



Малыгин В.В.¹, Медвецкая Е.Н.¹✉, Чернуха Т.Н.², Лихачев С.А.², Титкова Е.В.³

¹ 432-й ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

³ Военно-медицинский институт Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Подострый аутоиммунный энцефалит как результат перенесенной бессимптомной инфекции COVID-19: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Малыгин В.В. – формирование цели и дизайна исследования; Медвецкая Е.Н. – написание текста статьи, анализ клинического случая; Чернуха Т.Н. – написание текста статьи, редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи; Лихачев С.А. – концепция, редактирование статьи; Титкова Е.В. – редактирование статьи, обзор литературы.

Информированное согласие: пациент подписал информированное согласие.

Подана: 12.02.2024

Принята: 11.03.2024

Контакты: anmed@tut.by

Резюме

В статье описан клинический случай подострого аутоиммунного энцефалита как возможного результата перенесенной бессимптомной инфекции COVID-19, проведен обзор литературы, обоснован установленный диагноз. Приведены основные результаты исследований пациента, включая МРТ головного мозга, результаты люмбальной пункции, исследования на возможные инфекции и онкопоиск, описана динамика неврологического статуса на фоне лечения. В результате проведенной иммунной терапии, включающей назначение глюкокортикостероидов, плазмафереза, введение внутривенного иммуноглобулина, наблюдалась значительная положительная динамика состояния пациента. Катамнестические данные указывают на полный регресс симптомов заболевания и отсутствие рецидива в течение 2 лет наблюдения за пациентом. При предъявлении пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию, жалоб неврологического характера должна быть повышенная настороженность на предмет аутоиммунного энцефалита, так как своевременная диагностика и иммунная терапия данного заболевания значительно повышают вероятность его благоприятного исхода.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит, судорожный синдром, глюкокортикостероиды, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин



Malygin V.¹, Medvetskaya A.¹✉, Charnukha T.², Likhachev S.², Tsitkova A.³

¹ 432nd Order of the Red Star the Main Military Clinical Medical Center
of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

² Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Belarus

³ Institute of Military Medicine of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Subacute Autoimmune Encephalitis as a Result of Asymptomatic COVID-19 Infection: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Malygin V. – study concept and design; Medvetskaya A. – text writing, clinical case analysis; Charnukha T. – text writing, editing, review of publications on the topic of the article; Likhachev S. – concept, editing; Tsitkova A. – editing, literature review.

Informed consent: the patient signed an informed consent.

Submitted: 12.02.2024

Accepted: 11.03.2024

Contacts: anmed@tut.by

Abstract

The article describes a case of subacute autoimmune encephalitis as a possible result of an asymptomatic COVID-19 infection, reviews the literature, and substantiates the diagnosis. The main results of the patient's examinations, including brain MRI, lumbar puncture results, tests for possible infections and cancer screening, and trends in the neurological status amid treatment are presented. As a result of immune therapy, including glucocorticosteroids therapy, plasmapheresis, and intravenous immunoglobulin infusion, significant positive changes in the patient's condition were observed. Follow-up data indicate a complete regression of disease symptoms and no relapse during 2 years of the patient's monitoring. When patients who underwent coronavirus infection present neurological complaints, a higher vigilance for autoimmune encephalitis is required, since timely diagnosis and immune therapy of this disease increase significantly the probability of its favorable outcome.

Keywords: autoimmune encephalitis, convulsive seizures, glucocorticosteroids, plasmapheresis, intravenous immunoglobulin

■ ВВЕДЕНИЕ

С начала пандемии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 проблема COVID-19 стала беспрецедентным бременем для экономики и систем здравоохранения во всем мире [1]. Исследования показали, что для пациентов с COVID-19, как и для людей с аутоиммунными заболеваниями, характерны схожие иммунные реакции, затрагивающие несколько органов и систем, включая дыхательную, неврологическую, сердечно-сосудистую, гематологическую и эндокринную системы [2]. Для коронавирусной инфекции характерны избыточное производство цитокинов и чрезмерная активация иммунных клеток, что приводит к неконтролируемым иммунным реакциям, способствующим выработке аутоантител [3].

Для аутоиммунного энцефалита (АЭ) характерно опосредованное поражение головного мозга аутоантителами к вне- или внутриклеточным структурам центральной нервной системы [4]. С каждым годом выявляются и описываются новые специфические антитела, присущие АЭ, при этом далеко не всегда можно подтвердить диагноз лабораторно, возможно установление диагноза по клиническим критериям [5].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В связи с необычным течением заболевания представляем собственное клиническое наблюдение.

