

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ ЭНЦЕФАЛИТАМИ

Шалькевич Л.В.¹, Сташков А.К.²

¹ *Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения*

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

² *УЗ «МГЦМР детей с психоневрологическими заболеваниями»,*

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) – группа иммунно-опосредованных заболеваний, в основе которых лежит аутоконфликт к клеткам центральной нервной системы, обусловленный паранеопластическим, постинфекционным, ятрогенным или идиопатическим процессами. Частота встречаемости АЭ составляет от 0,7 до 12,6 случаев на 100 000 населения. Клинические проявления представляют собой совокупность общесоматического, неврологического и психиатрического симптомокомплексов. Диагностика АЭ основывается на определенной комбинации клинических симптомов в сочетании, в большинстве случаев, с неспецифическими изменениями в лабораторных и инструментальных обследованиях. Лечение при АЭ включает в себя первую линию терапии (глюкокортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез – используется до 2–3 месяцев от дебюта), вторую линию терапии (ритуксимаб, циклофосфамид и микофенолата мофетил – используется на 8–9 месяцах от дебюта) и применение альтернативных схем при резистентном течении АЭ.

Ключевые слова: Аутоиммунный энцефалит, паранеопластический синдром, диагностика, лечение.

Введение. На сегодняшний день вопрос аутоиммунных патологий как никогда актуален. В связи с научно-техническим прогрессом многие патологические процессы,

в основе которых лежит аутоагрессия организма, поддаются терапии, однако, до сих пор остаются те нозологии, к которым не удалось разработать единых лечебно-диагностических подходов. Одними из таких нозологий являются аутоиммунные энцефалиты.

Цель работы: изучить особенности клинических и лабораторных проявлений аутоиммунных энцефалитов, определить оптимальные подходы к ведению пациентов с данной патологией на современном этапе.

Материалы и методы. Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) – группа иммуноопосредованных заболеваний, в основе которых лежит аутоконфликт, связанный с антителами (АТ) к внутриклеточным агентам, синаптическим рецепторам, ионным каналам и поверхностным белкам структур центральной нервной системы (ЦНС). Данный пул заболеваний проявляется общесоматической и нейропсихиатрической симптоматикой с вариативным прогнозом для жизни, последующей реабилитации [1, 2, 3, 4, 5].

Аутоиммунные энцефалиты в клинической практике встречаются крайне редко. Вместе с тем на сегодняшний день нет достоверных методов верификации диагноза, что приводит к отсутствию истинных статистических данных по распространению нозологии. Однако, опираясь на труды отечественных и зарубежных коллег, можно предполагать, что частота встречаемости АЭ в различных регионах земного шара варьируется и составляет интервал от 0,000007 % до 0,000126 % (от 0,7 до 12,6 случаев на 100 000 населения) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. При этом ни в одной из научных работ статистические данные не разделяются по этиопатогенетическим, половым, возрастным и эпигенетическим параметрам.

Происхождение, условия и причины развития аутоиммунных энцефалитов доподлинно неизвестны. Однако в нынешних реалиях немаловажную роль отводят триггерным механизмам, которые запускают каскад патологических иммунных реакций в организме: инфекционный и неопластический процесс, воздействие стресса, введение чужеродных биологических агентов (лечебные сыворотки и вакцины), а также влияние неблагоприятных эпигенетических факторов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Нашими коллегами разработана классификация АЭ, которая базируется на их этиологии и анатомо-лабораторных детерминантах (таблица 1) [8].

Таблица 1 – Классификация аутоиммунных энцефалитов по происхождению и анатомо-лабораторным показателям

Анатомическая классификация	Серологическая классификация	Этиологическая классификация
1. Лимбический 2. Кортикальный или субкортикальный 3. Стриарный 4. Дизэнцефальный 5. Стволовой 6. Церебеллит 7. Энцефаломиелит 8. Менингоэнцефалит 9. Комбинированный	1. «Истинные» паранеопластические антитела 2. Антитела, в равной мере характерные как для паранеопластического, так и идиопатического АЭ 3. Антитела, которые редко выявляются при паранеопластических АЭ, а чаще наблюдаются при идиопатических АЭ 4. Серонегативные	1. Идиопатический 2. Паранеопластический 3. Постинфекционный 4. Ятрогенный

