

Анти-NMDAR аутоиммунный энцефалит у детей и вирус простого герпеса 1-го типа

Е.Ю. Скрипченко¹⁻³, Г.Ф. Железникова¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}, Л.А. Алексеева¹, А.В. Суровцева¹

¹ФГБУ «Детский научно-исследовательский центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Anti-NMDAR autoimmune encephalitis in children and herpes simplex virus-1

E. Yu. Skripchenko¹⁻³, G.F. Zheleznikova¹, N.V. Skripchenko^{1,2}, L.A. Alekseeva¹, A.V. Surovtseva¹

¹Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³Behterova Institute of Human Brain, Saint Petersburg, Russia

Обзор посвящен ранее неизвестному аутоиммунному заболеванию центральной нервной системы – аутоиммунному энцефалиту с антителами к NMDA-рецепторам, описанному в 2007 г. Анти-NMDAR-энцефалит развивается у взрослых и детей в связи с опухолевым процессом и без такового, проявляется характерным синдромом неврологических и психических нарушений. Отдельную группу представляет анти-NMDAR-энцефалит, развивающийся после разрешения энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса 1-го типа. Описаны клинические проявления анти-NMDAR-энцефалита у детей, отмечена эффективность ранней иммунотерапии. В перспективе дальнейших исследований обсуждаются вопросы патогенеза заболевания, а также связи между инфекцией вируса простого герпеса и развитием анти-NMDAR-энцефалита.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный энцефалит, герпетический энцефалит, анти-NMDAR-антитела, вирус простого герпеса 1-го типа, иммунотерапия.

Для цитирования: Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Суровцева А.В. Анти-NMDAR аутоиммунный энцефалит у детей и вирус простого герпеса 1-го типа. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 17–27. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-17-27

The review focuses on autoimmune encephalitis with antibodies to NMDA receptors, previously unknown autoimmune disease of the central nervous system, described in 2007. Anti-NMDAR encephalitis develops in adults and children, due to the tumor process and without it, it is manifested by characteristic syndrome of neurological and mental disorders. The authors separate anti-NMDAR encephalitis, which develops after the resolution of encephalitis caused by the herpes simplex virus-1. They describe the clinical manifestations of anti-NMDAR encephalitis in children and the effectiveness of early immunotherapy. Prospectively they discuss the pathogenesis of the disease, as well as the connection of herpes simplex virus infection and the development of anti-NMDAR encephalitis.

Key words: children autoimmune encephalitis, herpetic encephalitis, anti-NMDAR antibody, herpes simplex virus-1, children, immunotherapy.

For citation: Skripchenko E. Yu., Zheleznikova G. F., Skripchenko N. V., Alekseeva L. A., Surovtseva A. V. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis in children and herpes simplex virus-1. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 17–27 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-17-27

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Елена Юрьевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, доцент кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, зав. детским психоневрологическим отделением Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, ORCID: 0000-0002-8789-4750, e-mail: wwave@yandex.ru

Железникова Галина Федоровна – ст. науч. сотр. отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, ORCID: 0000-0003-2943-7460

Скрипченко Наталья Викторовна – засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7218-9346

Алексеева Лидия Аркадьевна – д.м.н., вед. науч. сотр., рук. отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА

Суровцева Анна Владимировна – к.м.н., мл. науч. сотр. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА
197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

Аутоиммунные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) имеют ряд общих черт, свидетельствующих о сходстве патофизиологических механизмов их развития: генетическая предрасположенность, дебют в молодом возрасте, большая подверженность лиц женского пола, склонность к рецидивам и ремиссиям, эффективность иммуномодулирующей или иммуносупрессивной терапии [1]. В последние десятилетия круг этих заболеваний значительно расширился за счет описания группы аутоиммунных энцефалитов/энцефалопатий, характеризующихся развитием психиатрических и неврологических симптомов вследствие иммунной атаки против различных внутри- и внеклеточных структур нервных клеток и синапсов. Развитие аутоиммунного энцефалита может быть связано с онкологическим процессом («паранеопластический» аутоиммунный энцефалит) или происходить в его отсутствие («идиопатический» аутоиммунный энцефалит). И те и другие аутоиммунные энцефалиты

характеризуются появлением в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) аутоантител к внутриклеточным нейрональным белкам или мембранным белкам нейронов и синапсов, среди которых наиболее изучены антитела к глутаматному (Glu) рецептору NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) [2]. Анти-NMDAR-энцефалит был впервые описан в 2007 г. J. Dalmau и соавт. [3], которые обнаружили аутоантитела к NMDAR в сыворотке и ЦСЖ у 12 женщин в возрасте от 14 до 44 лет с тератомой яичника и манифестацией острых психиатрических симптомов, снижения памяти, судорожных припадков, дискинезии, вегетативных нарушений и спутанного сознания. В дальнейшем выяснилось, что аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDAR (анти-NMDAR-энцефалит) встречается у лиц мужского и женского пола и в любом возрасте, часто в отсутствие опухоли. Уникальность этого заболевания заключается в тяжести психиатрических и неврологических симптомов с их прогрессированием (вплоть до летального исхода), с одной стороны, и хорошим ответом на своевременную иммунотерапию с большой вероятностью полного выздоровления – с другой. Необходимость ранней диагностики анти-NMDAR-энцефалита послужила толчком к быстрому росту числа исследований в этом направлении. Случаи анти-NMDAR-энцефалита за прошедшие 10 лет описаны во многих странах, в том числе в России [4–6].

Анти-NMDAR-энцефалит у детей

Уже за 8 мес, прошедших после описания этой нозологии [3], в детском госпитале Филадельфии (США) было идентифицировано 32 случая анти-NMDAR-энцефалита у детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет, из них 6 мальчиков [7]. Тератома яичника была обнаружена у 9% девочек младше 14 лет и у 31% – от 14 до 18 лет (против 56% у женщин старше 18 лет). При поступлении наиболее частыми симптомами были изменения поведения и речи, стереотипные движения, судорожные припадки, вегетативные нарушения, реже гиповентиляция. После курса иммунотерапии (и удаления опухоли) 74% пациентов полностью выздоровели или имели значительное улучшение, но в 25% случаев позднее возникали неврологические обострения. Позднее испанские исследователи [8] сообщили о 20 случаях анти-NMDAR-энцефалита у детей (из них 6 мальчиков) в возрасте от 8 мес до 18 лет. Только у 2 девочек обнаружена тератома яичника, причем у одной – через год от начала болезни. В дебюте заболевания у 12 пациентов преобладали неврологические симптомы (дискинезии, судорожные припадки), у остальных 8 – психические нарушения. Через 1 мес от начала болезни все дети имели произвольные движения, нарушения поведения и речи. Терапия включала стероиды, иммуноглобулины или плазмаферез, в более тяжелых случаях – ритуксимаб

или циклофосфамид. Исходом болезни у 17 детей было значительное улучшение, у 2 – умеренный или тяжелый дефицит, 1 ребенок умер.

У. Насоhen и соавт. [9] исследовали сыворотки 48 пациентов (26 девочек и 22 мальчика) с диагнозом «возможный аутоиммунный энцефалит», поступивших в 5 педиатрических неврологических центров Лондона за 2007–2010 гг. Сыворотки были тестированы на наличие антител к 10 известным антигенам ЦНС. Аутоантитела были обнаружены у 21 пациента, из которых 13 имели антитела к NMDAR, а 7 – к комплексу VGKS (voltage-gated potassium channel); 27 детей оказались серонегативными, при этом клиническая картина болезни у них была такая же, как у пациентов с антителами (судорожные припадки, изменения поведения, смятение, двигательные нарушения, галлюцинации). Изменения в ЦСЖ наблюдали лишь у $\frac{1}{3}$ больных, отклонения от нормы картины при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – у 37%, изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ) – у 70% пациентов. Полное выздоровление наступило у 18 (52%) из 34 больных, получивших иммунотерапию. Однако 4 (28%) из 14 пациентов, не получивших иммунотерапию, тоже выздоровели. По-видимому, клинический синдром при аутоиммунном энцефалите может быть монофазным и разрешаться самопроизвольно. S. Najjar и соавт. [10] тоже описали случай «серонегативного» аутоиммунного энцефалита с дебютом у девочки 15 лет в виде острого психоза и неэффективностью психотропной терапии в течение последующих 6 лет.

