



Белорусский государственный
медицинский университет
Кафедра инфекционных болезней

Современные подходы к диагностике и лечению энцефалитов.

Инфекционные и аутоиммунные энцефалиты: подобие и разница.

Доцент Н.В.Соловей

г. Харьков

2018

Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium

Clinical Infectious Diseases 2013;57(8):1114–28

A. Venkatesan,¹ A. R. Tunkel,² K. C. Bloch,^{3,4} A. S. Luring,⁵ J. Sejvar,⁶ A. Bitnun,⁷ J-P. Stahl,⁸ A. Mailles,⁹ M. Drebot,¹⁰ C. E. Rupprecht,¹¹ J. Yoder,¹² J. R. Cope,¹² M. R. Wilson,^{13,14} R. J. Whitley,^{15,16,17,18} J. Sullivan,¹⁹ J. Granerod,²⁰ C. Jones,^{21,22} K. Eastwood,²³ K. N. Ward,^{20,24} D. N. Durrheim,^{25,26} M. V. Solbrig,²⁷ L. Guo-Dong,²⁸ and C. A. Glaser,²⁹ on behalf of the International Encephalitis Consortium

Диагностические критерии **для энцефалита и энцефалопатии** предположительно **инфекционного** или **аутоиммунного** генеза:

- **Большой критерий** (обязателен):
 - Пациент, обращающийся за медицинской помощью, **имеет нарушение психического (ментального) статуса**: сниженный или нарушенный уровень сознания, летаргию или изменения личности, **длящиеся 24 часа и более**, при этом альтернативные причины, которые объяснили бы данное нарушение, отсутствуют

Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium

Clinical Infectious Diseases 2013;57(8):1114–28

A. Venkatesan,¹ A. R. Tunkel,² K. C. Bloch,^{3,4} A. S. Luring,⁵ J. Sejvar,⁶ A. Bitnun,⁷ J-P. Stahl,⁸ A. Mailles,⁹ M. Drebot,¹⁰ C. E. Rupprecht,¹¹ J. Yoder,¹² J. R. Cope,¹² M. R. Wilson,^{13,14} R. J. Whitley,^{15,16,17,18} J. Sullivan,¹⁹ J. Granerod,²⁰ C. Jones,^{21,22} K. Eastwood,²³ K. N. Ward,^{20,24} D. N. Durrheim,^{25,26} M. V. Solbrig,²⁷ L. Guo-Dong,²⁸ and C. A. Glaser,²⁹ on behalf of the International Encephalitis Consortium

- **Малые критерии** (2 – для возможного (possible) энцефалита, 3 и более – для вероятного (probable) или подтвержденного (confirmed):
 - лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение 72 ч до или после госпитализации;
 - впервые возникшие генерализованные или парциальные судороги;
 - впервые появившаяся очаговая неврологическая симптоматика;
 - плеоцитоз ЦСЖ $\geq 5/\text{мкл}$;
 - патологические изменения паренхимы мозга при нейровизуализации;
 - патологические отклонения ЭЭГ, сопоставимые с энцефалитом и не связанные с другими причинами.

Энцефалит vs энцефалопатия

- **Энцефалит:**

- воспаление вещества головного мозга
- патоморфологический диагноз по сути
- клинический (с опорой на лабораторно-инструментальные методы обследования) диагноз на практике
- по этиологии:

- **инфекционный**

- **первичный** (непосредственно обусловлен инвазией инфекционного агента)
- **вторичный** (постинфекционный – ADEM, поствакцинальный и т.д.)

- **аутоиммунный и паранеопластический**

Энцефалит vs энцефалопатия

- **Энцефалопатия:**

- клинический синдром нарушения психического статуса
- симулирует энцефалит, не являясь им по сути (превалируют преимущественно функциональные нарушения)
- **клинически неотличима от энцефалита на момент дебюта состояния, однако разрешается в короткие сроки при устранении провоцирующего фактора**
- этиология разнообразна:
 - системные инфекции,
 - метаболические расстройства,
 - токсины,
 - гипоксия,
 - травма,
 - васкулиты и т.д.

Наиболее частые причины инфекционных энцефалитов

- Испания, проспективное исследование:
 - менингоэнцефалит (91 пациент, 40,7% - верифицированы):
ВПГ-1 – 43,2%, VZV – 27,0%, реже ВПГ-2, энтеровирус, ЦМВ, вирус эпидемического паротита, вирус лимфоцитарного хориоменингита
 - энцефалит (76 пациентов, 27,6% - верифицированы):
ВПГ-1 – 71,4%, VZV – 19,1%, энтеровирус – 9,5%
 - Не идентифицированы причины 70% энцефалитов и 60% менингоэнцефалитов**
- de Ory et al. J Med Virol 2012; 85:554
- Франция, 2007 г., 253 пациента с энцефалитом (верификация – 52%): **ВПГ-1 – 42,0%, VZV – 15%**, M.tuberculosis – 15%, L.monocytogenes – 10%
- **Не идентифицированы причины 50% энцефалитов**
- Mailles et al. Clin Infect Dis 2009; 49:1838
- Великобритания, 2005-2006 г.г., 203 пациента с энцефалитом:
ВПГ-1 – 19,0%, VZV – 5%, M.tuberculosis – 5%
- **Не идентифицированы причины 37% энцефалитов**
- **Иммуноопосредованный энцефалит – 21%**

Аутоиммунные энцефалиты в популяции встречаются с такой же частотой, как и инфекционные

- Популяционное исследование распространенности аутоиммунных и инфекционных энцефалитов в Миннесоте (США)
- Распространенность аутоиммунных энцефалитов (13,7 на 100.000 населения) статистически значимо не отличается от распространенности инфекционных (11,6 на 100.000 населения) ($p=0,63$)
- Число рецидивов заболевания и число повторных госпитализаций существенно выше в группе аутоиммунных энцефалитов

Autoimmune Encephalitis
Epidemiology and a Comparison
to Infectious Encephalitis

ANN NEUROL 2018;83:166-177

Divyanshu Dubey, MD,¹ Sean C. Fitzpatrick, MD,² Joshua M. Koenig, MD,³

Аутоиммунные энцефалиты: недооцененная реальность

- California Encephalitis Project, 2007-2011
- Рутинное тестирование ЦСЖ на anti-NMDAR
- Аутоиммунный анти-NMDAR энцефалит у лиц в возрасте до 30 лет диагностировался в 4,5 раза чаще, чем ВПГ-1 энцефалит (41,0% vs 9,0%, $p < 0,01$)
- Анти-NMDAR энцефалит – 32 из 79 случаев энцефалита первоначально неустановленной этиологии (40,5% !!!)
- 65% случаев – лица младше 18 лет, чаще женщины

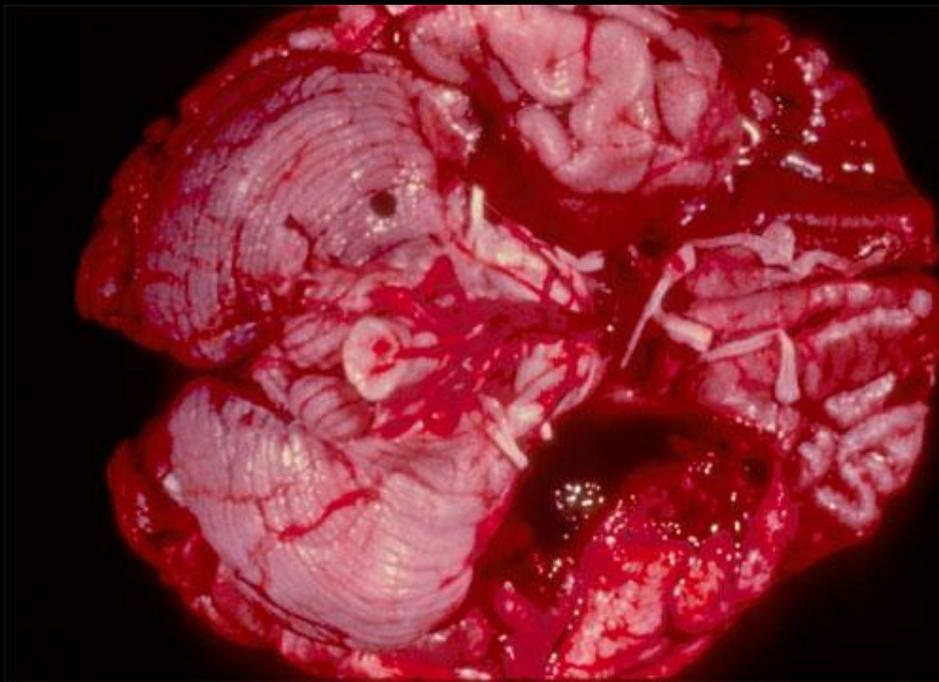
Герпетический энцефалит: актуальность проблемы

- **наиболее частая форма тяжелого энцефалита** в мире (2-4 случая на 1 млн населения в год)
- регистрируется во всех возрастных группах, однако наиболее часто развивается у лиц в возрасте от 6 месяцев до 20 лет и у лиц старше 50 лет (~ 1/2 всех случаев)
- **летальность** до внедрения ацикловира – 70%,
сегодня – 14-28%
- в 9-13% случаев после перенесенного заболевания - **стойкий неврологический дефицит**