Пациент Г., 29 лет, поступил в неврологическое отделение государственного учреждения «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь» с жалобами на появившиеся беспричинные эпизоды потери сознания (3 эпизода за один месяц), снижение физической выносливости (стало тяжело бегать кроссы), снижение точности и быстроты реакции. Не курит. Из перенесенных заболеваний отмечает редкие простудные заболевания. Инфекцию COVID-19 категорически отрицает. Прививки – по возрасту, от коронавирусной инфекции не прививался. Операций не было. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергоанамнез не отягощен.

Из анамнеза: считает себя больным около 6 месяцев, когда впервые потерял сознание на работе, за медицинской помощью не обращался. Эпидемиологический анамнез: за 2–3 недели до начала заболевания был в тесном контакте на работе с коллегами, перенесшими коронавирусную инфекцию COVID-19, подтвержденную исследованием ПЦР; жена пациента также перенесла COVID-19. Затем аналогичные эпизоды в течение месяца повторились дома (в присутствии супруги). В связи с особенностью служебной деятельности, предстоящим карьерным ростом пациент самостоятельно прошел МРТ головного мозга с ангиопрограммой: признаков структурной, ишемической и воспалительной патологии головного мозга не выявлено. По результатам исследования был консультирован врачом-неврологом в медицинском центре – назначен препарат карбамазепин (зептол) 200 мг по 1 таблетке 2 раза в день. Эпизоды потери сознания прекратились. Через 5 месяцев от начала приема лекарственного средства стал замечать снижение толерантности к физическим нагрузкам, ухудшились показатели выполнения нормативов на точность и быстроту реакции. Повторился эпизод потери сознания в форме билатерального тонико-клонического приступа. По этому поводу обратился за медицинской помощью в неврологическое отделение государственного учреждения «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь».

При поступлении в неврологическое отделение: общее состояние удовлетворительное, ИМТ 26,45 кг/м², температура 36,5 °С, ЧСС – 72 в мин., ритмичный, АД 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота дыхания – 16 в мин.: дыхание везикулярное, проводится над всеми легочными полями, хрипов нет. Язык влажный, печень не увеличена, живот мягкий, безболезненный, доступен для глубокой пальпации во всех отделах. Перитонеальные симптомы отсутствуют. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез без особенностей.

Неврологический статус: в сознании, адекватен, в поведении упорядочен, фон настроения ровный, охотно вступает в контакт. Снижена концентрация внимания, память на текущие события. Зрачки D=S, глазодвигательных нарушений нет,



фотореакции и корнеальные рефлексы средней живости D=S. Оскал симметричен, язык по средней линии. Рефлекс с мягкого нёба и глоточный сохранены. Речь – норма. Чувствительных нарушений на лице нет. Сила в конечностях – 5 баллов. Сухожильно-периостальные рефлексы: с рук $S \geq D$, коленные $S \approx D$ средней живости, зоны не расширены. Ахиллов рефлекс резко угнетен с обеих сторон. Брюшные и подошвенные рефлексы отсутствуют. Патологических знаков нет. Мышечный тонус в левых конечностях диффузно снижен. Гипотрофия отсутствует. Чувствительность: нарушение поверхностной чувствительности по гемитипу слева (гемигипестезия), расстройств глубокой чувствительности не выявлено. В позе Ромберга неустойчив, с тенденцией латерализации влево. В усложненной позе Ромберга – стояние затруднено (латерализация влево и кпереди). Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. Пяточно-коленную пробу выполняет с легкой интенцией, более выраженной слева. Менингеальных знаков нет.

Проведены следующие лабораторные и инструментальные исследования.

Анализ спинномозговой жидкости: бесцветная, прозрачная, белок – 0,71 г/л, цитоз – $43,0 \times 10^6$ /л (лимфоциты 92%, нейтрофилы 8%), глюкоза – 3,7 ммоль/л, хлориды – 129,9 ммоль/л. Вирусологическое исследование ликвора (ИФА): aBПГ IgM – отрицательные, вBПГ IgG – положительные, aЦМВ IgM – отрицательные, aЦМВ IgG – отрицательные.