Китайские исследователи провели ретроспективное изучение 51 случая анти-NMDAR-энцефалита у детей в возрасте от 4 мес до 14 лет (из них 21 мальчик), выявленного за 2014–2016 гг. [11]. Психиатрические симптомы, симптомы нарушения сна и дискинезии наблюдали у 80–90% больных, реже – судорожные припадки, сниженное сознание, нарушения речи, и только 12 (24%) пациентов имели вегетативную нестабильность. Лишь у одной девочки 14 лет обнаружена тератома яичника. Все больные получили иммунотерапию первой линии: метилпреднизолон, иммуноглобулины (Ig) или плазмаферез, 25 детей – первой и второй линии (ритуксимаб или циклофосфамид). В итоге 44 пациента имели значительное улучшение (0–2 балла по модифицированной шкале Rankin – mRS), тогда как у 7 детей сохранился выраженный неврологический дефицит (3–5 баллов по mRS).

Другая группа китайских исследователей обобщила данные 23 случаев анти-NMDAR-энцефалита у детей в возрасте от 5 мес до 13 лет (13 девочек и 10 мальчиков), диагностированных в 2015–2016 гг. [12]. Авторы сравнили клинические и лабораторные показатели у детей дошкольного (<6 лет, $n=9$) и школьного (>6 лет, $n=14$) возрастов. Психиатрические симптомы (изменения поведения, галлюцинации) преобладали у детей старше 6 лет. Неврологические симптомы

(эпилепсия, судороги, атаксия, дискинезия) отмечены у 20 пациентов, независимо от возраста. В 20 случаях нашли изменения на ЭЭГ, в 10 — картины МРТ мозга. У пациентов младшей группы содержание белка в ЦСЖ было значительно выше, чем в старшей. В целом больные младшей группы имели лучший прогноз и значительно быстрее выздоравливали. А. Yeshokutug и соавт. [13] выделили нарушение походки как типичный инициальный симптом анти-NMDAR-энцефалита у детей младше 3 лет.

Среди пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом, хотя и редко, встречались дети первого года и даже первого полугодия жизни [8, 11, 12]. Описаны также случаи трансплацентарного переноса анти-NMDAR-антител детям, родившимся у матерей, которые перенесли анти-NMDAR-энцефалит во время беременности или незадолго до нее. При этом антитела обнаруживали в пуповинной крови или сыворотке крови новорожденных в сочетании с некоторыми неврологическими симптомами [14].

В четырех детских неврологических центрах Турции за 4 года было идентифицировано 24 случая аутоиммунного энцефалита [15]. У 16 пациентов обнаружены антитела к NMDAR, у 8 — к VGKS. В обеих группах наиболее частыми клиническими проявлениями были генерализованные судороги и когнитивные симптомы, однако двигательные нарушения чаще имели пациенты с анти-NMDAR-антителами, а вегетативные — с анти-VGKS-антителами. Содержание белка, цитоз и индекс антител IgG в ЦСЖ не отличались от нормы у 9 из 15 пациентов с анти-NMDAR-антителами и у 5 из 8 пациентов с анти-VGKS-антителами. Результаты электроэнцефалографии и МРТ были неспецифичны и малоинформативны. Скорость и время выздоровления не зависели от возраста и пола пациентов, остро или подострого начала, типа антител, результатов электроэнцефалографии, МРТ, состава ЦСЖ. Иммуноterapia в течение 3 мес от начала болезни, как правило, приводила к нормализации неврологического статуса. Авторы [15] отметили, что рутинное тестирование ЦСЖ, электроэнцефалография и МРТ менее информативны для диагностики аутоиммунного энцефалита у детей, чем взрослых.

В России первый случай «педиатрического» анти-NMDAR-энцефалита был диагностирован в НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург) у девочки 8 лет [4].

Вопросы патогенеза анти-NMDAR-энцефалита

Наличие генетической предрасположенности к развитию анти-NMDAR-энцефалита подтверждают лишь единичные сообщения. Например, Н. Verhelst и соавт. [16] у 3-летнего мальчика с анти-NMDAR-энцефалитом обнаружили микроделецию в локусе хромосомы 6p21.32, включающем гены комплекса HLA II класса: *HLA-DPB1* и *HLA-DPB2*. Позднее корейские исследователи [17] провели

HLA-генотипирование 17 пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом и 11 пациентов с анти-LGII (*leucine-rich glioma-inactivated1*) энцефалитом в сравнении с большой группой контроля (эпилепсия и здоровые лица). Не обнаружены ассоциации между анти-NMDAR-энцефалитом и HLA-генотипом. В то же время в группе с анти-LGII-энцефалитом превалировал гаплотип *DRB1*07:01-DQB1*02:02* и аллели HLA I класса — *B*44:03* и *C*07:06*, с достоверным превышением их частоты в группе контроля. Позднее S. Mueller и соавт. [18] выполнили исследование по всему геному (GWAS) в группах пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом ($n=96$), анти-LGII энцефалитом ($n=54$) и контрольной ($n=1194$). Обнаружили высокодостоверные ассоциации между анти-LGII-энцефалитом и 27 SNPs (*single-nucleotide polymorphisms*) в регионе HLA-II. Идентифицирована сильная ассоциация анти-LGII-энцефалита с гаплотипом HLA-II, включающим аллели *DRB1*07:01*, *DQA1*02:01* и *DQB1*02:02*. Обнаружена также более слабая связь между анти-NMDAR-энцефалитом и аллелем HLA-I *B*07:02*. По-видимому, полиморфизм генов HLA влияет на развитие анти-NMDAR гораздо в меньшей степени, чем анти-LGII аутоиммунного энцефалита.

Преобладает мнение о критической роли аутоантител к NMDAR в патогенезе анти-NMDAR-энцефалита [19]. В образцах аутопсии мозга двух умерших пациентов были обнаружены выраженный микроглиоз и депозиты IgG (но не комплемента) в редких воспалительных очагах, локализованных в гиппокампе, переднем мозге, базальных ганглиях и спинном мозге. При этом клетки с маркерами цитотоксичности встречались очень редко [20]. Однако С. Bien и соавт. [21], исследуя образцы биопсии или аутопсии мозга пациентов с аутоиммунным энцефалитом, не нашли прямых доказательств повреждения нейронов, опосредованных антителами к NMDAR, в отличие от антител к VGKS. Тем не менее в культурах нейронов было показано, что анти-NMDAR-антитела класса IgG, специфичные к внеклеточному домену *GluN1* субъединицы NMDAR, через перекрестное связывание и интернализацию селективно и обратимо снижают плотность NMDAR на поверхности нейронов, в синапсах и постсинаптических дендритах, нарушая синаптические функции нейронов [22, 23].