Исходя из этиологической классификации нами будут рассмотрены две наиболее клинически-значимые группы: АЭ, связанные с наличием паранеопластического синдрома, (таблица 2) и идиопатические АЭ (при отсутствии верификации неопластического, постинфекционного и ятрогенного процессов) [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Таблица 2 – Классификация паранеопластического синдрома в неврологии с частотой встречаемости возможных нозологических форм

Отдел нервной системы	Нозологические формы	Частота встречаемости, количество случаев на 10000 населения
Большие полушария головного мозга	Энцефаломиелит	До 30
	Лимбический энцефалит	
	Демиелинизирующие энцефалопатии	
	Хорея	
	Паркинсонизм	
Ствол мозга и мозжечок	Стволовой энцефалит	От 0,001 до 100
	Мозжечковая дегенерация	
	Опсоклонус-миоклонус	
Краниальные нервы	Карцинома-ассоциированная ретинопатия	До 100
	Меланома-ассоциированная ретинопатия	
	Оптическая невропатия	
	Двусторонняя диффузная увеальная меланоцитарная пролиферация	
Спинной мозг	Некротизирующая миелопатия	От 0,0002 до 70
	Воспалительный миелит	
	Болезнь моторного нейрона	
	Подострая моторная невропатия	
	Синдром ригидного человека	
Спинальные ганглии и периферические нервы	Сенсорная невропатия	От 1,63 до 500
	Автономная невропатия	
	Хроническая гастроинтестинальная псевдообструкция	
	Острая сенсомоторная невропатия	
	Полирадикулопатия (Гийена–Барре)	
	Плечевая плексопатия	
	Хроническая сенсомоторная невропатия	
	Полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная протеинопатия, кожный синдром (POEMS)	
	Васкулитогенная невропатия	
	Нейромиотония	
Нервно-мышечные синапсы и мышцы	Миастенический синдром Ламберта–Итона (LEMS)	От 0,18 до 1000
	Миастения гравис	
	Дерматомиозит	
	Полимиозит	
	Миозит с включениями	
	Некротизирующая миопатия	
	Миотония	

АЭ начинается как иммунный ответ, вызванный инфекцией, новообразованием, неизвестным генетическим или эпигенетическим факторами, что в конечном итоге приводит к аутоиммунному процессу, нацеленному на ЦНС [1, 3, 5, 8].

Развитие клеточно-опосредованной / антитело-опосредованной или комбинированной иммунной реакции организма на антигены собственных тканей, лежащей в основе аутоиммунных заболеваний, может быть связано с изменениями в системе распознавания антигенов, гиперактивностью лимфоцитов, нарушением регулирующих механизмов, ограничивающих развитие иммунного ответа. В основе лежит потеря толерантности к собственным антигенам и нарушение регуляции Т- и В-клеток: активация цитотоксического Т-клеточного механизма; продуцирование аутоантител плазматическими клетками, а также активация аутореактивных В-клеток, их последующая пролиферация и дифференцировка в аутоантиген-реактивные В-клетки памяти. Патогенная роль аутоантител включает перекрестное связывание с последующей интернализацией рецепторов по принципу комплементарности и прямое разрушение эпитопа [1, 3, 5, 14].

Чаще всего развитие АЭ связано с паранеопластическим процессом. На сегодняшний день известно более 30 паранеопластических антигенов (АГ), которые имеют отношение к антителообразующей функции у онкологических пациентов и ассоциированы с поражением нервной системы [5, 6, 7, 9]:

- 1) А-субъединица белка никотинового ацетилхолинового рецептора;
- 2) неспецифические РНК-связывающие белки, включающие группу NOVA-антигенов (содержащих КН-мотив и группу Ну-белков);
- 3) ДНК-связывающий белок, специфичный для клеток Пуркинье и принимающий участие в регуляции генной экспрессии;
- 4) рековерин как фоторецепторный белок, способный прочно связываться с иммобилизованным родопсином (рековерин может также синтезироваться непосредственно мелкоклеточным раком легкого и выступать как паранеопластический антиген, служа исходной позицией дегенерации сетчатки или ретинопатии);
- 5) паранеопластические антигены, включая синаптогамин, амфифизин, альфа-субъединицу кальциевых каналов пресинаптической мембраны, потенциалзависимые калиевые каналы и некоторые белки, локализованные в нейронах или на их поверхности.

