-й тип синтеза олигоклонального IgG) или по данным МРТ (MP-картина лимбического энцефалита) (Рисунок 15, А).

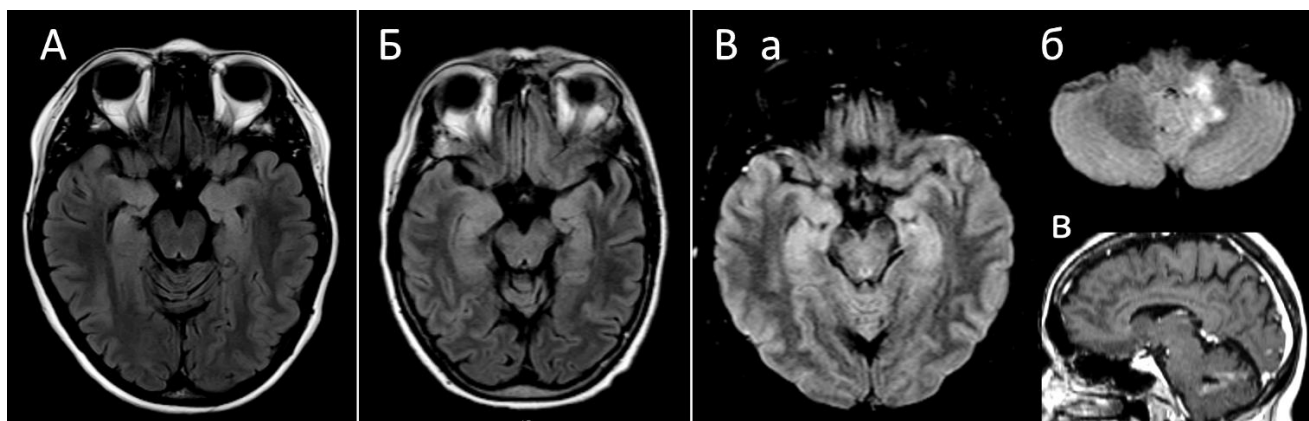


Рисунок 15 – МРТ пациентов с анти-GAD АЭ. А (T2-dark fluid, аксиальный срез) – асимметричные (S>D) зоны повышения интенсивности MP-сигнала в медиобазальных отделах височных долей, признаки атрофии гиппокампов (D>S); Б (T2-FLAIR, аксиальный срез) – гиперинтенсивный MP-сигнал от медиобазальных отделов височных долей; В (а, б – T2-FLAIR, аксиальные срезы; в – T1-C+, сагитальный срез) – повышение интенсивности MP-сигнала от медиобазальных

отделов височных долей (а), зона неправильной формы гиперинтенсивного МР-сигнала в медиальных отделах левого полушария мозжечка, с распространением на среднюю мозжечковую ножку, левые отделы червя мозжечка (б) с неоднородным патологическим накоплением КВ (в).

У обоих пациентов с анти-GAD ПМА в клинической картине заболевания отмечалась грубая гемиатаксия, сопровождавшаяся в одном случае – тошнотой, рвотой, дизартрией, бьющим вниз нистагмом, титубацией головы и туловища, в другом – эпизодами высокоинтенсивного системного головокружения, тиннитусом с гомолатеральной атаксии стороны, легкими когнитивными нарушениями (MoCa 24 балла). Последний случай был примечателен МРТ-картиной, демонстрировавшей воспалительные изменения как от структур мозжечка (с патологическим накоплением КВ), так и от медиальных отделов височных долей (Рисунок 15, В).

Среди пациентов с перекрестным анти-GAD синдромом наблюдался случай подострого развития когнитивных нарушений и прогрессирующей гемиатаксии и гемидистонии через 1 месяц после перенесенного COVID-19 у женщины с 10-летним анамнезом височной фармакорезистентной эпилепсии неясной этиологии. Ранее анализ антинейрональных АТ у пациентки не выполнялся, но, с учетом характерности обоих фенотипов (височная фармакорезистентная эпилепсия, ПМА) для GAD-аутоиммунитета, оба синдрома были рассмотрены в рамках одного заболевания – перекрестного анти-GAD-синдрома. В другом случае перекрестного анти-GAD синдрома также наблюдалось сочетание фокальной эпилепсии и подострой прогрессирующей гемиатаксии с легкими когнитивными нарушениями (MoCa 24 балла), развившейся спустя 3 года от дебюта эпилепсии. Примечательно, что несмотря на то, что доминирующим клиническим проявлением у пациентки была гемиатаксия, МРТ головного мозга обнаружила воспалительные изменения, характерные для лимбического энцефалита (Рисунок 15, Б).

Спектр клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов с анти-GAD АЭ, представлен в Таблице 17.

Таблица 17 – 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	По геми-типу	4 (57%)
	Двусторонняя	1 (14%)
Дизартрия		4 (57%)
Дистония		1 (14%)
Нистагм		5 (71%)
Системное головокружение		2 (29%)

Когнитивные нарушения разной степени выраженности выявлялись практически у всех пациентов (MoCa 22,5 [21; 24]). Эпилептические приступы также наблюдались у большинства больных (за исключением двух случаев ПМА). Клинической особенностью, отличающей анти-GAD АЭ от других серологических типов АЭ, было наличие мозжечковой атаксии практически у всех пациентов, включая случаи с фенотипом лимбического энцефалита.

Данные лабораторно-инструментального обследования пациентов суммированы в Таблице 18. Воспалительные изменения в клиническом анализе ЦСЖ были обнаружены у 3/7 (43%) пациентов, причем у 2 из них выявлен интратекальный синтез олигоклонального IgG в отсутствие повышения уровня белка и цитоза ЦСЖ. Т2-гиперинтенсивные изменения при МРТ головного мозга наблюдались в 3/7 (43%) случаях – у пациентов с фенотипами лимбического энцефалита и ПМА (Рисунок 15). Признаки атрофии гиппокампов обнаружены у 1 пациентки с лимбическим энцефалитом с исходом в хроническую эпилепсию (Рисунок 15, А). МРТ-данных за атрофию мозжечка не было получено ни у одного из больных.

Таблица 18 – Данные лабораторно-инструментальных методов обследования 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%)

Всем пациентам в качестве иммунной терапии острого периода проводилась пульс-терапия МП, 1 пациенту дополнительно выполнялся высокообъемный плазмаферез. Длительная иммунная терапия назначалась практически всем больным (6/7, 86%), за исключением случая анти-GAD лимбического энцефалита, ассоциированного с COVID-19, с полным регрессом симптоматики на фоне лечения в острый период заболевания. Необходимость в длительной иммуносупрессии, как правило, объяснялась выраженным остаточным дефицитом, сохранявшимся после терапии острого периода. Так, анти-CD20 терапия ритуксимабом была рекомендована 4 больным: 2 пациенткам с лимбическим энцефалитом с исходом в аутоиммунно-ассоциированную эпилепсию и 2 пациенткам с подострой ПМА (фенотипы «ПМА» и «перекрестный синдром»). Длительный пероральный прием МП назначался 2 больным: пациенту с подострой ПМА (катамнез не известен), а также пациентке с перекрестным синдромом. В последнем случае пациентка получала пероральную терапию МП в течение 1 года, попытки снижения суточной дозировки МП приводили к нарастанию выраженности атаксии, в связи с чем, было рекомендовано инициировать длительную терапию ВВИГ из расчета 1 г/кг ежемесячно.

На пике заболевания медиана оценки по шкале тяжести инвалидизации (mRS) составила 4 [3; 4] балла. Ответ на иммунную терапию в целом был

ограниченным, балл по шкале mRS в последний визит – 3 [2; 3]. Следует отметить, что в двух случаях перекрестного анти-GAD синдрома на фоне иммунной терапии было достигнуто улучшение со стороны симптомов атаксии («нового» клинического проявления), но лишь незначительного уменьшения частоты эпилептических приступов (дебютировавших у пациентов за 10 лет и 3 года до атаксии), что подчеркивает важность своевременной диагностики анти-GAD-ассоциированных заболеваний. На фоне патогенетической терапии значительное улучшение состояния (mRS в последний визит ≤ 2) наблюдалось у 3 пациентов (43%), полное восстановление (mRS=0) – только в 1 случае (14%).

3.1.5. Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия

В рамках исследования впервые в России было диагностировано 2 случая А-GFAP-А (оба мужчины, 66 и 46 лет). Диагноз А-GFAP-А был серологически верифицирован обнаружением анти-GFAP-IgG методом нРИФ и в сыворотке крови, и в ЦСЖ в одном случае, только в ЦСЖ – во втором (Рисунок 16).

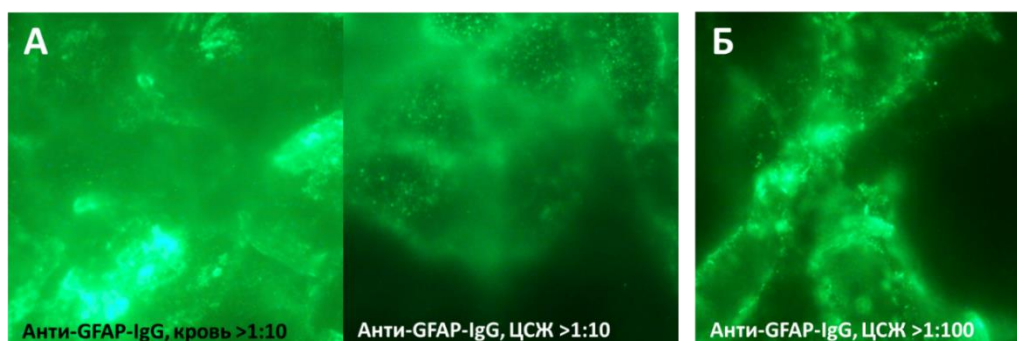


Рисунок 16 – Положительный результат анализа АТ к GFAP-IgG (нРИФ) пациентов МАА (А) и БАВ (Б)

Клинические и лабораторно-инструментальные данные пациентов с А-GFAP-А представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Характеристика пациентов с А-GFAP-A

Пациент	ММА	БАВ
Пол	Муж	Муж
Возраст, лет	66	46
Время до постановки диагноза/продолжительность 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 соответственно	Без особенностей
Другие 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	Онемение в кистях, парестезии в руках, неустойчивость при ходьбе, учащенное мочеиспускание
Менингеальный синдром	Нет	
MoCa, баллы	24	21
Психиатрическая симптоматика	Дезориентация, галлюцинации, агитация, раздражительность	Эмоциональная лабильность
Расстройства сна	Гиперсомния	Нет
Эпилептический синдром	Нет	
Пирамидный синдром	Легкий нижний парапарез	Легкий нижний парапарез
Чувствительные нарушения	Гипостезия по проводниковому типу с Th9-10, снижение вибрационной чувствительности в ногах	Гипостезия по сегментарному типу, снижение вибрационной чувствительности в ногах
Атаксия (сенсетивная и мозжечковая)	++	+++
Тазовые функции	Учащенное мочеиспускание, эпизод острой задержки мочи	Учащенное мочеиспускание, императивные позывы, эпизоды недержания мочи и кала
Лабораторно-инструментальные данные		
Анти-GFAP-IgG в ЦСЖ	>1:10	>1:100
Анти-GFAP-IgG в сыворотке крови	>1:10	Не обнаружены

Таблица 19 – продолжение

Пациент	ММА	БАВ
Цитоз ЦСЖ	176/3↑	41/3↑
Белок ЦСЖ, г/л	1,26↑	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 спинного мозга, с накоплением КВ
Лечение, исходы		
Иммунная терапия острого периода	Пульс-терапия МП; ритуксимаб 2000 мг (в 3-й клинический эпизод)	Пульс-терапия МП
Длительная иммунная терапия	МП per os, ритуксимаб 1000 мг 2 р/год	МП per os, <i>рекомендован ритуксимаб 1000 мг 2 р/год</i>
mRS на пике тяжести симптомов	5	4
mRS в последний визит	3	3

У обоих пациентов развитию неврологической симптоматики предшествовал гриппоподобный продромальный период – у ММА в течение нескольких недель, у БАВ фебрильная/субфебрильная гипертермия наблюдалась в течение полугода. Примечательно, что у БАВ заболевание дебютировало с симптомов миелита, а когнитивные нарушения, как и изменения при МРТ головного мозга, присоединились спустя практический год. У ММА дебют был более типичным для А-GFAP-A – с психиатрической симптоматики, через 2 недели от которой также развились симптомы миелита. На развернутой стадии клинический фенотип заболевания обоих пациентов был представлен энцефаломиелитом – вторым по частоте встречаемости фенотипом А-GFAP-A после менингоэнцефалита [96][169]. Наряду с «классическими» проявлениями А-GFAP-A (когнитивный дефицит, психиатрическая симптоматика, атаксия), у обоих больных имело место грубое нарушение функции тазовых органов. У ММА также отмечается гиперсонливость, обусловленная, по-видимому, вовлечением в патологический процесс диэнцефальных структур.

Воспалительные изменения в общем анализе ЦСЖ, выявляемые практически у всех больных А-GFAP-A, а также 2-й тип синтеза олигоклонального IgG (до 77% случаев [96][179]), наблюдались и у наших пациентов. Снижение уровня глюкозы ЦСЖ, более редкое проявление А-GFAP-A (15% случаев [186][187]), отмечалось у пациента *МАА*. У него же в дебюте заболевания была выявлена гипонатриемия (присутствует в 50% случаев [182]), последующие анализы крови демонстрировали нормальный уровень натрия. Говоря о результатах лабораторного обследования, следует отметить, что у обоих пациентов анализы крови на маркеры системных васкулитов, активность ангиотензин-превращающего фермента, АТ к AQP4, АТ к MOG, анализы ЦСЖ на широкий спектр инфекционных возбудителей не обнаружили отклонений от нормы.

МРТ головного мозга обоих пациентов на развернутой стадии заболевания демонстрировало T2/T2-FLAIR-гиперинтенсивные изменения, локализованные в перивентрикулярном и глубоком белом веществе полушарий головного мозга, в стволе мозга и полушариях мозжечка. У пациента *МАА* данные изменения носили многоочаговый, местами сливной характер (Рисунок 17, А а), у *БАВ* наблюдались обширные диффузные зоны, имитирующие МР-картину лейкоэнцефалопатии (Рисунок 17, Б а-в). При этом по данным МРТ головного мозга, выполненных в дебюте А-GFAP-A, у *БАВ* – патологических изменений вещества головного мозга выявлено не было, у *МАА* – визуализировались единичные очаги перивентрикулярно и в продолговатом мозге, напоминающие демиелинизирующий процесс (особенно с учетом наличия интрамедуллярного поражения и очагов, накапливающих КВ). Постконтрастные T1-ВИ у обоих пациентов демонстрировали наиболее характерный для А-GFAP-A паттерн контрастирования – линейное периваскулярное накопление КВ в белом веществе полушарий большого мозга, ориентированное перпендикулярно по отношению к боковым желудочкам, а также периваскулярный паттерн контрастирования в подкорковых структурах, стволе, полушариях мозжечка, в мозжечковых ножках (Рисунок 17, А г-е, Б г-е). По данным 3D-TOF МР-ангиографии признаков, указывающих на артериит, ни у одного из пациентов выявлено не было. МРТ

спинного мозга также обнаруживало патологические изменения: у *БАВ* – продольный распространенный миелит шейного отдела, у *ММА* – множественные очаги на всем протяжении спинного мозга, в обоих случаях – с фокусами накопления КВ (Рисунок 17, А б, в). Примечательно, что МРТ головного и спинного мозга, выполненные вскоре по завершении пульс-терапии МП, как правило, демонстрировали значительное уменьшение или вовсе отсутствие патологического накопления КВ. При этом Т2-гиперинтенсивные изменения имели разнонаправленную динамику – иногда несколько уменьшались после иммунной терапии, но в целом их выраженность постепенно нарастала с течением времени.

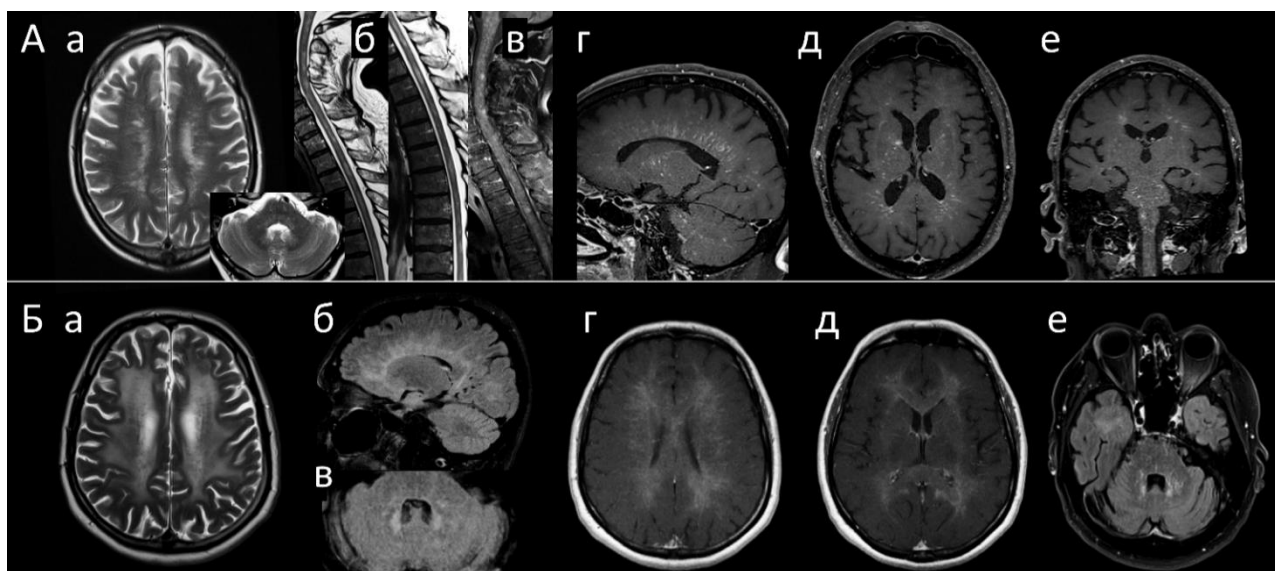


Рисунок 17 – МРТ пациентов с А-GFAP-A.