Синтез анти-NMDAR-антител, полученных из ЦСЖ пациентов с аутоиммунным энцефалитом, не связан с соматической гипермутацией, что сближает их с нормальными аутоантителами [24]. Действительно, антитела такой специфичности обнаруживаются не только при другой патологии (шизофрения, артериальная гипертензия, сахарный диабет), но и у здоровых лиц. Установлено, что все сывороточные антитела к NMDAR, полученные от больных или здоровых доноров,

независимо от класса Ig, в культуре нейронов человека провоцируют интернализацию NMDA-рецепторов, и это делает их потенциально патогенными для мозга в условиях повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера [25]. Однако в клинических исследованиях не удалось подтвердить безусловно патогенную роль анти-NMDAR-антител из-за отсутствия корреляций между их титром и клиническими параметрами болезни [6] или из-за отсутствия самих антител при типичном синдроме анти-NMDAR-энцефалита [9, 10]. Хотя быстрое снижение титра анти-NMDAR-антител в ЦСЖ у пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом ассоциировано с более благоприятным исходом болезни, со временем титры этих антител снижаются независимо от ее исхода. Кроме того, в большинстве случаев в сыворотке и ЦСЖ пациентов анти-NMDAR-антитела сохраняются и после клинического выздоровления [26]. Подобные факты наводят на мысль, что в патогенезе анти-NMDAR-энцефалита участвуют аутоантитела другой специфичности и/или еще не установленный клеточный аутоиммунный ответ [10].

Среди единичных сообщений о спектре ответа цитокинов обращают внимание данные F. Leypoldt и соавт. [27], которые определили (в ELISA) концентрации главного хемоаттрактанта В-клеток хемокина CXCL13 в ЦСЖ и сыворотках ретроспективной когорты пациентов ($n=167$) с диагнозом «анти-NMDAR-энцефалит». По сравнению с контролем (невоспалительные заболевания ЦНС) 70% пациентов с ранней фазой анти-NMDAR-энцефалита имели в ЦСЖ (но не сыворотке) повышенные уровни CXCL13 (>7 пг/мл), в ассоциации с интратекальным синтезом анти-NMDAR-антител, слабым ответом на иммунотерапию и развитием обострений. В образцах биоптатов мозга многие мононуклеары периваскулярных инфильтратов и отдельные клетки паренхимальной микроглии экспрессировали CXCL13. Авторы [27] полагают, что уровень CXCL13 в ЦСЖ больных может быть использован как прогностический маркер ответа на терапию и исхода анти-NMDAR-энцефалита.

J. Vuun и соавт. [28] сравнили содержание 14 цитокинов/хемокинов в ликворе и сыворотке у взрослых больных аутоиммунным энцефалитом с анти-NMDAR-антителами ($n=14$) и анти-LGI1 ($n=10$) в остром периоде болезни до начала иммунотерапии. По сравнению с анти-LGI1 анти-NMDAR-энцефалит ассоциирован с интратекальной продукцией антител, более медленным ответом на терапию и более длительным периодом восстановления. В ЦСЖ пациентов с анти-NMDAR (но не анти-LGI1) энцефалитом были достоверно повышены (относительно контроля) уровни IL-6, IL-17A и CXCL13, тогда как в сыворотке – только IL-2, причем сывороточный уровень IL-2 обратно коррелировал с уровнем IL-6 и IL-17A в ЦСЖ. Авторы [28] предполагают,

что подъем уровня CXCL13, IL-6 и IL-17A в ликворе связан с интратекальным синтезом анти-NMDAR-антител, тогда как рост сывороточного уровня IL-2 отражает системную регуляцию Т-клеточного ответа.

В поиске информативных биомаркеров дифференциальной диагностики иммуноопосредованных и вирусных энцефалитов у детей K. Kothur и соавт. [29] сравнили содержание в ликворе набора цитокины/хемокины (в мультиплекс-тесте) до начала лечения у детей с анти-NMDAR-энцефалитом ($n=11$), острым диссеминированным энцефаломиелитом ($n=16$) и энтеровирусным энцефалитом ($n=16$). У более 75% пациентов всех 3 групп в ЦСЖ был обнаружен подъем уровней цитокинов TNF- α , IL-10, IFN- α , IL-6, а также хемокинов CXCL13 и CXCL10, хемоаттрактантов В- и Т-клеток соответственно. Не установлены корреляции между содержанием цитокинов в ликворе и тяжестью энцефалита или его исходом по шкале недееспособности mRS. В раннюю фазу анти-NMDAR-энцефалита часто отмечали подъем в ликворе уровня цитокинов Th1 (IFN- γ , TNF- α), Treg (IL-10) и хемокинов В-клеток (CXCL13), что отражает участие как Т-, так и В-клеток в развитии данной патологии. Не найдено различий по содержанию цитокинов у пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом и энтеровирусным энцефалитом в подтверждение сходства механизмов воспаления с участием макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. У детей с острым диссеминированным энцефаломиелитом содержание в ликворе Th1, Th17, Th2 и В-клеток превышало показатели при других энцефалитах, что согласуется с более выраженным иммунным воспалением смешанного профиля [29].

Несколько иные результаты получили Z. Liba и соавт. [30], изучая концентрации цитокинов и хемокинов в ЦСЖ и сыворотке 9 пациентов (7 из них дети 7–18 лет) с идиопатическим анти-NMDAR-энцефалитом в динамике болезни. Установлено, что подъем уровня хемокинов CXCL10 и CXCL13 в ЦСЖ характерен лишь для ранних стадий болезни, в ассоциации с плеоцитозом. В то же время на протяжении всего периода болезни в ЦСЖ пациентов оказался несколько повышенным уровень Т-клеточных цитокинов IFN- γ , TNF- α , IL-17A и IL-15, что, возможно, отражает участие Т-клеток не только в развитии, но и поддержании анти-NMDAR-энцефалита.

На основе имеющихся сведений авторы обзора [19] предполагают, что анти-NMDAR-антитела вырабатываются плазматическими клетками на периферии и проникают в мозг через поврежденный гематоэнцефалический барьер, обратимо снижая активность NMDAR в регионах, экспрессирующих этот рецептор (гиппокамп, ствол мозга и неокортекс). При этом хемокины CXCL10 и CXCL13 привлекают в ЦНС Т- и В-клетки, а цитокины Th17 (IL-17A, IL-6) стимулируют интратекальный синтез анти-NMDAR-антител. В случаях

с тератомой триггером продукции анти-NMDAR-антител служат NMDAR, экспрессируемые нейронами самой опухоли; вне связи с опухолью в запуске процесса могут участвовать вирусные инфекции. Для анти-NMDAR-энцефалита характерен продромальный период, характеризующийся обычными системными и локальными симптомами острой вирусной респираторной или кишечной инфекции [2, 19]. Способность многих вирусов индуцировать образование аутоантител хорошо известна. Аутоантитела разной специфичности обнаруживали у пациентов, инфицированных герпесвирусами: EBV (вирус Эпштейна–Барр), HSV-1 (вирус простого герпеса 1-го типа), VZV (вирус ветряной оспы), CMV (цитомегаловирус) [31]. Большое число наблюдений свидетельствует о связи герпесвирусов (EBV и HHV-6) с другим аутоиммунным заболеванием ЦНС – рассеянным склерозом [32]. Среди распространенных герпесвирусов (HHV-1–6) наиболее тесную связь с анти-NMDAR-энцефалитом имеет HSV-1 (HHV-1), и к настоящему времени описана подгруппа анти-NMDAR-энцефалита, развивающегося после перенесенного вирусного (HSV-1) энцефалита [19, 33].