James S. et al. Antiviral Res 2009; 83:207

Scheld W. et al. Infections of the CNS (2014)

Патоморфологическая суть герпетического энцефалита преимущественно ассиметричные участки геморрагического некроза чаще в височной или орбитальной части лобной доли с выраженным отеком



Клиническая картина ВПГ энцефалита

Типичная:

- острое начало
- лихорадка и головная боль (часто до появления неврологических отклонений)
- нарушение уровня сознания
- дезориентация, личностные и поведенческие изменения
- судорожный синдром
- очаговая сенсомоторная неврологическая симптоматика

У пожилых лиц:

- подострое начало
- прогрессирующие амнестические и когнитивные нарушения
- нарушения поведения
- прогрессирующая сенсорная афазия
- прогрессирующая спутанность сознания
- синдром лобной доли (снижение самоконтроля, предвидения, творческой активности и спонтанных действий)
- прогрессирующая дизартрия + гиперсаливация

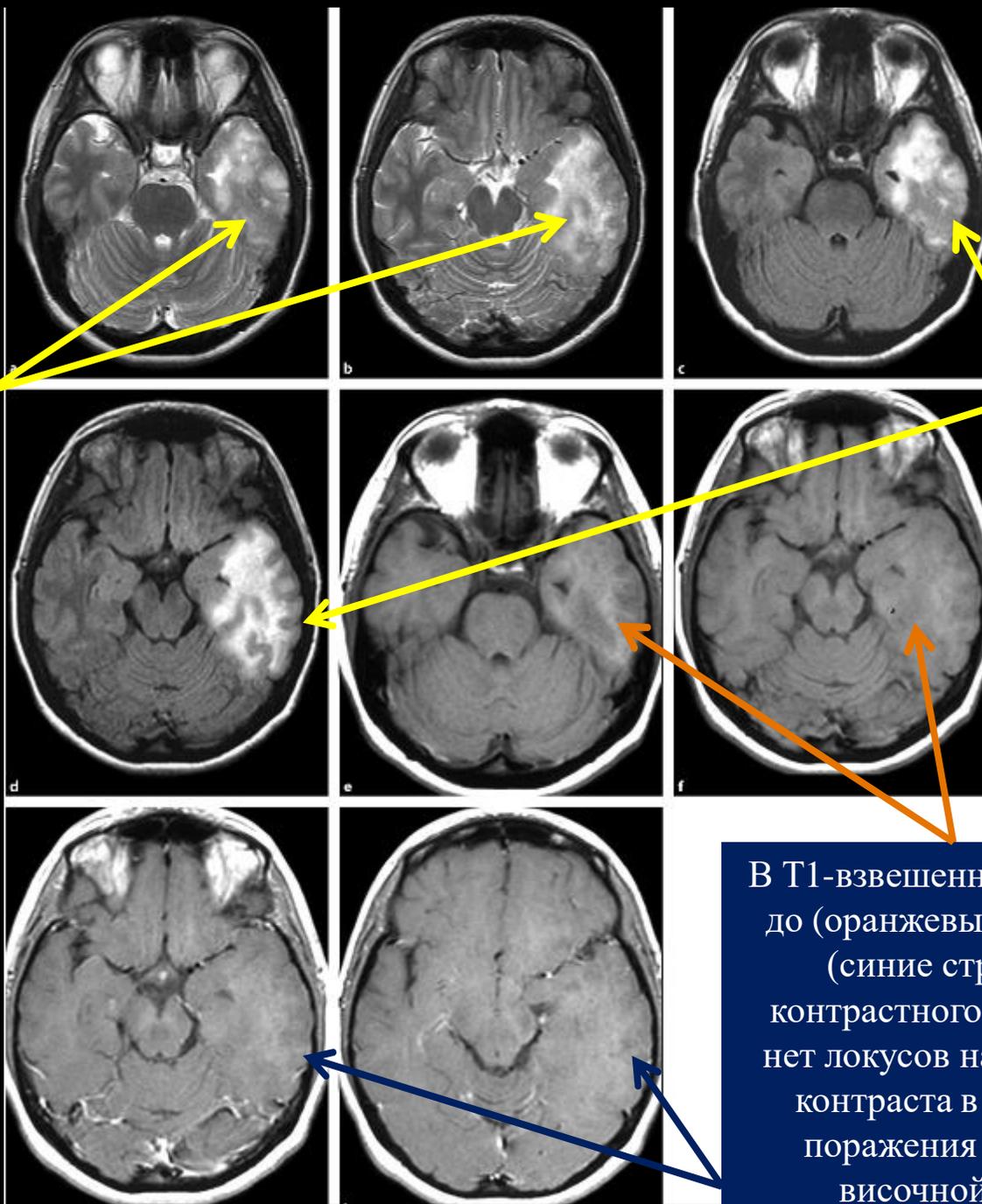
Герпетический энцефалит – диагноз МАТЕРИАЛЬНЫЙ

Должен быть подтвержден объективными методами:

- **ЛП + ПЦР ликвора на ВПГ-1,2** – высокая чувствительность и специфичность, «золотой стандарт» диагностики сегодня
- **нейровизуализация**: МРТ >> КТ головного мозга, особенно в первые сутки заболевания, при невозможности нейровизуализации – ЭЭГ
- **патоморфологически**: биопсия с **ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ** использованием методов верификации этиологического диагноза (иммуногистохимическая детекция антигенов ВПГ либо его ДНК методами ПЦР/гибридизации *in situ*) – при жизни показана только при невозможности подтвердить диагноз неинвазивным методом либо в целях дифдиагноза
- **вирусологически**: трудоемко и дорого, на практике используется редко
- **серологически**: детекция интратекальных АТ к ВПГ в ликворе - малоприменима в клинике - первые АТ – через 10-14 дней от дебюта, ретроспективная диагностика в случае, если не выполнялось ПЦР ликвора в первые дни болезни

ВПГ энцефалит: МРТ

Гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях в левой височной доле



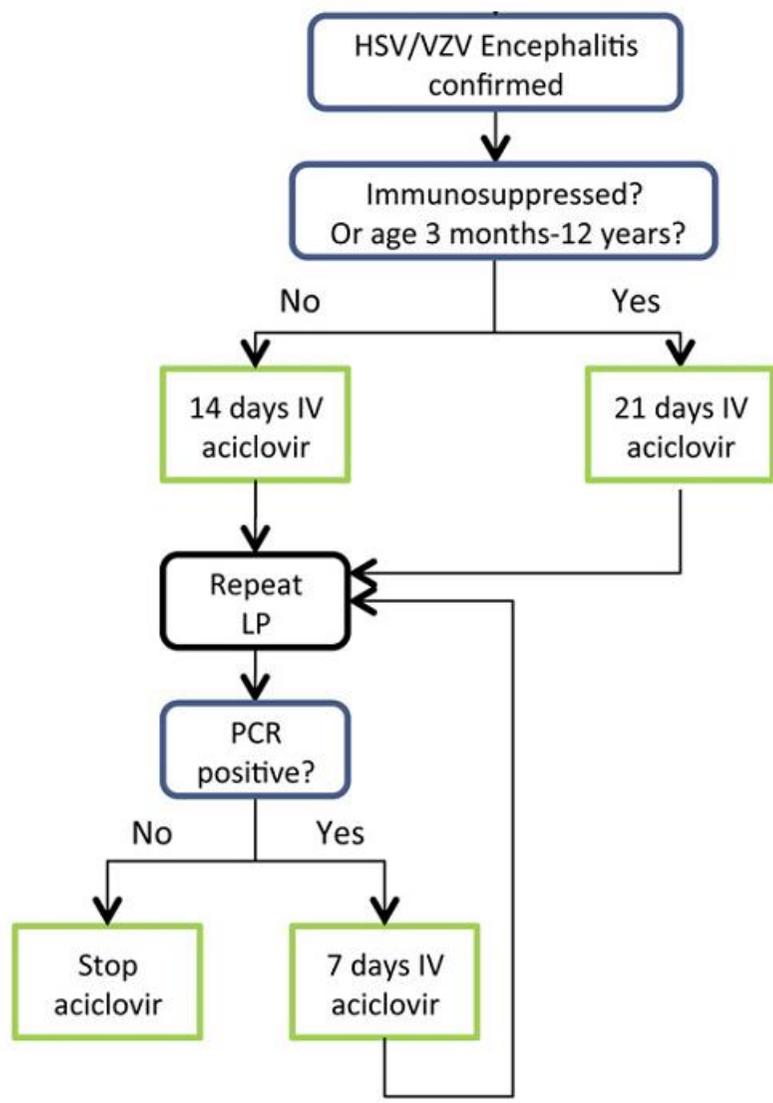
Гиперинтенсивный сигнал в режиме FLAIR в левой височной доле

В T1-взвешенном режиме до (оранжевые) и после (синие стрелки) контрастного усиления нет локусов накопления контраста в области поражения в левой височной доле