А – МРТ головного и спинного мозга пациента *ММА*: а (Т2, аксиальный срез) – множественные, местами сливные очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в глубоких отделах белого вещества, в мосту, продолговатом мозге, средних ножках мозжечка; б (Т2-STIR, сагиттальный срез) – множественные с нечеткими контурами очаги гиперинтенсивности в спинном мозге на всем протяжении; в (Т1-С1+, сагиттальный срез) – точечное неоднородное накопление КВ интрамедуллярно на всем протяжении; г-е (Т1-С1+, сагиттальный, аксиальный, коронарный срезы) – линейное периваскулярное накопление КВ в белом веществе полушарий, радиально боковым желудочкам, а также в стволе, ножках мозга, мозжечке.

Б – МРТ головного мозга 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 глубоких и субкортикальных отделах белого вещества полушарий большого мозга, наружных капсулах, в проекции зубчатых ядер; г-е (T1-C1+, отсроченное контрастирование, аксиальные срезы) – линейный периваскулярный паттерн накопления КВ в белом веществе полушарий большого мозга, подкорковых структурах, варолиевом мосту, продолговатом мозге, полушариях мозжечка, в средних мозжечковых ножках.

Оба пациента до поступления в ФГБНУ НЦН достаточно длительное время (15 и 45 мес.) наблюдались с альтернативными диагнозами: РС (пациент *БАВ* в течение года получал терапию ПИТРС интерферон бета-1b), васкулит ЦНС с поражением мелких вен. Поскольку первоначально предполагаемые диагнозы также имеют иммуноопосредованную природу, оба пациента при обострении симптоматики получали пульс-терапию МП с положительным эффектом как со стороны клинических проявлений, так и по данным нейровизуализации. Однако длительная иммунная терапия, направленная на снижение риска рецидива заболевания, не проводилась (на этапе предположения у пациентов диагноза церебрального вентулиты назначался курс перорального приема МП, на фоне снижения доз которого развивались обострения симптоматики). Согласно опубликованным данным, рецидивирующее течение А-GFAP-A наблюдается в 20–50% случаев и зачастую связывается с недостаточно агрессивной и продолжительной иммуносупрессией [168][169][154]. По постановке диагноза А-GFAP-A обоим пациентам была рекомендована длительная анти-CD20 терапия ритуксимабом. Выбор ритуксимаба в качестве долгосрочной иммунной терапии был обусловлен быстротой начала действия препарата. Это позволило, во-первых, использовать ритуксимаб и для лечения острого периода А-GFAP-A (оба пациента были госпитализированы в ФГБНУ НЦН во время очередного обострения симптоматики). Во-вторых – отказаться от длительного перорального приема МП,

необходимого в случае назначения цитостатических препаратов, что особенно актуально в связи с наличием сахарного диабета у пациента *ММА*. К настоящему времени *ММА* выполнено 3 введения ритуксимаба 1000 мг в течение 1 года, обострений не было; катамнез *БВВ* не известен.

Еще одной причиной рецидива А-GFAP-A может быть ее паранеопластическая этиология (порядка четверти случаев ассоциированы с новообразованиями [96][168]). Ни у *ММА*, ни у *БВВ* онкологический поиск к настоящему времени опухоли не обнаружил. Рецидивирующее течение заболевания пациентов и данные о том, что более половины новообразований диагностируются проспективно, спустя годы после дебюта А-GFAP-A, подчеркивают необходимость сохранения онкологической настороженности у наших больных.

3.2. Характеристика АЭ как группы заболеваний

Демографические и клинические характеристики пациентов с АЭ

В исследование был включен 51 пациент: 16 мужчин (31,4%) и 35 женщин (68,6%). Возраст дебюта заболевания составил 43 [33; 61] года (от 17 до 72 лет).

Наиболее распространенными предварительными (направительными) диагнозами пациентов до поступления в ФГБНУ НЦН были «эпилепсия неясной этиологии» и «демиелинизирующее заболевание ЦНС» (РС, энцефаломиелит) (Рисунок 18). Медиана времени от дебюта симптоматики до постановки диагноза АЭ составила 6 [3; 24] месяцев (в диапазоне от 2 недель до 3,5 лет).

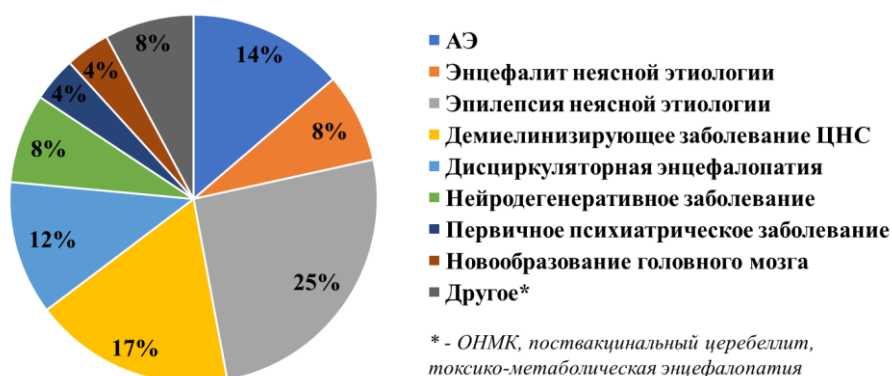


Рисунок 18 – Диаграмма предварительных диагнозов пациентов с АЭ

Согласно критериям *F. Graus, 2016* [11], у 31 пациента (60,8%) был установлен диагноз достоверного АЭ, подтвержденный обнаружением специфичного АТ, у 2 (3,9%) – достоверный лимбический энцефалит, у 4 (7,8%) – вероятный серонегативный АЭ, у 8 (15,7%) – возможный АЭ, 6 (11,8%) случаев соответствовали диагностическим критериям энцефалита Хашимото [71][72] (Рисунок 19, А).

Среди серопозитивных случаев 11/31 (35,5%) были ассоциированы с поверхностным нейрональным АТ, 18/31 (58,1%) – с внутриклеточными нейрональными АТ (включая 22,6% – с АТ к GAD), 2/31 (6,4%) – с АТ к GFAP. Самыми распространенными были АТ к NMDAR, GAD и Yo (Рисунок 19, Б). У большинства больных (23/31, 74,2%) АТ и/или специфичное свечение неустановленного антинейронального АТ были обнаружены в ЦСЖ или и в ЦСЖ, и в крови; у 8/31 (25,8%) – только в крови: 2 случая с АТ к NMDAR (тестирование анти-NMDAR-IgG в ЦСЖ было отрицательным) и 4 случая с АТ к Ma2, Yo, Ri, амфифизин (анализ АТ в ЦСЖ не проводился).

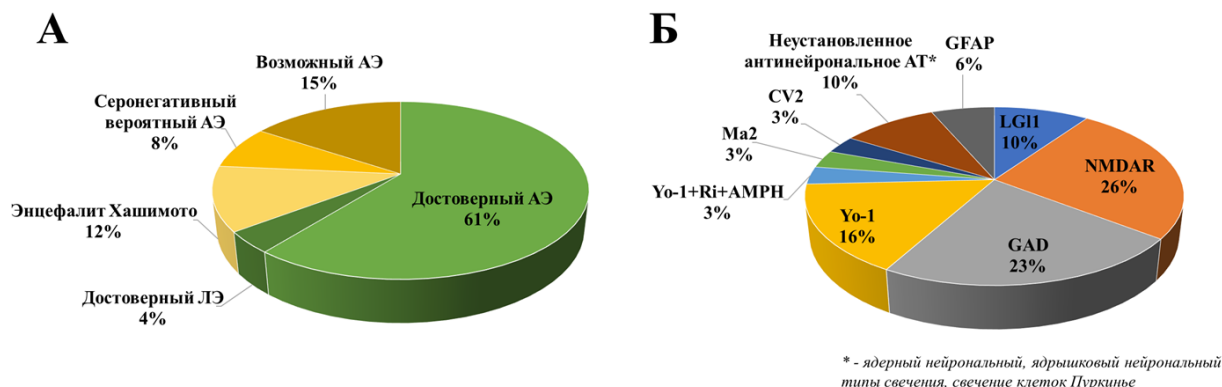


Рисунок 19 – Диаграмма установленных диагнозов у пациентов с АЭ (А) и спектр выявленных антител в серопозитивных случаях АЭ (Б)

Несколько антинейрональных АТ (Yo, Ri и амфифизин) были обнаружены в 1 случае (Таблица 20, пациент #5). АТ к GFAP в крови в качестве сопутствующих выявлены у 9/39 (23,1%) больных АЭ. Корреляций между наличием АТ к GFAP и клиническими характеристиками пациентов не наблюдалось. Сопутствующие АТ к MOG обнаружены в 2/34 (5,9%) случаях, не имевших, вопреки ожиданиям,

признаков демиелинизации. АТ к AQP-4 не выявлено ни у одного из пациентов с АЭ. Примечательно, что в 4/11 случаях АЭ с сопутствующими антиглиальными АТ тестирование антинейрональных АТ было отрицательным (подгруппа «серонегативные АЭ»). АТ системных аутоиммунных заболеваний и антитиреоидные АТ присутствовали у 6/40 (15%) и 17/45 (37,8%) пациентов, соответственно. Другое подтвержденное аутоиммунное заболевание (аутоиммунный тиреоидит, СД1, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, РС) имели 31,4% пациентов.

Паранеопластическая этиология АЭ («достоверный» ПНС, согласно критериям *F. Graus, 2021* [48]) наблюдалась у 9 пациентов (17,6%). Еще 2 случая АЭ (3,9%) соответствовали критериям «вероятного» ПНС. У 5/9 больных с достоверным паранеопластическим АЭ дебют энцефалита предшествовал обнаружению опухоли. Особенно примечателен случай анти-Уо ПМА у женщины 58 лет (Таблица 20, #9): неоднократный онкологический поиск не обнаружил патологии, однако в связи с быстрым прогрессированием симптоматики (не смотря на агрессивную иммуносупрессию), «классической» ассоциацией рака яичников с анти-Уо ПМА, была рекомендована профилактическая овариоэктомия. Гистологическое исследование интраоперационного материала обнаружило злокачественную карциному маточной трубы. У 4/9 пациентов онкологический анамнез был известен (период времени от обнаружения онкологического заболевания до развития АЭ составлял от 6 месяцев до 7 лет). Ни в одном из этих случаев после дебюта АЭ рецидива опухоли или другого новообразования обнаружено не было. Ассоциация с COVID-19, определяемая как развитие АЭ на фоне или менее, чем через 3 месяца после перенесенной инфекции, отмечалась у 7 пациентов (13,7%), включая случай развития анти-NMDAR АЭ вскоре после перенесенного вирусного энцефалита (Таблица 21, пациент #3). Этиология заболевания остальных пациентов (64,7%) была определена как идиопатическая.

Более подробная характеристика паранеопластических случаев и случаев АЭ, ассоциированных с COVID-19, представлена в Таблице 20 и Таблице 21 соответственно.

Таблица 20 – Характеристики пациентов с достоверным паранеопластическим АЭ

Пациент	Возраст (г), пол	Антитела	Опухоль, время ее обнаружения (мес) ¹	Клиническая картина	МРТ	Анализ ЦСЖ	Иммунная терапия	Длительность наблюдения (мес), исход
#1	26 Ж	NMDAR (сыворотка, ЦСЖ)	Тератома яичника, 4 (после)	Психоз, галлюцинации, когнитивное снижение, антероградная амнезия, оглушение, орофациальные гиперкинезы, гемипарез	Норма	Норма	Пульс-терапия МП	26, полное восстановление
#2 ²	41 Ж	NMDAR (сыворотка, ЦСЖ)	Тератома яичника, 1 (после)	Психоз, галлюцинации, когнитивное снижение, антероградная амнезия; очаговая симптоматика (в рамках РС)	Многочисленные супра- и инфратенториальные очаги без динамики, без накопления КВ	Норма	Пульс-терапия	9, частичное улучшение
#3	36 М	Ма2 (сыворотка)	Экстрагона-дальная хориокарцинома, 108 (до); эмбриональная клеточная карцинома яичка, 6 (до)	Бредовые суждения, дезориентация, бессонница, глазодвигательные, бульбарный нарушения, височная эпилепсия; рецидивирующее течение (3 клин. эпизода)	Гиперинтенсивность от височных долей и базальных ганглиев; накопление КВ в левой височной (1-й клин. эпизод) и в правой височной области (3-й клин. эпизод) (Рисунок 12, 14)	Тип 2, цитоз 60/3, белок 0,6 г/л	Пульс-терапия МП, МП per os, циклофосфамид в/в (в течение 1,5 лет)	26, частичное улучшение, стабилизация
#4	63 М	Yo (сыворотка)	Рак мочевого пузыря, 24 (после)	Спастический трирапарез, сенситивная атаксия, ортостатическая и постпрандиальная гипотензия, тазовые нарушения	Диффузно-очаговые изменения в височных долях, перивентрикулярно и субкортикально; поперечный миелит на шейном, грудном уровнях (Рисунок 11)	Тип 2, цитоз 23/3, белок 0,6 г/л	Пульс-терапия МП	Частичное улучшение, катамнез не известен

Таблица 20 – продолжение

Пациент	Возраст (г), пол	Антитела	Опухоль, время ее обнаружения (мес) ¹	Клиническая картина	MPT	Анализ ЦСЖ	Иммунная терапия	Длительность наблюдения (мес), исход
#5	72 М	Yo, Ri, амфифизин, GFAP (сыв.)	Аденокарцинома желудка, 84 (до)	Грубые когнитивные нарушения, сенсорная полинейропатия	Норма	Норма	Пульс-терапия МП, плазмаферез, МП per os	Незначительное улучшение, позднее – смерть (COVID-19 в тяжелой форме)
#6	36 Ж	Yo (сыв.), свечение кл. Пуркинье (ЦСЖ)	Рак яичников, 20 (до)	Мозжечковая атаксия, когнитивное снижение	Гипотрофия червя мозжечка	Цитоз 18/3	Пульс-терапия МП, циклофосфамид в/в (в течение 9мес.)	10, незначительное улучшение, стабилизация, затем – прогрессирование (рецидив онкологии)
#7	53 Ж	Yo (сыворотка)	Рак молочной железы, 216 (до), фолликулярная неоплазия ЩЖ (Bethesda IV), 20 (после)	Мозжечковая атаксия	Диффузные изменения в белом веществе задних отделов полушарий (симптом «грязного» белого вещества)	Норма	Пульс-терапия МП, МП per os	20, частичное улучшение
#8	37 Ж	Yo (сыворотка)	Рак молочной железы, 12 (до)	Когнитивное снижение, эмоциональные нарушения	Гиперинтенсивные сливные зоны (по типу «лейкоэнцефалопатии») с вовлечением моста, базальных ганглий	Тип 2	Пульс-терапия МП	26, частичное улучшение
#9	58 Ж	Yo (сыворотка)	Карцинома маточной трубы, 6 (после; <i>привентивная овариоэктомия</i>)	Мозжечковая атаксия	Норма	Цитоз 50/3	Пульс-терапия МП, плазмаферез, циклофосфамид в/в	4, стабилизация

Примечание. ¹ – относительно времени дебюта АЭ; ² – в анамнезе пациентки рассеянный склероз

Таблица 21 – Характеристики пациентов с АЭ, ассоциированными с COVID-19

Пациент	Возраст (г), пол	Антитела	Подтверждение COVID-19	Дебют АЭ относительно COVID-19	Клиническая картина	MPT	Анализ ЦСЖ	Иммунная терапия	Длительность наблюдения (мес), исход
#1	63 М	GAD (сыворотка, ЦСЖ), GFAP (сыворотка)	ПЦР+, КТ-1	На фоне	Эпилепсия (БТКС), когнитивное снижение, атаксия, речевые нарушения	Норма	Белок 0,63 г/л	Пульс-терапия МП, плазмаферез, МП per os	12, полное восстановление
#2	54 Ж	GAD (сыворотка, ЦСЖ)	ПЦР+	< 1 мес	Гемиатаксия, когнитивное снижение, нарастание частоты приступов «дежавю» (до COVID-19 – 10-летний анамнез «фокальной эпилепсии неясной этиологии»)	Норма	Норма	Пульс-терапия МП, МП per os	10, улучшение со стороны мозжечковой симптоматики
#3	31 Ж	NMDAR (сыворотка, ЦСЖ)	Гипертермия, ПЦР-, КТ-1	На фоне	Эпилепсия (в т.ч. серия судорожных приступов), афазия, психо-органический синдром. 2 клинических эпизода	Гиперинтенсивные зоны в височных долях, в островке, затылочной и лобной области слева (Рисунок 8, Г-Е)	Цитоз 56 в мкл, белок 1,76 г/л	Пульс-терапия МП, плазмаферез, ритуксимаб	6, частичное улучшение
#4	22 Ж	Ядрышковы й нейрон- альный тип свечения (ЦСЖ), GFAP (сыв.)	ПЦР+	На фоне	Эпилепсия (полиморфные приступы, в т.ч. серия судорожных приступов), когнитивное снижение	Норма	Цитоз 18/3, белок 0,9 г/л	ВВИГ	15, значительное улучшения