Постгерпетический анти-NMDAR-энцефалит у детей

Обострение энцефалита (без признаков реактивации вируса) с наличием анти-NMDAR-антител развивается у 14–27% пациентов с герпетическим (HSV-1) энцефалитом через недели или месяцы после его разрешения. При этом клинические симптомы обострения отличаются от типичных для вирусного энцефалита и несколько различны у детей и взрослых. В сравнении с HSV-1-энцефалитом в фазе вторичного анти-NMDAR-энцефалита гораздо чаще проявляются двигательные нарушения и значительно реже – судорожные припадки. У детей значительно короче, чем у взрослых, латентный период между HSV-1-энцефалитом и анти-NMDAR-энцефалитом, чаще проявляются двигательные нарушения (хореоатетоз) и реже – психиатрические симптомы [33, 34]. В сыворотке и ликворе пациентов обычно обнаруживают антитела к NMDAR, но иногда и к другим поверхностным рецепторам: GABAA/BR (gamma-aminobutyric acid A/B receptor), AMPAR (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) и D2R (dopamine-2 receptor) [33].

Группа исследователей из разных стран в обзоре опубликованных до 2013 г. единичных наблюдений суммировала основные отличия аутоиммунного энцефалита, развившегося у детей после HSV-1-энцефалита, от обострения вирусного энцефалита: время развития – 4–6 нед после выздоровления; хореоатетоз как типичный симптом; отсутствие в ликворе ДНК HSV-1 (определяемой методом полимеразной цепной реакции в реальном времени) и новых очагов некроза на МРТ-изображении

мозга; неэффективность противовирусной терапии и улучшение после иммунотерапии [35]. Среди более поздних исследований Т. Argmanguе и соавт. [36] у 4 детей в возрасте от 2 до 28 мес с подобным обострением HSV-1-энцефалита идентифицировали анти-NMDAR-антитела (IgM и IgG), высокий уровень которых в сыворотке и ЦСЖ отмечен через 3–5 нед после клинической манифестации обострения. Ни в одном случае анти-NMDAR-антитела не обнаружены в периоде HSV-1-энцефалита, хотя ранее Н. Prüss и соавт. [37] у 13 (30%) из 44 взрослых пациентов с HSV-1-энцефалитом выявили анти-NMDAR-антитела (IgM, IgA или IgG), причем у 3 пациентов уже на 5–9-е сутки болезни. S. Mohammad и соавт. [38] показали, что у детей с развившейся после HSV-1-энцефалита хореей обнаруживаются антитела не только к NMDAR, но и к другому поверхностному рецептору нейронов – D2R. Позднее было показано, что антитела к D2R, полученные от детей с двигательными и психическими расстройствами, селективно связываясь с внеклеточным N-концевым доменом этого рецептора, значительно снижают экспрессию D2R на поверхности трансфектированных клеток эмбриона человека [39].

Представляют интерес случаи совпадения во времени признаков HSV-1-энцефалита и анти-NMDAR-энцефалита. Так, у 2-месячного мальчика отметили хореоподобные движения уже через 7 дней после начала HSV-1-энцефалита, хотя анти-NMDAR-антитела были идентифицированы в сыворотке и ЦСЖ лишь на 24-й день болезни [36]. У 3-летнего мальчика с типичным синдромом аутоиммунного энцефалита (двигательные нарушения и энцефалопатия) были одновременно обнаружены антитела к NMDAR и признаки HSV-1-инфекции при биопсии мозга. Авторы предполагают, что в некоторых случаях продромальная HSV-1-инфекция клинически проявляется слабо и может быть легко пропущена [40]. Сходный случай описали F. Bashiri и соавт. [41], анализируя данные трех девочек в возрасте 4, 5 лет и 10 мес с диагнозом «анти-NMDAR-энцефалит». Клинические проявления у всех троих были сходными и типичными для анти-NMDAR-энцефалита (судорожные припадки, изменения поведения, регресс речи, дистония и хореоатетоз), но у 10-месячной девочки на МРТ-изображении неожиданно обнаружили признаки HSV-1-энцефалита, несмотря на отсутствие ДНК вируса в ЦСЖ. После курса иммунотерапии в двух первых случаях наблюдали полное восстановление, тогда как у 10-месячного ребенка отметили замедленное развитие моторики и речи. Авторы [41] рекомендуют тестировать пациентов с вышеописанными клиническими проявлениями одновременно на наличие в крови и ЦСЖ анти-NMDAR-антител и HSV-1-инфекции мозга.

В одной из последних публикаций испанские исследователи [42] оценили риск развития аутоим-

мунного энцефалита после HSV-1-энцефалита и возрастные особенности клинической симптоматики и исхода заболевания, используя данные двух когорт пациентов: с HSV-1-энцефалитом ($n=51$, из них 18 детей) и с анти-NMDAR-энцефалитом после HSV-1-энцефалита ($n=48$). В первой когорте у 14 (27%) пациентов имелось обострение в виде аутоиммунного энцефалита, и у всех 14 были обнаружены аутоантитела к NMDAR ($n=9$) или другие антитела ($n=5$). Однако из 37 пациентов, не имевших клинических признаков аутоиммунного энцефалита, у 11 также обнаружены аутоантитела (к NMDAR или другим антигенам). Все пациенты с подтвержденным аутоиммунным энцефалитом (58 из обеих когорт) были разделены на 2 группы по возрасту (младше 4 лет и старше 4 лет). Оказалось, что у детей младше 4 лет ($n=27$) в 2 раза короче интервал между началом HSV-1-энцефалита и аутоиммунного энцефалита (в среднем 26 дней против 44 дней; $p<0,01$); у всех 27 (против 0 из 31) отмечены хореоатетоз, сниженный уровень сознания (96% против 23%; $p<0,001$), чаще наблюдались судорожные припадки (63% против 13%; $p<0,001$), анти-NMDAR-антитела (89% против 64%; $p<0,05$) и неблагоприятный исход через 1 год (4 балла против 2–3 баллов по mRS; $p<0,001$). В целом симптомы аутоиммунного энцефалита после HSV-1-энцефалита напоминают клиническую картину «классического» анти-NMDAR-энцефалита, но прогноз у детей младшего возраста с постгерпетическим аутоиммунным энцефалитом хуже, чем при аутоиммунном энцефалите, не связанном с HSV-1-энцефалитом. Это может быть результатом остаточных нарушений мозговых функций вследствие перенесенного HSV-1-энцефалита.

Вопросы патогенеза постгерпетического анти-NMDAR-энцефалита

В отдельных случаях у взрослых пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом в ликворе обнаруживали ДНК других герпесвирусов: EBV, HHV-6 и CMV [33]. J. Linnoila и соавт. в ликворе у 4 из 77 пациентов с аутоиммунным энцефалитом идентифицировали герпесвирусы (EBV и HHV-6); при этом в ликворе 27 из 100 пациентов с герпесвирусным энцефалитом обнаружили аутоантитела, в том числе неклассифицированные невральные. По-видимому, в ЦСЖ пациентов с энцефалитом часто содержатся одновременно аутоантитела и ДНК герпесвирусов [43]. P. Niehusmann и соавт. (2016) установили, что аутоиммунный энцефалит, связанный с инфекцией HHV-6, может быть обусловлен активацией вируса, интегрированного в хромосомы. Описан также случай появления анти-NMDAR-антител у пациента с индуцированным VZV стволовым энцефалитом (цит. в [33]). Эти факты, по-видимому, отражают наличие общего механизма воздействия разных герпесвирусов на иммунную защиту мозга. Однако HSV-1-энцефалит является

наиболее актуальным триггером параинфекционного аутоиммунного энцефалита, особенно у детей. Можно предположить, что это обусловлено превалярованием HSV-1 среди возбудителей энцефалитов. Но в этиологии герпетических энцефалитов у детей в разные годы могут доминировать другие герпесвирусы — HHV-6 [44] или VZV [45]. Тем не менее случаи анти-NMDAR-энцефалита в связи с инфекцией этими герпесвирусами у детей не описаны.