В конечном итоге паранеопластический синдром приводит к разнообразным иммунобиологическим сдвигам: результат иммунного ответа на опухолевые АГ, приводящий к опосредованной АТ-атаке на ранее иммуннопривилегированные нейрональные структуры. Клинические проявления АЭ в значительной степени связаны с локализацией структур нервной клетки, которые выступают в качестве антигенов и вовлекаются в патологический процесс (чаще всего антигены-мишени располагаются в лимбической системе). Наиболее часто антигенные структуры локализуются внутри нейронов (в цитоплазме или ядре) или на поверхности мембран, синапсах [1, 3, 4, 5, 6].

К первой группе антигенов вырабатываются мембранные/синаптические АТ, ко второй – нейрональные АТ. Морфологически отмечается гибель нейронов преимущественно по механизму некроза, дегенеративные изменения в аксонах, реактивный глиоз и признаки активации микроглии (при хронизации процесса превалируют апоптотические изменения в нейронах) [5, 8].

Антитела к мембранным и синаптическим антигенам оказывают непосредственное повреждающее действие на нервную клетку через нарушение функции рецепторов и ионных каналов мембран. При данном варианте нейрональное повреждение может быть отчасти обратимо посредством успешной терапии [5, 6, 8, 9].

В свою очередь, все нейрональные АТ можно подразделить на три подгруппы (таблица 1). Первая подгруппа получила название «истинные» паранеопластические антитела – это антитела к внутриклеточным белкам, которые в настоящий момент определяются только при паранеопластических неврологических синдромах. Выявление любого из этих АТ в абсолютном большинстве случаев отражает наличие паранеопластического процесса даже при отсутствии обнаружения опухоли в данный момент и требует обязательного длительного онкопоиска (не менее 5 лет). Вторую группу составляют АТ, которые могут определяться как при аутоиммунных энцефалитах на фоне онкологического процесса, так и при идиопатических АЭ. Антигенами для них служат внеклеточные мембранные белки. И наконец, третью группу составляют АТ, которые редко выявляются при паранеопластических неврологических синдромах, а чаще наблюдаются при идиопатических АЭ – они бывают как к мембранным, так и внутриклеточным структурам [5, 8].

В целом при выявлении любых АТ к вне- и внутриклеточным структурам нейрона необходимо проводить длительный и тщательный онкопоиск, так как нередко неврологические синдромы развиваются на самых ранних стадиях опухоли и могут на месяцы, а иногда и годы опережать появление другой клинической симптоматики, связанной с онкологическим процессом [1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 14].

Клинические проявления представляют собой совокупность общесоматического и нейропсихиатрического симптомокомплексов, которые варьируются в зависимости от вида АЭ [1, 2, 3, 5, 6, 15, 16].

Соматический симптомокомплекс в большинстве случаев представлен общеинтоксикационным (гипо- или гипертермия), гастроинтестинальным и астеническим синдромами с явлениями вегетососудистой дисрегуляции (бради- или тахикардия, аритмия, лабильность артериального давления, центральная гиповентиляция, стрidor, ночное апноэ) [1, 3, 6, 17].

Неврологический симптомокомплекс зависит от фокуса патологического процесса в головном мозге и складывается из общемозговой и очаговой симптоматики: головные боли с различной локализацией, интенсивностью болевого синдрома; головокружение, атаксия, миоклонус, опсоклонус, дискинетические расстройства в виде тремора, хореи, дистонии, паркинсонизма; нарушение мышечного тонуса и сенсорики, в том числе синдром мышечной скованности, нейромиотония, миастенический синдром; мозжечковый синдром; судорожные припадки вплоть до статусного течения; спутанность сознания вплоть до коматозного состояния; нейропатические боли; поражения черепно-мозговых нервов в виде дисфагии, дизартрии, нистагма, нейросенсорной тугоухости, потери чувствительности по ходу иннервации тройничного нерва, невралгии зрительного нерва, расстройств обоняния и вкуса, бульбарного синдрома [1, 2, 3, 5, 6, 15].

В некоторых случаях к поражению головного мозга присоединяется патология спинного мозга, спинальных ганглиев и периферических нервов, нервно-мышечных синапсов и мышц [6].