Таблица 21 – продолжение

Пациент	Возраст (г), пол	Антитела	Подтверждение COVID-19	Дебют АЭ относительно COVID-19	Клиническая картина	MPT	Анализ ЦСЖ	Иммунная терапия	Длительность наблюдения (мес), исход
#5	48 Ж	Не обнаружены	ПЦР+	На фоне	Спутанность сознания, дезориентация, когнитивное снижение, псевдобульбарный синдром, эмоциональные нарушения, расстройства сна	Норма	Норма	Пульс-терапия МП, плазмаферез, МП per os	5, частичное улучшение
#6	38 Ж	Не обнаружены	ОРВИ с гипертермией, ПЦР не сдавала, IgG SARS-CoV-2 (через 3 мес.) – положительно	< 1 мес	Когнитивное снижение, эпилепсия (в т.ч. с БТКС)	Гиперинтенсивность от гиппокампов, D>S	Норма	Пульс-терапия МП, МП per os	14, полное восстановление
#7	55 Ж	Не обнаружены	ОРВИ с гипертермией, аносмией, болью в горле. ПЦР не сдавала, IgG SARS-CoV-2 (через 2 мес.) – положительно	Через 2,5 мес	Эпилепсия (в т.ч. статусное течение БТКС), когнитивное снижение, эмоциональные нарушения	Норма	Норма	Пульс-терапия МП, МП per os	9, значительное улучшение

Примечание. БТКС – билатеральные тонико-клонические судорожные приступы, КТ-1 – легкая форма пневмонии с участками «матового стекла», выраженность патологических изменений менее 25% по данным компьютерной томографии, ПЦР+ – обнаружение РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР

Подострый дебют симптомов АЭ (<1 месяца) отмечался у 66,7% пациентов, реже наблюдался острый или хронический дебют – в 7,8% и 25,5% соответственно. В большинстве случаев заболевание протекало монофазно. Рецидивирующее течение АЭ имело место в 10 (19,6%) случаях. Интервал времени до развития рецидива составлял от 2 месяцев до 2 лет. Более одного рецидива заболевания было у 4 пациентов: у двух мужчин с А-GFAP-A (в обоих случаях онкологический поиск был отрицательным), у женщины с паранеопластическим анти-Ma2 АЭ (рецидива опухоли, новой опухоли обнаружено не было) (Таблица 20, пациент #3), у женщины с анти-NMDAR АЭ (тератомы яичника или иной опухоли за 2,5 года наблюдения не выявлено).

Наиболее частым первым клиническим проявлением АЭ были эпилепсия, психиатрические расстройства и когнитивные нарушения (Рисунок 20). Гриппоподобный продромальный период (фебрильная/субфебрильная гипертермия, головная боль, кашель) отмечался у 35,3%. Госпитализации в ОАРИТ (в связи с эпилептическим статусом, снижением уровня сознания или грубыми вегетативными нарушениями) потребовалась 25,5% пациентам.



Рисунок 20 – Диаграмма синдромов в дебюте АЭ

Воспалительные изменения клинического анализа ЦСЖ (лимфоцитарный плеоцитоз 15-418/3, повышения белка 0.6-1.76 г/л, 2 тип IgG) были выявлены у 29 пациентов (43,1%), включая 5/29 случаев (17,2%) со 2-м типом синтеза олигоклонального IgG без гиперпротеинарии и плеоцитоза в ЦСЖ (Рисунок 21,

А). Гипогликокоразия отмечалась у одного пациента с А-GFAP-A в дебюте заболевания.

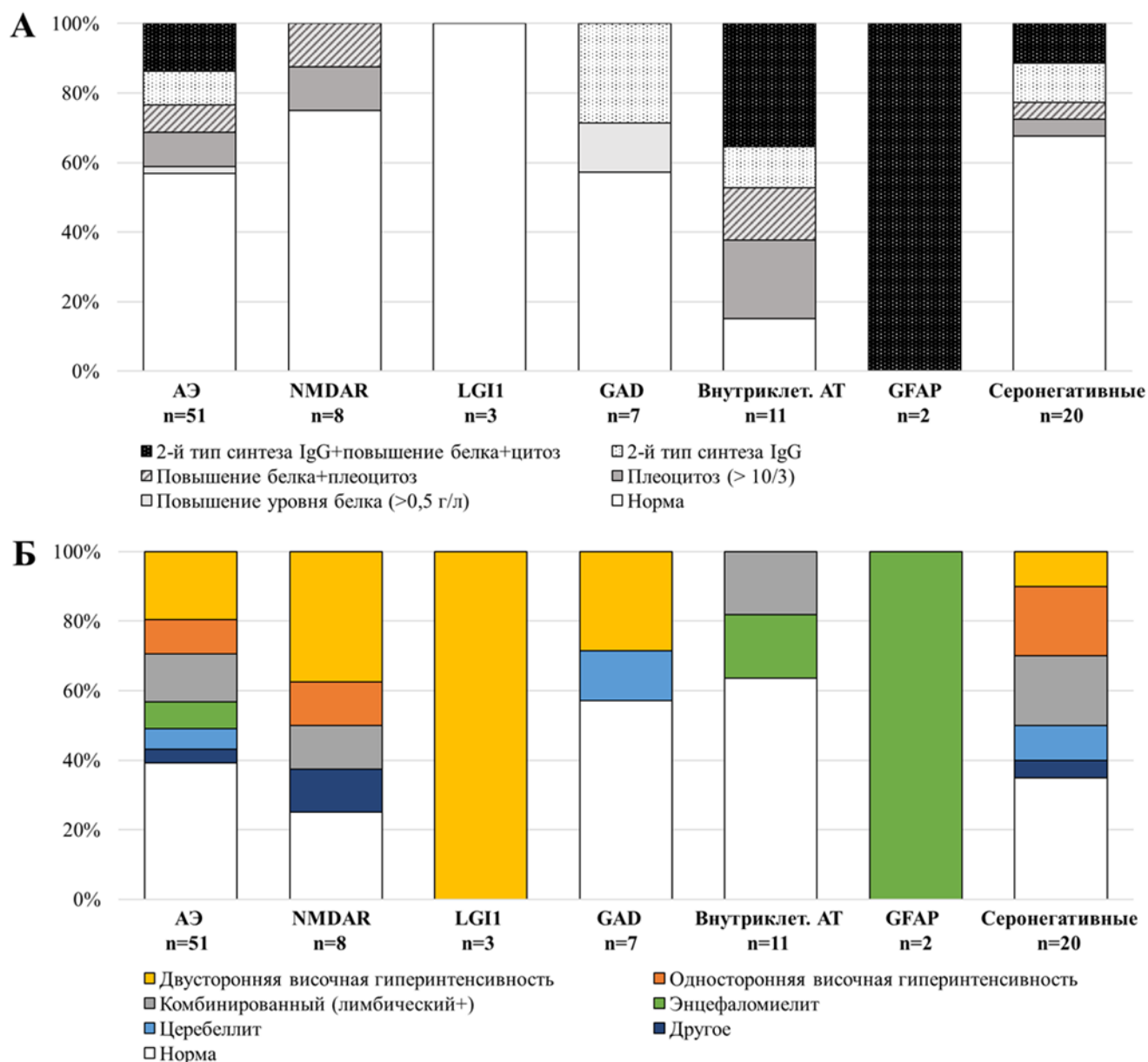


Рисунок 21 – Результаты клинического анализа ЦСЖ (А) и МРТ-изменения (Б) у пациентов с разными типами АЭ

Воспалительные изменения при МРТ были обнаружены у 31 пациента с АЭ (60,8%) (Рисунок 21, Б). Самыми распространенными МР-фенотипами были одно- или двусторонний лимбический энцефалит (15/31, 48,4%) и комбинированный энцефалит с вовлечением височных долей и ствола головного мозга и/или базальных ганглиев (7/31, 22,6%). Поражение спинного мозга имело место у 4/31 пациентов (12,9%) (случаи с АТ к GFAP, Y_o, ядерным нейрональным типом

свечения неустановленного антинейронального АТ). Патологическое накопление КВ наблюдалось в 5/31 (16,1%) случаях: у пациентов с А-GFAP-A, паранеопластическим анти-Ma-2 АЭ, анти-GAD АЭ и с серонегативным АЭ.

Лечение и исходы

В 2 из 4 случаях паранеопластических АЭ с обнаружением ассоциированного новообразования после развития АЭ – пациентки с анти-NMDAR АЭ и тератомой яичника (Таблица 20, пациент #1, пациент #2) – первым этапом лечения было удаление новообразования, за которым следовало проведение иммунной терапии. У двух других больных онкологический поиск на момент дебюта АЭ был отрицательным, ассоциированная опухоль была обнаружена и пролечена позднее, поэтому первым этапом лечения была иммунная терапия (Таблица 20, пациент #4, пациент #7).

Патогенетическая терапия проводилась всем пациентам (Рисунок 22). Как правило, иммунная терапия начиналась одновременно с постановкой диагноза АЭ, однако в ряде случаев лечение было инициировано раньше, в связи с предположением у пациентов другого иммуноопосредованного заболевания (васкулит ЦНС, РС, энцефалопатия Хашимото).

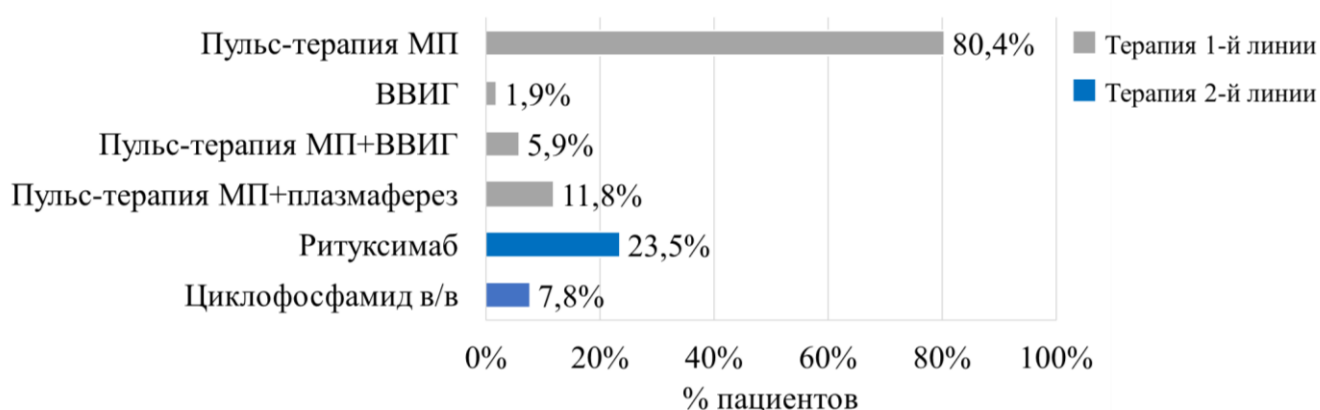


Рисунок 22 – Иммунная терапия, проводимая пациентам с АЭ

Иммунную терапию 1-й линии получали 100% больных. В подавляющем большинстве случаев (80,4%) – пульс-терапию МП (суммарно 5-7 г), что объясняется, в первую очередь, ее большей доступностью в сравнении с другими опциями 1-й линии (высокообъемный плазмаферез, высокодозная терапия ВВИГ).

В случае субоптимального ответа на лечение 1-й линии применялась комбинация нескольких видов иммунной терапии 1-й линии (в 9/51 случаях, 17,7%) и/или терапия 2-й линии (16/51, 31,4%). Во избежание резкого прекращения иммуносупрессии большинству пациентов назначалась «переходная» терапия – трех-шестимесячный курс перорального приема преднизолона или МП (из расчета 1 г/кг/сут или 0,8 г/кг/сут соответственно, с постепенным снижением суточной дозы).

Выбор той или иной опции 2-й линии осуществлялся на основании индивидуальных факторов риска пациентов и сложившегося условного консенсуса о предпочтении анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб 1000 мг в/в №2 с интервалом в 2 недели) для АЭ с АТ к поверхностным нейрональным и глиальным антигенам – ввиду доминирования гуморально-иммунного патогенеза заболевания; цитостатической терапии (циклофосфамид 750 мг/м² в/в) для АЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам и серонегативных АЭ – ввиду наибольшей вероятности Т-клеточно-опосредованного патогенеза заболевания. Так, терапия ритуксимабом была назначена 12 пациентам (23,5%): с анти-NMDAR АЭ (n=3), анти-LGI1 АЭ (n=3), анти-GAD АЭ (n=4), А-GFAP-А (n=2). Терапию циклофосфамидом получали 4 пациента (7,8%): с анти-Ma2 АЭ (n=1), анти-Yo АЭ (n=2), с серонегативным АЭ (n=1).

Долгосрочная (длительная) иммунная терапия проводилась 24 пациентам (47,1%). Обоснованием для ее назначения служили: рецидивирующее течение АЭ, потенциально высокий риска рецидива АЭ, выраженный остаточный дефицит. В большинстве случаев долгосрочная иммуносупрессия представляла собой продолжение терапии препаратом 2-й линии, применявшимся в «острый» период заболевания: ритуксимаб 1000 мг каждые 6 месяцев (n=11) или циклофосфамид 750 мг/м² ежемесячно (n=4). 3 пациентам, получившим в «острый» период ВВИГ из расчета 2 г/кг, было рекомендовано продолжилась данную терапию в поддерживающей дозе 1 г/кг ежемесячно. Кроме того, 6 больных принимали пероральный преднизолон или МП в поддерживающих дозах более 1 года, что также может быть рассмотрено в рамках долгосрочной иммунной терапии.

Серьезных нежелательных явлений на фоне длительной иммуносупрессии отмечено не было. Продолжительность лечения определялась индивидуально. К настоящему времени длительность проспективного наблюдения пациентов составила 6 [3; 12] мес, у большинства больных иммунная терапия не завершена, в связи с чем, статистический анализ ее продолжительности не проводился.

На пике тяжести симптомов АЭ пациенты были существенно инвалидизированы, балл по шкале Рэнкина (mRS) составил 4 [3; 4,25]. Балл по mRS в последний визит – 2 [2; 3]. У 67,3% пациентов на фоне иммунной терапии было достигнуто значительное улучшение состояния (mRS в последний визит ≤ 2). Летальным был 1 случай (2,9%) – пациент с АЭ и раком желудка в анамнезе умер от тяжелой формы COVID-19 (Таблица 20, пациент #5). Пациенты с АЭ, ассоциированными со злокачественными новообразованиями или с высоким риском паранеопластической этиологии («вероятный ПНС», согласно *F. Graus, 2021*) (n=9) имели более высокий балл по mRS на момент последнего визита (Me=3 [2; 4]) по сравнению с пациентами с АЭ без опухоли (n = 40; Me=2 [1; 3]) (p=0,016). Пациенты с АЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам (GAD, Ma2, Yo, Ri, Hu, CV2) (n=18) имели худшие исходы (Me=3 [2; 3,25]) в сравнении с больными с АЭ с АТ к поверхностным нейрональным антигенам (NMDAR, LGI1) (n=11; Me=2 [1; 2]) (p=0,049).

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

Результаты анализа анти-GFAP-IgG методом нРИФ в сыворотке крови и ЦСЖ у исследуемых групп суммированы в Таблице 22. Анти-GFAP-IgG в ЦСЖ были обнаружены у двух пациентов из группы АЭ – с клинической и нейровизуализационной картиной, характерной для А-GFAP-A. У одного из этих больных анти-GFAP-IgG также были выявлены и в сыворотке крови. У всех остальных пациентов основной группы, групп сравнения и контроля нРИФ анти-GFAP-IgG в ЦСЖ показала отрицательный результат.

Анти-GFAP-IgG в сыворотке крови в качестве сопутствующих АТ были обнаружены у 9 пациентов с АЭ (не включая случаи А-GFAP-A) с диагнозами: анти-NMDAR АЭ (n=2), анти-LGI1 АЭ (n=1), анти-GAD АЭ (n=1), анти-Yo, Ri, амфифизин АЭ (n=1), АЭ с ядрышковым нейрональным типом свечения неустановленного АТ (n=1), серонегативный АЭ (n=3). В группе АД анти-GFAP-IgG в крови были выявлены у 6 больных с диагнозами: псевдотуморозный вариант РС (n=2), серонегативное ЗСОНМ (n=1), анти-MOG энцефалит (n=1), АД (n=2). Тестирование анти-GFAP-IgG в сыворотке крови всех участников групп БА и контроля было отрицательным. У половины пациентов с АД и положительными анти-GFAP-IgG в клинической картине заболевания был оптический неврит. Других корреляций между наличием анти-GFAP-IgG и клиническими характеристиками не выявлено.