Тактика при постановке клинического диагноза энцефалит

- **КЛИНИЧЕСКИЕ** признаки энцефалита ± изменения на КТ/МРТ ГМ ± патологические изменения в ликворе – как можно быстрее назначить **ацикловир 10 мг/кг каждые 8 ч** (доза корректируется по СКФ)
- Терапия ацикловиром отменяется **только при исключении герпетической этиологии энцефалита** (установлен альтернативный диагноз ИЛИ дважды отрицательная ПЦР ликвора на ВПГ-1,2 с интервалом в 24-48 ч ИЛИ всё из нижеперечисленного: отрицательная ПЦР через 72 ч и более от начала заболевания, отсутствие патологических изменений на МРТ головного мозга, нет нарушений сознания, лейкоцитоз ЦСЖ $< 5/\text{мкл}$)

Тактика ведения пациентов с подтвержденным ВПГ-энцефалитом



- При подтвержденном ВПГ-энцефалите: ацикловир 10 мг/кг X 3 раза/сут 14-21 день
- По окончании терапии – контрольная ЛП + ПЦР ликвора на ДНК HSV
- В случае отрицательной ПЦР – прекращение терапии
- В случае положительной ПЦР – продление терапии на 7 дней с последующей повторной контрольной ЛП и ПЦР ликвора
- Возможна **ступенчатая терапия пероральным валацикловиром**

Valacyclovir for Herpes Simplex Encephalitis[▽]

Thomas Pouplin,^{1*} Julie Nguyen Pouplin,¹ Pham Van Toi,¹ Niklas Lindegardh,⁴ H. Rogier van Doorn,¹
Tran Tinh Hien,¹ Jeremy Farrar,¹ M. Estée Török,³ and Tran Thi Hong Chau^{1,2}

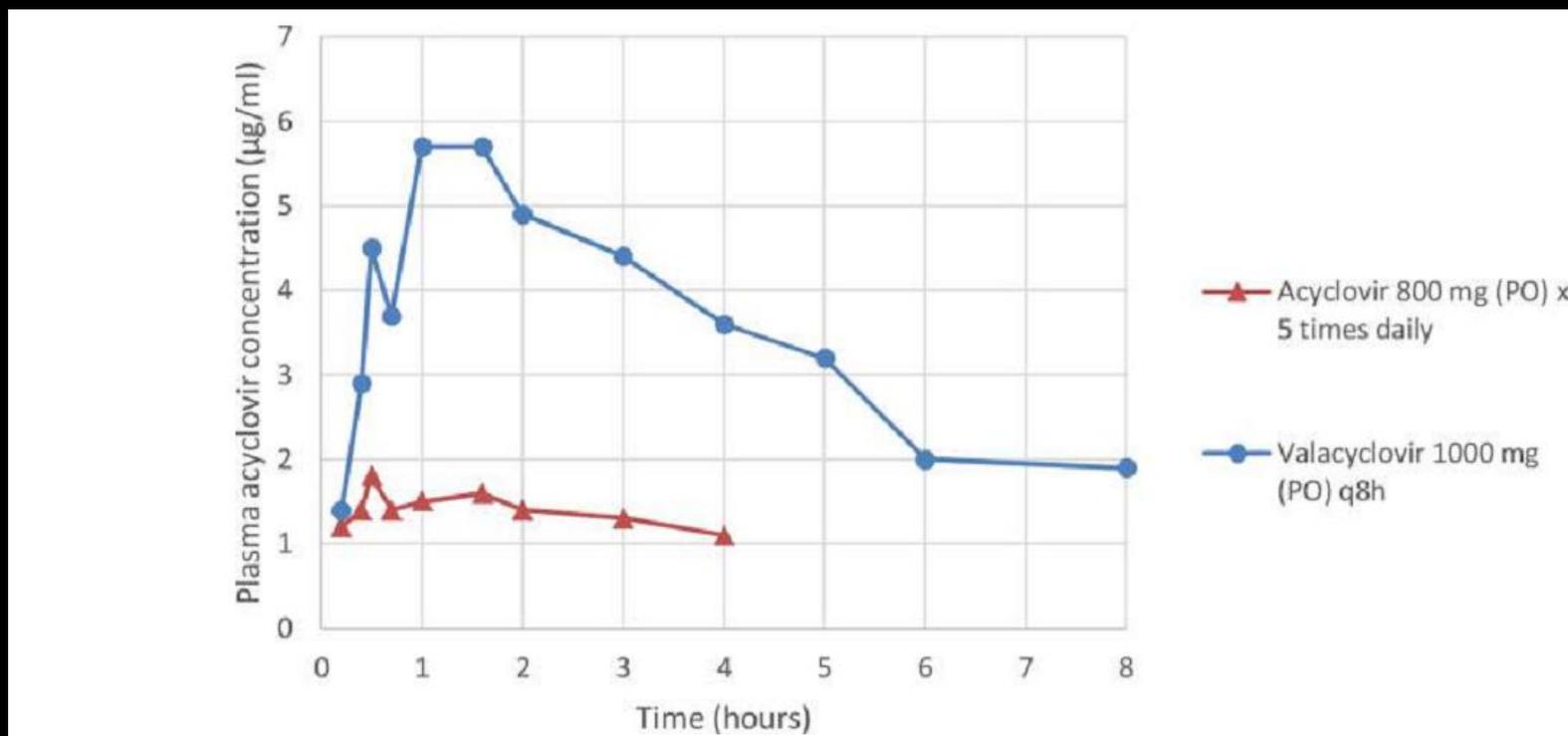
*Wellcome Trust Major Overseas Programme, Oxford University Clinical Research Unit,¹ and Hospital for Tropical Diseases,²
Ho Chi Minh City, Vietnam; Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge,
United Kingdom³; and Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand⁴*

Received 26 July 2010/Returned for modification 2 March 2011/Accepted 28 April 2011

The recommended treatment for herpes simplex encephalitis (HSE) remains intravenous acyclovir. In resource-poor countries, however, intravenous formulations are usually unavailable or unaffordable. We report the penetration of acyclovir into the cerebrospinal fluid (CSF) in patients with HSE, treated with the oral prodrug valacyclovir at 1,000 mg three times daily. The oral therapy achieved adequate acyclovir concentrations in the CSF and may be an acceptable early treatment for suspected HSE in resource-limited settings.

- **Пероральная терапия ВАЛАЦИКЛОВИРОМ 1000 мг каждые 8 часов** позволяет достичь адекватных концентраций ацикловира в ЦСЖ и может быть приемлема для раннего лечения герпетического энцефалита в условиях ограниченных ресурсов
- Возможно использовать стартовую терапию валацикловиром у стабильных среднетяжелых пациентов, а также применять его в составе схем ступенчатой противовирусной терапии

Сравнение фармакокинетики валацикловира и ацикловира в плазме крови при их пероральном приеме



Ацикловир 10 мг/кг каждые 8 ч в/в – концентрация ацикловира в ЦСЖ ~ 0,95 нг/мл

Валацикловир – пролекарство ацикловира, при назначении 1,0 г каждые 8 ч per os – концентрация ацикловира в ЦСЖ ~ 0,79 нг/мл

> 0,5 нг/мл ацикловира в ЦСЖ – ингибирование ~ 80% чувствительных штаммов ВПГ и VZV

Пероральный валацикловир как альтернатива внутривенному ацикловиру при энцефалитах, вызванных ВПГ-1 и VZV

Table 1 Comparative pharmacokinetic parameters of acyclovir and valacyclovir

Acyclovir		Valacyclovir	
Usual dose	HSV meningitis/encephalitis: 10 mg/kg [intravenous (IV)] q8h x 10 days* (PO therapy not recommended) VZV meningitis/encephalitis: 10 mg/kg (IV) q8 x 10 days (PO therapy not recommended)	Usual dose	HSV meningitis/encephalitis: 1 g (PO) q8h x 10 days* VZV meningitis/encephalitis: 2 g (PO) q6h x 10 days
Pharmacokinetic parameters	Peak serum level: 7.7 mcg/ml Bioavailability: 30% Excreted unchanged (urine): 70% Serum half-life (normal/ESRD): 3/5 hours Plasma protein binding: 30% Volume of distribution (V_d): 0.7 l/kg	Pharmacokinetic parameters	Peak serum level: 3.7–5 mcg/ml Bioavailability: 55% Excreted unchanged (urine): 1% Serum half-life (normal/ESRD): 3/14 hours Plasma protein binding: 15% Volume of distribution (V_d): 0.7 l/kg



Ацикловир обладает меньшей активностью в отношении VZV – при использовании валацикловира для терапии VZV поражений ЦНС нужны более высокие дозы (2 г каждые 6 ч)

Альтернатива ацикловиру при ВПГ-1 энцефалите

Table 2 Therapeutics used in the treatment of herpes simplex virus-1 encephalitis (HSVE) and its complications

Indication	Typical dosing/administration
HSVE	Aciclovir, 10 mg/kg i.v. q8h for 14–21 days Renal insufficiency CrCl 25–50 ml/min/1.73 m ² : 10 mg/kg q12h CrCl 10–25 ml/min/1.73 m ² : 10 mg/kg q24h CrCl <10 ml/min/1.73 m ² : 5 mg/kg q24h Thrice-weekly hemodialysis: 2.5–5.0 mg/kg q24h (given after dialysis) Peritoneal dialysis: 10 mg/kg q24h Hepatic impairment: no adjustment needed, use caution
Aciclovir resistance	Foscarnet 90 mg/kg i.v. q12h or 60 mg/kg i.v. q8h
Aciclovir shortage	Ganciclovir 5 mg/kg q12h