Психиатрический симптомокомплекс включает в себя амнезию; конфабуляции; когнитивную дисфункцию вплоть до регресса психического развития и возникновения

личностно-поведенческих изменений (психоз; галлюцинаторно-бредовые расстройства; депрессивно-маниакальный синдром; обсессивно-компульсивный синдром; нарушение памяти, наличие явлений ажитации, тревожности и раздражительности: панические атаки, гиперэкмплексия; характерны стереотипии, кататония, ступор, нарушение сна в виде инсомнии, парасомний, повышенной дневной сонливости, бессоницы, гиперсомноленции и нарколепсии) [1, 3, 6, 8, 15, 16].

Диагностика АЭ основана на совокупности результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, а также отклика на проводимую терапию.

Лабораторная диагностика основана на выявлении АТ к возможным вариантам АЭ, в зависимости от клинической характеристики: anti-NMDAR, anti-VGKC, anti-AMPA, anti-GAD65, anti-GABA α R, anti-GABA β R, anti-DPPX, anti-GlyR, anti-mGluR1, anti-mGluR3, anti-mGluR5, anti-Amphiphysin, anti-Hu, anti-Yo, ANNA1, ANNA2, ANNA3, anti-Mai, anti-Zic4, anti-AChR, anti-CV2, anti-VGCC, anti-DNER, anti-GFAP, anti-Ma1, anti-Ma2, anti-Recoverin, anti-Neurexin-3 α , anti-Tr, anti-GQ1b, anti-IgLON5, anti-MOG, anti-Purkinje, anti-DR2, anti-KLHL11, anti-AK5 [1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 15, 16, 17, 18].

Также проводится динамический мониторинг общего анализа крови, общего анализа мочи, возможных биохимических сдвигов на фоне проведения терапии (фракции иммуноглобулинов, CD20, ферритин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, азот мочевины крови, креатинин, холестерин, активность основных ферментов, тиопуринметилтрансфераза, уровень микофеноловой кислоты, уровень электролитов, тиреотропный гормон, β -хорионический гонадотропин человека), основных показателей спинномозговой жидкости (в том числе, с целью дифференциальной диагностики с инфекционными энцефалитами) [9, 18].

При проведении электроэнцефалограммы (ЭЭГ) могут выявляться следующие изменения: дизритмичный тип ЭЭГ, наличие патологической медленноволновой активности, фокальная или генерализованная эпилептиформная активность. Специфическими паттернами для некоторых аутоиммунных энцефалитов (например, NMDA) являются экстремальные дельта-щетки [1, 5, 6, 9].

По результатам методов нейровизуализации (предпочтение отдаётся магнитно-резонансной томографии) могут обнаруживаться неспецифические изменения вещества головного мозга: мультифокальное кортикальное или субкортикальное поражение, наличие гиперинтенсивности отдельных участков (в частности, височно-мезиальных, перивентрикулярных областей, структур лобной доли, отмечаются лептоменингеальные паттерны контрастирования; поражения гиппокампа, базальных ганглиев, мозжечка, гипоталамуса, внутренней капсулы и ствола мозга), экстралимбические изменения [1, 5, 6, 9].

Стоит отметить, что основной проблемой при диагностике АЭ является отсутствие патогномичных признаков при выполнении лабораторных и инструментальных методов (или отсутствие патологических изменений), а также наличие ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Таким образом, диагноз АЭ в большинстве случаев выставляют **клинически** с учетом успешно-проведенной дифференциальной диагностики.

Результаты и их обсуждение. Лечение АЭ представлена двумя линиями терапии, а также альтернативными методиками со следующими группами препаратов:

Первая линия терапии: глюкокортикостероиды (ГКС), внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и плазмаферез. На сегодняшний день нет единого мнения по очередности применения препаратов первой линии, однако в большинстве научных работ наши коллеги утверждают, что предпочтение стоит отдать ГКС, при необходимости дополняя иммуноглобулином и/или плазмаферезом [1, 3, 8, 18, 19, 20].

ГКС (метилпреднизолон). Данные препараты связываются с внутриклеточными рецепторами, тем самым подавляют иммуногенез: тормозят высвобождение провоспалительных генов, кодирующих цитокины, хемокины, молекулы адгезии, воспалительные ферменты, рецепторы и белки. Таким образом, ГКС истощают Т-клетки, ингибируют их дифференцировку, вызывают дисфункцию макрофагов и апоптоз эозинофилов (в более высоких дозах – влияют на синтез противовоспалительных белков, а также вызывают посттранскрипционные эффекты). В результате терапии восстанавливается целостность гематоэнцефалического барьера, уменьшается отек головного мозга.