Таблица 22 – Результат анализа анти-GFAP-IgG методом нРИФ у исследуемых групп пациентов и контрольных групп (n – количество пациентов с положительными анти-GFAP-IgG (% – процент данных больных от количества пациентов в группе))

Биологическая жидкость	АЭ	АД	БА	Контроль-1,2
Сыворотка крови	n=9 (23,1%)	n=6 (27,3%)	n=0	n=0
ЦСЖ	n=2*	n=0		

* – оба пациента с диагнозом А-GFAP-A

Сравнение уровней анти-GFAP-IgG в крови, полученных с помощью ИФА, у пациентов с положительным и отрицательным результатом определения анти-GFAP-IgG методом нРИФ продемонстрировало статистически значимую корреляцию высоких и низких уровней анти-GFAP-IgG с наличием и отсутствием анти-GFAP-IgG по результатам нРИФ, соответственно. Данная корреляция была получена при сравнении «положительных» и «отрицательных» пациентов как

внутри групп АЭ и АД, так и для всех участников исследования ($p < 0,001$) (Таблица 23, Рисунок 23).

Таблица 23 – Сравнение уровней анти-GFAP-IgG в сыворотке крови, полученных методом ИФА, у подгрупп с положительным и отрицательным результатом анализа анти-GFAP-IgG, полученным методом нРИФ, у исследуемых групп пациентов и контрольной группы (Me [Q1; Q3])

ИФА_анти-GFAP-IgG, (нг/мл)	нРИФ_анти-GFAP-IgG – положительно	нРИФ_анти-GFAP-IgG – отрицательно	Значение p (критерий Манна-Уитни)
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]	$p < 0,001$

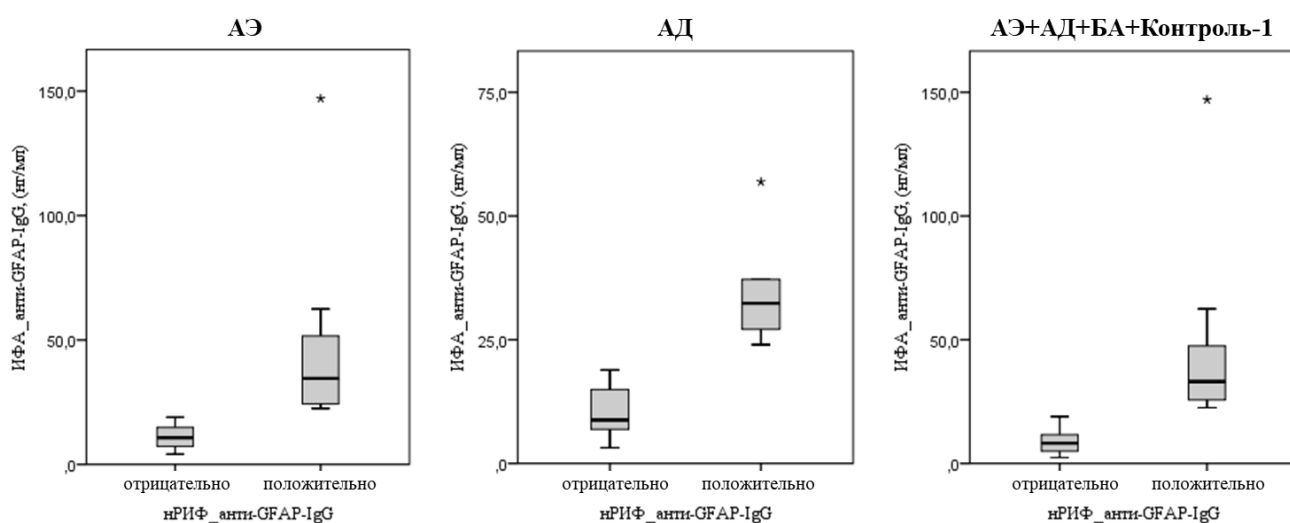


Рисунок 23 – Уровни анти-GFAP-IgG (ИФА) в подгруппах с положительным и отрицательным результатом анти-GFAP-IgG (нРИФ) у пациентов с АЭ, АД и у всех участников исследования

Для определения уровня анти-GFAP-IgG в сыворотке крови при тестировании с помощью ИФА, соответствующего положительному результату анализа анти-GFAP-IgG, 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 для всех пациентов с положительными анти-GFAP-IgG по данным нРИФ (AUC= 1, $p < 0,001$) (Рисунок 24).

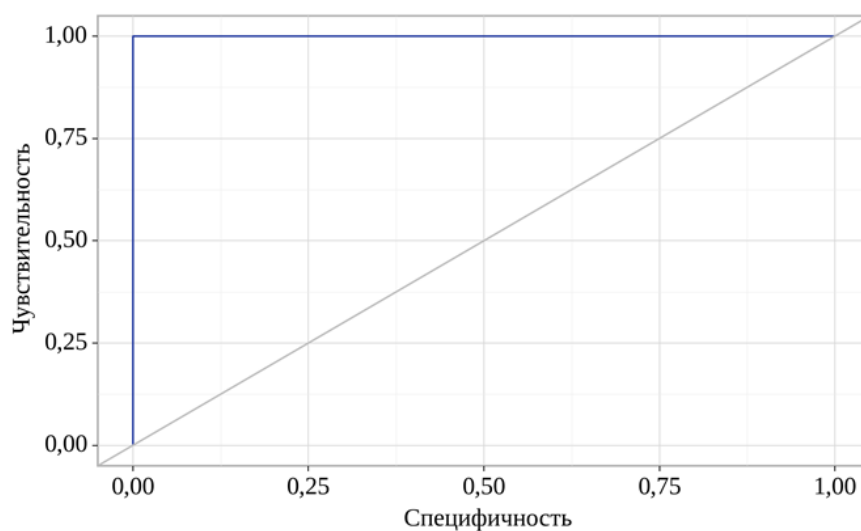


Рисунок 24 – ROC-кривая (уровень анти-GFAP-IgG (ИФА) и положительный результат нРИФ анти-GFAP-IgG)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Клиническая характеристика и краткосрочные исходы АЭ

В настоящей работе предпринят анализ наиболее крупной когорты пациентов взрослого возраста с АЭ в России. Ранее Фоминых В.В. были проанализированы клинические и параклинические данные 24-х случаев АЭ, исследованы биохимические маркеры нейродегенерации и воспаления при АЭ [46]. В работе было показано, что уровень неоптерина потенциально может быть использован для дифференциальной диагностики АЭ и демиелинизирующих заболеваний. Исследование Мурашко А.А. и соавт. было направлено на изучение распространенности АТ к NMDAR у пациентов с первым психотическим эпизодом [217]. Согласно полученным данным, психотическая симптоматика 2% больных, впервые госпитализированных в психиатрический стационар, была обусловлена анти-NMDAR АЭ. Другие отечественные публикации включали либо отдельные случаи, либо небольшие серии наблюдений АЭ. Полонским Е.Л. и соавт. подробно описаны 3 случая АЭ (анти-NMDAR-, анти-LGI1-, серонегативный АЭ), представлено гистологическое исследование аутопсии головного мозга пациентки с анти-NMDAR АЭ, а также положительный результат нРИФ образцов крови и ЦСЖ, полученный на комплексе нервных тканей крысы и клетках, трансфицированных геном LGI1 [28]. Среди клинических наблюдений АЭ преобладают описания анти-NMDAR АЭ [29][30][218]. В том числе, опубликовано несколько сообщений о случаях анти-NMDAR АЭ, ассоциированных с COVID-19 [57][58]. Имеются отечественные работы, посвященные описанию пациентов с идиопатическими и паранеопластическими лимбическими энцефалитами: серонегативными, с АТ к LGI1, GAD, GABA_BR [31][32][33][34][219]. В ряде публикаций приводятся наблюдения СРЧ – как серонегативных, так и с АТ к GAD или амфифизиину [39][40][41][220]. Также в отечественной литературе освещена проблема мозжечковых атаксий, ассоциированных с антинейрональными АТ, которые, согласно современным представлениям, могут быть рассмотрены в рамках группы АЭ [48][131]. В

исследовании Нужного Е.П. и соавт. был проанализирован 21 случай аутоиммунной мозжечковой атаксии, 85% из них составили мозжечковые атаксии, ассоциированные с антинейрональными АТ – GAD (идиопатические случаи), Yo, Hu, CV2, амфифизин (паранеопластические случаи) [42]. В других работах приводятся серии наблюдений мозжечковых атаксий с АТ к GAD и Yo [43][44][45]

В данной работе был проведен анализ АЭ как группы заболеваний, а также когорт пациентов с отдельными серологическими типами АЭ (включая АЭ с антиглиальными АТ). Впервые в России описаны 2 случая А-GFAP-A, и серия наблюдений АЭ, ассоциированных с COVID-19. Впервые в российской популяции предпринят анализ феномена совместной экспрессии антинейрональных и антиглиальных АТ при АЭ. На основании полученных данных была подтверждена специфичность GFAP-серопозитивности ЦСЖ для диагностирования А-GFAP-A. Выделены возможные дополнительные биомаркеры, поддерживающие диагноз серонегативного АЭ. Охарактеризованы клинические проявления и краткосрочные исходы АЭ, специфичные синдромы и параклинические признаки отдельных типов АЭ. На клинических примерах иллюстрирован подход к дифференциальному диагнозу и возможные диагностические ошибки.

Полученные нами данные согласовывались с результатами предыдущих исследований АЭ [9][10][46][120]. В нашей когорте женщин было в 2,2 раза больше, чем мужчин. Средний возраст дебюта АЭ составил 43 года. В 39,2% случаев специфичного АТ выявлено не было, что соответствует ранее полученным данным о частоте серонегативных АЭ в различных выборках пациентов (40-60%) [9][10][46]. Важно отметить, что мы не анализировали ряд известных к настоящему времени АТ, ассоциированных с АЭ (анти-DPPX, -IgLON5, -DPPX, -mGluR1,5, -GlyR, SOX1 и др.), а случаи энцефалитов с АТ к MOG рассматривали в рамках «атипичных демиелинизирующих заболеваний», что, вероятно, отрицательно отразилось на частоте серопозитивных случаев АЭ в нашей когорте. В группе АЭ с установленным специфичным АТ самым распространенным (26%) ожидаемо оказался анти-NMDAR АЭ. Среди наших пациентов с анти-NMDAR АЭ, как и в большинстве других исследований,

преобладали женщины, однако средний возраст дебюта заболевания (29 лет) был немного выше, чем в более крупных выборках (21 год) [6][121][221]. У 2 из 6 женщин с анти-NMDAR АЭ была обнаружена тератома яичника – наиболее часто встречающаяся при этом типе АЭ опухоль [6].

Достоверные паранеопластические случаи среди всех АЭ составили 17,6%, у еще 3,9% больных сохраняется высокое подозрение на паранеопластическую этиологию. Более, чем у половины больных с достоверным паранеопластическим АЭ новообразование было обнаружено проспективно. В случаях с известным онкологическим анамнезом период времени от обнаружения опухоли до дебюта АЭ составлял от 6 месяцев до 7 лет, что согласуется с данными литературы о возможности развития ПНС вплоть до 15 лет после онкологического заболевания [222]. Однако столь длительный промежуток времени – редкость, в большинстве случаев ПНС развиваются в течение 2 лет до или после обнаружения новообразования [69,70]. Наиболее распространенным АТ, ассоциированным с паранеопластическим АЭ, было АТ к Yo, которое является самым часто встречающимся среди всех ПНС [70]. Что касается другого известного триггера АЭ, вирусной инфекции (в первую очередь, вируса простого герпеса) [55], то АЭ с подтвержденным предшествующим герпетическим энцефалитом в нашей когорте не было, однако зарегистрирован случай анти-NMDAR АЭ после вирусного энцефалита с неуточненным возбудителем. Кроме того, у 35,3% больных до развития симптомов АЭ отмечалась гриппоподобная продромальная симптоматика, а также 7 случаев АЭ (13,7%) были расценены как ассоциированные с COVID-19.

Наиболее распространенным синдромом в дебюте АЭ была эпилепсия (34%), несколько реже заболевание дебютировало с психиатрических расстройств или когнитивных нарушений (19% и 14% соответственно). Кроме типичных для АЭ синдромов, в нашей когорте также наблюдались некоторые более редкие клинические проявления, такие как бульбарный синдром, мозжечковая гемипатазия, сенсомоторная аксональная полинейропатия, тазовые нарушения. Характерные для анти-LGI1 АЭ фациобрехиальные дистонические приступы,

встречающиеся, по разным данным, в 25-70% случаев [74][77] имелись у одного нашего пациента с анти-LGI1-АЭ. Примечательным наблюдением был фенотип мозжечковой атаксии у пациентов с анти-GAD АЭ. У всех 4 больных с доминированием в клинической картинеocerebellярного синдрома (2 случая – с фенотипом ПМА, 2 – с перекрестным синдромом) отмечалась гемилатеральная атаксия, не затрагивающая противоположную сторону. При этом у пациентов с фенотипом ПМА и другими АТ (Yo, CV2) атаксия была двусторонней.

Высокая частота серонегативных случаев АЭ демонстрирует большую значимость для диагностики АЭ не только анализа специфичных АТ, но и других характеристик – клинического анализа ЦСЖ, МРТ (поскольку плеоцитоз ЦСЖ и воспалительные изменения при нейровизуализации входят в диагностические критерии АЭ), а также косвенных признаков иммуноопосредованного воспалительного процесса (наличие у пациента других аутоиммунных заболеваний, маркеров аутоиммунных процессов). В нашем исследовании воспалительные изменения ЦСЖ (плеоцитоз и/или повышение уровня белка, и/или интратекальный синтез олигоклонального IgG) были обнаружены в 43,1% случаев – несколько реже, чем в других опубликованных сериях наблюдений [120][10]. По-видимому, это связано с тем, что у части пациентов анализ ЦСЖ выполнялся позднее, чем в острый период заболевания. Примечательно, что у 11,9% больных интратекальный синтез олигоклонального IgG был выявлен при нормальном уровне белка и цитоза ЦСЖ, что иллюстрирует необходимость выполнения этого анализа при подозрении на АЭ. T2/T2-FLAIR-гиперинтенсивные изменения вещества головного мозга на МРТ были обнаружены у 60,8% пациентов нашей когорты. Схожая частота МРТ-позитивных случаев описана и в других публикациях [27][221]. В нашей выборке помимо лимбического энцефалита (48,4%) довольно часто встречался МРТ-фенотип комбинированного энцефалита с поражением височных долей и ствола головного мозга и/или базальных ганглиев (22,6%). Важно иметь в виду, что при АЭ возможно патологическое накопление КВ на T1-C+ ВИ (в особенности, при паранеопластических АЭ и A-GFAP-A), что наблюдалось у 5 наших пациентов.

Данный факт особенно актуален в контексте дифференциальной диагностики лимбического энцефалита и опухолей головного мозга.

Другое сопутствующее аутоиммунное заболевание имели 31,4% пациентов нашей когорты. АТ системных аутоиммунных заболеваний и анти тиреоидные АТ были обнаружены в 15% и 37,8% случаев, соответственно, что значительно выше, чем в среднем в популяции. В ретроспективном исследовании 517 пациентов с АЭ сопутствующее системное аутоиммунное заболевание было зарегистрировано у 8,7% больных, наличие анти тиреоидных АТ – у 5,4% [223]. Специфичные аутоантитела и аутореактивные Т-клетки, по-видимому, являются общими характеристиками АЭ и системных аутоиммунных заболеваний, но потенциальный патогенез их сосуществования еще предстоит установить. Также в последние годы большой интерес вызывает феномен совместной экспрессии антинейрональных и/или антиглиальных АТ при АЭ. В таких случаях может наблюдаться клиническая картина, сочетающая признаки, ассоциированные с каждым из АТ (прежде всего, признаки демиелинизации при АЭ с антинейрональными АТ и АТ к AQP4 или MOG) [16][17][18][96]. Однако в ряде случаев сопутствующее АТ может быть «клинически молчащим» [13][170]. В нашем исследовании сопутствующие антиглиальные АТ в крови были обнаружены у 29% больных (23,1% – антитела к GFAP, 5,9% – антитела к MOG). Корреляций между ко-экспрессией антиглиальных АТ и клиническими характеристиками АЭ (включая признаки демиелинизации) не наблюдалось. Однако обнаружение АТ к GFAP или MOG может служить дополнительным аргументом в пользу иммуноопосредованного генеза заболевания, что особенно актуально для постановки диагноза АЭ в отсутствие выявления известных антинейрональных АТ (как в случае 4-х пациентов с серонегативными АЭ и АТ к GFAP/MOG в крови в нашем исследовании). Несколько антинейрональных АТ были обнаружены у одного пациента с АЭ и раком желудка, что согласуется с представлением о наиболее высокой вероятности паранеопластической этиологии АЭ в случае множественной экспрессии антинейрональных АТ [198][199].

Важной частью нашего исследования было первое в России описание 2-х случаев А-GFAP-А. Заболевание обоих пациентов имело типичные для А-GFAP-А клинические и параклинические характеристики: гриппоподобный продромальный синдром с последующим подострым развитием энцефаломиелита с когнитивными, психиатрическими расстройствами, очаговой неврологической симптоматикой; лимфоцитарный плеоцитоз, повышение белка, снижение глюкозы в ЦСЖ, 2-й тип синтеза олигоклонального IgG; линейный периваскулярный паттерн накопления КВ по данным МРТ головного мозга. Направительные диагнозы пациентов (РС, васкулит ЦНС с поражением мелких вен) иллюстрируют сложность диагностики А-GFAP-А. Следует отметить, что при А-GFAP-А плеоцитоз и гиперпротеинария ЦСЖ относительно высокие (по разным данным, в среднем 60-225/мкл, 0,75-2 г/л соответственно [96][168][169][179]), на что, среди прочего, необходимо обращать внимание в контексте дифференциальной диагностики с РС, для которого выраженное воспаление в ЦСЖ не типично. Неоднократные рецидивы заболевания у наших пациентов с А-GFAP-А, как минимум отчасти, объясняются поздней постановкой диагноза (спустя 15 и 45 мес. от дебюта) и, как следствие, запоздалым началом адекватной иммунной терапии. Данный факт, а также вероятность фенотипического сходства А-GFAP-А с РС и васкулитом ЦНС с поражением малых сосудов подчеркивают необходимость повышения осведомленности об этом заболевании в профессиональном сообществе и увеличения доступности тестирования АТ к GFAP.