Резистентность ВПГ-1 к ацикловиру чрезвычайно редка (< 1%) у иммунокомпетентных пациентов
У некоторых иммуносупрессированных лиц может быть более распространенной (до 30% у пациентов после трансплантации костного мозга)

Results of a Multinational Study Suggest the Need for Rapid Diagnosis and Early Antiviral Treatment at the Onset of Herpetic Meningoencephalitis

Hakan Erdem,^a Yasemin Cag,^b Derya Ozturk-Engin,^c Sylviane Defres,^{d,e} Selcuk Kaya,^f Lykke Larsen,^g Mario Poljak,^h Bruno Barsic,ⁱ Xavier Argemi,^j Signe Maj Sørensen,^k Anne Lisbeth Bohr,^l Pierre Tattevin,^m Jesper Damsgaard Gunst,ⁿ Lenka Baštáková,^o Matjaž Jereb,^p Isik Somuncu Johansen,^q Oguz Karabay,^q Abdullah Umut Pekok,^r Oguz Resat Sipahi,^s Mahtab Chehri,^t Guillaume Beraud,^u Ghaydaa Shehata,^v Rosa Fontana Del Vecchio,^w Mauro Maresca,^w Hasan Karsen,^x Gonul Sengoz,^y Mustafa Sunbul,^z Gulden Yilmaz,^{aa} Hava Yilmaz,^z Ahmad Sharif-Yakan,^{bb} Souha Shararah Kanj,^{bb} Emine Parlak,^{cc} Filiz Pehlivanoglu,^y Fatime Korkmaz,^{dd} Suheyyla Komur,^{ee} Sukran Kose,^{ff} Mehmet Ulug,^{gg} Sibel Bolukcu,^c Seher Ayten Coskuner,^{hh} Nevin Ince,ⁱⁱ Yasemin Akkoyunlu,^{jj} Gulistan Halac,^{kk} Elif Sahin-Horasan,^{ll} Hulya Tireli,^{mmm} Gamze Kilicoglu,ⁿⁿ Akram Al-Ma Salih Atakan Nemli,^{pp} Asuman Inan,^c Seniha Senbayrak,^c Jean Paul Stahl,^{qq} Haluk Vahaboglu^{rr}

June 2015 Volume 59 Number 6

- Мультицентровое исследование, 35 центров, 10 стран
- 501 пациент с подтвержденным ПЦР ВПГ-энцефалитом

TABLE 3 Final model, including independent predictors of unfavorable outcome

Variable	OR ^a	95% CI		P
		Low	High	
Age (yr)	1.04	1.02	1.05	0.000
Glasgow Coma Scale score	0.84	0.77	0.93	0.000
Elapsed time (days) ^b				
>2 and ≤7	1.80	1.16	2.79	0.009
>7	3.75	1.72	8.15	0.001

^a OR, odds ratio.

^b Elapsed time between onset of symptoms and administration of antiviral treatment.

**ВРЕМЯ
НАЗНАЧЕНИЯ
ацикловира –
единственно
модифицируемый
фактор!**



ГКС при ВПГ-1 энцефалите – ДА или НЕТ?

Исследования на животных демонстрируют положительный эффект ГКС на исход HSV энцефалита БЕЗ УВЕЛИЧЕНИЯ репликации HSV и его диссеминации

Sergerie Y, et al. J Infect Dis 2007; 195(6):817-25
Thompson KA, et al. J Neurovirol 2000; 6(1):25-32

Стероиды подавляют иммуноопосредованное воспалительное повреждение клеток мозга, запускаемое HSV?

Стероиды способны супрессировать иммунный ответ макроорганизма, необходимый для подавления репликации вируса?

Ретроспективное нерандомизированное исследование случай-контроль, 45 пациентов с HSV энцефалитом
Назначение ГКС вместе с в/в ацикловиром ассоциировано с благоприятным исходом заболевания по сравнению с монотерапией ацикловиром (OR 8,96, 95% ДИ 1,13-70,99, $p=0,038$)

Kamei S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(11):1544-9

ГКС при ВПГ-1 энцефалите – ДА или НЕТ?

Исследования на животных демонстрируют положительный эффект ГКС на исход HSV энцефалита БЕЗ УВЕЛИЧЕНИЯ репликации HSV и его диссеминации

Sergerie Y, et al. J Infect Dis 2007; 195(6):817-25
Thompson KA, et al. J Neurovirol 2000; 6(1):25-32

Стероиды подавляют иммуноопосредованное воспалительное повреждение клеток мозга, запускаемое HSV?

Мультицентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование GACHE в Германии, сравнивающее результаты терапии пациентов с HSV энцефалитом ацикловиром и ацикловиром в сочетании с дексаметазоном.

Исследование прекращено досрочно из-за малой выборки пациентов.

Martinez-Torres F. et al. BMC Neurol 2008; 8:40

рандомизированное плацебо-контроль, 45 пациентов с

вместе с в/в ацикловиром благоприятным исходом по сравнению с монотерапией 96, 95% ДИ 1,13-70,99,

Int J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(11):1544-9

ГКС при ВПГ-1 энцефалите – ДА или НЕТ?

Исследования на животных демонстрируют положительный эффект ГКС на исход HSV энцефалита БЕЗ УВЕЛИЧЕНИЯ репликации HSV и его диссеминации

Sergerie Y, et al. J Infect Dis 2007; 195(6):817-25
Thompson KA, et al. J Neurovirol 2000; 6(1):25-32

Стероиды подавляют иммуноопосредованное воспалительное повреждение клеток мозга, запускаемое HSV?

Мультицентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование



DexEnceph
Brain InfectionsUK.org

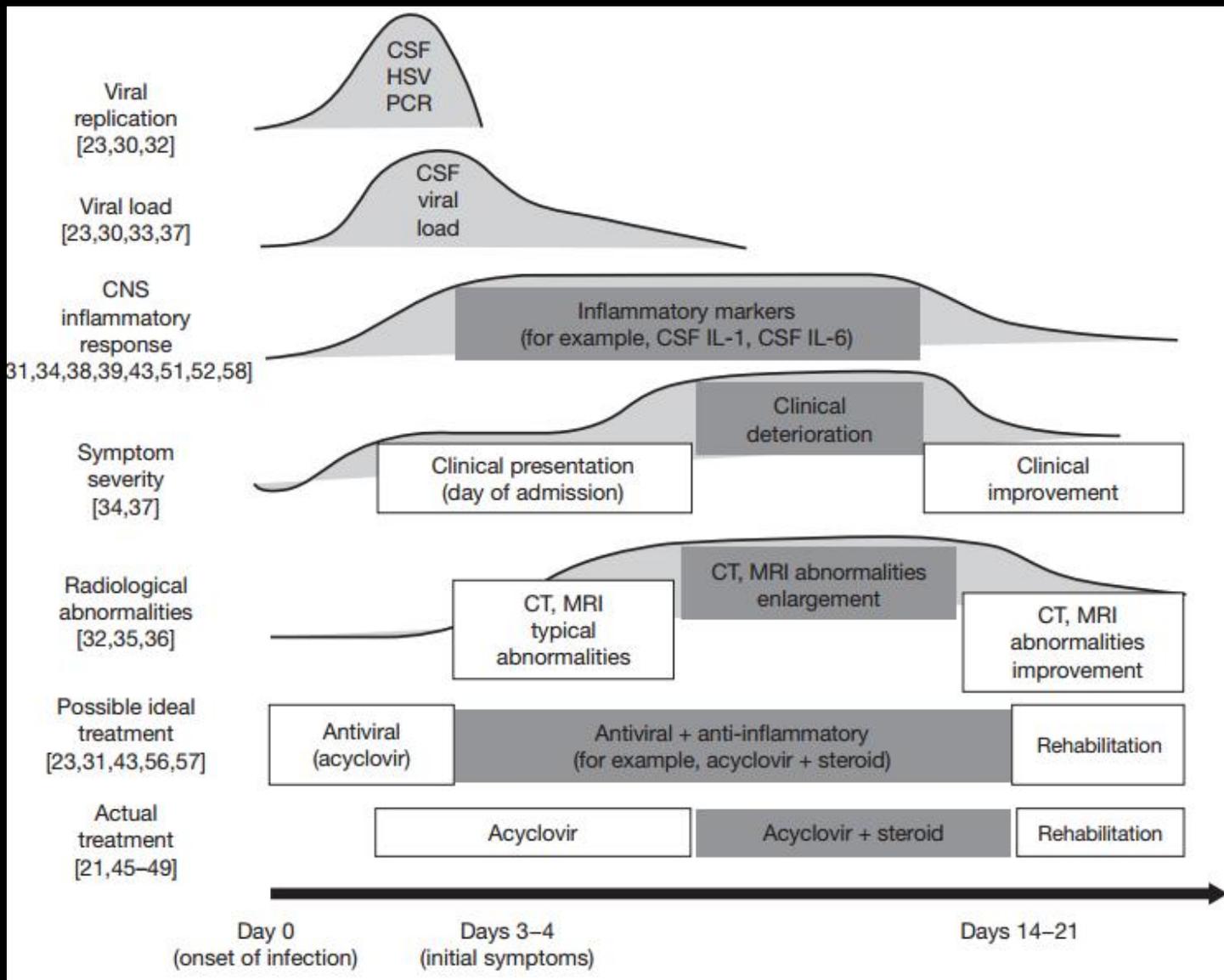
Martinez-Torres F. et al. BMC Neurol 2008; 8:40