Однако, ГКС имеют ряд отрицательных эффектов в виде усугубления клиники при инфекционном генезе энцефалита, усугубляют психические симптомы (бессонница, депрессия, психоз). При длительном применении приводят к истощению естественного иммунитета организма, диффузной нейродегенерации.

Доза: 30 мг/кг на протяжении 3–5 дней (у детей весом до 40 кг), 1 г ежедневно на протяжении 3–5 дней (у детей весом больше 40 кг, взрослых).

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). ВВИГ – это продукт крови, полученный из собранной плазмы более чем тысячи доноров. ВВИГ обеспечивает антитела к широкому спектру патогенов и используется для обеспечения пассивного иммунитета у пациентов с иммунодефицитом. Высокие дозы ВВИГ обеспечивают противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты за счет разнонаправленных механизмов, таких как нейтрализация аутоантител, блокада активирующего и активация ингибирующего Fc-рецептор; ингибирование комплемента, цитокинов и миграции лейкоцитов. Также ВВИГ насыщает неонатальный Fc-рецептор, гомеостатический регулятор катаболизма IgG. ВВИГ можно использовать как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения первой и второй линий. Клинический эффект оценивают спустя 3–4 недели после первого внутривенного введения.

Побочные эффекты, связанные с ВВИГ, являются временными и клинически-незначимыми в разрезе ожидаемого положительного эффекта. Стоит упомянуть, что существует риск анафилактического шока у пациентов с селективным дефицитом IgA, однако скрининг уровня антител IgA перед введением ВВИГ может полностью нивелировать возможный риск.

Доза в детской практике: 0,4 г/кг/сутки на протяжении 5 дней (1 г/кг в первый день, 0,5 г/кг/сутки на второй и третий дни). Доза во взрослой практике может повышаться до 1–2 г/кг.

Плазмаферез. Посредством плазмафереза удается эффективно удалить из организма пациента аутоантитела и метаболические компоненты, участвующие в развитии и прогрессировании АЭ. Плазмаферез также воздействует на иммунную систему: изменяет количество и распределение лимфоцитов, регулирует функцию Т-супрессоров и Т-хелперов. Кроме того, плазмаферез увеличивает пролиферацию клеток, продуцирующих АТ, что приводит к повышению чувствительности данных клеток к иммунодепрессантам и химиотерапевтическим агентам. Некоторые наши

коллеги, ссылаясь на свой клинический опыт, утверждают, что в комбинации с ГКС в краткосрочной перспективе отмечается синергический эффект.

Технически плазмаферез не удаляет антитела из спинномозговой жидкости (при релевантной проницаемости гематоэнцефалического барьера), однако последние сообщения о применении иммуносорбции для терапии АЭ продемонстрировали снижение титров антител в ликворе в начале наблюдения.

Схема проведения: 5–7 сессий плазмафереза на протяжении 5–14 дней.

Решение о начале иммунотерапии второй линии принимается с учетом тяжести заболевания, ответа на первую линию терапии, наличия отягощенного анамнеза или рецидива энцефалита. Единого общемирового консенсуса, установившего сроки начала иммунотерапии второй линии еще не установлено, но предпочтение отдается быстрому переходу. Мы считаем, что, учитывая фармакодинамику и фармакокинетику используемых препаратов, инициацию второго этапа лечения необходимо рассматривать ближе ко 2-му месяцу после установления диагноза АЭ для достижения релевантного клинического эффекта, предотвращения возможных осложнений (исключение составляют клинические случаи с ранним подключением к терапии препаратов с цитостатическим действием: метотрексат, азатиоприн – ближе к 3-му месяцу от дебюта).

Вторая линия терапии: ритуксимаб, циклофосфамид и микофенолата мофетил. Данные препараты используются после получения недостаточного эффекта от применения первой линии терапии: недостижение ремиссии или выздоровления пациента [8, 18, 19, 20].