Отдельный интерес представляют случаи АЭ, ассоциированные с COVID-19. В нашей выборке среди 7 зарегистрированных случаев у четырех пациентов АЭ развился во время заболевания COVID-19, у троих – вскоре после выздоровления. Антинейрональные АТ в ЦСЖ были выявлены в 4/7 случаях: анти-GAD (n=2), анти-NMDAR (n=1), ядрышковый нейрональный тип свечения неустановленного АТ (n=1). Примечательно, что у двоих больных в крови также были обнаружены АТ к GFAP. В систематическом обзоре *Rayus A.* и соавт. сообщалось об обнаружении у пациентов с АЭ, ассоциированными с COVID-19, таких АТ как:

анти-NMDAR, -GAD, -CASPR, -GD1a, -MOG [56]. В исследовании *Saffari P.* и соавт. наиболее распространенными были АТ к GAD и/или АТ к VGKC [224]. Серонегативные случаи АЭ также не были редкостью в разных сериях наблюдений [56][59]. Прогноз АЭ при инфекции SARS-CoV-2 в целом хороший – полное или почти полное выздоровление отмечается у 67% больных [56]. В нашем исследовании 4/7 пациентов (57,1%) с АЭ, ассоциированным с COVID-19, достигли полного восстановления или значительного улучшения состояния.

У большинства пациентов с АЭ в нашей когорте прогноз был благоприятным. В опубликованных ранее сериях наблюдений частота полного выздоровления варьировала в пределах 50-80%, частота смертности – 6-12% [9][10][120]. В нашем исследовании выздоровление или значительный регресс симптоматики отмечены у 67,3%. Пациенты с АЭ, ассоциированными со злокачественными новообразованиями, ожидаемо имели худший исход заболевания в сравнении с пациентами без опухоли. Также пациенты с АЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам (GAD, Ma2, Yo, Ri, Hu, CV2) имели худший исход заболевания в сравнении с больными АЭ с АТ к поверхностным нейрональным антигенам (NMDAR, LGI1). Летальным был 1 случай из 35 с известным катамнезом (2,9%) – пациент с паранеопластическим АЭ и раком желудка в анамнезе (рецидива онкологического заболевания на момент дебюта АЭ обнаружено не было) умер через несколько месяцев после госпитализации по поводу АЭ от тяжелой формы COVID-19. Нельзя исключить, что ПНС послужил фактором, усугубившим течение COVID-19. Частота рецидивирующего течения АЭ различается в зависимости от серологического типа и наиболее высока среди АЭ с АТ к поверхностным нейрональным антигенам (порядка 10-35% случаев) [74][75][76]. В нашей выборке рецидивы отмечались у 19,6% пациентов. Одной из причин рецидива АЭ может служить дебют или рецидив имевшегося ранее онкологического заболевания. Но ни в одном из рецидивирующих случаев у наших пациентов онкологический поиск не обнаружил патологии. Также, кроме естественного течения заболевания, развитие рецидива может быть объяснено проведением недостаточно агрессивной иммунной терапии или несвоевременно

ранним ее прекращением, что подчеркивает важность ранней и агрессивной иммуносупрессии для достижения хорошего клинического результата. Полученные нами данные об исходах АЭ следует оценивать с учетом специфики работы планового стационара федерального неврологического центра – нередко пациенты поступали к нам значительно позже появления первых симптомов АЭ (медиана времени до постановки диагноза составила 6 месяцев), ранее наблюдались с альтернативными диагнозами и патогенетическую терапию получили не своевременно, что потенциально отрицательно отразилось на исходах. Этим же фактором отчасти объясняется низкий уровень смертности в нашей когорте – как правило, пациенты с клинически наиболее тяжелыми формами АЭ по скорой медицинской помощи поступают в многопрофильные стационары.

4.2. Антитела к GFAP как диагностический биомаркер

В ранних исследованиях АТ к GFAP с использованием ИФА или иммуноблоттинга были обнаружены в крови у здоровых людей и у пациентов с различными состояниями: аутизм, травма, БА, токсическое поражение нервной системы [24][23][26][25]. С момента идентифицирования GFAP в качестве антигена аутоантител у пациентов с подострым менингоэнцефалитом, во всех последующих работах для анализа АТ к GFAP использовались иммуногистохимический анализ на срезах тканей мозга грызунов (*TBA*) и анализ на основе трансфецированных клеточных линий (*CBA*) [96][154][168][169][182]. Наибольшая специфичность определения АТ к GFAP достигалась двухэтапным тестированием: *TBA* с последующим подтверждением с помощью *CBA* [96].

В нашей работе, кроме *CBA* (нРИФ с клеточной презентацией антигена), АТ к GFAP были проанализированы с использованием иммуноферментных тест-систем, претерпевших за последние годы значительное технологическое совершенствование. Для анализа крови была получена статистически значимая корреляция положительных и отрицательных результатов тестирования АТ (нРИФ) с высокими и низкими уровнями АТ (ИФА), соответственно

(положительный результат ИФА АТ к GFAP в крови соответствовал значению $>20,75$ нг/мл). 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 *СВА*. Других исследований, сравнивающих чувствительность и специфичность ИФА и *СВА* для выявления АТ к GFAP, не проводилось.

Говоря о роли АТ к GFAP как диагностического биомаркера А-GFAP-А, следует отметить, что у некоторых пациентов с клиническими и радиологическими характеристиками, соответствующими А-GFAP-А, АТ к GFAP были обнаружены только в ЦСЖ, в то время как у других – и в ЦСЖ, и в крови. Среди случаев с положительными АТ к GFAP только в крови (при анализе парных образцов), как правило, не наблюдалось фенотипа воспалительного менингоэнцефалита. С момента первого описания А-GFAP-А был проведен ряд исследований, подтверждающих специфичность обнаружения АТ к GFAP в ЦСЖ для диагностирования А-GFAP-А [96][154][168][169][182]. В большинстве работ АТ к GFAP определялись двойным тестированием – с помощью *ТВА* и *СВА*. В исследовании 102-х пациентов с положительными АТ к GFAP у 81% заболевание было представлено фенотипом менингоэнцефаломиелита или его ограниченных форм. У подавляющего большинства больных с данными фенотипами АТ к GFAP были обнаружены в ЦСЖ (94% специфичность). Остальные пациенты (19%) имели разнообразные неврологические синдромы (нейропатия, атаксия, миастения, эпилепсия, деменция, дизавтономия), и, в отличие от пациентов с менингоэнцефалитом, не имели АТ к GFAP в ЦСЖ (за исключением одного случая миелита с АТ к AQP4). АТ к GFAP также были проанализированы в ЦСЖ контрольной группы – 223 пациента с невоспалительными и воспалительными заболеваниями ЦНС (включая РС, ОРЭМ, анти-NMDAR АЭ, анти-AQP-4 ЗСОНМ). По результатам *ТВА* все 105 контрольных образцов ЦСЖ были отрицательными; по результатам *СВА* в 1 из 118 образцов (0,9%) были выявлены АТ к GFAP (AQP4-IgG-положительный пациент с миелитом) [225]. В исследовании *D. Dubey* и соавт. в рамках анализа АТ к GFAP у пациентов с широким спектром неврологических

расстройств был продемонстрирован отрицательный результат тестирования АТ к GFAP в ЦСЖ у больных с подтвержденным герпетическим энцефалитом (56 образцов), что крайне важно в контексте дифференциальной диагностики менингоэнцефалитов вирусной и аутоиммунной природы [168][226]. Другая контрольная группа включала 19 образцов крови пациентов с CLIPPERS-синдромом, рентгенологически напоминающим А-GFAP-А [173][227], ни у одного из них АТ к GFAP выявлено не было [168]. В этой же работе анализ ЦСЖ и сыворотки крови пациентов с черепно-мозговой травмой не обнаружил АТ к GFAP, в отличие от более ранних исследований, что, по-видимому, объясняется большей специфичностью *СВА* в сравнении с ИФА [168][26]. Также было показано отсутствие АТ к GFAP у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз) [170] и нейроинфекциями [182]. Ранее были опубликованы данные о выявлении АТ к GFAP методом иммуоблоттинга в ЦСЖ некоторых пациентов с РС [228]. Однако ни в одном из последующих исследований, где для анализа использовались *СВА/ТВА*, АТ к GFAP в ЦСЖ больных РС обнаружено не было [96][168][170][182]. Кроме того, вполне вероятно, что случаи ранее расцененные как РС, но не соответствующие актуальным диагностическим критериям, могли представлять собой А-GFAP-А [190]. Обоим пациентам с А-GFAP-А нашей когорты также первоначально был диагностирован РС.

В нашей работе мы получили результат, согласующийся с предыдущими исследованиями – АТ к GFAP в ЦСЖ не были выявлены ни у одного из пациентов, кроме двух случаев менингоэнцефалита с характерной для А-GFAP-А клинической и нейровизуализационной картиной. Кроме того, с помощью нРИФ с клеточной презентацией антигена впервые было показано отсутствие АТ к GFAP как в крови, так и в ЦСЖ у группы пациентов с БА. Значительно раньше было опубликовано сообщение о высоких уровнях АТ к GFAP в крови при БА, однако определение АТ выполнялось с помощью менее специфичного метода – ИФА [25]. Вкладом в подтверждение специфичности выявления АТ к GFAP в ЦСЖ также является отрицательный результат тестирования данных АТ в ЦСЖ пациентов с широким

спектром АЭ и «атипичными» демиелинизирующими заболеваниями. АТ к GFAP при РС, ОРЭМ, ЗСОНМ, MOG-A3, анти-NMDAR АЭ ранее анализировались [96][168][182], однако ввиду немногочисленности исследований и небольших размеров выборок пациентов с данными расстройствами (единицы-десятки), результаты нашего исследования потенциально могут быть полезны для последующего метаанализа

Отдельный интерес представляет экспрессия АТ к GFAP при других нейроиммунологических заболеваниях. В большинстве таких случаев АТ к GFAP обнаруживаются в крови и выступают в качестве сопутствующего АТ, а клиническая картина соответствует «основному» АТ (наиболее часто – анти-NMDAR и анти-AQP4) [13][21][96][168][170]. Однако некоторые из случаев с сопутствующими АТ к GFAP рассматривались как «перекрестный» синдром ввиду сочетания ЗСОНМ/АЭ с проявлениями, характерными для анти-GFAP аутоиммунитета (периваскулярный паттерн накопления КВ, интрамедуллярное поражение или вовлечение менингеальной оболочки) [21][96]. В нашем исследовании у пациентов с сопутствующими АТ к GFAP в крови (23,1% всех случаев АЭ и 27,3% случаев демиелинизирующих заболеваний) отличительных особенностей не наблюдалось. Следует отметить, что среди пациентов с демиелинизирующими расстройствами и АТ к GFAP нашей когорты, кроме случаев MOG-A3 и серонегативных ЗСОНМ (для которых ранее была описана ко-экспрессия с АТ к GFAP), были 2 случая псевдотуморозного РС и 2 – с клиническим диагнозом атипичного демиелинизирующего заболевания. Хотя в двух работах, где анализировалась и сыворотка крови, и ЦСЖ пациентов с РС, АТ к GFAP не было обнаружено не только в ЦСЖ, но и в крови [96][170]. Кроме того, в нашем исследовании АТ к GFAP в качестве сопутствующих у всех пациентов были выявлены именно в крови (в том числе, в 2-х случаях анти-NMDAR АЭ). При этом ранее сообщалось о немногочисленных случаях обнаружения АТ к GFAP в ЦСЖ при анти-NMDAR АЭ и анти-AQP4 ЗСОНМ как с, так и без сопутствующего периваскулярного накопления КВ [21][96]. Данные несоответствия результатов, вероятно, могут быть объяснены «неклассическими»

фенотипами заболеваний наших пациентов с демиелинизирующими расстройствами (в группу АД были включены диагностически неоднозначные случаи, клинически и/или радиологически схожие с АЭ; не включались анти-AQP4 ЗСОНМ). Дополнительным объяснением могут служить маленькие размеры выборок во всех исследованиях, а также использование иностранными коллегами более надежного двухэтапного тестирования АТ к GFAP (с помощью *СВА* и *ТВА*). Однако результаты нашего исследования не противоречат консенсусу о возможности выявления АТ к GFAP в крови при различных нейроиммунологических заболеваниях. Таким образом, данные о наличии смешанных фенотипов («перекрестных синдромов»), ко-экспрессии антинейрональных и других антиглиальных АТ при анти-GFAP-аутоиммунитете предполагают вероятность сосуществования нескольких одновременно активных иммунных механизмов, наряду с таковыми при анти-NMDAR-АЭ с АТ к AQP4 или MOG [17]. Для подтверждения этой концепции требуются более крупные исследования.

Суммируя результаты проведенных к настоящему времени исследований, можно заключить, что АТ к GFAP в ЦСЖ с использованием *СВА* и/или *ТВА* обнаруживаются только у пациентов с воспалительным менингоэнцефаломиелитом или его ограниченными формами, а также в редких случаях в ЦСЖ пациентов с анти-NMDAR АЭ и анти-AQP4 ЗСОНМ. В свою очередь, АТ к GFAP в крови могут выявляться при различных нейроиммунологических заболеваниях и потенциально могут быть рассмотрены в качестве неспецифичного биомаркера иммуноопосредованного патогенеза, что особенно важно в сложных диагностических случаях (при серонегативных АЭ и ЗСОНМ). Отсутствие подтверждения патогенной роли АТ к GFAP в развитии А-GFAP-А, по-видимому, не противоречит диагностическому значению этих АТ. Данное утверждение поддерживает тот факт, что АТ к другим хорошо изученным внутриклеточным антигенам (анти-*Yo*, -*Ri*, -*Ma2*, -*Hu* и др.) также не являются непосредственно патогенными, однако считаются диагностическими маркерами ассоциированных с ними синдромов [229–231]. Таким образом, доказательства специфичности

обнаружения АТ к GFAP в ЦСЖ для диагностирования А-GFAP-А в значительной мере убедительны. Однако, учитывая возможность выявления АТ к GFAP при других нейроиммунологических расстройствах, невысокую специфичность и чувствительность МРТ-паттерна, характерного для А-GFAP-А (периваскулярное радиальное накопление КВ встречается при других заболеваниях; при А-GFAP-А выявляется в 30-55% случаев [96][169][179][182][192][193][194][195]), очевидна необходимость в проведении более крупных исследований и разработке критериев диагностики А-GFAP-А. В настоящее время, во избежание гипердиагностики, для постановки диагноза А-GFAP-А можно руководствоваться «строгим» подходом, включающим наличие клинической картины подострого развития менингоэнцефаломиелита или его ограниченных форм, обнаружение АТ к GFAP в ЦСЖ методом нРИФ, наличие периваскулярного паттерна накопления КВ по данным МРТ, а также исключение других хорошо охарактеризованных аутоиммунных заболеваний (прежде всего, анти-NMDAR АЭ и AQP-4-положительного ЗСОНМ).