рандомизированное плацебо-контроль, 45 пациентов с

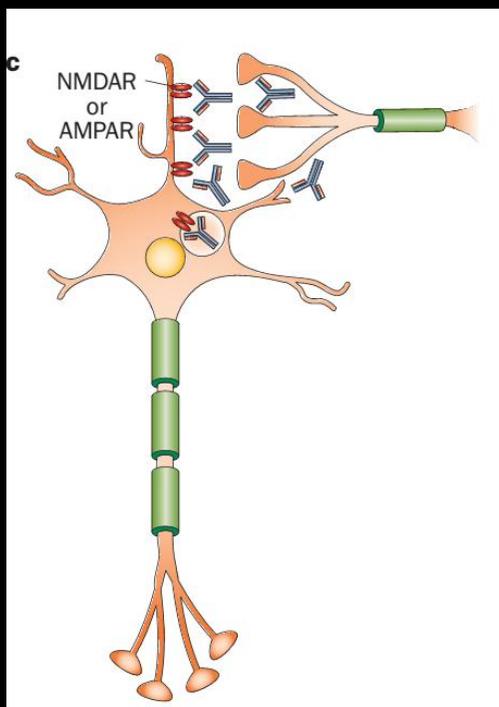
вместе с в/в ацикловиром достигли благоприятным исходом по сравнению с монотерапией 96, 95% ДИ 1,13-70,99,

Jol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(11):1544-9

ГКС при ВПГ-1 энцефалите – если ДА, то когда именно?



Аутоиммунный энцефалит с антителами к внеклеточным (клеточно-поверхностным и синаптическим) антигенам нейронов



NMDAR, GABA_BR,
AMPA, LGI1, Caspr2,
GABA_BR, DPPX,
Glycine receptor,
mGluR1, mGluR2,
Dopamine-2 receptor...

- может быть ассоциирован с некоторыми доброкачественными новообразованиями или перенесенными инфекционными энцефалитами, а также возникать у ранее здоровых лиц
- ряд синдромов, **клинически имитирующих инфекции ЦНС, психиатрическую патологию, эпилепсию**
- **обратимое** нарушение функции специфических рецепторов нейронов, образование перекрестных сшивок между рецепторами и их интернализация
- **хороший ответ на иммуносупрессивную терапию** даже при длительном течении заболевания

Неврологические проявления и новообразования, ассоциированные с аутоАТ к внеклеточным АГ нейронов

Аутоантитела	Ассоциация с новообразованием (если имеется)	Ключевые неврологические проявления
NMDAR	Тератома яичников (зависит от возраста пациентки)	Характерен нейропсихиатрический синдром с расстройствами движений, судорогами, автономной дисфункцией
AMPA	Рак легких, молочной железы, тимуса ~ в 70%	Лимбический энцефалит, психоз
GABA _B R	Мелкоклеточный или другой нейроэндокринный рак легких ~ в 50% случаев	Лимбический энцефалит с ранним тяжелым судорожным синдромом
LGI1	Тимома в < 10% случаев	Лимбический энцефалит, судороги, гипонатриемия, миоклонус
CASPR2, mGluR5, D2R, DPPX, GABA _A R, Neurexin-3a		

2007 г. – начало диагностики анти-NMDAR энцефалита, выяснение причины и механизмов развития заболевания

NATURE CLINICAL PRACTICE NEUROLOGY

MAY 2007 VOL 3 NO 5

CASE STUDY

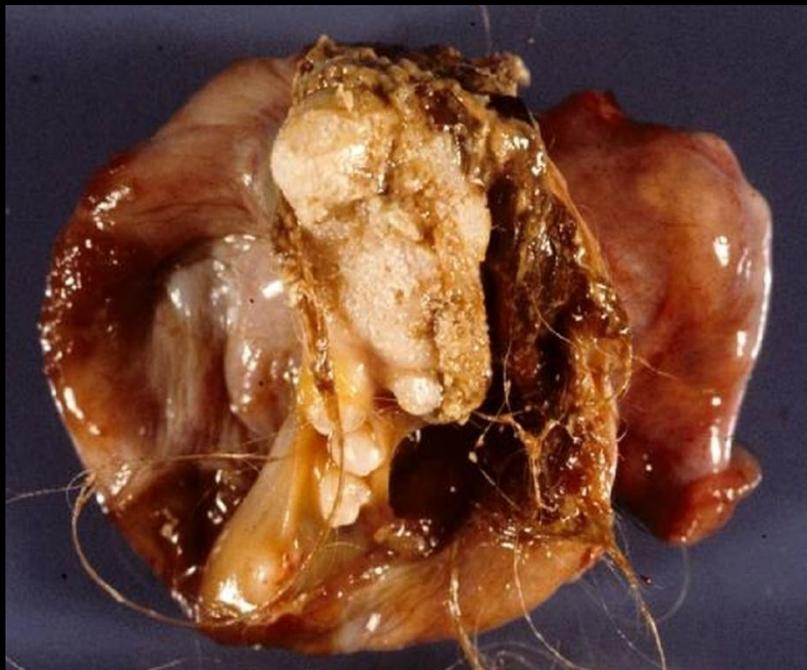
www.nature.com/clinicalpractice/neuro

A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies

Lauren H Sansing, Erdem Tüzün, Melissa W Ko, Jennifer Baccon, David R Lynch and Josep Dalmau*

- проявления анти-NMDAR энцефалита были известны задолго до этого
- энцефалит острым / подострым началом, способный стремительно развиваться вплоть до жизнеугрожающих состояний
- часто дебютирует с явлений **острого психоза**
- пациенты **могут госпитализироваться в психиатрические отделения** и долго причина их состояния интерпретируется неверно
- при ранней диагностике и своевременной терапии **выздоровление практически полное или с минимальными резидуальными последствиями**
- иногда **ассоциирован с тератомой яичников**