Ритуксимаб. Ритуксимаб – частично гуманизированное генно-инженерное химерное моноклональное антитело, которое связывается с трансмембранным антигеном CD20, негликолизированным фосфопротеином, расположенным на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах. Ритуксимаб истощает «наивные» В-клетки и В-клетки памяти через опосредованную антителами клеточную токсичность: активирует комплемент и, в конечном итоге, индуцирует апоптоз.

Терапия ритуксимабом увеличивает риск реактивации хронических вирусных инфекций (например, гепатит В), что предполагает предварительный серологический скрининг наиболее часто встречающихся нозологий перед началом лечения. Также стоит отметить, что в редких случаях в результате терапии ритуксимабом развивается прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Доза: Ритуксимаб 375 мг/м² один раз в неделю на протяжении четырёх недель во взрослой практике; в детской практике доза может варьироваться.

Циклофосфамид. Циклофосфамид является алкилирующим агентом, ингибирует пролиферацию клеток, влияя как на В, так и на Т клетки. Цитотоксичный эффект циклофосфамида основан на взаимодействии его алкилирующих метаболитов с ДНК. Алкилирование приводит к разрыву цепей и образованию перекрестных связей между цепями ДНК, а также между белками и цепями ДНК. В результате происходит замедление продвижения клеток в фазу G2 клеточного цикла.

Циклофосфамид – менее предпочтительный препарат, чем ритуксимаб, в качестве препарата второй линии при АЭ в связи с наличием значительных побочных эффектов (миелосупрессия, бесплодие и прочее). Однако его низкая стоимость (по сравнению с ритуксимабом), прямое подавление пролиферации лимфоцитов (в отличие от препаратов первой линии), а также накопленный клинический опыт применения позволяют оправдать его использование в рефрактерных случаях АЭ.

Доза: 750 мг/м² ежемесячно во взрослой практике; в детской практике интервал между введениями составляет 3–6 месяцев; общая длительность применения основана на клиническом отклике.

Микофенолата мофетил. Микофенолата мофетил обладает избирательной антипролиферативной активностью в отношении лимфоцитов, так как препятствует окислению инозинмонофосфата в ксантозо-5-монофосфат, что является важнейшим этапом в биосинтезе гуанозиновых нуклеотидов *de novo*. Данный препарат показал лучшую эффективность в индукции ремиссии и более благоприятный профиль побочных эффектов, чем циклофосфамид при других аутоиммунных заболеваниях, что позволяет использовать его в качестве более безопасной альтернативы циклофосфамиду для терапии второй линии при рефрактерных случаях АЭ.

Доза: в начале терапии по 500 мг два раза в день, с дальнейшим переходом на 1000 мг два раза в день во взрослой практике; в детской практике эффективная доза составляет интервал от 300 до 600 мг два раза в день.

При отсутствии клинико-лабораторного эффекта от проводимой терапии второго порядка, на 8–9 месяц от дебюта (в зависимости от раннего подключения цитостатической терапии) необходимо рассмотреть использование альтернативных методов лечения, учитывая резистентное течение АЭ.

Альтернативная терапия: тоцилизумаб, бортезомиб, окрелизумаб, инебилизумаб, даратумумаб, сатрализумаб, введение интратекальных стероидов, а также терапия низкими дозами ИЛ-2 для модуляции регуляторных Т-клеток [8, 18, 19, 20].

Тоцилизумаб. Тоцилизумаб представляет собой рекомбинированное гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на подавление растворимых и мембранных рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 индуцирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток в антителопродуцирующие клетки, способствует дифференцировке CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, индуцирует дифференцировку «наивных» CD4⁺ Т-хелперов в Т-хелперы, продуцирующие ИЛ-17, а также ингибирует дифференцировку данных клеток в регуляторные Т-клетки.

Наиболее клинически-значимые побочные эффекты включают в себя нейтропению, тромбоцитопению и повышение активности печеночных ферментов и липидов, что предполагает регулярный контроль общего анализа крови с акцентом на данные параметры.

Бортезомиб. Бортезомиб является высокоселективным ингибитором активности протеасомы 26S, которая участвует в управлении жизненным циклом всех эукариотических клеток; особенно эффективен при истощении плазматических клеток и одобрен в качестве альтернативной терапии при наиболее рефрактерных течениях АЭ.