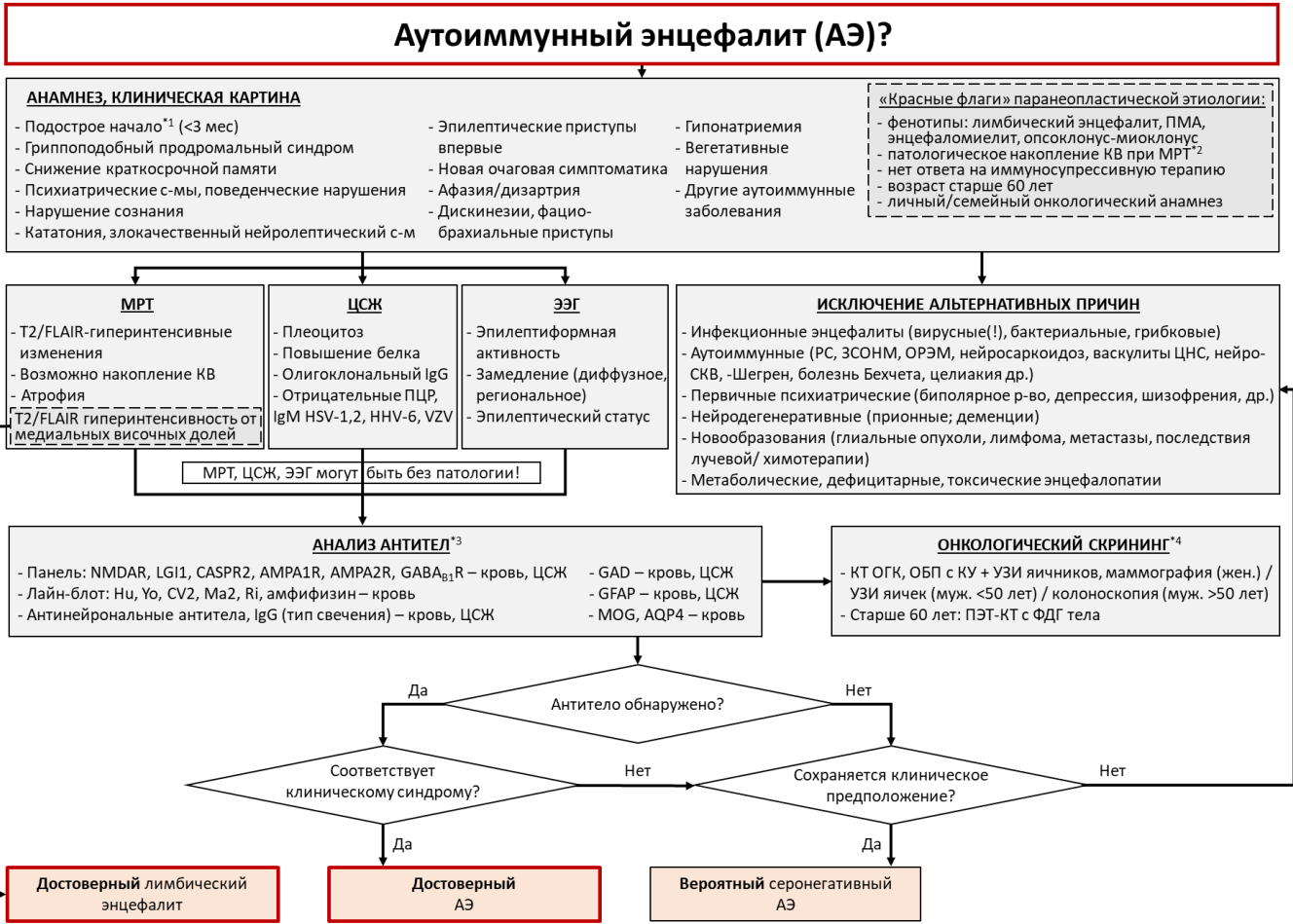
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведено комплексное исследование наиболее крупной когорты пациентов взрослого возраста с АЭ в нашей стране на настоящее время, подробно охарактеризованы отдельные ключевые серологические типы АЭ. Впервые в России описана серия наблюдений АЭ, развившихся на фоне или вскоре после перенесенного COVID-19, диагностированы 2 случая аутоиммунной GFAP-астроцитопатии. Приведенные данные, наряду с широким спектром альтернативных диагнозов, установленных пациентам с первоначальным предположением диагноза АЭ, свидетельствуют о значительном клиническом полиморфизме и трудностях дифференциальной диагностики данной группы заболеваний.

В работе впервые в российской популяции был предпринят анализ феномена совместной экспрессии антинейрональных и антиглиальных антител при АЭ. В нашей когорте случаи АЭ с сопутствующими антителами к MOG или GFAP в крови не имели отличительных клинических особенностей, однако было показано, что обнаружение антиглиальных антител, наряду с интратекальным синтезом олигоклонального IgG, могут служить неспецифичным биомаркером иммуноопосредованного процесса, что особенно актуально для постановки диагноза и принятия решения относительно патогенетической терапии при серонегативных АЭ. Результаты анализа антител к GFAP при различных АЭ, демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваниях внесли вклад в подтверждение специфичности GFAP-серопозитивности ЦСЖ как диагностического биомаркера аутоиммунной GFAP-астроцитопатии.

Полученные в ходе исследования данные позволили разработать алгоритм дифференциальной диагностики АЭ (Рисунок 25). В основе алгоритма – клинический подход к дифференциальному диагнозу, позволяющий провести рациональный отбор пациентов для анализа определенных специфичных антител и проведения дополнительного обследования.

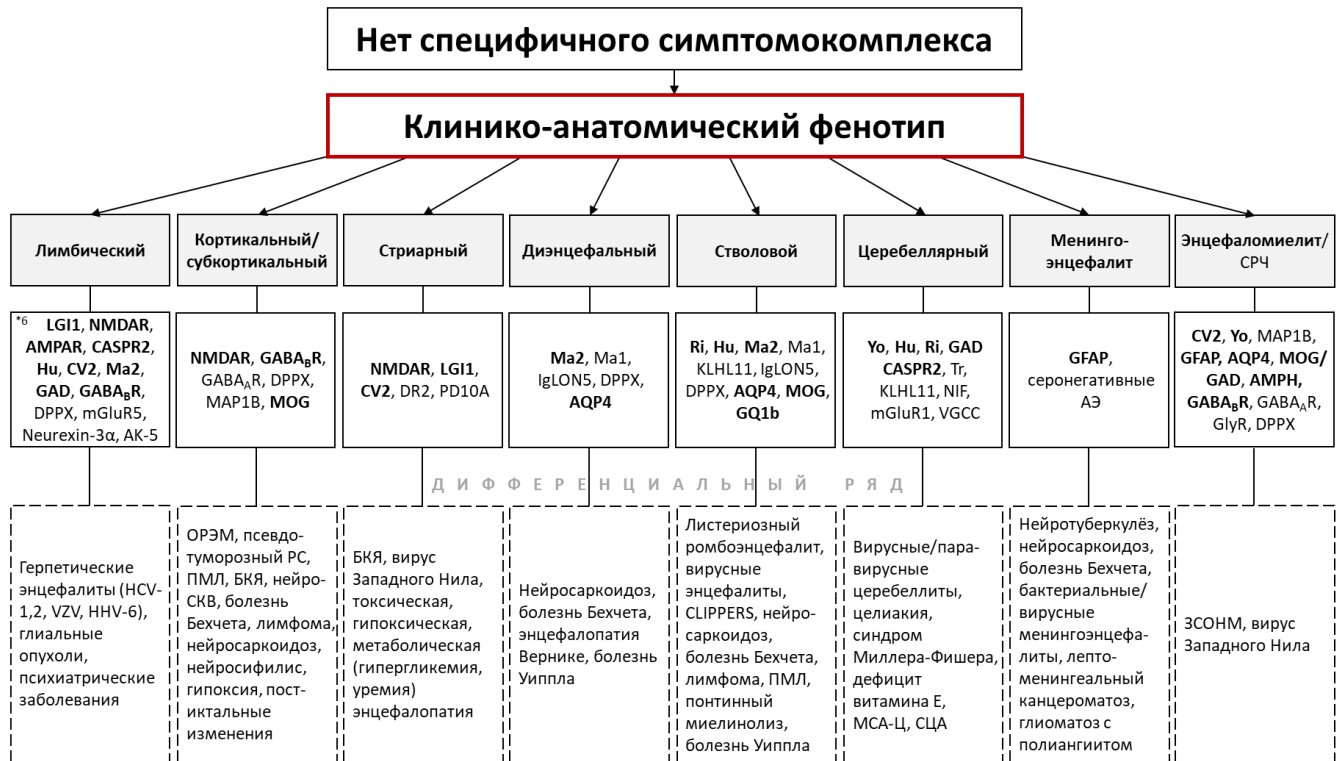
А



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 – спиноцереbellарная 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 25 – 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 иммуопосредованного 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – атипичное демиелинизирующее заболевание
- АТ – антитело
- АЭ – аутоиммунный энцефалит
- БА – болезнь Альцгеймера
- БКЯ – болезнь Крейтцфельда–Якоба
- БТКС – билатеральные тонико-клонические судорожные приступы
- ВВИГ – внутривенное введение иммуноглобулинов человека
- ВИ – взвешенные изображения
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение
- ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконевромиелита
- ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КВ – контрастное вещество
- КТ – компьютерная томография
- МП – метилпреднизолон
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- нРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции
- ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит
- ПМА – прогрессирующая мозжечковая атаксия
- ПНС – паранеопластические синдромы с поражением нервной системы
- ПЭРМ – прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом
- РС – рассеянный склероз
- СД – сахарный диабет 1-го типа
- СРЧ – синдром ригидного человека
- ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
- ЦНС – центральная нервная система
- ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭЭГ – электроэнцефалография

AMPA – рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты

ANNA-1/2 – антинейрональное ядерное антитело-1/2

AQ4 – аквапорин-4

CASPR – рецептор контактин-ассоциированного белка

CBA (cell-based assay) – анализ на основе клеточных линий

CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) – хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным накоплением контрастного вещества в варолиевом мосту, реагирующее на терапию глюкокортикостероидами

DPPX – дипептидилпептидазоподобный белок 6

GABA_A/BR – рецептор γ -аминомасляной кислоты типа A/B

GAD – декарбоксилаза глутаминовой кислоты 65

GFAP – кислый фибриллярный белок астроцитов

GlyR – глициновый рецептор

HLA – главный комплекс гистосовместимости

IgLON5 – иммуноглобулиноподобный член семейства 5

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

mGluR1/5 – метаботропный рецептор глутамата 1/5

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

PCA-1/2 – цитоплазматическое антитело к клеткам Пуркинью-1/2

TBA (tissue-based assay) – анализ на основе срезов тканей

VGCC – потенциалзависимый кальциевый канал

VGKC – потенциалзависимый калиевый канал

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dalmau J., Graus F. Autoimmune Encephalitis and Related Disorders of the Nervous System. Cambridge University Press, 2022.
2. Graus F. et al. Sensory neuronopathy and small cell lung cancer // Am J Med. 1986. Vol. 80, № 1. P. 45–52.
3. Trotter J.L. Cerebellar Degeneration With Hodgkin Disease // Arch Neurol. 1976. Vol. 33, № 9. P. 660.
4. Greenlee J.E., Brashear H.R. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma // Ann Neurol. 1983. Vol. 14, № 6. P. 609–613.
5. Lang B. et al. Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome // The Lancet. 1981. Vol. 318, № 8240. P. 224–226.
6. Dalmau J. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // Ann Neurol. Ann Neurol, 2007. Vol. 61, № 1. P. 25–36.
7. Dubey D. et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis // Ann Neurol. John Wiley and Sons Inc., 2018. Vol. 83, № 1. P. 166–177.
8. Gable M.S. et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project // Clin Infect Dis. Clin Infect Dis, 2012. Vol. 54, № 7. P. 899–904.
9. Yeshokumar A.K. et al. Neurobehavioral outcomes in autoimmune encephalitis // J Neuroimmunol. Elsevier B.V., 2017. Vol. 312. P. 8–14.
10. Deng S. et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of autoimmune encephalitis: A single-center cohort study in Changsha, China // Front Neurol. Frontiers Media S.A., 2019. Vol. 10, № MAY.
11. Graus F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis // The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 15, № 4. P. 391–404.

12. Kammeyer R., Piquet A.L. Multiple co-existing antibodies in autoimmune encephalitis: A case and review of the literature // *J Neuroimmunol*. Elsevier B.V., 2019. Vol. 337.
13. Martinez-Hernandez E. et al. Clinical significance of anti-NMDAR concurrent with glial or neuronal surface antibodies // *Neurology*. NLM (Medline), 2020. Vol. 94, № 22. P. e2302–e2310.
14. Ji T. et al. A rare case of anti-LGI1 limbic encephalitis with concomitant positive NMDAR antibodies // *BMC Neurol*. 2020. Vol. 20, № 1. P. 336.
15. Jia Y. et al. Clinical characteristics of patients double positive for CASPR2 and LGI1-antibodies // *Clin Neurol Neurosurg*. 2020. Vol. 197. P. 106187.
16. Fan S. et al. Comparison of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody disease and AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) when they co-exist with anti-NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor encephalitis // *Mult Scler Relat Disord*. Elsevier B.V., 2018. Vol. 20. P. 144–152.
17. Titulaer M.J. et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis // *Ann Neurol*. 2014. Vol. 75, № 3. P. 411–428.
18. Du L. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis concomitant with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody diseases // *Medicine*. 2020. Vol. 99, № 31. P. e21238.
19. Ren Y. et al. Co-occurrence of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Anti-myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Inflammatory Demyelinating Diseases: A Clinical Phenomenon to Be Taken Seriously // *Front Neurol*. 2019. Vol. 10.
20. Fang B. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A novel meningoencephalomyelitis // *JAMA Neurol*. American Medical Association, 2016. Vol. 73, № 11. P. 1297–1307.
21. Yang X. et al. Overlapping autoimmune syndromes in patients with glial fibrillary acidic protein antibodies // *Front Neurol*. Frontiers Media S.A., 2018. Vol. 9, № APR.

22. Ding J. et al. Overlapping syndrome of MOG-IgG-associated disease and autoimmune GFAP astrocytopathy // *J Neurol*. Springer, 2020. Vol. 267, № 9. P. 2589–2593.
23. El Rahman H.A.A. et al. A Panel of Autoantibodies Against Neural Proteins as Peripheral Biomarker for Pesticide-Induced Neurotoxicity // *Neurotox Res*. 2018. Vol. 33, № 2. P. 316–336.
24. Singh V.K. et al. Circulating autoantibodies to neuronal and glial filament proteins in autism // *Pediatr Neurol*. 1997. Vol. 17, № 1. P. 88–90.
25. Tanaka J. et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for human autoantibody to glial fibrillary acidic protein: higher titer of the antibody is detected in serum of patients with Alzheimer's disease // *Acta Neurol Scand*. 1989. Vol. 80, № 6. P. 554–560.
26. Zhang Z. et al. Human Traumatic Brain Injury Induces Autoantibody Response against Glial Fibrillary Acidic Protein and Its Breakdown Products // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 3. P. e92698.
27. Hermetter C., Fazekas F., Hochmeister S. Systematic review: Syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis // *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A., 2018. Vol. 9, № SEP.
28. Полонский Е.Л. и др. Полиморфизм аутоиммунного энцефалита // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019. Т. 13, № 2. С. 79–91.
29. Васенина Е.Е. и др. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 2. С. 110.
30. Кондратьева Е.А. и др. Особенности клинического течения анти-N-метил-D-аспартат рецепторного энцефалита (случаи из практики) // *Журнал инфектологии*. 2018. Т. 10, № 1. С. 121–130.
31. Ханнанова А.Н. и др. Аутоиммунный энцефалит в практике психиатра (клинический случай) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022. Т. 122, № 1. С. 49.

32. Улуханова Л.У. и др. Лимбический аутоиммунный энцефалит с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD) // Детские инфекции. 2020. Т. 19, № 2. С. 67–71.
33. Торопина Г.Г. и др.. Лимбический энцефалит. Обзор литературы и клинические наблюдения // Неврологический журнал. 2013. Т. 18, № 3. С. 11–21.
34. Шнайдер Н.А. и др. Проблемы диагностики паранеопластического лимбического энцефалита // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. Т. 5, № 3. С. 49–58.
35. Королева и др. Паранеопластическое поражение центральной и периферической нервной системы при раке молочной железы. Клинический случай // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16, № 4. С. 108–112.
36. Королева Е.С. и др. Диагностика паранеопластической полинейропатии у больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 4. С. 93–96.
37. Пономарев В.В. и др. Клинико-иммунологические и нейрофизиологические корреляции при паранеопластической полинейропатии, обусловленной мелкоклеточным раком легких // Проблемы здоровья и экологии. 2023. Т. 20, № 1. С. 75–83.
38. Рудниченко В.А. и др. Перекрестные overlap-синдромы заболеваний нервно-мышечного синапса: миастенический синдром Ламберта-Итона, паранеопластическая миастения. // XXI давиденковские чтения: сборник тезисов, Санкт-Петербург, 26–27 сентября 2019 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. С. 278–279.
39. Зиновьева О.Е. и др. Синдром ригидного человека: вопросы патогенеза и лечения // Неврологический журнал. 2009. Т. 14, № 1. С. 11–17.
40. Сорокина Е.А. и др. Синдром ригидного человека // Неврологический журнал. 2018. Т. 23, № 4. С. 195–200.

41. Краснов М.Ю. и др. Спектр неврологических синдромов, ассоциированных с антителами к глутаматдекарбоксилазе // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015. Т. 9, № 4. С. 37–41.
42. Нужный Е.П. и др. Клиническая характеристика аутоиммунных мозжечковых атаксий // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2022. № 2. С. 152–154.
43. Нужный Е.П. и др. Атаксия, ассоциированная с антителами к глутаматдекарбоксилазе // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020. Т. 12, № 5. С. 66–70.
44. Скулябин Д.И. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация, как отражение аутоиммунного энцефалита // *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020. Т. 39, № S3-2. С. 173–175.
45. Лебедев В.М. и др. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация // *Неврологический журнал*. 2019. Т. 24, № 1. С. 35–41.
46. Фоминых В.В. Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы: специальность 03.03.01 “Физиология”: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2019. Р. 134.
47. Vogrig A. et al. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. SAGE Publications Ltd, 2020. Vol. 13.
48. Graus F. et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes // *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. NLM (Medline), 2021. Vol. 8, № 4.
49. Hughes E.G. et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis // *The Journal of Neuroscience*. 2010. Vol. 30, № 17. P. 5866–5875.
50. Rauschenberger V. et al. Glycine Receptor Autoantibodies Impair Receptor Function and Induce Motor Dysfunction // *Ann Neurol*. 2020. Vol. 88, № 3. P. 544–561.