Тератома яичников и NMDAR энцефалит – частая ассоциация

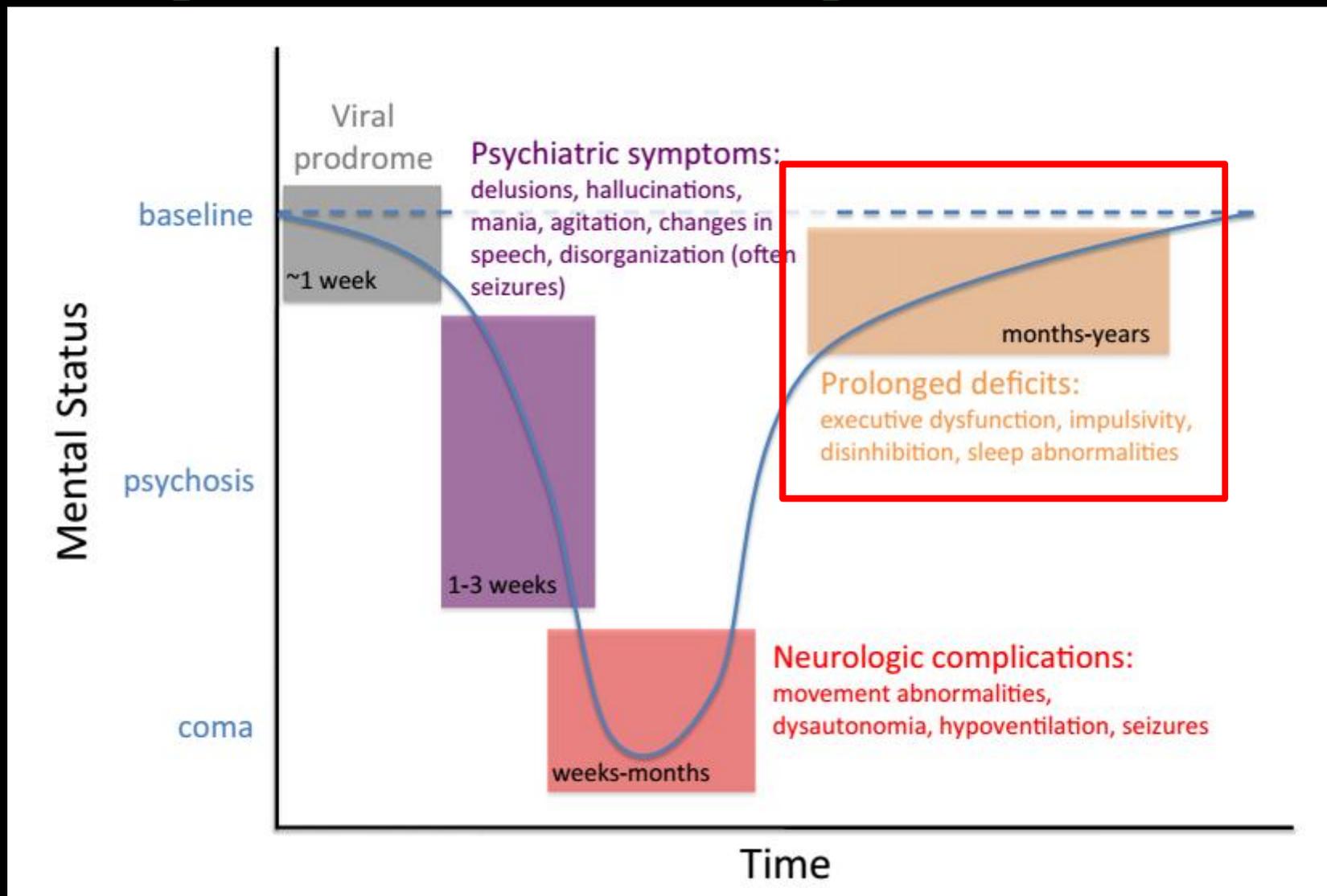


- инкапсулированная опухоль с компонентами разных органов и тканей
 - в большинстве случаев доброкачественная
 - может содержать волосы, зубы, кости, нервную ткань, клетки щитовидной железы, гепатоциты и т.д.
-
- иммунная система распознает компоненты опухоли как чужеродную ткань и продуцирует АТ к NMDA рецепторам, имеющимся в опухоли
 - при последующем срыве иммунологической толерантности аутоАТ атакуют NMDA рецепторы в головном мозге

Клиническое течение анти-NDMAR энцефалита



Клиническое течение анти-NDMAR энцефалита в отдаленные сроки заболевания



Параклиническая диагностика при анти-NDMAR энцефалите

- **ЦСЖ:**
 - лейкоцитоз, увеличение концентрации белка, нормальная глюкоза, олигоклональные полосы и повышенный индекс IgG (~ 80% случаев)
- **Электроэнцефалография**
 - часто: очаговая или диффузная медленная активность во время эпизодов дискинезий или патологических движений
 - иногда: эпилептическая активность
 - «extreme delta brush» (специфичен для анти-NDMAR энцефалита)
- **МРТ головного мозга**
 - зоны гиперинтенсивности на T2/FLAIR в гиппокампе, коре полушарий или мозжечка, лобно-базальной и островковой областях, базальных ганглиях, стволе мозга (~ 50% случаев)
 - отклонения на МРТ, как правило, не изменяются во время течения заболевания и не коррелируют с его тяжестью



Непереносимость / аномальные реакции на применение нейролептиков как возможный признак аутоиммунного энцефалита

- ретроспективный анализ 111 пациентов с анти-NMDAR энцефалитом во Франции
- психиатрическая симптоматика как первые признаки заболевания – у 59% (40% - зрительные и слуховые галлюцинации, 23% - депрессия, 23% - острый шизоаффективный эпизод, 6% - расстройство пищевого поведения)
- **40% пациентов первоначально госпитализированы в психиатрические отделения** (91% из них – женщины), средняя длительность госпитализации 9 дней (от 0,25 до 239 дней)
 - у 53% из них имелась неврологическая симптоматика на момент госпитализации в психиатрическое отделение, и еще у 38% она появилась в течение нескольких дней госпитализации
 - у **47% пациентов диагностирована непереносимость нейролептиков** (высокая лихорадка, ригидность мышц, мутизм или кома, биохимические признаки рабдомиолиза)
- **непереносимость нейролептиков и наличие неврологической симптоматики** у пациентов с предполагаемым психиатрическим диагнозом может способствовать **ранней диагностике аутоиммунного энцефалита**

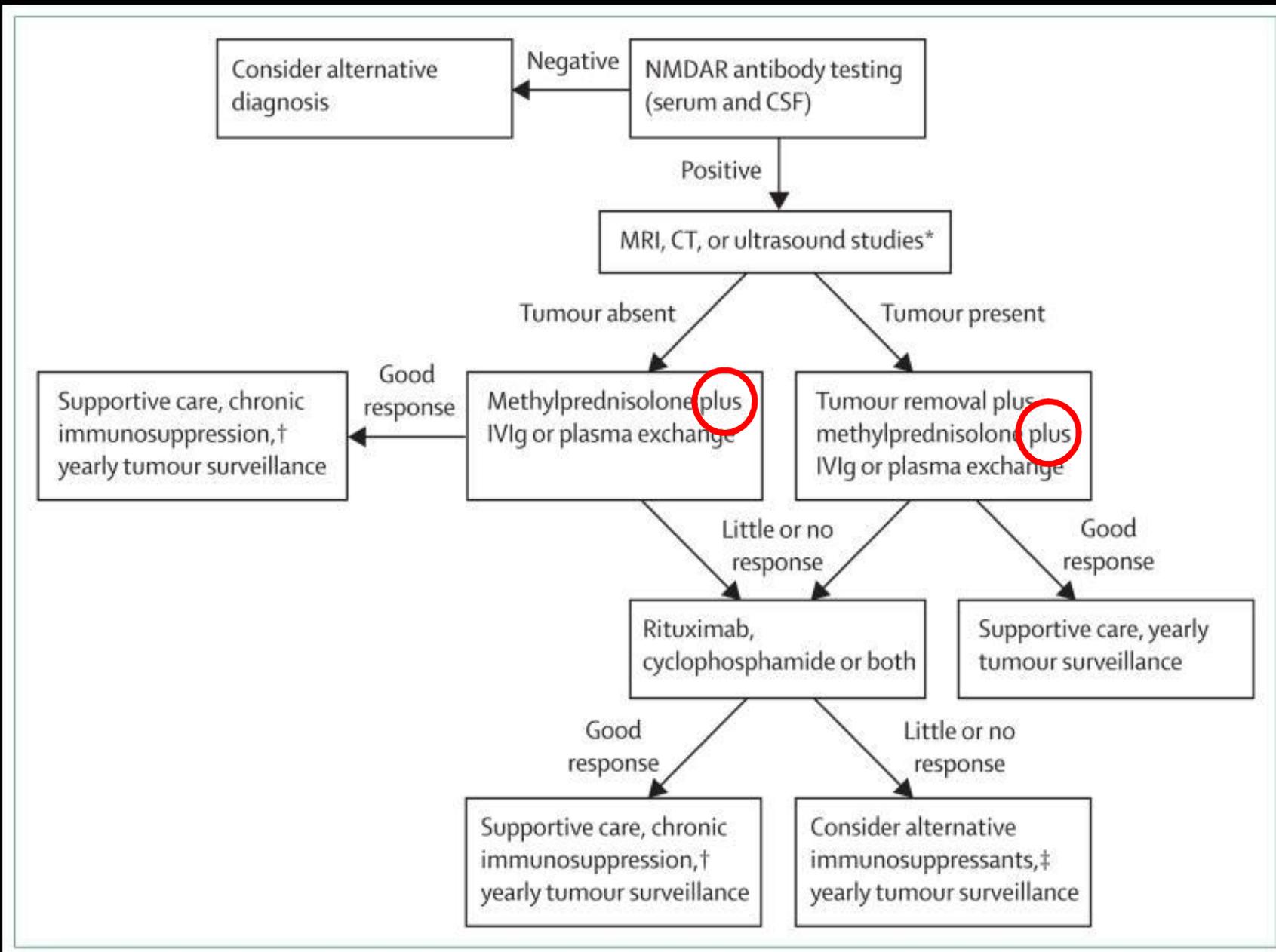
Подтверждение диагноза аутоиммунного энцефалита - определение специфических аутоАТ в крови и/или ЦСЖ

- Скрининг на АТ к глутаматным рецепторам (анти-NMDAR NR1 АТ IgG) и АТ VGKC-комплекса (LG1, CASPR2) - наиболее распространены
- Определение панели онконевральных АТ (Hu, Ma2, CV2/CRMP5, Ri, amphiphysin и др.)
- При отрицательном результате либо подозрении на более редкий синдром аутоиммунного поражения ЦНС – дополнительное определение других АТ (оптимально в условиях референс-лаборатории, способной в том числе выявлять ранее не описанные АТ)
- При недоступности диагностики – **иммуносупрессивная терапия с последующей оценкой ее эффективности (диагностика ex juvantibus)**

Терапия аутоиммунных поражений ЦНС

- Терапия 1-ой линии:
 - пульс-терапия метилпреднизолоном 1,0 г/сут 5-7 дней И/ИЛИ
 - внутривенный иммуноглобулин 0,4 г/кг 5-7 дней
 - плазмаферез
- Терапия 2-ой линии (при подтвержденном диагнозе аутоиммунного поражения ЦНС и неэффективности терапии 1-ой линии):
 - ритуксимаб или циклофосфамид или их сочетание, при сохраняющейся неэффективности терапии:
 - альтернативные иммуносупрессанты
- Параллельно осуществить онкопоиск, в случае диагностики новообразования обязательна противоопухолевая терапия (оптимально – радикальная)
- Если есть клиника паранеопластического поражения ЦНС, но не обнаружена опухоль – регулярный онкопоиск

Алгоритм терапии анти-NDMA энцефалита



Режимы дозирования иммунодепрессантов и иммуномодулирующих средств при АИЭ

Table 1. Therapeutic agents used in autoimmune encephalitis.