Каковы же особенности биологии HSV-1, отличающие его от других герпесвирусов и ведущие к развитию анти-NMDAR-энцефалита после перенесенного HSV-1-энцефалита?

В России среди возбудителей вирусных энцефалитов у детей герпесвирусы занимают второе место после вируса клещевого энцефалита. Особенности биологии разных герпесвирусов определяют пути их распространения в ЦНС и различия локализации воспалительного процесса. Так, для энцефалитов, вызванных HSV, характерно поражение коры лобных и височных долей, для вызванных EBV и HHV-6 — белого вещества мозга и сосудов, для CMV — эпандимы желудочков и белого вещества, для VZV — сосудов мозга [46].

Нейротропные герпесвирусы человека HSV-1 и HSV-2 латентно персистируют в спинномозговых ганглиях на протяжении всей жизни хозяина. Инфицирование обычно происходит в первые две декады жизни, чаще в детстве, но с возрастом антитела к HSV-1 приобретают до 90% здоровых лиц популяции. Инфекционный цикл начинается с репликации вируса в клетках эпителия и завершается его трансмиссией в ганглии спинномозговых корешков и нейроны краниальных нервов. Основным местом латенции HSV-1 служат нейроны ганглия тройничного нерва, тогда как HSV-2 — нейроны крестцового ганглия. Недавно установлено, что нейроны ганглия тройничного нерва отличаются от кортикальных нейронов сниженной конститутивной резистентностью к HSV-1. В отличие от кортикальных нейронов нейроны ганглия тройничного нерва требуют предварительной стимуляции через TLR3 или рецепторы $IFN\alpha/\beta$ для индукции антивирусного состояния, что облегчает их инфицирование HSV-1 с установлением латенции вируса [47]. Латентная инфекция характеризуется поддержанием вирусного генома в нейроне без интеграции в клеточный геном и образования новых вирионов, но с сохранением экспрессии генов, ассоциированных с латенцией HSV-1. В очень редких случаях репликация вируса при первичной инфекции или реактивации ведет к развитию некротизирующего энцефалита с летальностью, достигающей без лечения 70%. Возникает вопрос, почему при столь широкой распространенности HSV-1-инфекции среди здорового населения энцефалит, вызванный этим вирусом, развивается лишь в одном случае на 1 млн в год [48]?

HSV-1, как и другие герпесвирусы, обладает множеством механизмов сдерживания иммунных реакций хозяина для пожизненного выживания в состоянии латенции, выгодном для обеих сторон. В частности, HSV-1 кодирует немедленно-ранний протеин ICP0 (infected cell protein 0), обладающий активностью убиквитинсвязывающих энзимов (E3s) семейства RING (really interesting new gene)-domain E3 лигаз (RING E3s). В системе вирус–хозяин RING E3s играют ведущую роль в оркестровке иммунного ответа, достаточного для ограничения репликации вируса без повреждающего действия на чувствительные клетки-мишени. При этом кодируемый HSV-1 ICP0 может регулировать реакции как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [49]. С этих позиций пожизненное существование HSV-1 в организме человека как результат длительной эволюции его взаимодействия с иммунной системой является биологической нормой, чему соответствует бессимптомное инфицирование этим герпесвирусом большинства населения в разных странах. Следовательно, поставленный авторами обзора [48] вопрос можно перефразировать следующим образом: почему HSV-1, не причиняющий вреда абсолютному большинству детей и взрослых, в редких случаях все же вызывает тяжелое, угрожающее жизни заболевание ЦНС? По-видимому, ответ на этот вопрос скрывается в области генетики иммунного ответа на этот вирус.

Поскольку у детей пик частоты заболевания HSV-1-энцефалитом (6 мес – 3 года) совпадает с обычным периодом первичного инфицирования этим герпесвирусом, генетический дефект иммунной защиты может быть связан с механизмами врожденного противовирусного ответа. Действительно, начиная с 2007 г. появились публикации о том, что некоторые дети с HSV-1-энцефалитом имеют дефицит экспрессии Toll-like рецептора-3 (TLR3) клетками врожденного иммунитета, что влечет за собой нарушение продукции интерферонов I типа (IFN I) при HSV-1-инфекции ЦНС [50]. В свою очередь авторы [50] описали мутации гена *TRIF* (Toll/IL-1R /TIR/ domain-containing adaptor inducing IFN- β), известного как первая адапторная молекула TLR3, у 3 детей с HSV-1-энцефалитом в возрасте 1,5, 2 и 4,5 года из Европы, Саудовской Аравии и Ирана. Пациенты с дефицитом *TRIF* не страдали от других инфекций, что свидетельствует об особой важности TLR3-зависимого ответа IFN I при первичной HSV-1-инфекции в детстве.

Позднее Н. Lim и соавт. [51] обнаружили 5 новых очень редких миссенс-мутаций гена *TLR3* у пациентов с HSV-1-энцефалитом. Авторы определили последовательность всех экзонов гена *TLR3* у 110 из 120 детей и юных взрослых с HSV-1-энцефалитом, не имевших уже описанных мутаций генов сигнального пути от TLR3, включая гены самого TLR3, а также *TRIF*, *TRAF3* (TNF receptor-associated factor-3), *UNC93B1*,

трансмембранного протеина, контролирующего трафик TLR3 из эндоплазматического ретикула в эндосомальный компартмент, и киназы *TBK1* (TRAF-interacting protein I-binding kinase 1), связывающей множественные сигнальные пути индукции IFN I. В целом дефицит TLR3 был найден у 6 (5%) из 120 пациентов с HSV-1-энцефалитом, из которых 4 имели по крайней мере одно позднее (через 2–26 лет) обострение болезни. По-видимому, это свидетельствует об установлении неполной латенции вируса и/или сниженном Т-клеточном контроле его реактивации у лиц с дефицитом TLR3 [51].

Таким образом, в некоторых случаях в основе патогенеза энцефалита при первичной HSV-1-инфекции может лежать врожденная недостаточность TLR3-зависимой продукции IFN α/β . Однако причиной особой чувствительности к HSV-1-инфекции также может быть слабый ответ клеток, экспрессирующих рецепторы для IFN α/β и IFN γ (IFN α/β R и IFN γ R), у носителей рецессивной мутации в гене *STAT1* (signal transducer and activator of transcription 1) или слабый ответ на IFN α/β в сочетании с дефицитом продукции IFN γ у носителей мутации в гене *TYK2* (tyrosine kinase 2) [52]. Еще 15 лет назад в эксперименте на мышах с генетическим дефицитом рецепторов IFN I или II типа было показано, что только делеция генов *RIFNs* обоих типов ведет к диссеминации HSV-1 (после введения вируса внутрикожно или интраокулярно) не только во внутренние органы (как делеция только *IFNIR*), но и в мозг со 100%-гибелью мышей [53].

По-видимому, лишь достаточная продукция IFN α/β и IFN γ с адекватным ответом клеток-мишеней надежно препятствует распространению вируса в ЦНС при системной HSV-1-инфекции. IFNs I типа активируют множество IFN-стимулированных генов (ISG), продукты которых совместно устанавливают противовирусное состояние клеток, выполняя различные функции, включая ингибирование экспрессии вирусных белков. Главным источником IFN α/β являются плазматические дендритные клетки, тогда как продуцентами «раннего» IFN γ – нормальные киллеры (NK), эффекторы врожденного клеточного иммунитета. Есть сообщения, что для пациентов с тяжелой HSV-инфекцией характерна сниженная активность NK-клеток. Клетками-эффекторами адаптивного клеточного иммунитета против HSV-1 являются CD8+Т-лимфоциты, в основном за счет продукции IFN- γ , тогда как роль антител к HSV-1 в иммунном ответе остается неясной [54]. Механизмы врожденного или адаптивного иммунного ответа эффективно ограничивают репликацию вируса в клетках эпителия при первичной HSV-1-инфекции или ее реактивации. Однако проникновение вируса в ЦНС и инфицирование нейронов лобно-височных долей влечет за собой их иммуноопосредованный невосполнимый клиренс, что вызывает гораздо более тяжелые последствия, чем сама

HSV-1-инфекция [48]. Вероятно, генетический дефект лишь одного из многочисленных факторов иммунной защиты может стать причиной распространения вируса в ЦНС и развития энцефалита при первичной HSV-1-инфекции у детей [50]. Эти редкие и пока мало изученные селективные дефекты врожденного иммунного ответа, способствуя заболеванию HSV-1-энцефалитом, тем самым повышают и риск развития постгерпетического аутоиммунного энцефалита при первичной HSV-1-инфекции у детей.

Каковы же патофизиологические механизмы взаимосвязи между HSV-1-энцефалитом и постгерпетическим анти-NMDAR-энцефалитом? Последний протекает как обострение энцефалита без маркера реактивации вируса (ДНК HSV-1) в ЦСЖ, что позволяет считать HSV-1 лишь пусковым механизмом аутоиммунного процесса, прямо не участвующим в его поддержании. Важно отметить, что это отличает постгерпетический анти-NMDAR-энцефалит от другого аутоиммунного заболевания ЦНС – рассеянного склероза, обострения которого часто сопровождаются реактивацией герпесвирусов, особенно EBV-инфекции, у взрослых и детей [32, 55]. Предложены две альтернативные гипотезы о характере взаимосвязи между HSV-1-энцефалитом и анти-NMDAR-энцефалитом: механизм «молекулярной мимикрии», т.е. структурного сходства между протеинами вируса и NMDAR, или высвобождение NMDAR вследствие воспалительной деструкции нейронов с последующей активацией аутореактивных лимфоцитов и продукцией анти-NMDAR-антител [56].

Однако обязательно ли развитие энцефалита для запуска аутоиммунного процесса при HSV-1-инфекции, или между HSV-1 и анти-NMDAR-энцефалитом существует непосредственная связь, независимо от течения инфекции? С целью разрешения этого вопроса A. Salovin и соавт. [57] провели тестирование на наличие антител класса IgG к HSV-1 сывороток детей (от 1 года до 17 лет) с анти-NMDAR-энцефалитом и (в качестве контроля) другими воспалительными заболеваниями ЦНС в двух когортах: из Филадельфии (16 детей с анти-NMDAR-энцефалитом и 42 с другими заболеваниями) и Барселоны (23 и 26 детей соответственно). В совокупности 19 из 39 пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом имели антитела класса IgG к HSV-1 против 14 из 68 пациентов с другими воспалительными заболеваниями (49% против 21%; $p=0,007$). Различий по содержанию антител класса IgG к двум другим герпесвирусам (EBV и CMV) не обнаружено. Эти данные иллюстрируют наличие статистически значимой ассоциации между бессимптомной HSV-1-инфекцией и заболеванием анти-NMDAR-энцефалитом, поддерживая гипотезу о «молекулярной мимикрии» между HSV-1 и NMDAR. Однако пока не получено доказательств структурного сходства эпитопов вируса и NMDAR,

хотя перекрестный иммунный ответ давно установлен в отношении HSV-1 и аутоантигенного сайта α -субъединицы ацетилхолинового рецептора при миастении гравис (Schwimmbeck P. et al., 1989; цит. по [57]).

По-видимому, сама HSV-1-инфекция повышает вероятность заболевания анти-NMDAR-энцефалитом, но в условиях индуцированного вирусом воспалительного процесса в ЦНС ассоциация между HSV-1-инфекцией и развитием анти-NMDAR-энцефалитом становится очевидной. Сходная закономерность отмечена ранее в отношении связи другого герпесвируса (EBV) с рассеянным склерозом. Многие факты свидетельствуют о повышенном риске заболевания рассеянным склерозом при наличии EBV-инфекции, но этот риск увеличивается еще в 2–3 раза у лиц, перенесших острый инфекционный мононуклеоз (первичная EBV-инфекция) [58]. Возможно, данная закономерность отражает неспецифический механизм потери толерантности к аутоантигенам при чрезмерном иммунном ответе (в частности, мощной продукции провоспалительных цитокинов) в случае нарушения его инициации на этапе распознавания герпесвирусов при первичном инфицировании.

По нашим сведениям, ответ цитокинов при постгерпетическом анти-NMDAR-энцефалите у детей не изучался; исключение составляют работы японских авторов [59], которые получили интересные результаты, определив в динамике уровни цитокинов в ЦСЖ пациента (3-летней девочки) в течение HSV-1-энцефалита, в промежуточном (продромальном) периоде и фазе манифестации анти-NMDAR-энцефалита. В продромальном периоде отмечен вторичный подъем в ликворе уровней цитокинов IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , хемокинов CXCL10, CXCL13, CL2 и MIF (migration inhibitory factor) с последующим снижением в начале анти-NMDAR-энцефалита. По-видимому, в фазе перехода от HSV-1-энцефалита к анти-NMDAR-энцефалиту возможно накопление цитокинов в ЦСЖ. Неизвестно, отражает ли этот вторичный подъем уровня цитокинов аутоиммунный ответ, предшествуя клинической манифестации аутоиммунного энцефалита, или он связан с реактивацией HSV-1-инфекции, которую не всегда легко обнаружить [40, 41].

Патогенетическая роль анти-NMDAR-антител при постгерпетическом аутоиммунном энцефалите, как и «классическом», неясна, так как не все пациенты, перенесшие HSV-1-энцефалит и имеющие анти-NMDAR-антитела, заболевают аутоиммунным энцефалитом [42]. Как дети, так и взрослые с постгерпетическим анти-NMDAR-энцефалитом по сравнению с «классическим» анти-NMDAR-энцефалитом имеют худший прогноз в своей возрастной группе. Однако, по некоторым данным, «классический» анти-NMDAR-энцефалит у детей младшего возраста

протекает легче, чем у подростков и взрослых [12], тогда как постгерпетический, напротив, тяжелее [42]. В связи с этими наблюдениями авторы обзора [42] высказывают предположение, что в патогенезе постгерпетического аутоиммунного энцефалита более значительную роль играют механизмы комплемент-зависимой или опосредованной Т-клетками цитотоксичности, но этот вопрос требует отдельного изучения.

Заключение

С момента описания анти-NMDAR-энцефалита прошло чуть более 10 лет, но за этот короткий срок накопилось сравнительно много сообщений о клинических наблюдениях отдельных случаев, а затем и групп детей с этим заболеванием [7–9, 11, 12, 15]. Исследуется вопрос о генетической предрасположенности к развитию данной патологии, однако связь анти-NMDAR-энцефалита с генами системы HLA подтверждают лишь отдельные исследования [16, 18]. Предполагается участие анти-NMDAR-антител в патогенезе анти-NMDAR-энцефалита, однако есть сомнения в их решающем значении [6, 9, 10]. В ликворе больных анти-NMDAR-энцефалитом обнаруживаются хемоаттрактанты как В-, так и Т-клеток (CXCL13 и CXCL10), а также цитокины Th1 (IFN- γ , TNF- α) и Th17 (IL-6, IL-17A), что ставит вопрос об участии в патогенезе заболевания клеточных механизмов иммунного ответа [27–30].

Большое число наблюдений свидетельствует о связи HSV-1-инфекции с анти-NMDAR-энцефалитом, который возникает, по разным данным, у 14–27% реконвалесцентов HSV-1-энцефалита [19, 33]. Выделены маркеры дифференцирования обострений HSV-1-энцефалита и постгерпетического анти-NMDAR-энцефалита у детей [35]. Отмечено более тяжелое течение постгерпетического анти-NMDAR-энцефалита по сравнению с «классическим», особенно у детей младшего возраста [42]. Развитию энцефалита при первичном инфицировании HSV-1 способствуют генетические дефекты TLR3-зависимой продукции IFN α/β и IFN γ или ответа клеток-мишеней IFN α/β и IFN γ [50–52]. Однако не только HSV-1-энцефалит, но и сама HSV-1-инфекция повышает вероятность развития анти-NMDAR-энцефалита [57], что придает особую важность изучению механизмов взаимосвязи между HSV-1 и анти-NMDAR-энцефалитами.

Пока немногочисленные результаты изучения иммунопатогенеза аутоиммунного энцефалита уже дают основу для расширения способов иммунотерапии этих заболеваний. В случаях рефрактерности аутоиммунного энцефалита к терапии первой (метилпреднизолон, иммуноглобулины или плазмаферез) и второй (ритуксимаб или циклофосфамид) линий у детей апробируют ингибитор IL-6 (tocilizumab), ингибитор протеасом (bortezomib) и низкие дозы IL-2 [60].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук 2015; 70(2):183–187. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Autoimmune Diseases of the Nervous System: Problem Statement and Prospects. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk 2015; 70(2): 183–187. (in Russ)]. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1311
2. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беляева И.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Аутоиммунные энцефалиты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 4: 95–101. [Davydovskaya M.V., Boyko A.N., Belyaeva I.A., Martynov M.Yu., Gusev E.I. Autoimmune encephalitis. Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova 2015; 4: 95–101. (in Russ)]. DOI: 10.17116/jnevro20151154195-101
3. Dalmau J., Tüzün E., Wu H., Masjuan J., Rossi J., Voloschin A. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007; 61(1): 25–36. DOI: 10.1002/ana.21050
4. Суровцева А.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Пульман Н.Ф., Конев А.И. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(6):103–105. [Surovtseva A.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Pulman N.F., Konev A.I. Anti-NMDA receptor encephalitis. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(6): 103–105. (in Russ)].
5. Васенина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А., Чимагомедова А.Ш., Левиков Д.И. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017; 2: 110–116. [Vasenina E.E., Gankina O.A., Chimagomedova A.Sh., Levikov D.I. Autoimmune anti-NMDA-R encephalitis. Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova 2017; 2: 110–116. (in Russ)] DOI: 10.17116/jnevro201711721110-116
6. Кондратьева Е.А., Симаков К.В., Иванов В.В., Кондратьев С.А., Шестов А.В., Рыжкова Д.В. и др. Особенности клинического течения анти-N-метил-D-аспартат рецепторного энцефалита (случаи из практики). Журнал инфектологии 2018; 10(1): 121–130. [Kondratyeva E.A., Simakov K.V., Ivanov V.V., Kondratyev S.A., Shestov A.V., Ryzhkova D.V. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (case reports). Zhurnal Infektologii 2018; 10(1): 121–130. (in Russ)] DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-121-130
7. Florance N., Davis R., Lam C., Szperka C., Zhou L., Ahmad S. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol 2009; 66(1): 11–18. DOI: 10.1002/ana.21756
8. Armangue T., Titulaer M., Málaga I., Bataller L., Gabilondo I., Graus F., Dalmau J. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. J Pediatr 2013; 162(4): 850–856.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.10.011
9. Hacohen Y., Wright S., Waters P., Agrawal S., Carr L., Cross H. et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84(7): 748–755. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303807

10. Najjar S., Pearlman D., Devinsky O., Najjar A., Nadkarni S., Butler T., Zagzag D. Neuropsychiatric autoimmune encephalitis without VGKC-complex, NMDAR, and GAD autoantibodies: case report and literature review. *Cogn Behav Neurol* 2013; 26(1): 36–49. DOI: 10.1097/WNN.0b013e31828b6531
11. Wang Y., Zhang W., Yin J., Lu Q., Yin F., He F., Peng J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes. *J Neuroimmunol* 2017; 312: 59–65. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.09.005
12. Sai Y., Zhang X., Feng M., Tang J., Liao H., Tan L. Clinical diagnosis and treatment of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single center retrospective study. *Exp Ther Med* 2018; 16(2): 1442–1448. DOI: 10.3892/etm.2018.6329
13. Yeshokumar A., Sun L., Klein J., Baranano K., Pardo C. Gait disturbance as the presenting symptom in young children with anti-NMDA receptor encephalitis. *Pediatrics* 2016; 138(3). DOI: 10.1542/peds.2016-0901
14. Chourasia N., Watkins M., Lankford J., Kass J., Kamdar A. An Infant Born to a Mother With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatr Neurol* 2018; 79: 65–68. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.010
15. Konuskan B., Yildirim M., Topaloglu H., Erol I., Oztoprak U., Tan H. et al. Clinical presentation of anti-N-methyl-D-aspartate receptor and anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies in children: A series of 24 cases. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22(1): 135–142. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.10.009
16. Verhelst H., Verloo P., Dhondt K., De Paepe B., Menten B., Dalmau J., Van Coster R. Anti-NMDA-receptor encephalitis in a 3 year old patient with chromosome 6p21.32 microdeletion including the HLA cluster. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15(2): 163–166. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.07.004
17. Kim T., Lee S., Moon J., Sunwoo J., Byun J., Lim J. et al. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Ann Neurol* 2017; 81(2): 183–192. DOI: 10.1002/ana.24860
18. Mueller S., Färber A., Prüss H., Melzer N., Golombek K., Kümpfel T. et al. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2018; 83(4): 863–869. DOI: 10.1002/ana.25216
19. Liu C., Zhu J., Zheng X., Ma C., Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 6361479. DOI: 10.1155/2017/6361479
20. Tüzün E., Zhou L., Baehring J. M., Bannykh S., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118(6): 737–743. DOI: 10.1007/s00401-009-0582-4
21. Bien C., Vincent A., Barnett M., Becker A., Blümcke I., Graus F. et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* 2012; 135(5): 1622–1638. DOI: 10.1093/brain/aws082
22. Hughes E., Peng X., Gleichman A., Lai M., Zhou L., Tsou R., et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010; 30(17): 5866–5875. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010
23. Moscato E., Peng X., Jain A., Parsons T., Dalmau J., Balice-Gordon R. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014; 76(1): 108–119. DOI: 10.1002/ana.24195
24. Kreye J., Wenke N., Chayka M., Leubner J., Murugan R., Maier N. et al. Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis. *Brain* 2016; 139(10): 2641–2652. DOI: 10.1093/brain/aww208
25. Castillo-Gómez E., Oliveira B., Tapken D., Bertrand S., Klein-Schmidt C., Pan H. et al. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class. *Mol Psychiatry* 2017; 22(12): 1776–1784. DOI: 10.1038/mp.2016.125
26. Gresca-Arribas N., Titulaer M., Torrents A., Aguilar E., McCracken L., Leypoldt F. et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014; 13(2): 167–177. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5
27. Leypoldt F., Höftberger R., Titulaer M., Armangue T., Gresca-Arribas N., Jahn H. et al. Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a potential biomarker of treatment response. *JAMA Neurol* 2015; 72(2): 180–186. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2956
28. Byun J., Lee S., Moon J., Jung K., Sunwoo J., Lim J. et al. Distinct intrathecal interleukin17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neuroimmunol* 2016; 297: 141–147. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.05.023
29. Kothur K., Wienholt L., Mohammad S., Tantsis E., Pillai S., Britton P. et al. Utility of CSF cytokine/chemokines as markers of active intrathecal inflammation: comparison of demyelinating, anti-NMDAR and enteroviral encephalitis. *PLoS One* 2016; 11(8): e0161656. DOI: 10.1371/journal.pone.0161656
30. Liba Z., Kayserova J., Elisak M., Marusic P., Nohejlova H., Hanzalova J. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: the clinical course in light of the chemokine and cytokine levels in cerebrospinal fluid. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1): 55. DOI: 10.1186/s12974-016-0507-9
31. Кривицкая В.З. Аутореактивные антитела в норме и при вирусных инфекциях. *Инфекция и иммунитет* 2013; 3(4): 301–310. [Krivitskaya V.Z. Autoreactive antibodies in a healthy human and in patients with viral infections. *Infektsia i immunitet* 2013; 3(4): 301–310. (in Russ)].
32. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суrowцева А.В., Скрипченко Е.Ю. Герпесвирусы и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016; 9: 125–135. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovzeva A.V., Skripchenko E.Yu. Herpes viruses and multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* 2016; 9: 133–143. (in Russ)]. DOI: 10.17116/jnevro201611691133-143
33. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(3): 327–333. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000445
34. Nosadini M., Mohammad S., Corazza F., Ruga E., Kothur K., Perilongo G. et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59(8): 796–805. DOI: 10.1111/dmcn.13448
35. Höftberger R., Armangue T., Leypoldt F., Graus F., Dalmau J. Clinical Neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clin Neuropathol* 2013; 32(4): 251–254. DOI: 10.5414/NP300666
36. Armangue T., Leypoldt F., Málaga I., Raspall-Chaure M., Marti I., Nichter C. et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 2014; 75(2): 317–323. DOI: 10.1002/ana.24083
37. Prüss H., Finke C., Hölte M., Hofmann J., Klingbeil C., Probst C. et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 2012; 72(6): 902–911. DOI: 10.1002/ana.23689
38. Mohammad S., Sinclair K., Pillai S., Merheb V., Aumann T., Gill D. et al. Herpes simplex encephalitis relapse with chorea is associated with autoantibodies to N-Methyl-D-aspartate receptor or dopamine-2 receptor. *Mov Disord* 2014; 29(1): 117–122. DOI: 10.1002/mds.25623

39. Sinmaz N., Tea F., Pilli D., Zou A., Amatory M., Nguyen T. et al. Dopamine-2 receptor extracellular N-terminus regulates receptor surface availability and is the target of human pathogenic antibodies from children with movement and psychiatric disorders. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4(1): 126. DOI: 10.1186/s40478-016-0397-1
40. Ellul M., Griffiths M., Iyer A., Avula S., Defres S., Baborie A. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a young child with histological evidence on brain biopsy of coexistent herpes simplex virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(3): 347–349. DOI: 10.1097/INF.0000000000001011
41. Bashiri F., Al-Rasheed A., Hassan S., Hamad M., El Khashab H., Kentab A. et al. Auto-immune anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: three case reports. *Paediatr Int Child Health* 2017; 37(3): 222–226. DOI: 10.1080/20469047.2016.1191852
42. Armangue T., Spatola M., Vlaga A., Mattozzi S., Cárceles-Cordon M., Martínez-Heras E. et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018; 17(9): 760–772. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8
43. Linnoila J., Binnicker M., Majed M., Klein C., McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3(4): e245. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000245
44. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Егорова Н.Ю. Поражение центральной нервной системы при герпесвирусной моно- и микст-инфекции 6-го типа у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2016; 95(2): 22–29. [Simonova E.V., Harlamova F.S., Uchaykin V.F., Drozdova I.M., Egorova N.Yu. CNS disorders caused by herpesvirus mono- and mixed infection of type 6 in children. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2016; 95(2): 22–29. (in Russ)].
45. Голева О.В., Мурина Е.А., Осипова З.А. Серологические маркеры реактивации вируса Эпштейна–Барр при вирусных энцефалитах у детей. *Журнал инфектологии* 2015; 7(1): 70–74. [Goleva O.V., Murina E.A., Osipova Z.A. Serologic markers of Epstein–Barr virus reactivation in the conditions of viral encephalitis in young patients. *Zhurnal infektologii* 2015; 7(1): 70–74. (in Russ)].
46. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Энцефалиты у детей. В кн.: «Нейроинфекции у детей». Под ред. Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург: «Тактик-Студио», 2015; 245–263. [Ivanova G.P., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu. Encephalitis in children. In: *Neuroinfections in children*. N.V. Skripchenko (ed.). Saint-Petersburg: “Taktik-Studio”, 2015; 245–263. (in Russ)].
47. Zimmer B., Ewaleifoh O., Harschnitz O., Lee Y., Peneau C., McAlpine J. et al. Human iPSC-derived trigeminal neurons lack constitutive TLR3-dependent immunity that protects cortical neurons from HSV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(37): E8775–E8782. DOI: 10.1073/pnas.1809853115
48. Steiner I., Benninger F. Update on herpes virus infections of the nervous system. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(12): 414. DOI: 10.1007/s11910-013-0414-8
49. Zhang Y., Li L., Munir M., Qiu H. RING-domain E3 ligase-mediated host-virus interactions: orchestrating immune responses by the host and antagonizing immune defense by viruses. *Front Immunol* 2018; 9: 1083. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01083
50. Sancho-Shimizu V., Pérez de Diego R., Lorenzo L., Halwani R., Alangari A., Israelsson E. et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest* 2011; 121(12): 4889–4902. DOI: 10.1172/JCI159259
51. Lim H., Seppänen M., Hautala T., Ciancanelli M., Itan Y., Lafaille F. et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology* 2014; 83(21): 1888–1897. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000999
52. Zhang S., Abel L., Casanova J. Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis. *Handb Clin Neurol* 2013; 112: 1091–1097. DOI: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00027-1
53. Luker G., Prior J., Song J., Pica C., Leib D. Bioluminescence imaging reveals systemic dissemination of herpes simplex virus type 1 in the absence of interferon receptors. *J Virol* 2003; 77(20): 11082–11093. DOI: 10.1128/JVI.77.20.11082-11093.2003
54. Chew T., Taylor K., Mossman K. Innate and adaptive immune responses to herpes simplex virus. *Viruses* 2009; 1(3): 979–1002. DOI: 10.3390/v1030979
55. Железничкова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суrowцева А.В., Монахова Н.Е. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей. *Инфекция и иммунитет* 2015; 5(4): 349–358. [Zhelezničkova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovtseva A.V., Monakhova N.E. Cytokines and herpesviruses in children with multiple sclerosis. *Infektsiya i immunitet* 2015; 5(4): 349–358. (in Russ)] DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2015-4-349-358>
56. Dale R., Nosadini M. Infection-triggered autoimmunity: The case of herpes simplex virus type 1 and anti-NMDAR antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(4): e471. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000471
57. Salovin A., Glanzman J., Roslin K., Armangue T., Lynch D., Panzer J. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(4): e458. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000458
58. Ascherio A., Munger K. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *J. Neuroimmune Pharmacol* 2010; 5(3): 271–277.
59. Omae T., Saito Y., Tsuchie H., Ohno K., Maegaki Y., Sakuma H. Cytokine/chemokine elevation during the transition phase from HSV encephalitis to autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis. *Brain Dev* 2018; 40(4): 361–365. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.12.007
60. Stingl C., Cardinale K., Van Mater H. An update on the treatment of pediatric autoimmune encephalitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2018; 4(1): 14–28. DOI: 10.1007/s40674-018-0089-z

Поступила: 24.03.19

Received on: 2019.03.24

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.