51. Wagnon I. et al. Autoimmune encephalitis mediated by B-cell response against N-methyl-d-aspartate receptor // *Brain*. 2020. Vol. 143, № 10. P. 2957–2972.
52. Crisp S.J. et al. Glycine receptor autoantibodies disrupt inhibitory neurotransmission // *Brain*. 2019. Vol. 142, № 11. P. 3398–3410.
53. Haselmann H. et al. Human Autoantibodies against the AMPA Receptor Subunit GluA2 Induce Receptor Reorganization and Memory Dysfunction // *Neuron*. 2018. Vol. 100, № 1. P. 91-105.e9.
54. Petit-Pedrol M. et al. LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory // *Brain*. 2018.
55. Armangue T. et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis // *Lancet Neurol*. Lancet Publishing Group, 2018. Vol. 17, № 9. P. 760–772.
56. Payus A.O. et al. Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19 // *Neurological Sciences*. 2022. Vol. 43, № 3. P. 1533–1547.
57. Панченко Н.И. и др. Аутоиммунный анти-NMDA-энцефалит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Российский неврологический журнал*. 2023. Т. 28, № 4. С. 60–67.
58. Хорева М.А. и др. Клинический случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Российский неврологический журнал*. 2022. Т. 27, № 1. С. 106–112.
59. Siow I. et al. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors // *Eur J Neurol*. 2021. Vol. 28, № 10. P. 3491–3502.
60. Abu-Rumeileh S. et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases // *J Neurol*. *J Neurol*, 2021. Vol. 268, № 4. P. 1133–1170.
61. McLendon L.A. et al. Post-COVID-19 Acute Disseminated Encephalomyelitis in a 17-Month-Old // *Pediatrics*. 2021. Vol. 147, № 6.

62. Scoppettuolo P., Borrelli S., Naeije G. Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: A clinical systematic review // *Brain Behav Immun Health*. 2020. Vol. 5. P. 100094.
63. Hambali N.L. et al. A Non-severe Coronavirus Disease 2019 Patient With Persistently High Interleukin-6 Level // *Front Public Health*. 2020. Vol. 8.
64. Siahaan Y.M.T., Puspitasari V., Pangestu A. COVID-19-Associated Encephalopathy: Systematic Review of Case Reports // *J Clin Neurol*. *J Clin Neurol*, 2022. Vol. 18, № 2. P. 194–206.
65. Giarola B. et al. Autoimmune encephalitis following alemtuzumab treatment of multiple sclerosis // *Mult Scler Relat Disord*. 2019. Vol. 28. P. 31–33.
66. Abboud H. et al. Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group, 2021.
67. Graus F. et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis // *Eur J Neurol*. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 25, № 8. P. 1011–1016.
68. Darnell R.B. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain // *Proc Natl Acad Sci U S A*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. Vol. 93, № 10. P. 4529–4536.
69. Chiu D., Rhee J., Gonzalez Castro L.N. Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes // *Antibodies*. 2023. Vol. 12, № 3. P. 50.
70. Vogrig A. et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study // *J Neurol*. Springer, 2020. Vol. 267, № 1. P. 26–35.
71. Castillo P. et al. Steroid-Responsive Encephalopathy Associated With Autoimmune Thyroiditis // *Arch Neurol*. 2006. Vol. 63, № 2. P. 197.
72. Mattozzi S. et al. Hashimoto encephalopathy in the 21st century // *Neurology*. NLM (Medline), 2020. Vol. 94, № 2. P. e217–e224.
73. Huang C.N. et al. Comparisons Between Infectious and Autoimmune Encephalitis: Clinical Signs, Biochemistry, Blood Counts, and Imaging Findings // *Neuropsychiatr Dis Treat*. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020. Vol. 16. P. 2649–2660.

74. Van Sonderen A. et al. Anti-LGI1 encephalitis // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 87, № 14. P. 1449–1456.
75. Laurido-Soto O. et al. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis // *J Neurol*. 2019. Vol. 266, № 2. P. 450–460.
76. Dalmau J. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models // *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 18, № 11. P. 1045–1057.
77. Irani S.R. et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis // *Ann Neurol*. 2011. Vol. 69, № 5. P. 892–900.
78. Dominguez L. et al. Long term outcomes in patients with anti-DPPX autoimmunity // *J Neuroimmunol*. 2023. Vol. 384. P. 578214.
79. Brackowski M. et al. Autoimmune Encephalitis with Antibodies: Anti-NMDAR, Anti-AMPA, Anti-GQ1b, Anti-DPPX, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-RI, Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-CV2 and Anti-GABAAR, in the Course of Psychoses, Neoplastic Diseases, and Paraneoplastic Syndromes // *Diagnostics*. 2023. Vol. 13, № 15. P. 2589.
80. Hansen N., Timäus C. Autoimmune encephalitis with psychiatric features in adults: historical evolution and prospective challenge // *Journal of Neural Transmission*. Springer, 2021. Vol. 128, № 1.
81. Khadem G.M. et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibody limbic encephalitis // *Intern Med J*. 2009. Vol. 39, № 1. P. 54–56.
82. Scheid R. et al. Neuropsychiatric findings in anti-Ma2-positive paraneoplastic limbic encephalitis // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2003. Vol. 61, № 8. P. 1159–1160.
83. Endres D. et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020. Vol. 270, № 7. P. 803–818.
84. Ariño H. et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome // *Neurology*. *Neurology*, 2016. Vol. 87, № 8. P. 759–765.

85. McKeon G.L. et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review // *J Clin Exp Neuropsychol*. 2018. Vol. 40, № 3. P. 234–252.
86. Hébert J. et al. Long-Term Cognitive Outcomes in Patients with Autoimmune Encephalitis // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. Cambridge University Press, 2018. Vol. 45, № 5. P. 540–544.
87. Gaspard N. et al. New-onset refractory status epilepticus // *Neurology*. 2015. Vol. 85, № 18. P. 1604–1613.
88. Daif A. et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy // *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc., 2018. Vol. 80. P. 331–336.
89. Dubey D., Pittock S.J., McKeon A. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2019. Vol. 60, № 2. P. 367–369.
90. Rafferty T. et al. Application of APE2 and RITE2 Scores in a Stanford Cohort of Autoimmune Encephalitis Patients // *Neurology*. 2022. Vol. 99, № 23. P. S14–S15.
91. Steriade C. et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions // *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc., 2020. Vol. 61, № 7. P. 1341–1351.
92. Hébert J. et al. Searching for autoimmune encephalitis: Beware of normal CSF // *J Neuroimmunol*. *J Neuroimmunol*, 2020. Vol. 345.
93. Gresa-Arribas N. et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study // *Lancet Neurol*. *Lancet Neurol*, 2014. Vol. 13, № 2. P. 167–177.
94. Banwell B. et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria // *Lancet Neurol*. 2023. Vol. 22, № 3. P. 268–282.
95. Jarius S., Wildemann B. Aquaporin-4 Antibodies (NMO-IgG) as a Serological Marker of Neuromyelitis Optica: A Critical Review of the Literature // *Brain Pathology*. 2013. Vol. 23, № 6. P. 661–683.

96. Flanagan E.P. et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients // *Ann Neurol*. John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 81, № 2. P. 298–309.
97. Paterson R.W. et al. Clinical relevance of positive voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies: experience from a tertiary referral centre // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014. Vol. 85, № 6. P. 625–630.
98. Solimena M., De Camilli P. Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase (GAD) in stiffman syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus // *Trends Neurosci*. 1991. Vol. 14, № 10. P. 452–457.
99. McKeon A., Tracy J.A. GAD65 neurological autoimmunity // *Muscle Nerve*. John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 56, № 1. P. 15–27.
100. Wingerchuk D.M. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders // *Neurology*. 2015. Vol. 85, № 2. P. 177–189.
101. Armangue T. et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study // *Lancet Neurol*. 2020. Vol. 19, № 3. P. 234–246.
102. Molina R.D. et al. Detection of autoantibodies in central nervous system inflammatory disorders: Clinical application of cell-based assays // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V., 2020. Vol. 38.
103. George N., Fotedar N., Abboud H. Confounders in the Interpretation of Paraneoplastic and Neuronal Autoantibody Panels // *Clinics in Laboratory Medicine*. W.B. Saunders, 2020. Vol. 40, № 3. P. 305–316.
104. Ruiz-García R. et al. Limitations of a Commercial Assay as Diagnostic Test of Autoimmune Encephalitis // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12.
105. Venkatesan A., Jagdish B. Imaging in Encephalitis // *Semin Neurol*. 2019. Vol. 39, № 03. P. 312–321.
106. Akkus S. et al. Autoimmune and paraneoplastic neurological disorders: A review of relevant neuroimaging findings // *J Neurol Sci*. 2023. Vol. 454. P. 120830.

107. Piao S. et al. An MRI-based joint model of radiomics and spatial distribution differentiates autoimmune encephalitis from low-grade diffuse astrocytoma // *Front Neurol.* 2022. Vol. 13.
108. Tan Y., Liu M., He L. Clinical and MRI differential analysis of autoimmune encephalitis and viral encephalitis // *J Taibah Univ Med Sci. J Taibah Univ Med Sci,* 2022. Vol. 18, № 2. P. 271–278.
109. Sadaghiani M.S. et al. Comparison of quantitative FDG-PET and MRI in anti-LGI1 autoimmune encephalitis // *Neuroradiology.* 2023. Vol. 65, № 8. P. 1225–1238.
110. Li G. et al. Positron emission tomography in autoimmune encephalitis: Clinical implications and future directions // *Acta Neurol Scand.* 2022. Vol. 146, № 6. P. 708–715.
111. Yuan L. et al. Typical metabolic pattern of 18F-FDG PET in Anti-NMDAR encephalitis in the acute and subacute phases and its correlation with T2 FLAIR-MRI features // *BMC Neurosci.* 2023. Vol. 24, № 1. P. 51.
112. Zhang C. et al. Hypometabolism of the left middle/medial frontal lobe on 18-FDG-PET in anti-IgG NMDA-receptor encephalitis: Comparison with MRI and EEG findings // *CNS Neurosci Ther.* 2023. Vol. 29, № 6. P. 1624–1635.
113. Moise A.-M. et al. Continuous EEG Findings in Autoimmune Encephalitis // *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2021. Vol. 38, № 2. P. 124–129.
114. Morano A. et al. Seizures in autoimmune encephalitis: Findings from an EEG pooled analysis // *Seizure.* 2020. Vol. 83. P. 160–168.
115. Wieser H., et al. EEG in Creutzfeldt–Jakob disease // *Clinical Neurophysiology.* 2006. Vol. 117, № 5. P. 935–951.
116. Smith S.J.M. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005. Vol. 76, № suppl_2. P. ii2–ii7.
117. Schmitt S.E. et al. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis // *Neurology.* 2012. Vol. 79, № 11. P. 1094–1100.
118. Baykan B. et al. Delta Brush Pattern Is Not Unique to NMDAR Encephalitis: Evaluation of Two Independent Long-Term EEG Cohorts // *Clin EEG Neurosci.* 2018. Vol. 49, № 4. P. 278–284.

119. Titulaer M.J. et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS Task Force // *Eur J Neurol*. Blackwell Publishing Ltd, 2011. Vol. 18, № 1. P. 19-e3.
120. Hayden Z. et al. Clinical Characteristics and Outcome of Neuronal Surface Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis Patients in a National Cohort // *Front Neurol*. Frontiers Media S.A., 2021. Vol. 12.
121. Titulaer M.J. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study // *Lancet Neurol*. 2013. Vol. 12, № 2. P. 157–165.
122. Dalmau J. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // *The Lancet Neurology*. 2011. Vol. 10, № 1. P. 63–74.
123. Armangue T. et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers // *Neurology*. 2015. Vol. 85, № 20. P. 1736–1743.
124. Lin K.L., Lin J.J. Neurocritical care for Anti-NMDA receptor encephalitis // *Biomedical Journal*. Elsevier B.V., 2020. Vol. 43, № 3. P. 251–258.
125. Gibson L.L. et al. The Psychiatric Phenotype of Anti-NMDA Receptor Encephalitis // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019. Vol. 31, № 1. P. 70–79.
126. Thaler F.S. et al. Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis // *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2021. Vol. 8, № 6. P. e1088.
127. Bastiaansen A.E.M., Van Sonderen A., Titulaer M.J. Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltagegated potassium channel-complex antibodies) // *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2017. Vol. 30, № 3. P. 302–309.
128. Flanagan E.P. et al. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures // *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2015. Vol. 2, № 6. P. e161.

129. Marquetand J. et al. Slowly progressive LGI1 encephalitis with isolated late-onset cognitive dysfunction: a treatable mimic of Alzheimer's disease // *Eur J Neurol*. 2016. Vol. 23, № 5.
130. Van Sonderen A. et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up // *Neurology*. *Neurology*, 2016. Vol. 87, № 14. P. 1449–1456.
131. Graus F., Saiz A., Dalmau J. GAD antibodies in neurological disorders — insights and challenges // *Nature Reviews Neurology*. *Nature Research*, 2020. Vol. 16, № 7. P. 353–365.
132. Ellis T.M., Atkinson M.A. The clinical significance of an autoimmune response against glutamic acid decarboxylase // *Nat Med*. *Nat Med*, 1996. Vol. 2, № 2. P. 148–153.
133. Solimena M. et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus // *N Engl J Med*. *N Engl J Med*, 1988. Vol. 318, № 16. P. 1012–1020.
134. Solimena M. et al. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome // *N Engl J Med*. *N Engl J Med*, 1990. Vol. 322, № 22. P. 1555–1560.
135. Bhandari H.S. Presentation of opsoclonus myoclonus ataxia syndrome with glutamic acid decarboxylase antibodies // *Case Reports*. 2012. Vol. 2012, № aug07 1. P. bcr2012006339–bcr2012006339.
136. Martins A.I. et al. Disabling Central Paroxysmal Positioning Upbeat Nystagmus and Vertigo Associated With the Presence of Anti–Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies // *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2018. Vol. 38, № 1. P. 32–35.
137. Vianello M. et al. Tremor of the mouth floor and anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies // *Eur J Neurol*. 2003. Vol. 10, № 5. P. 513–514.
138. Macaron G. et al. Palatal myoclonus, abnormal eye movements, and olivary hypertrophy in GAD65-related disorder // *Neurology*. 2020. Vol. 94, № 6. P. 273–275.

139. Gresa-Arribas N. et al. Antibodies to Inhibitory Synaptic Proteins in Neurological Syndromes Associated with Glutamic Acid Decarboxylase Autoimmunity // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 3. P. e0121364.
140. Ariño H. et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies // *JAMA Neurol*. 2015. Vol. 72, № 8. P. 874.
141. McKeon A. Stiff-Man Syndrome and Variants // *Arch Neurol*. 2012. Vol. 69, № 2. P. 230.
142. Espay A.J., Chen R. Rigidity and spasms from autoimmune encephalomyelopathies: Stiff-person syndrome // *Muscle Nerve*. 2006. Vol. 34, № 6. P. 677–690.
143. Saiz A. et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association // *Brain*. 2008. Vol. 131, № 10. P. 2553–2563.
144. Al-Attas A.A., Al Anazi R.F., Swailem S.K. Musicogenic reflex seizure with positive antiglutamic decarboxylase antibody: A case report // *Epilepsia Open*. 2021. Vol. 6, № 3. P. 607–610.
145. McKeon A., Pittock S.J. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms // *Acta Neuropathol*. 2011. Vol. 122, № 4. P. 381–400.
146. Graus F. et al. Anti-glial nuclear antibody: Marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes // *J Neuroimmunol*. 2005. Vol. 165, № 1–2. P. 166–171.
147. Sabater L. et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome // *Neurology*. 2008. Vol. 70, № 12. P. 924–928.
148. Stich O. et al. SOX1 antibodies in sera from patients with paraneoplastic neurological syndromes // *Acta Neurol Scand*. 2012. Vol. 125, № 5. P. 326–331.
149. Lennon V.A. et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel // *J Exp Med*. 2005. Vol. 202, № 4. P. 473–477.
150. Jarius S., Wildemann B. The history of neuromyelitis optica // *J Neuroinflammation*. 2013. Vol. 10, № 1. P. 797.

151. Sepúlveda M. et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates // *Multiple Sclerosis Journal*. 2018. Vol. 24, № 14. P. 1843–1851.
152. Bradl M., Lassmann H. Experimental Models of Neuromyelitis Optica // *Brain Pathology*. 2014. Vol. 24, № 1. P. 74–82.
153. Shu Y. et al. Brain Immunohistopathology in a Patient with Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy // *Neuroimmunomodulation*. S. Karger AG, 2018. Vol. 25, № 1. P. 1–6.
154. Long Y. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study // *Eur J Neurol*. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 25, № 3. P. 477–483.
155. Bruijstens A.L. et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 – Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders // *European Journal of Paediatric Neurology*. 2020. Vol. 29. P. 2–13.
156. Hegen H., Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. SAGE Publications Ltd, 2020. Vol. 13.
157. Ogawa R. et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy // *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2017. Vol. 4, № 2. P. e322.
158. Di Pauli F., Berger T. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorders: Toward a New Spectrum of Inflammatory Demyelinating CNS Disorders? // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9.
159. Budhram A. et al. Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome // *J Neurol*. 2019. Vol. 266, № 10. P. 2481–2487.
160. Hamid S.H.M. et al. Seizures and Encephalitis in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein IgG Disease vs Aquaporin 4 IgG Disease // *JAMA Neurol*. 2018. Vol. 75, № 1. P. 65.