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови: без патологии. Анализ крови на ВИЧ: антитела к ВИЧ не обнаружены. Анализ крови на РМП, ИФА на сифилис: отрицательно. Анализ крови на маркеры гепатитов: ИФА HBsAg – отрицательный, ИФВ a-HBcort – отрицательный, ИФА a-HCV – отрицательный. Анализ крови на антитела к клещевому энцефалиту: ИФА IgM – отрицательный, ИФА IgG – отрицательный. Анализ ликвора на антитела к NMDA-глутаматному рецептору – отрицательный. Анализ крови на антитела к Лайм-боррелиозу: ИФА IgM – отрицательный, ИФА IgG – отрицательный. Экспресс-тест на инфекционный мононуклеоз: IgM к инфекционному мононуклеозу не выявлены. Выполнен анализ крови на Ig к COVID-19: IgM – положительный, IgG – положительный. ПЦР на SARS-CoV-2 – отрицательный.

ЭКГ, рентгенография ОГК, ЭхоКС, холтер-ЭКГ – без особенностей. УЗИ органов брюшной полости: мелкая гемангиома печени 9х6 мм. ЭЭГ (на фоне отмены противосудорожных препаратов): патологической и пароксизмальной активности не выявлено. ЭЭГ на фоне депривации сна: при проведении проб регистрируется эпилептиформная активность в виде эпизодов монолатеральных разрядов комплексов острых волн высокоамплитудных тета- и дельта-диапазонов с локальным в области центрально-теменно-затемнозадних отведений слева, эпизода генерализованного билатерально-синхронного разряда комплекса пик-волна. МРТ грудного отдела позвоночника: признаки дегенеративно-дистрофических изменений. Спинной мозг и элементы «конского хвоста» прослеживаются на всем уровне, контуры их четкие и неровные, структура гомогенная, без очаговых изменений МР-сигнала. Субарахноидальное пространство имеет неизмененный МР-сигнал.

Было проведено лечение: внутривенно медленно цефтриаксон 2,0 2 раза в день 10 дней, метронидазол 250 мг – 2 таблетки (500 мг) 3 раза в день, через 8 часов, 7 дней, ацикловир 400 мг – 5 раз в день 7 дней.

На фоне проводимой терапии (без противосудорожных лекарственных средств) эпизодов потери сознания не было, в неврологическом статусе без клинически

значимой положительной динамики. Через 7 дней от начала терапии выполнено контрольное исследование цереброспинальной жидкости: бесцветная, прозрачная, белок – 0,79 г/л, цитоз $32,0 \times 10^6$ /л (лимфоциты 91%, нейтрофилы 9%), глюкоза – 3,2 ммоль/л, хлориды – 131,0 ммоль/л. МРТ головного мозга + в/в усиление: в глубоком веществе правой лобной доли, правой ножке мозга единичные гиперинтенсивные очаги, не накапливающие контрастное вещество, размером до 3×3 мм. МРА: патологии со стороны артерий не выявлено. МР-флебография: признаков тромбоза церебральных вен и венозных синусов не обнаружено.

Проведен курс: плазмаферез среднеобъемный № 4, внутривенно инфузии раствора метилпреднизолона 1000 мг № 6, затем – таб. метилпреднизолон 48 мг в сутки, с постепенным снижением дозы. После курса плазмафереза и пульс-терапии глюкокортикостероидами получал внутривенно иммуноглобулин человека нормальный (киовиг) из расчета 0,4 г/кг массы тела. Нейропротекторы (раствор ипигрикс 1,5% – 1,0 внутримышечно, раствор цералин 1000 мг внутривенно), метаболическая терапия (тиоктовая кислота внутривенно, витамины группы В внутримышечно), гастропротекторы, спиронолактон, физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура.

На фоне проведенной иммунной терапии отмечалась существенная положительная динамика: исчезли эпизоды потери сознания, улучшились память, внимание, запоминание, значительно уменьшилась интенция при выполнении коленно-пяточной пробы, улучшилась походка. В позе Ромберга устойчив. В усложненной позе Ромберга – незначительная шаткость, преимущественно влево и кпереди. При выписке рекомендовано: закончить курс медрол с постепенным снижением дозы по расписанной схеме; контроль МРТ головного мозга через 6 месяцев; при ухудшении состояния – срочная госпитализация в неврологическое отделение.

При повторной госпитализации через 8 месяцев после выписки (через 15 месяцев от начала заболевания) жалоб не предъявляет. Медикаментозное лечение не получает. В неврологическом статусе: в сознании, адекватен, в поведении упорядочен, фон настроения ровный, память в пределах возрастной нормы. Зрачки D=S, глазодвигательных нарушений нет, фотореакции и корнеальные рефлексы средней живости D=S. Оскал симметричен, язык по средней линии. Рефлекс с мягкого нёба и глоточный сохранены. Речь – норма. Чувствительных нарушений на лице нет. Сила в конечностях – 5 баллов. Сухожильно-периостальные рефлексы с рук S=D, коленные S≈D средней живости, зоны не расширены. Ахиллов рефлекс резко угнетен с обеих сторон. Брюшные и подошвенные рефлексы отсутствуют. Патологических знаков нет. Гипотрофия отсутствует. Расстройств поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено. В усложненной позе Ромберга устойчив. Пальценосовую пробу и пяточно-коленную пробу выполняет удовлетворительно. Менингеальных знаков нет.

Проведены следующие лабораторные и инструментальные исследования. Общеклинические анализы: без патологии. Анализ крови на ВИЧ: антитела к ВИЧ не обнаружены. Анализ крови на РМП, ИФА на сифилис: отрицательно. Анализ крови на гормоны щитовидной железы: Т4св. – 14,0 Пмоль/л, ТТГ – 3,3 мкМЕ/мл, ат-ТПО – 4,3 Ед/мл. ЭКГ, рентгенография ОГК, ЭхоКС: без особенностей. УЗИ органов брюшной полости: мелкая гемангиома печени 9×6 мм. ЭЭГ: патологической и пароксизмальной активности не выявлено. ЭЭГ на фоне депривации сна: патологической и пароксизмальной активности не выявлено. МРТ головного мозга + в/в усиление: минимальные резидуальные изменения в перивентрикулярных отделах заднего рога левого



бокового желудочка и переднего рога справа. Контрастирование не выявляет патологического накопления в мозге парамагнетика. МРА: патологии со стороны артерий не выявлено. Проведен курс нейрометаболической терапии, сеансы ГБО. При выписке рекомендовано: контроль МРТ головного мозга через 6 месяцев, полноценный ночной сон, избегать смены климатических поясов, гиперинсоляций; даны советы по здоровому образу жизни.

При осмотре через 2 года после появления первых симптомов: рецидивов заболевания не было, в неврологическом статусе без динамики. МРТ головного мозга с внутривенным усилением: единичные гиперинтенсивные очаги в перивентрикулярных отделах заднего рога левого бокового желудочка и переднего рога справа, не накапливающие контрастное вещество, размером до 3х3 мм, при сравнении с предыдущим исследованием без динамики.

У пациента наблюдается регресс неврологической симптоматики после проведения курса плазмафереза и курса ГКС в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулинов и стабилизация процесса в течение 2 лет.

На основании жалоб, данных анамнеза с началом заболевания с судорожного синдрома, подострого нарастания очаговых неврологических симптомов, эпидемиологического анамнеза, результатов исследований, позволивших исключить другие причины заболевания, установлен диагноз: подострый аутоиммунный энцефалит как результат перенесенной бессимптомной инфекции COVID-19 с билатеральными тонико-клоническими приступами средней частоты, легкой мозжечковой атаксией.

Дифференциальный диагноз проводился с инфекционными заболеваниями, были выполнены лабораторные исследования на ВИЧ, сифилис, нейротропные вирусные инфекции. Данные МРТ исключили наличие накапливающих контраст демиелинизирующих очагов, характерных для острого рассеянного энцефаломиелита. Для исключения паранеопластического поражения нервной системы проведен онкопоиск [6].

Дифференциальный диагноз проводился с другими аутоиммунными энцефалитами/энцефалопатиями, выполнялся анализ спинномозговой жидкости для исключения АЭ с антителами к глутаматным NMDA-рецепторам [7].

Наличие эпидемиологического анамнеза, перенесенной коронавирусной инфекции у жены и коллег на работе, отсутствие прививочного анамнеза, наличие IgG и IgM к SARS-CoV-2 в крови, хороший результат иммунной терапии с полным регрессом неврологических симптомов позволили предположить, что пусковым механизмом развития аутоиммунной реакции с возникновением АЭ была инфекция COVID-19 [8, 9].

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования показали, что при пандемии COVID-19 у 36,4% пациентов наблюдались неврологические симптомы, поражающие различные части нервной системы, такие как центральная нервная система, периферическая нервная система и скелетные мышцы [10]. Неврологические последствия COVID-19 выходят за рамки обонятельного и вкусового дефицита, описаны частая встречаемость нарушений сна, тревожные и депрессивные расстройства.

В литературе накапливаются новые научные сведения об аномальных воспалительных аутоиммунных реакциях, которые приводили к чрезмерному воспалению и повышению уровня провоспалительных медиаторов, цитокинов, хемокинов [11].

Механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 приводит к АЭ, вызывают споры, предложено несколько основных теорий. Во-первых, возможно, что SARS-CoV-2 может передаваться ретроградно через аксоны сетей обонятельной, дыхательной и кишечной нервной системы и проникать непосредственно в головной мозг. Во-вторых, предполагается, что SARS-CoV-2 может преодолевать гематоэнцефалический барьер, разрушая эндотелиальную выстилку, тем самым получая доступ к тканям головного мозга, вызывая развитие аутоиммунного воспаления [12, 13].

Ранняя диагностика и своевременное лечение при АЭ имеют решающее значение для предупреждения долгосрочных последствий, включая эпилептический синдром, формирование стойкого неврологического и психокогнитивного дефицита [14, 15]. Нужно наблюдать за пациентом в динамике в течение длительного времени, чтобы контролировать вероятность рецидива и обеспечить при необходимости своевременную коррекцию лечения. Для исключения АЭ паранеопластического генеза требуется повторение онкопоиска через 6 месяцев. При своевременном начале иммунной терапии при АЭ наблюдаются хорошие результаты лечения, у большинства пациентов достигается благоприятный исход. Предпочтительно сочетание нескольких методов иммунной терапии, включая назначение глюкокортикоидов, внутривенных иммуноглобулинов и плазмафереза [16].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутоиммунный энцефалит представляет собой редкое заболевание, которое возникает у лиц молодого трудоспособного возраста в ответ на острый (подострый) воспалительный или инфекционный процесс в организме, на фоне которого иммунитет человека вырабатывает белки против собственной нервной ткани, и характеризуется развитием процессов демиелинизации в головном мозге. К сожалению, в последние несколько лет данная патология стала чаще встречаться в неврологической практике, что стало новой реальностью нашего времени. При предъявлении пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию, жалоб неврологического характера должна быть повышенная настороженность на предмет аутоиммунного энцефалита, так как своевременная диагностика и иммунная терапия данного заболевания значительно повышают вероятность его благоприятного исхода.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Muralidar S., Ambi S.V., Sekaran S., Krishnan U.M. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*. 2020;179:85–100. doi: 10.1016/j.biochi.2020.09.018
2. Merad M., Blish C.A., Sallusto F., Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022;375:1122–7. doi: 10.1126/science.abm8108
3. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19:767–83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
4. Davletova A.B., Ryabchenko A.U. Idiopathic autoimmune encephalitis with recurrent course: clinical case. *Russian journal of child neurology*. 2023;18(1):52–56. (in Russian)
5. Charnukha T.N., Likhachev S.A., Belogolovaya E.A. Autoimmune encephalitis associated with anti-LGI-1 antibodies. *Russian neurological journal*. 2023;28(4):54–59. (in Russian)
6. Sisniega D.C., Reynolds A.S. Severe neurologic complications of SARS-CoV-2. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23(5):14. doi: 10.1007/s11940-021-00669-1
7. Grimaldi S., Lagarde S., Harlé J.R. Autoimmune encephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection: insight from 18F-FDG PET imaging and neuronal autoantibodies. *J Nucl Med*. 2020;61(12):1726–1729. doi: 10.2967/jnumed.120.249292



8. Setti L, Kirienko M., Dalto S.C. FDG-PET/CT findings highly suspicious for COVID-19 in an Italian case series of asymptomatic patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(7):1649–1656. doi: 10.1007/s00259-020-04819-6
9. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):1–13. doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.1
10. Abboud H., Probasco J.C., Irani S. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):757–768. doi: 10.1136/jnnp-2020-325300
11. Graus F., Titulaer M.J., Balu R. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391–404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
12. Celicanin M., Blaabjerg M., Maersk-Møller C. Autoimmune encephalitis associated with voltage-gated potassium channels-complex and leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies – a national cohort study. *Eur J Neurol*. 2017;24:999–1005. doi: 10.1111/ene.13324
13. Budhram A., Leung A., Nicolle M.W. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ*. 2019;191(19):529–534. doi: 10.1503/cmaj.181548
14. Boissé L., Gill M.J., Power C. HIV infection of the central nervous system: clinical features and neuropathogenesis. *Neurol Clin*. 2008;26(3):799–819. doi: 10.1016/j.ncl.2008.04.002
15. Rauer S., Kastenbauer S., Fingerle V. Lyme Neuroborreliosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(45):751–756. doi: 10.3238/arztebl.2018.0751
16. Weissert R. Adaptive Immunity Is the Key to the Understanding of Autoimmune and Paraneoplastic Inflammatory Central Nervous System Disorders. *Front Immunol*. 2017;8:336. doi: 10.3389/fimmu.2017.00336