Окрелизумаб. Окрелизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, селективно воздействующее на В-клетки, экспрессирующие CD20. Окрелизумаб селективно уменьшает их количество посредством антитело-зависимого клеточного фагоцитоза, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптоза, также влияет на общее количество Т-клеток. В редких случаях используется как альтернатива ритуксимабу.

Инебилизумаб. Инебилизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, нацеленное на CD19 В-клеточный поверхностный

антиген. Инебилизумаб не только истощает CD20+ В-клетки, но и CD20- плазмобласты и плазматические клетки, что приводит к более обширному и устойчивому подавлению В-клеток.

Даратумумаб. Даратумумаб представляет собой моноклональное антитело к CD38, которое действует путем истощения плазматических клеток и модификации функции Т-клеток.

Сатрализумаб. Сатрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое, по аналогии с тоцилизумабом, нацелено на подавление растворимых и мембранных рецепторов ИЛ-6, участвующих в процессах воспаления.

Терапия низкими дозами ИЛ-2 для модуляции регуляторных Т-клеток (Альдеслейкин). Интерлейкин-2 (ИЛ-2) – первый молекулярно-клонированный цитокин, фактор роста Т-клеток, необходимый для их пролиферации и дифференцировки. Также ИЛ-2 способствует генерации, выживаемости и функциональной активности регуляторных Т-клеток (Treg), и в его отсутствие наблюдается глубокий дефицит Т-супрессоров, приводящий к развитию аутоиммунных заболеваний. На сегодняшний день экспериментальная терапия низкими дозами ИЛ-2 является перспективной ветвью иммунотерапии при заболеваниях, к которым в некоторых случаях относятся АЭ, характеризующихся снижением пула и активности Treg.

Параллельно с вышеописанными препаратами проводится симптоматическая терапия, направленная на нормализацию психо-эмоционального статуса (в особенности, личностно-поведенческих изменений), двигательных нарушений, коррекцию нарушений сна, астенического, судорожного и болевого синдромов. Также постоянно проводится мониторинг витальных функций [1, 3, 8, 18, 19, 20].

При выявлении неопластического субстрата нозологии подключается строго специфическая химиотерапия, лучевая терапия, при возможности используют хирургическое вмешательство. При необходимости пациентов направляют на реабилитационный этап лечения или этап паллиативной помощи.

Заключение

1. АЭ относится к нозологиям, диагностика и лечение которых не имеет общепринятого консенсуса, что многократно усложняет ведение пациентов и требует мультидисциплинарного участия врачей-специалистов в области неврологии, психиатрии, онкологии, а также педиатрии или терапии.

2. Дифференциальная диагностика энцефалитов аутоиммунного генеза играет ключевую роль в успешной терапии, так как, в большинстве своём, лабораторные и инструментальные обследования носят неспецифический характер и, в некоторых отдельных случаях, имеют ряд ложноположительных / ложноотрицательных результатов. Также немаловажным аспектом диагностики во многих случаях является отсутствие возможности проведения специфических лабораторных тестов в системе практического здравоохранения.

3. Клинический исход, прогноз в отношении качества жизни при каждом конкретном случае зависит от скорости инициации релевантной ступени лечения (особенно при отсутствии положительной динамики). Оптимальной тактикой является переход с первой линии терапии к 2–3 месяцам после верификации АЭ при отсутствии эффекта от проводимой терапии, переход от второй линии к альтернативным методам к 8–9 месяцам от дебюта патологии. При этом после каждого перехода необходим

пересмотр имеющегося диагноза и повторное обследование с целью его уточнения (в том числе, для отслеживания клинической динамики).