161. Vega E. et al. <scp>Non-ADEM</scp> encephalitis in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a systematic review // *Eur J Neurol*. 2023. Vol. 30, № 5. P. 1515–1527.
162. Takai Y. et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study // *Brain*. 2020. Vol. 143, № 5. P. 1431–1446.
163. Ikeda T. et al. The pathological features of MOG antibody-positive cerebral cortical encephalitis as a new spectrum associated with MOG antibodies: A case report // *J Neurol Sci*. 2018. Vol. 392. P. 113–115.
164. McKeon A., Benarroch E.E. Glial fibrillary acid protein // *Neurology*. 2018. Vol. 90, № 20. P. 925–930.
165. Caselli R.J. et al. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): A reversible form of encephalopathy // *Neurology*. 1999. Vol. 53, № 7. P. 1579–1579.
166. Aksamit AJ, Weinshenker B, Parisi J. Chronic microglial encephalomyelitis (CME) // *Ann Neurol*. 2012. Vol. 72, № 16. P. 110.
167. Hoffman Snyder C. et al. Nonvasculitic Autoimmune Inflammatory Meningoencephalitis Imitating Creutzfeldt-Jakob Disease // *Arch Neurol*. 2006. Vol. 63, № 5. P. 766.
168. Dubey D. et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy: Prospective evaluation of 90 patients in 1 year // *J Neuroimmunol*. Elsevier B.V., 2018. Vol. 321. P. 157–163.
169. Gravier-Dumonceau A. et al. Glial Fibrillary Acidic Protein Autoimmunity // *Neurology*. 2022. Vol. 98, № 6. P. e653–e668.
170. Iorio R. et al. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: A case series of 22 patients // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. BMJ Publishing Group, 2018. Vol. 89, № 2. P. 138–146.
171. Yuan Z. et al. CD8+ T-cell predominance in autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy // *Eur J Neurol*. *Eur J Neurol*, 2021. Vol. 28, № 6. P. 2121–2125.

172. Höftberger R. et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody // *Acta Neuropathol.* 2020. Vol. 139, № 5. P. 875–892.
173. Tobin W.O. et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) // *Brain.* 2017. Vol. 140, № 9. P. 2415–2425.
174. Sasaki K. et al. Relapsing–Remitting Central Nervous System Autoimmunity Mediated by GFAP-Specific CD8 T Cells // *The Journal of Immunology.* 2014. Vol. 192, № 7. P. 3029–3042.
175. Kunchok A., Zekeridou A., McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy // *Curr Opin Neurol.* 2019. Vol. 32, № 3. P. 452–458.
176. Shan F., Long Y., Qiu W. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Review of the Literature // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9.
177. Li J. et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy after viral encephalitis: A case report // *Mult Scler Relat Disord.* 2018. Vol. 21. P. 84–87.
178. Kapadia R.K. et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) associated autoimmune meningoencephalitis in a patient receiving nivolumab // *J Neuroimmunol.* 2020. Vol. 344. P. 577259.
179. Xiao J. et al. Clinical, neuroradiological, diagnostic and prognostic profile of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A pooled analysis of 324 cases from published data and a single-center retrospective study // *J Neuroimmunol.* Elsevier B.V., 2021. Vol. 360.
180. Yaguchi T. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy associated with breast cancer: a case report // *BMC Neurol.* 2023. Vol. 23, № 1. P. 145.
181. Zhuang X. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in children: a retrospective study // *Eur J Med Res.* 2022. Vol. 27, № 1. P. 11.
182. Kimura A. et al. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy // *J Neuroimmunol.* Elsevier B.V., 2019. Vol. 332. P. 91–98.

183. Chen J.J. et al. Optic disc edema in glial fibrillary acidic protein autoantibody-positive meningoencephalitis // *Journal of Neuro-Ophthalmology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2018. Vol. 38, № 3. P. 276–281.
184. Greco G. et al. Visual System Involvement in Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy // *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2023. Vol. 10, № 5. P. e200146.
185. Zhang W. et al. Clinical characteristics and prognostic factors for short-term outcomes of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a retrospective analysis of 33 patients // *Front Immunol*. 2023. Vol. 14.
186. Yang X. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy mimics infectious meningitis: Two case reports // *Mult Scler Relat Disord*. Elsevier B.V., 2020. Vol. 45.
187. Wang H. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy manifesting as subacute meningoencephalitis with descending myelitis: a case report // *BMC Neurol*. 2020. Vol. 20, № 1. P. 443.
188. Quek A.M. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy masquerading as tuberculosis of the central nervous system: a case series // *International Journal of Infectious Diseases*. 2022. Vol. 124. P. 164–167.
189. Li J. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy mimicking acute disseminated encephalomyelitis // *Medicine*. 2021. Vol. 100, № 25. P. e26448.
190. Sakashita Y. et al. A case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy presenting with magnetic resonance imaging mimics of multiple sclerosis // *Clin Neurol Neurosurg*. 2022. Vol. 218. P. 107272.
191. Sechi E. et al. Glial fibrillary acidic protein IgG related myelitis: Characterisation and comparison with aquaporin-4-IgG myelitis // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group, 2019. Vol. 90, № 4. P. 488–490.
192. Salvarani C. et al. Angiography-Negative Primary Central Nervous System Vasculitis // *Medicine*. 2008. Vol. 87, № 5. P. 264–271.

193. Williams D.W., Elster A.D., Kramer S.I. Neurosarcoidosis: gadolinium-enhanced MR imaging. // *J Comput Assist Tomogr.* 1990. Vol. 14, № 5. P. 704–707.
194. Ganta K. et al. Radial contrast enhancement on brain magnetic resonance imaging could be diagnostic of primary angiitis of the central nervous system: a case report and review of the literature // *J Med Case Rep.* 2014. Vol. 8, № 1. P. 26.
195. Tateishi U. et al. MR imaging of the brain in lymphomatoid granulomatosis. // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001. Vol. 22, № 7. P. 1283–1290.
196. Liao H. et al. MRI features and evolution of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A retrospective cross-sectional and longitudinal study // *Mult Scler Relat Disord.* 2022. Vol. 58. P. 103512.
197. Yang X. et al. Treatment of Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: Follow-Up in 7 Cases // *Neuroimmunomodulation.* 2017. Vol. 24, № 2. P. 113–119.
198. Pittock S.J., Kryzer T.J., Lennon V.A. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome // *Ann Neurol.* 2004. Vol. 56, № 5. P. 715–719.
199. Zaenker P., Gray E.S., Ziman M.R. Autoantibody Production in Cancer—The Humoral Immune Response toward Autologous Antigens in Cancer Patients // *Autoimmun Rev.* 2016. Vol. 15, № 5. P. 477–483.
200. Horta E.S. et al. Neural Autoantibody Clusters Aid Diagnosis of Cancer // *Clinical Cancer Research.* 2014. Vol. 20, № 14. P. 3862–3869.
201. Kreye J. et al. Human cerebrospinal fluid monoclonal *N*-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis // *Brain.* 2016. Vol. 139, № 10. P. 2641–2652.
202. Guan H.-Z. et al. Limbic Encephalitis Associated with Anti- γ -aminobutyric Acid B Receptor Antibodies // *Chin Med J (Engl).* 2015. Vol. 128, № 22. P. 3023–3028.
203. Lancaster E. et al. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9, № 1. P. 67–76.
204. Hoftberger R. et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients // *Neurology.* 2015. Vol. 84, № 24. P. 2403–2412.

205. Lai M. et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location // *Ann Neurol*. 2009. Vol. 65, № 4. P. 424–434.
206. Abboud H. et al. Autoimmune encephalitis: Proposed recommendations for symptomatic and long-term management // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2021.
207. Nasreddine Z.S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment // *J Am Geriatr Soc*. 2005. Vol. 53, № 4. P. 695–699.
208. van Swieten J.C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. // *Stroke*. 1988. Vol. 19, № 5. P. 604–607.
209. Thompson A.J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *Lancet Neurol*. 2018. Vol. 17, № 2. P. 162–173.
210. Marchioni E. et al. Recruitment criteria for acute disseminated encephalomyelitis studies: the need for consensus // *Neurological Sciences*. 2008. Vol. 29, № 4. P. 203–204.
211. McKhann G.M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dementia*. 2011. Vol. 7, № 3. P. 263–269.
212. Cornelius J.R. et al. Sleep Manifestations of Voltage-Gated Potassium Channel Complex Autoimmunity // *Arch Neurol*. 2011. Vol. 68, № 6.
213. Dalmau J. et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis // *Brain*. 2004. Vol. 127, № 8. P. 1831–1844.
214. Ortega Suero G. et al. Síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados a anticuerpos anti-Ma y anti-Ma2 // *Neurología*. Spanish Society of Neurology, 2018. Vol. 33, № 1. P. 35–46.
215. Hoffmann L.A. et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 Newly diagnosed patients and review of previous cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008. Vol. 79, № 7. P. 767–773.

216. Tsiortou P., Alexopoulos H., Dalakas M.C. GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. SAGE Publications Ltd, 2021. Vol. 14.
217. Мурашко А.А. и др. Распространенность и клинические особенности психотических состояний, ассоциированных с антителами к NMDA-рецепторам // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022. Т. 32, № 2. С. 12–16.
218. Малин Д.И. и др. Клинико-психопатологические проявления при аутоиммунном NMDA-рецепторном энцефалите // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020. Т. 30, № 2. С. 71–79.
219. Голдобин В.В. и др. Клинический случай анти-LGI1-ассоциированного энцефалита. // *Давиденковские чтения: Сборник тезисов докладов XXIV Конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 22–23 сентября 2022 года / Под редакцией Е.Г. Ключевой, В.В. Голдобина. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. С. 56–58.*
220. Бардаков С.Н. и др. Синдром ригидного человека: клинико-иммунологические особенности и методы терапии. // *XXI Давиденковские чтения: сборник тезисов, Санкт-Петербург, 26–27 сентября 2019 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. С. 22–23.*
221. Dalmau J., Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis // *New England Journal of Medicine*. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*, 2018. Vol. 378, № 9. P. 840–851.
222. Giammello F. et al. Paraneoplastic neurological syndromes of the central nervous system: a single institution 7-year case series // *Acta Neurol Belg*. 2023. Vol. 123, № 4. P. 1355–1369.
223. Zhao J. et al. Coexistence of autoimmune encephalitis and other systemic autoimmune diseases // *Front Neurol*. *Frontiers Media S.A.*, 2019. Vol. 10, № OCT.

224. Saffari P. et al. A Sharp Rise in Autoimmune Encephalitis in the COVID-19 Era: A Case Series // *Cureus*. 2023.
225. Flanagan E.P. et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients // *Ann Neurol*. Ann Neurol, 2017. Vol. 81, № 2. P. 298–309.
226. Linnoila J.J. et al. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis // *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2016. Vol. 3, № 4. P. e245.
227. Yin H.-X. et al. A Case Report of Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy Diagnosed After Long Term Diagnosis of Chronic Lymphocytic Inflammation With Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids // *Front Neurol*. 2020. Vol. 11.
228. Kaiser R. et al. IgG-antibodies to CNS proteins in patients with multiple sclerosis. // *Eur J Med Res*. 1997. Vol. 2, № 4. P. 169–172.
229. Greenlee J.E. et al. Antibody types and IgG subclasses in paraneoplastic neurological syndromes // *J Neurol Sci*. 2001. Vol. 184, № 2. P. 131–137.
230. Pellkofer H. Modelling paraneoplastic CNS disease: T-cells specific for the onconeural antigen PNMA1 mediate autoimmune encephalomyelitis in the rat // *Brain*. 2004. Vol. 127, № 8. P. 1822–1830.
231. Graus F., Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes // *Curr Opin Neurol*. 2012. Vol. 25, № 6. P. 795–801.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

232. 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.

233. 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
234. 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.
235. 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. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123, № 7-2. С. 176.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.

Приложение 1

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____
 Образование: _____ Дата рождения: _____
 Пол: _____ ДАТА: _____

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)			БАЛЛЫ		
							[] [] [] Контур Цифры Стрелки	___/5	
НАЗЫВАНИЕ									
							[] [] []	___/3	
ПАМЯТЬ		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов
		Попытка 1							
		Попытка 2							
ВНИМАНИЕ		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке.		[] 2 1 8 5 4					___/2
		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.		[] 7 4 2					
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ						___/1	
Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65			___/3
		4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.							
РЕЧЬ		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. []							___/2
		Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []							
Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)						___/1	
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[] поезд - велосипед		[] часы - линейка		___/2	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Подсказка категории							
		Множественный выбор							
ОРИЕНТАЦИЯ		[] Дата	[] Месяц	[] Год	[] День недели	[] Место	[] Город	___/6	
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ		___/30	
Проведено: _____				перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12			

Приложение 2

Модифицированная шкала Рэнкина (mRS)

МОДИФИЦИРОВАННАЯ Пациент: _____
ШКАЛА РЭНКИНА Врач: _____
(Modified Rankin Scale) Дата: _____

Баллы	Описание
0	Симптомы отсутствуют
1	Несмотря на наличие симптомов заболевания, признаков инвалидизации нет; пациент может выполнять все привычные виды деятельности
2	Незначительная инвалидизация; пациент не способен выполнять привычную деятельность в полном объеме, но посторонняя помощь в повседневной деятельности не требуется
3	Умеренная инвалидизация; требуется помощь в повседневной деятельности; пациент ходит самостоятельно
4	Выраженная инвалидизация; требуется помощь при ходьбе и в удовлетворении физиологических потребностей
5	Тяжёлая инвалидизация; пациент прикован к постели, страдает недержанием мочи и кала; требуется постоянный уход
6	Пациент умер

ИТОГ (0 – 6) _____

Приложение 3

Характеристики пациентов с различными серологическими типами АЭ

Характеристика	АЭ (n=51)	Анти- NMDAR (n=8)	Анти- LG11 (n=3)	Анти- GAD (n=7)	Внутрикле- точные ней- рональные АТ ¹ (n=11)	Анти- GFAP (n=2)	Серонегативные АЭ (n=20)
Пол (м/ж)	16/35	2/6	2/1	2/5	3/8	2/0	5/15
Возраст на момент дебюта АЭ (Ме, диапазон)	44 (17-72)	29 (18-68)	58 (42-64)	44 (30-63)	51 (22-72)	56 (46-66)	41 (17-71)
Обнаружение других АТ в сыворотке крови							
анти-MOG-IgG	2/34 (5,9%)	0/5	0/2	1/4	0/7	0/2	1/14
анти-GFAP-IgG	9/39 (23,1%)	2/7	1/2	1/4	2/8	-	3/18
антитиреоидные АТ	17/45 (37,8%)	3/7	1/3	4/6	1/8	0/2	8/19
АТ системных аут. заболеваний	6/40 (15%)	1/5	0/3	1/5	1/8	0/2	3/17
Сопутствующие заболевания							
другое аутоиммунное ²	16/51 (31,4%)	1/8	0	2/7	3/11	1/2	9/20
опухоль	9/51 (17,7%)	2/8	0	0	6/11	0	1/20
COVID-19 ³	7/51 (13,7%)	1/8	0	2/7	1/11	0	3/20
Дебют							
острый (<2 нед)	4/51 (7,8%)	3/8	1/3	0	0	0	0
подострый	34/51 (66,7%)	5/8	2/3	4/7	6/11	2/2	15/20
хронический (>1 мес)	13/51 (25,5%)	0	0	3/7	5/11	0	5/20
Течение							
монофазное	41/51 (80,4%)	6/8	3/3	7/7	10/11	0	15/20
рецидивирующее	10/51 (19,6%)	2/8	0	0	1/11	2/2	5/20
Клинический анализ ЦСЖ							
норма	29/51 (56,9%)	6/8	3/3	4/7	2/11	0/2	14/20
повышение белка (>0,5 г/л)	1/51 (2%)	0/8	0/3	1/7	0/11	0/2	0/20
цитоз (>10/3)	5/51 (9,8%)	1/8	0/3	0/7	3/11	0/2	1/20
повышение белка+цитоз	4/51 (7,8%)	1/8	0/3	0/7	2/11	0/2	1/20
2-й тип синтеза IgG	5/42 (11,9%)	0/6	0/3	2/7	1/7	0/2	2/17
2-й тип синтеза IgG+повышение белка+цитоз	7/42 (16,7%)	0/6	0/3	0/7	3/7	2/2	2/17

Приложение 3 – продолжение

Характеристика	АЭ (n=51)	Анти- NMDAR (n=8)	Анти- LGI1 (n=3)	Анти- GAD (n=7)	Внутрикле- точные ней- рональные АТ ¹ (n=11)	Анти- GFAP (n=2)	Серонегативные АЭ (n=20)
Фенотип МРТ-изменений							
норма	20/51 (39,2%)	2/8	0	4/7	7/11	0	7/20
односторонняя височная гиперинтенсивность	5/51 (9,8%)	1/8	0	0	0	0	4/20
двусторонняя височная гиперинтенсивность	10/51 (19,6%)	3/8	3/3	2/7	0	0	2/20
комбинированный (лимбический+)	7/51 (13,7%)	1/8	0	0	2/11	0	4/20
энцефаломиелит	4/51 (7,8%)	0	0	0	2/11	2/2	0
церебеллярный	3/51 (5,9%)	0	0	1/7	0	0	2/20
другое	2/51 (3,9%)	1/8	0	0	0	0	1/20
<i>накопление KB</i>	<i>5/31 (16,1%)</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1/7</i>	<i>1/11</i>	<i>2/2</i>	<i>1/20</i>

Примечание. ¹ – анти-Yo, -Ma2, Ri, амфифизин, свечение клеток Пуркинье (нРИФ), ядерный нейрональный тип свечения (нРИФ), ядрышковый нейрональный тип свечения (нРИФ); ² – аутоиммунный тиреоидит, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа; ³ – дебют АЭ на фоне или менее чем через 3 мес после COVID-19.