Treatment	Regimen
First-line immunotherapy	
Methylprednisolone	1 g daily, for 3–5 days
Intravenous immunoglobulin	2 g/kg over 5 days (400 mg/kg/day)
Plasma exchange/immunoabsorption	1 session every other day for 5–7 cycles
Second-line immunotherapy	
Rituximab	375 mg/m ² weekly IV infusion for 4 weeks
Cyclophosphamide	750 mg/m ² monthly for 3–6 months
Alternative therapy	
Tocilizumab	Initially 4 mg/kg, followed by an increase to 8 mg/kg monthly based on clinical response
Low-dose interleukin-2 (aldesleukin)	1.5 million IU/day, 4 subcutaneous injections with 3-week interval
Steroid-sparing agents used for maintenance therapy	
Azathioprine	Initially 1–1.5 mg/kg once daily or divided twice daily, target 2–3 mg/kg/d
Mycophenolate mofetil	Initially 500 mg twice daily, target 1000 mg twice daily

IV, intravenous.

Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides

OPEN ▲

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016;3:e207; doi: 10.1212/NXI.0000000000000207

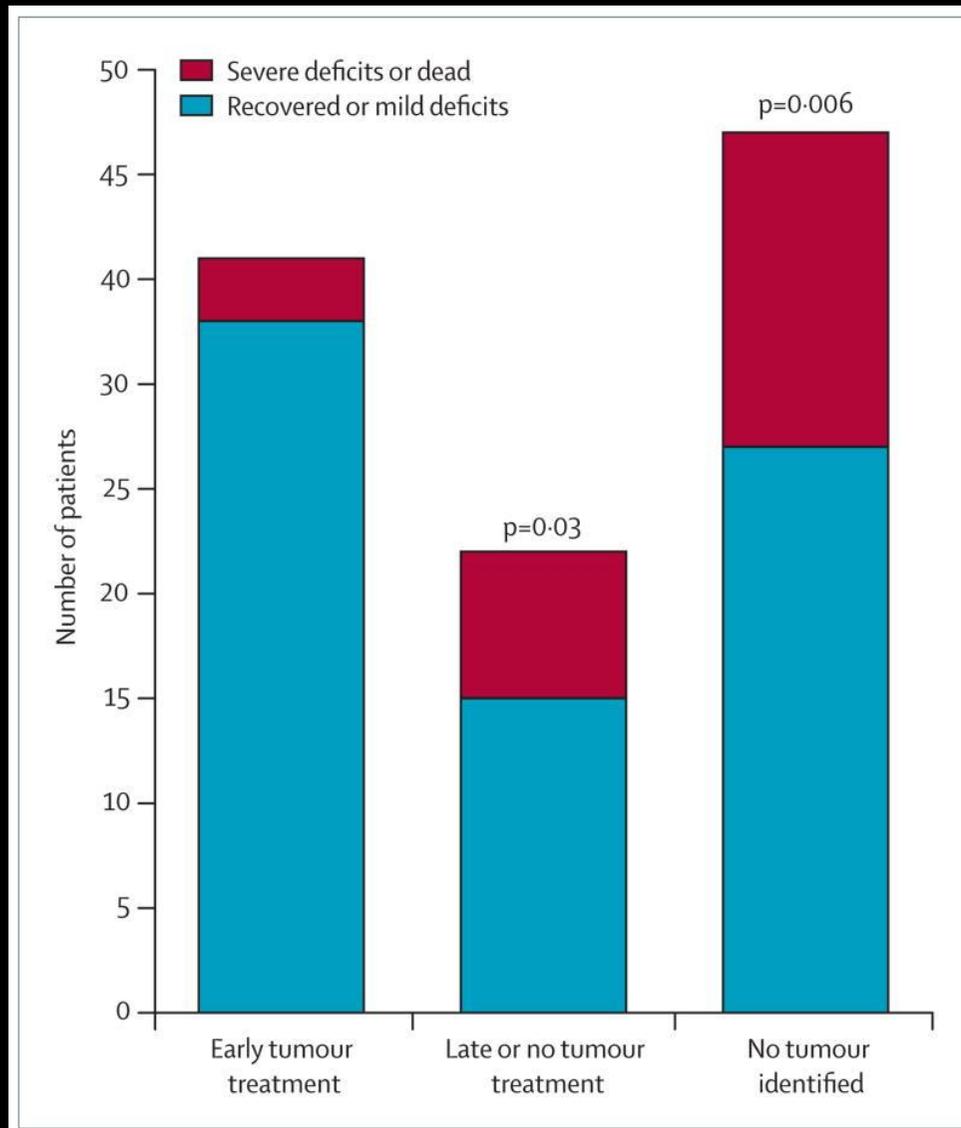
Müjgan Dogan Onugoren,
MD*
Kristin S. Golombeck,

ABSTRACT

Objective: It was hypothesized that in encephalitides with autoantibodies directed to CNS surface antigens an antibody-removing intervention might speed up recovery.

- 19 пациентов с АТ к поверхностным нейрональным АГ (LG1 – 3, CASPR2 – 4, NMDAR – 7) и внутриклеточным нейрональным АГ (GAD – 5)
- Выполнение иммуноадсорбции в дополнение к терапии ГКС
- Ретроспективный анализ
- Клиническое улучшение у 9/14 пациентов с АТ к поверхностным нейрональным АГ сразу после выполнения иммуноадсорбции, ни у одного пациента с АТ к GAD
- **Добавление иммуноадсорбции к иммуносупрессивной терапии может ускорить выздоровление пациентов с аутоиммунным энцефалитом с АТ к поверхностным нейрональным АГ**

Ответ на терапию анти-NMDAR энцефалита при разной тактике ведения тератом



- Пациенты, у которых опухоль диагностирована и удалена в течение 4 месяцев от появления неврологических симптомов имели лучшие исходы по сравнению с пациентами, у которых опухоль удалена позже 4 месяцев или не удалена ($p=0,03$) и с пациентами без идентифицированной опухоли ($p=0,006$)

Р тератома при анти-NMDAR энцефалите должна диагностироваться и удаляться как можно раньше

**Перенесенный инфекционный
энцефалит может быть триггером
последующего аутоиммунного
поражения ЦНС!**



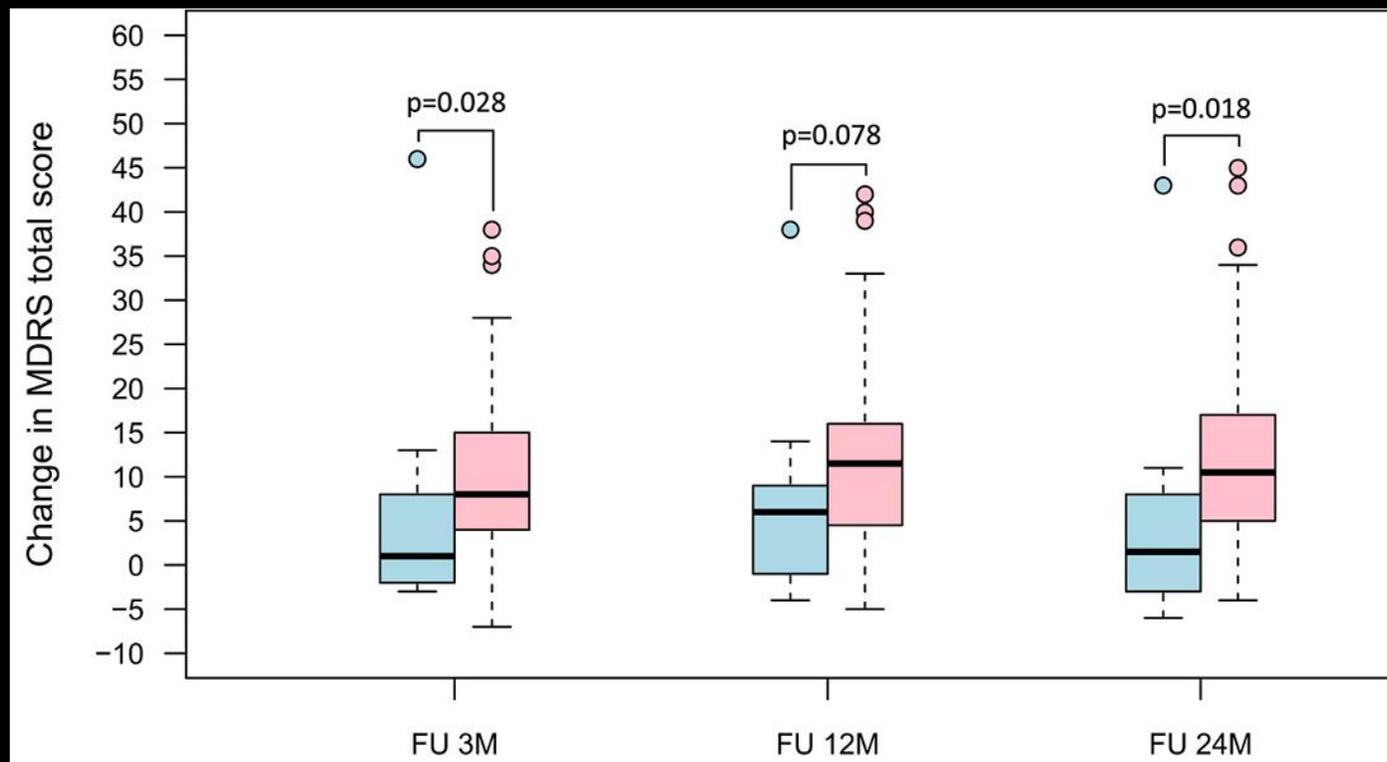
ВПГ-1 как триггер аутоиммунных поражений ЦНС