Литература

1. Кутько, И.И. Аутоиммунные энцефалиты. Современные данные об этиологии, патогенезе, особенностях клиники, диагностики и лечения / И.И. Кутько, А.Б. Гусова, А.П. Белозоров // Новини медицини та фармації. – 2016. – № 6. – С. 16–19.
2. Hardy, D. Autoimmune encephalitis in children / D. Hardy // *Pediatric Neurology*. – 2022. – Vol. 132. – P. 56–66.
3. Hon, K. Autoimmune encephalitis in children: from suspicion to diagnosis / K. Hon, A.K. Leung, C. Au, A.R. Torres // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 2. – 8 pages.
4. Broadley, J. Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review / J. Broadley [et al.] // *Journal of autoimmunity*. – 2019. – Vol. 96. – P. 24–34.
5. Давыдовская, М. В. Аутоиммунные энцефалиты / М.В. Давыдовская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – № 4. – С. 95–101.
6. Чертоусова, А.Е. Паранеопластические синдромы в неврологии / А.Е. Чертоусова, И.В. Черникова // *Нервные болезни*. – 2018. – № 1. – С. 32–38.
7. Шнайдер, Н.А. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома / Н.А. Шнайдер, Ю.А. Дыхно, В.В. Ежикова // *Сибирский онкологический журнал*. – 2011. – № 3. – С. 82–90.
8. Abboud, H. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management / H. Abboud [et al.] // *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. – 2021. – Vol. 92. – P. 757–768.
9. Королёва, Е.С. Нейроонкология: паранеопластический синдром : учеб. пособие / Е.С. Королёва, В.М. Алифирова. – Томск : Издательство СибГМУ, 2020. – 144 с.
10. Богинская, О.А. Клиника, диагностика и лечение паранеопластических синдромов в офтальмологии / О.А. Богинская, Б.С. Першин, А.Б. Смирнова // *Российская педиатрическая офтальмология*. – 2015. – № 4. – С. 26–31.
11. Антелава, О.А. Паранеопластический миозит. Особенности дебюта, клинической картины, течения, стероид-респонсивности / О.А. Антелава // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. – № 2. – С. 181–185.
12. Шнайдер, Н.А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика / Н.А. Шнайдер, Е.А. Кантимирова // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2010. – № 5. – С. 66–69.
13. Ситкали, И.В. Паранеопластический неврологический синдром: акцент на поражение периферической нервной системы (обзор) / И.В. Ситкали, О.В. Колоколов // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 174–180.
14. Дубенко, Е.Г. Паранеопластические синдромы в неврологической практике / Е.Г. Дубенко, Л.И. Коваленко // *Український неврологічний журнал*. – 2017. – № 4. – С. 5–10.
15. Bien, C.G. Autoimmune encephalitis in children and adolescents / C.G. Bien, C.I. Bien // *Neurological research and practice*. – 2020. – Vol. 2. – 8 pages.
16. Muñoz-Lopetegui, A. Sleep disorders in autoimmune encephalitis / A. Muñoz-Lopetegui [et al.] // *The Lancet. Neurology*. – 2020. – Vol. 19, № 12 – P. 1010–1022.
17. Goodfellow, J.A. Autoimmune encephalitis / J.A. Goodfellow, G.A. Mackay // *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. – 2019. – Vol. 49, iss. 4. – P. 287–294.
18. Stingl, C. An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis / C. Stingl, K. Candinale, H. Van Mater // *Curr. treat. options in rheum.* – 2018. – № 4. – P. 14–28.
19. Smets, I. Antibody Therapies in Autoimmune Encephalitis / I. Smets, M.J. Titulaer // *Neurotherapeutics*. – 2022. – Vol. 19, № 3 – P. 823–831.
20. Shin, Y.-W. Treatment strategies for autoimmune encephalitis / Y.-W. Shin [et al.] // *Therapeutic advances in neurological disorders*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1–19.

MODERN APPROACHES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT PATIENTS WITH AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS

Shalkevich L.V.¹, Stashkov A.K.²

¹ *Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
of EI «Belarusian State Medical University»,*

² *ME «MCCMR of children with psychoneurological diseases»,
Minsk, Republic of Belarus*

Autoimmune encephalitis (AE) is a group of immune-mediated diseases in which an autoimmune attack against central nervous system cells occurs as a part of either paraneoplastic, postinfectious, iatrogenic or idiopathic processes. Frequency of AE is from 0.7 to 12.6 cases per 100,000 people. Clinical manifestations include the combination of somatic, neurological and psychiatric symptom complexes. Diagnosis of AE is based on a certain combination of clinical symptoms, in most cases, accompanied by nonspecific changes detected by laboratory and instrumental examinations. Treatment of AE includes first-line therapy (glucocorticoids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange—used for 2–3 months from the onset), second-line therapy (rituximab, cyclophosphamide and mycophenolate mofetil—used on 8–9 months after the onset) and applying of alternative schemes in refractory cases.

Keywords: Autoimmune encephalitis, paraneoplastic syndrome, diagnostics, treatment.

Поступила 13.10.2023