Т.Н. Слободин,
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Аутоиммунная природа неврологических и нейропсихиатрических расстройств

www.neuronews.com.ua

В последнее время появляется все больше данных об аутоиммунной природе некоторых неврологических и нейропсихиатрических расстройств. Задача представленного обзора – рассмотреть в разделе двигательных расстройств палитру аутоиммунных энцефалитов (или энцефалопатий), пусковым фактором которых являются инфекционные агенты, опухоли или другие причины, провоцирующие синтез аутоантител к различным структурам мозга, в том числе его многообразным рецепторам. Основная канва обозрения заимствована из статьи Baizabzl-Carvallo и Jankovic [1].

Следует отметить, что коварность аутоиммунных энцефалитов заключается в том, что они могут имитировать инфекционные, токсико-метаболические, нейродегенеративные и демиелинизирующие заболевания, что ведет к ошибочной или поздней их диагностике, тогда как своевременно установленный диагноз и назначение иммунотропной терапии (глюкокортикоидов, плазмафереза, внутривенных иммуноглобулинов) в большинстве случаев обусловливают положительный эффект. Летаргический энцефалит, долгое время описываемый как заболевание с подострым началом, паркинсоническими, нейропсихиатрическими и глазодвигательными проявлениями, в настоящее время рассматривается как синдромальный диагноз, объединяющий заболевания, вызванные различными причинами, включая постинфекционные и аутоиммунные (энцефалиты, вызванные антителами к NMDA- или дофаминовым рецепторам) [2–4].

По этиологическому принципу аутоиммунные энцефалиты делятся на паранеопластические, постинфекционные и идиопатические (когда причина неясна, но часто сопряжена с наличием других аутоиммунных заболеваний).

Механизм развития аутоиммунных энцефалитов зависит от особенностей аутоантител, которые могут являться патогенными (ориентированы на антигены на поверхности клеток мозга), и аутоантител, направленных на внутриклеточные антигены с вовлечением в патогенез элементов клеточного иммунитета (Т-клеток), что обусловливает, в отличие от первых, их плохой ответ на иммунотропную терапию. Независимо от запускающего фактора и характера синтезируемых в ответ на него аутоантител, могут формироваться различные клинические варианты расстройств в соответствии с регионом приложения аутоиммунного процесса: лимбический энцефалит, мозжечковая дегенерация, стриарный (подкорковый), стволовой энцефалит, лейкоэнцефалопатия. По возрасту начала заболевания выделяют аутоиммунные энцефалиты детского возраста и взрослых.

Таким образом, среди всего спектра экстрапирамидных заболеваний, объединенных в эту группу исключительно по принципу внешних проявлений, выделяется подтип, в основе патогенеза которого лежат аутоиммунные механизмы, раннее распознавание которых может превратить их в потенциально излечимые болезни.

Аутоиммунные нейропсихиатрические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией

Хорея Сиденгама (ХС) впервые была описана еще в 1686 году Т. Сиденгамом, а ее связь с ревматизмом обнаружилась только в 1810 году [4–5].

Несмотря на то, что ХС – только одно из множества экстрапирамидных и нейропсихиатрических проявлений этого заболевания, оно по-прежнему называется хореей, а не, например, болезнью Сиденгама. ХС является прототипом расстройств, при которых инфекционный агент (в данном случае β-гемолитический стрептококк) становится триггером для аутоиммунного ответа, вызывающего разнообразные двигательные и нейропсихиатрические симптомы [6–11]. Антитела к базальным ганглиям обнаруживаются в острый период ХС в 100 % случаев и только у 12 % больных с ревматизмом без экстрапирамидных проявлений [12]. Подозрение на данную патологию оправдано в каждом случае остро развившейся хореи у ребенка. Предшествующая стрептококковая инфекция в горле, повышенные титры антистрептолизина О (ASLO) подтверждают диагноз. Вовремя установленный диагноз определяет успех лечения не только с точки зрения назначения специфической терапии, но и с тех позиций, что у больных ХС слишком высок риск развития острых дистонических реакций и других экстрапирамидных осложнений в ответ на прием нейролептиков, блокирующих дофаминовые рецепторы, сравнивая, в частности, с пациентами с синдромом Туретта (СТ) [13].

Рисперидон переносится лучше, чем галоперидол или пимозид, но предпочтение отдают тетрабеназину (истощающему моноамины), поскольку он не приводит к риску поздних дискинезий [14]. В качестве симптоматической терапии ХС можно рассматривать вальпроаты и карбамазепин [6, 15]. Кортикостероиды, плазмаферез и внутривенный иммуноглобулин назначаются в тяжелых рефрактерных случаях [16]. Но в редких случаях могут происходить и спонтанные ремиссии. Для предупреждения повтора стрептококкового инфицирования прописывают ежемесячные курсы пенициллина на протяжении 10 лет или до достижения 40-летнего возраста в случае осложнений со стороны сердца, а также в течение 5-летнего периода или до 21-летнего возраста – при отсутствии поражения сердца [17].

PANDAS

В 1997 г. было предложено ввести термин «педиатрические аутоиммунные расстройства, ассоциированные со стрептококковой инфекцией» (PANDAS). Предложенные критерии для этой нозологии включали [18]:

- начало заболевания с 3-летнего возраста до пубертатного;
- наличие обсессивно-компульсивного (ОКР) и/или тикозного расстройств;
- острое появление симптомов, наличие обострений и ремиссий;
- неврологические нарушения без хореиформных проявлений;
- временная связь со стрептококковой инфекцией.

Предполагаемая связь между широким спектром нейропсихиатрических проявлений и возможным аутоиммунным ответом, спровоцированным стрептококковой инфекцией, как и у больных ХС, вызвала бурные дебаты в отношении реального существования PANDAS и его связи с СТ, и до сих пор эта тема остается предметом спора.

Однако ряд исследований подтверждает высокое преобладание титров ASLO и антител к базальным ганглиям у больных СТ в сравнении со здоровыми [19–27]. Результаты ретроспективных наблюдений также доказывают высокую частоту стрептококковой инфекции на протяжении года, предшествующего развитию тиков или ОКР [28–29].

Тем не менее существуют данные, не подтверждающие этой связи. Поскольку не было обнаружено корреляции между наличием антител к базальным ганглиям и префронтальной коре, повышением цитокинов в ликворе и обострением неврологической симптоматики в виде тиков и ОКР, что поддерживает статус спорности для существования этой нозологии [30–33].

Несмотря на то, что другие двигательные расстройства – тремор, дистония, стереотипии, миоклонус, опсоклонус, пароксизмальный хореоатетоз и кататония — описаны у пациентов со стрептококковой инфекцией, патогенетическая связь между ними до сих пор достоверно не установлена [34–36]. Положительный результат на фоне лечения внутривенными иммуноглобулинами и плазмаферезом изучался у небольшого количества пациентов с PANDAS, поэтому иммуномодулирующее лечение этой патологии, существование которой еще вызывает сомнения, не может быть широко рекомендовано, хотя каждый отдельный случай должен рассматриваться индивидуально [37–39].

Аутоиммунные энцефалиты паранеопластического и непаранеопластического происхождения

У пациентов с паранеопластическими поражениями обычно подостро развиваются следующие синдромы в чистом виде или их комбинации [40]:

- энцефалиты или энцефаломиелиты;
- стволовые энцефалиты;
- лимбические или мозжечковые энцефалиты;
- паранеопластическая дегенерация мозжечка;
- синдромы поражения периферической или вегетативной нервной системы.

Целевой антиген при паранеопластических синдромах может быть как внутриклеточным, так и локализоваться на поверхности клеточных мембран [41]. Внутриклеточная группа антигенов также известна как классические паранеопластические онконевральные антигены, поскольку у пациентов с данными синдромами наличие опухоли ассоциировано со специфическим интратекальным их синтезом [42]. Патогенетическая роль этих антител в развитии неврологических расстройств остается спорной после неудачных экспериментальных исследований, хотя при этом существуют строгие доказательства Т-клеточной иммунной атаки против невральных антигенов, что может объяснять плохой ответ на иммунотерапию [41–45].

Примерами из этой категории расстройств являются паранеопластическая мозжечковая дегенерация с антителами анти-Yo, анти-Tr, анти-Ri и анти-Hu [46–48]. Атипичный паркинсонизм ассоциирован с антителами анти-Ma, хорея — с анти-CV2/CRMP5, опсоклонус-миоклонус — с анти-Ri [49–55].

Вторая группа расстройств вызывается антителами, направленными против антигенов на поверхности клеток нервной системы, и у 70 % пациентов ассоциирована с наличием опухолей [56–58]. Существуют в отношении данных антител убедительные экспериментальные доказательства их патогенетической роли в развитии неврологических расстройств, поскольку они существенно снижают количество синаптических рецепторов в структурах мозга [56, 59]. Пациенты с этими синдромами демонстрируют улучшение на фоне лечения внутривенными иммуноглобулинами и удаления опухоли [41]. Такими примерами может служить широкий спектр состояний, связанных с антителами к натриевым каналам (VGKC), включая паркинсонизм, тремор, миоклонус и хорею [60]. К тому же в последнее время доказано, что эти антитела направлены против LGI1 или CASPR2 – протеинов, которые выступают частью трансинаптического комплекса, обеспечивающего синаптическую передачу [61]. Одним из типичных проявлений энцефалопатии, вызванной антителами к VGKC, является лимбический энцефалит, проявляющийся грубыми нарушениями памяти, дезориентацией и эпиприпадками. В частности, он может быть паранеопластическим, но чаще – непаранеопластическим (неопухолевым) процессом. Более того, оптимальная иммунотерапия приводит к снижению VGKC-антител в ликворе, что коррелирует с клиническим улучшением, но не исключает резидуальных когнитивных нарушений.

Отдельную группу составляют энцефалиты, обусловленные синтезом антител к NMDA-рецепторам. Как правило, они возникают у молодых женщин, начинаясь с продромальной стадии в виде головной боли и повышения температуры тела, за которой развиваются психозы, эпиприпадки, гиповентиляция, вегетативные нарушения и дискинезии, преимущественно вовлекающие орофациальную область. У этих больных в ликворе обнаруживаются антитела к NMDA-рецепторам в высоких титрах [62]. Несомненна связь с опухолями яичников или реже яичек у мужчин. Положительный эффект наблюдается на фоне иммунотерапии и после удаления опухоли, однако возможно и фатальное разрешение при позднем установлении диагноза.

Другая группа аутоиммунных расстройств, связанных с опухолями, – это синдром «запертого человека» (stiff person syndrome, SPS), обусловленный антителами к декарбоксилазе глутаминовой кислоты [63–67]. Часть таких пациентов имеют еще одно аутоиммунное заболевание — тимому, сахарный диабет, витилиго или пернициозную анемию [68]. При паранеопластическом варианте лица с SPS в большинстве случаев старше, чем при непаранеопрастическом, и отличаются преимущественной скованностью в мышцах шеи и верхних конечностей [69]. Наиболее тяжелый вариант вызывается антителами к глициновым рецепторам и проявляется прогрессирующим энцефаломиелитом, ригидностью, миоклонусом и прогрессирующей эпилепсией с задержкой умственного развития [70, 71]. Впрочем, особое внимание следует уделить стероид-чувствительной энцефалопатии, связанной с аутоиммунным тиреоидитом, известной как энцефалит Хашимото.

Начинается это заболевание подостро — в виде прогрессирущих когнитивных нарушений в сочетании с миоклонусом, тремором, атаксией, высокими титрами антител к тиреопероксидазе и, как правило, без сопутствующего гипотиреоза. В некоторых случаях первые эпизоды болезни обнаруживаются в виде кратковременных миоклонических подергиваний в мышцах лица и конечностей, периодов появления замедления речи и мыслительных процессов, продолжающихся от нескольких дней до недель, а могут за несколько лет предшествовать бурным проявлениям с нарушением сознания и тонико-клоническими судорогами, которые требуют срочной госпитализации. Чаще всего на МРТ не оказывается никаких изменений, а на ЭЭГ отмечается генерализованная или пароксизмальная медленноволновая активность без эпилептиформной симптоматики. Высокие титры антител к тиреопероксидазе, даже при эутиреозе, позволяют заподозрить аутоиммунную энцефалопатию Хашимото. Иммуносупрессивная терапия, начиная со стероидов, обычно приводит к полной ремиссии в 80–96 % случаев.

Энцефалит Расмуссена – заболевание детского возраста, манифестирущее парциальными эпиприпадками, включая фокальный миоклонус, слабоумием (когнитивным снижением), экстрапирамидными нарушениями и унилатеральной церебральной атрофией. Данную патологию связывают с возможной вирусной инфекцией, однако имеется больше данных именно о патогенетической роли Т-клеток [72–74]. В частности, при паранеопластических аутоиммунных расстройствах выявление и удаление опухолей — основной подход для остановки аутоиммунизации, причем в комбинации с иммунотерапией (кортикостероидами, плазмаферезом, внутривенным иммуноглобулином, ритуксимабом) [75, 76]. А при заболеваниях, связанных с антителами к поверхностным антигенам, очевиден ответ на иммунотропную терапию еще до удаления опухоли. При активации антител, направленных на внутриклеточные антигены, препаратами выбора являются циклофосфамид, такролимус, циклоспорин или микофенолата мофетил [41]. Симптоматическое лечение может включать короткие курсы нейролептиков или тетрабеназина для паранеопластической хореи, ГАМК-ергические препараты (бензодиазепины, барбитураты) для SPS, ботулинический токсин — для миоклонус-дистонии при энцефалите Расмуссена [14, 16, 77–79].

Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром

Системная красная волчанка (SLE) и антифосфолипидный синдром (АРС) — комплекс аутоиммунных заболеваний, часто проявляющихся двигательными расстройствами. Хорея — наиболее распространенное проявление SLE, возникающая в течение первого года после установления диагноза, а также часто может предшествовать ему [80]. Среди 2–3 % пациентов с SLE у 96 % эта патология наблюдается у женщин, причем в половине случаев она является односторонней. Часто хорею сопровождают другие проявления: эпиприпадки, инсульты, когнитивные нарушения, личностные расстройства и психозы [81, 83]. Признаки хореи на фоне антифосфолипидного синдрома не отличаются от таковых при SLE, но начинаются

в более раннем возрасте (моложе 15 лет). Возможна роль эстрогенов в патогенезе расстройства, поскольку преобладают женщины, обострения возникают во время беременности и на фоне приема контрацептивов [81, 82, 84]. Предполагается, что при обоих расстройствах антифосфолипидные антитела проникают в ЦНС через гематоэнцефалический барьер и связываются со структурами мозга, богатыми фосфолипидами, в частности базальными ганглиями. Клиническое улучшение у больных с хореей на фоне SLE и АРС отмечается при приеме галоперидола и тетрабеназина, вальпроевой кислоты и клонидина, а также кортикостероидов, антикоагулянтов и аспирина [85–87]. При рефрактерной хорее успешно используются иммуноглобулины внутривенно и плазмаферез. В дополнение к хорее, у лиц с SLE описан паркинсонизм, происхождение которого связывают с антителами к дофаминовым рецепторам [88–90]. Успешное лечение наблюдалось на фоне кортикостероидов, азатиоприна, циклофосфамида, агонистов дофаминовых рецепторов и леводопы [91–94]. Отмечается вовлечение мозжечка у 2% пациентов с SLE. Подостро у большинства больных развивается атаксия без нейропсихиатрических нарушений, а в отдельных случаях возникают изолированный тремор, блефароспазм, цервикальная дистония и SPS [95–97]. Но во всех эпизодах улучшение наступало на фоне циклофосфамида и иммуноглобулинов внутривенно. А при антифосфолипидном синдроме существуют единичные описания различных двигательных феноменов: пароксизмальной дискинезии, гемидистонии, писчего спазма, паркинсонизма, кортикобазального синдрома и атаксии.

Целиакия и чувствительность к глютену

Целиакия характеризуется иммунным ответом на пищевой глютен и множеством гастроэнтерологических и других системных проявлений. У 10–50 % больных наблюдаются неврологические нарушения [98, 99]. Впрочем, нередки случаи изолированных неврологических проявлений без патологии со стороны ЖКТ, но при серологическом подтверждении чувствительности к глютену. Наиболее частой является мозжечковая, или глютеновая атаксия [100]. Она характеризуется прогрессирующей мозжечковой симптоматикой (обычно на 5-й декаде жизни), реже наблюдается снижение глубокой чувствительности. Мозжечковая атрофия обнаруживается на МРТ в 60–80 % случаев [101]. Механизм развития атаксии связывают с лейкоцитарным антигеном аллелей DQ2 и DQ8 [102]. У этих пациентов также отмечаются циркулирующие антитела к глиадину (AGAs). Причем у пациентов с наследственными (спиноцеребеллярными атаксиями 1, 2, 3, 4, 6 и 7-го типов, атаксией Фридрайха) и спорадическими атаксиями, а также мультисистемной атрофией частота обнаружения AGAs достигает 41 % в сравнении с 12–15 % в контрольной группе. Однако вопрос о причинной роли AGAs остается спорным, к тому же высказывается мнение об их вторичности по отношению к мозжечковой дегенерации [103–104]. Аутоиммунная патофизиология при глютеновой атаксии подтверждается появлением атаксии у экспериментальных животных после переливания им AGAs. Среди других двигательных нарушений при глютеновой гиперчувствительности описаны пароксизмальная дискинезия, хорея, ассоциированная с атаксией, миоклонус и паркинсонизм [105–107]. Несмотря на спорные вопросы в понимании патогенетических взаимосвязей между повреждением структур нервной системы и определенными антителами, у больных обнаруживается существенное клиническое улучшение после перехода на безглютеновую диету в течение года [101]. Дополнительными эффективными мерами оказались назначение витамина Е и иммуноглобулинов внутривенно [108].

Синдром Шегрена

Синдром Шегрена (SS) относится к аутоиммунным расстройствам, характеризующимся лимфоцитарной инфильтрацией и повреждением слюнных и слезных желез, с наличием антител SSA/Ro и SSB/La, из которых последний более специфичный. Неврологические осложнения наблюдаются в 1,5–25 % случаев, среди них паркинсонизм с преобладающей акинезией, плохим ответом на леводопу в сочетании с подкорковыми сосудистыми очагами на МРТ или асимметричный паркинсонический синдром с хорошим ответом на леводопу и отсутствием изменений на МРТ [109–113]. Некоторые ученые связывают данные проявления с церебральной васкулопатией [113–115]. Среди других экстрапирамидных нарушений при SS – хорея и дистония [116–119]. Оправдана терапия кортикостероидами, а в случае паркинсонизма – дополнительно леводопой [112, 114].

Выводы

Несмотря на существование множества вопросов, оставшихся без ответа, относительно аутоиммунных патогенетических причин некоторых двигательных расстройств, знание об их существовании позволит выявить их среди множества экстрапирамидных заболеваний, которые в настоящее время рассматриваются как идиопатические. Благодаря лучшему пониманию механизмов аутоиммунных двигательных расстройств можно будет использовать патогенетически направленную, а значит, эффективную терапию.

Аутоиммунное происхождение двигательных нарушений следует заподозрить в случае подострого начала, быстрого прогрессирования симптоматики, сочетания двигательных феноменов с нейропсихиатрическими и поведенческими нарушениями, а также во всех случаях, когда у пациента есть еще одно аутоиммунное заболевание. Выявление текущей инфекции или имеющейся опухоли в сочетании с типичными феноменологическими проявлениями, описанными в литературе, позволит вовремя назначить правильное лечение, включающее глюкокортикоиды, внутривенный иммуноглобулин или плазмаферез, кроме специфически направленной терапии (антибактериальной, противовирусной, операций по удалению опухолей). Следует подчеркнуть, что отсутствие инфекции или опухоли ни в коем случае не исключает возможность аутоиммунного заболевания, которое в этом случае будет входить в разряд идиопатического. Кроме того, обнаружение специфических антител подтверждает предположение о наличии аутоиммунного заболевания.

Список литературы находится в редакции.