- проспективное наблюдение 5 пациентов с рецидивом клиники энцефалита после перенесенного ВПГ-1 энцефалита, у всех обнаружены АТ к NMDAR
- синтез АТ начинался через 1-4 недели после ВПГ энцефалита, предшествуя клинике рецидива
- 4/5 пациентов улучшились после проведения иммуносупрессивной терапии, 1 спонтанно
- ВПГ-1 может быть триггером аутоиммунных процессов в ЦНС

TABLE 1. Clinical Features of Patients Prospectively Identified with Neurological Relapse after HSE

Patient No.	Age, Sex	HSV-1 Encephalitis					Time to Relapse, Days	Relapse					Outcome (follow-up after HSE onset)			
		Symptoms	CSF	MRI T2 Lesions	HSV PCR	Treatment		NMDAR Antibodies	Symptoms	CSF	MRI: New T2 Lesions	HSV PCR		NMDAR Antibodies	Intrathecal Synthesis NMDAR Antibodies ^a	Treatment
1	2 months, M	Fever, focal seizures	WBC 77, prot. 78	Extensive bilateral occipital and right temporal	+	Acyc	-	7	Choreoathetosis, irritability, sleep disorder	WBC 120, prot. 249	n/a	-	+	75.41	Acyc	Day 180: improved; deficits in visual tracking
2 ^b	28 months, F	Fever, irritability, focal seizures, dysphagia, dysarthria	WBC 18, prot. 25	Extensive bilateral temporal	+	Acyc	-	23	Fever, diarrhea, agitation, insomnia, choreoathetosis	WBC < 5, prot. < 45	-	-	+	18.85	Acyc, IVMP, IVIg, Ritux, CycP	Two years: improved; normal exam, residual biopercular syndrome
3	6 months, F	Fever, diarrhea, focal seizures; residual right hemiparesis	WBC 10, prot. 38	Extensive bilateral temporal	+	Acyc	-	30	Fever, diarrhea, irritability, insomnia, choreoathetosis, unresponsiveness	WBC 6, prot. 45	-	-	+	4.71	Acyc, IVMP, IVIg, Ritux, CycP	Day 210: partial improvement; no chorea, residual dysphagia and hemiparesis
4	8 months, M	Fever, irritability, focal seizures	WBC 85, prot. 36	Extensive bilateral fronto-temporal	+	Acyc	n/a	24	Irritability, unresponsiveness, seizures, choreoathetosis	WBC 74, prot. 82, OCB	-	-	+	18.85	Acyc, IVMP, IVIg, Ritux, CycP	Day 120: slight improvement
5 ^b	24 years, M	Confusion, delusions, coma; residual memory impairment	WBC 153, prot. <45, OCB neg	Extensive bilateral temporal, insular	+	Acyc	-	41	Progressive mania, irritability, disorientation, memory dysfunction	WBC 24, prot. 86	+ (adjacent to prior lesions)	-	+	34.46	Acyc, IVMP	Day 119: improved; residual memory impairment

Anti-NMDAR AT часто определяются после перенесенного ВПГ-1 энцефалита



- 48 пациентов с верифицированным методом ПЦР ВПГ-1 энцефалитом
- 25% пациентов (12/48) имели anti-NMDAR IgG в сыворотке и/или ЦСЖ через 90 дней от начала ВПГ-1 энцефалита
- наличие анти-NMDAR IgG вне зависимости от их титра коррелировало с нарушением восстановления когнитивных функций после перенесенного ВПГ-1 энцефалита в течение 2 лет наблюдения

N-methyl-D-aspartate receptor autoimmunity affects cognitive performance in herpes simplex encephalitis

G. Westman ^{1,*}, M. Studahl ^{3,7}, C. Ahlm ⁴, B.M. Eriksson ¹, B. Persson ², J. Rönnelid ², S. Schliamser ⁵, E. Aurelius ^{6,7}

Anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis after Herpes simplex virus-associated encephalitis: an emerging disease with diagnosis and therapeutic challenges

Infection

Received: 6 September 2016 / Accepted: 1 November 2016

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Flora Schein¹ · Amandine Gagneux-Brunon¹ · Jean-Christophe Antoine¹ ·
Sylvie Lavernhe¹ · Sylvie Pillet¹ · Stéphane Paul¹ · Anne Frésard¹ · Claire Boutet¹ ·
Rémi Grange¹ · Céline Cazorla¹ · Frédéric Lucht¹ · Elisabeth Botelho-Nevers¹

Autoimmune Post-Herpes Simplex Encephalitis

Vol. 30, No. 3

PEDIATRIC NEUROLOGY BRIEFS

March 2016

Ana B. Chelse, MD^{1,2} and Leon G. Epstein, MD^{1,2*}

NMDAR Encephalitis Following Herpes Simplex Virus Encephalitis

Curr Infect Dis Rep (2017) 19:1

Jonathan Galli¹ · Stacey L. Clardy¹ · Amanda L. Piquet¹

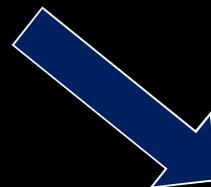
«Рецидив» ВПГ-1 энцефалита (~ 25%)



- вирусная реактивация
- ПЦР ЦСЖ: ДНК ВПГ+
- анти-NMDAR +/-



противовирусная терапия
(ацикловир, валацикловир) +/-
внутривенный иммуноглобулин



- аутоиммунный процесс
- ПЦР ЦСЖ: ДНК ВПГ -
- анти-NMDAR +



Каждый пятый пациент с
ВПГ-1 энцефалитом
Дети: хореоатетоз
Взрослые: психиатрические
и поведенческие нарушения

**иммуномодулирующая
терапия** (пульс-терапия
метилпреднизолоном,
внутривенный
иммуноглобулин,
ритуксимаб, циклофосфамид)



Эмпирическая терапия
менингоэнцефалита неуточненного
генеза стремительно ухудшающегося /
нестабильного пациента

- **Ацикловир** 10 мг/кг каждые 8 ч внутривенно капельно +
- **Меропенем** 2,0 г каждые 8 ч внутривенно капельно в виде 4-х часовых инфузий +
- **Внутривенный нормальный иммуноглобулин человека (IVIg)** 0,4 г/кг каждые 24 ч 5 дней

На заметку

- Û не все энцефалиты инфекционные – дифференцируем с паранеопластическими и аутоиммунными
- Û не все аутоиммунные энцефалиты (АИЭ) можно объективизировать с помощью ЛП и нейровизуализации – нужен скрининг на аутоАТ
- Û многие, далеко не все энцефалиты, имеют четко очерченную клиническую картину – нужны дополнительные исследования
- Û при ОСТРОМ развитии психиатрических проявлений вначале исключаем органику, а затем лечим психиатрическую болезнь
- Û при тяжелом энцефалите неясного генеза – как можно раньше ацикловир и внутривенный иммуноглобулин в адекватных дозах
- Û нет возможности верифицировать аутоиммунный энцефалит, исключена инфекционная причина – иммуномодулирующая терапия *ex juvantibus*



www.infectology.bsmu.by –
официальный сайт кафедры

"Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция"

C.difficile - это...

- частая причина антибиотик-ассоциированной диареи (15-25%)
- основная причина псевдомембранозного колита, в ряде случаев приводящая к токсическому мегаколону, перфорации толстой кишки и развитию перитонита
- ведущий нозологический агент в США и Европы в структуре внутрибольничных возбудителей
- заболевание, рецидивирующее у каждого пятого пациента и проявляющееся жизнеугрожающими осложнениями у каждого десятого заболевшего
- серьезная проблема для инфекционного контроля в учреждениях здравоохранения в связи с крайней устойчивостью возбудителя в окружающей среде и легкой трансмиссией между пациентами и персоналом

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета продолжают проект "Зона ясности", посвященный актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.



Второй цикл "Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция" состоит в серии семинаров с сотрудниками организаций здравоохранения, сталкивающимися в своей клинической практике с антибиотик-ассоциированной диареей, вызванной C.difficile, и другими тяжелыми, осложненными и рецидивирующими формами данного

- Новости сайта
- Контактная информация
- Форум
- История кафедры

- работа
- Научно-исследовательская работа
- Лечебно-консультативная работа

- Информация для студентов
- Информация для интернов
- Практикующему врачу
- Юмор
- Полезные ссылки
- Библиотека материалов
- Карта сайта
- Фотоальбомы

Статистика

Views	166 242
Hits	234
Hosts	66

Дякуємо за увагу!

-статьи и монографии

-презентации выступлений

- видеолекции

-инструкции по применению

-методические рекомендации и

терапии

- материалы клинических разборов

- нормативные документы

для КАЖДОГО ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА