

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616=002=031:611.831.14/814.1

## ЛИМБИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Г.Г. Торопина<sup>1</sup>, Н.Н. Яхно<sup>1</sup>, О.Н. Воскресенская<sup>1</sup>, Ж.М. Глоzman<sup>2</sup>, Н.Н. Полонская<sup>2</sup>, И.А. Успенская<sup>1</sup>

Клиника нервных болезней им. А.Я.Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, лаборатория нейропсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

*Лимбический энцефалит (ЛЭ) — редкий неврологический синдром, который характеризуется подостро развивающимися нарушениями памяти и других когнитивных функций, психическими расстройствами и эпилептическими припадками. Кроме этого могут наблюдаться дискинезии, вегетативные и эндокринные нарушения. В большинстве случаев ЛЭ имеет паранеопластическую природу, однако в последнее время накоплено большое число наблюдений идиопатического аутоиммунного ЛЭ, ассоциированного с антителами к белкам нейрональной мембраны. Приведены данные литературы об особенностях клинической картины, методах диагностики и лечения ЛЭ разных типов, а также 2 собственных наблюдения: пациента с паранеопластическим ЛЭ, ассоциированным с аденокарциномой слепой кишки, и больной 26 лет с идиопатическим ЛЭ. В первом случае улучшение наступило после радикального лечения опухоли, во втором — на фоне лечения левитирацетамом без иммуносупрессивной терапии.*

Ключевые слова: лимбический энцефалит, паранеопластический, идиопатический, аутоиммунный.

*Limbic encephalitis (LE) is a rare neurologic syndrome that is characterized by subacute memory loss and other cognitive impairments, psychiatric disorders and epileptic seizures. Besides it can manifest with dyskinesia, autonomic and endocrine disturbances. In the most cases the disease has paraneoplastic genesis but nowadays there are a lot of cases of idiopathic autoimmune limbic encephalitis associated with antibodies to the neuronal membrane proteins. The article presents review of symptoms and treatment of different types of LE. We present two case reports: the first case is associated with a caecum adenocarcinoma, and the second case is an idiopathic one. In the first case the improvement was seen after radical resection of the tumor and in the second case — on levetiracetam treatment without immunosuppressive therapy.*

Key words: limbic encephalitis, paraneoplastic, idiopathic, autoimmune/

Лимбический энцефалит (ЛЭ) является редким неврологическим синдромом, при котором воспалительный процесс локализуется в лимбических структурах — гиппокампе, миндалевидном теле, опоясывающей извилине и гипоталамусе. Клини-

ческая картина обычно развивается подостро, в течение нескольких недель, иногда дней, реже нескольких месяцев [3, 31]. Кардинальными симптомами являются нарушения памяти и других когнитивных функций, аффективные и поведенческие расстройства, у большинства больных ассоциированные с комплексными парциальными и генерализованными эпилептическими припадками [3, 31, 45, 52]. Нарушения памяти, как правило, значительные, касаются преимущественно краткосрочной памяти и обусловлены прежде всего дисфункцией гиппокампа. Характерны невропсихиатрические нарушения в виде тревожных и депрессивных расстройств, апатии, ажитации, обсессивно-компульсивного поведения, возможны галлюцинации, спутанность и помрачение сознания, описаны также психогенные припадки. Эпилептические приступы часто носят характер мезотемпоральных. Из других симптомов могут наблюдаться дискинезии, афазия, апраксия, гиперсомния или инсомния, гипертермия, а также иные автономные расстройства и эндокринные нарушения. Нередко клиническая картина соответствует синдрому быстро прогрессирующей деменции и может напоминать болезнь Крейцфельда—Якоба. Так, при посмертном исследовании 1106 пациентов Национального центра

## Сведения об авторах:

Торопина Галина Геннадиевна — зав. отд-нием функциональной диагностики по нейрофизиологии клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова, д-р мед. наук, проф. каф. функциональной и ультразвуковой диагностики ФПФОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, e-mail: ggtoropina@mail.ru

Яхно Николай Николаевич — дир. научно-образовательного клинического центра неврологии, зав. научно-исследовательским отделом неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, академик РАМН, д-р мед. наук, проф.

Воскресенская Ольга Николаевна — зав. I неврологическим отд-нием клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова, д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Глоzman Жанна Марковна — вед. науч. сотр. лаборатории нейропсихологии факультета психологии МГУ им. М.В.Ломоносова, д.п.н., проф.

Полонская Наталья Николаевна — науч. сотр. лаборатории нейропсихологии факультета психологии МГУ им. М.В.Ломоносова, к.п.н.

Успенская Ирина Алексеевна — врач отд. функциональной диагностики по нейрофизиологии клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова.

прионовых заболеваний США (US National Prion Disease Pathology Surveillance Center) диагноз болезни Крейтцфельда—Якоба не подтвердился в 32% случаев, из них у 23% (71 пациент) было выявлено потенциально курабельное заболевание, в том числе ЛЭ [16].

Первоначально ЛЭ был описан как паранеопластический синдром. Первое описание серии наблюдений трех пациентов с клинической и патоморфологической картиной энцефалита в области лимбических структур принадлежит британским исследователям и относится к 1960 г. [11]. Авторы отметили отсутствие признаков некроза и внутриядерных включений, что отличало эти случаи от герпетического энцефалита. Они также обратили внимание, что у одного из трех больных на аутопсии был обнаружен карциноматоз бронхиальных лимфоузлов, однако связь энцефалита с этой находкой им показалась сомнительной. В 1968 г. J.A.Corsellis и соавт. [17], проанализировав свои наблюдения и опубликованные к тому времени аналогичные случаи других авторов, предложили название «лимбический энцефалит» и высказали гипотезу, что заболевание представляет собой неметастатическое осложнение карциномы. Эта гипотеза в дальнейшем нашла многочисленные подтверждения [1, 2, 8, 10, 13—15, 18, 23, 39, 47, 51]. К 2000 г. в англоязычной литературе было описано 137 случаев паранеопластического ЛЭ, из них 32 подтвержденных на аутопсии [31]. Считается, что ЛЭ может быть ассоциирован с раком любой локализации, но наиболее часто — с раком легкого (40—50%), семиномой (20—25%) и раком молочных желез (8%) [6, 31, 40, 54]. Описаны также единичные случаи ЛЭ при лимфоме Ходжкина, злокачественной тимоме, аденокарциноме толстой кишки, раке яичников и хронической миелоидной лейкемии [14, 18, 31, 39, 46, 51]. Неврологические симптомы предшествуют диагнозу карциномы у 60—75% больных в среднем на 3,5 мес, иногда на 2—3 года [3, 31]. После обнаружения ракового заболевания ЛЭ может развиваться в течение 1—48 мес [31]. Среди паранеопластических синдромов ЛЭ встречается реже, чем поражение периферической нервной системы, его частота сопоставима с такими расстройствами, как мозжечковая дегенерация и стволовая энцефалопатия той же природы [29, 40].

Хотя в подавляющем большинстве случаев ЛЭ является паранеопластическим синдромом, в последние годы этим термином обозначают также заболевания со сходной клинической картиной, но не связанные с раком [32, 43, 45, 52]. Описаны случаи ЛЭ при системной красной волчанке и нейросифилисе [24, 36, 48]. Отмечают, что иногда причину ЛЭ идентифицировать не удается [25]. В этих случаях обследование на вирусное заболевание или наличие опухолевого процесса приводило к негативным результатам. Непаранеопластический ЛЭ называют также идиопатическим, предполагая, что он может представлять собой иное заболевание [20, 30].

Согласно общепринятой концепции, в основе ЛЭ лежит аутоиммунная реакция, вызванная раковым, инфекционным или системным заболеванием. Считается, что опухолевые клетки продуцируют нейрональные протеины, которые провоцируют иммунный ответ, направленный как на клетки опухоли, так и клетки нервной системы, вызывая в них воспаление [40]. В последние два десятилетия достигнут значительный успех в изучении нейрональных антител, во многом благодаря работам J. Dalmau и соавт. [19—22] по усовершенствованию технологии их выделения. На сегодняшний день известно около 30 антигенов, антитела к которым разделяют на 2 основные группы: антитела к внутриклеточным антигенам, являющимся классическими онконеврологическими или паранеопластическими (к ним, в частности, относятся такие ассоциированные с ЛЭ антитела, как анти-Hu, анти-Ma2 и анти-CV2/CRMP5); антитела к антигенам нейрональной мембраны, или поверхностные нейрональные антитела, которые включают антитела к белкам вольтаж-зависимых калиевых каналов (voltage-gated potassium channels — VGPC) и NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецепторов, а также другие, выделенные в нейропиле гиппокампа и мозжечка, в том числе пока еще не получившие названия [20, 52].

Антитела первой группы высоко специфичны для паранеопластических синдромов в ЦНС, при которых основные патогенетические механизмы опосредуются цитотоксическими Т-клетками. Они протекают с выраженными инфильтратами олигоклональных цитотоксических Т-лимфоцитов в головном мозге и плохо отвечают на лечение. Такие антитела выявляют у 60% больных ЛЭ [46]. Расстройства, связанные с антителами второй группы, реже ассоциированы с раком и имеют более благоприятный прогноз. У одного и того же пациента могут обнаруживаться одновременно антитела как к внутриклеточным, так и к поверхностным нейрональным белкам [30].

Онконеврологические антитела подгруппы анти-Hu характерны для мелкоклеточного рака легкого [29]. Среди таких пациентов большинство составляют мужчины старшего возраста, у которых неврологические симптомы обычно предшествуют диагнозу карциномы. Антитела к антигену CV2/CRMP5 также довольно часто обнаруживают при раке легкого, несколько реже при злокачественных тимоммах и еще реже при других карциномах (цит. по [40]). Антитела к Ma-протеинам у пациентов моложе 45 лет имеют 100% специфичность для герминогенных новообразований яичка [31]. В старшей возрастной группе такую связь отмечают только у 53% больных, у остальных пациентов находят рак другой локализации, в том числе карциному легкого [19]. При наличии анти-Ma-антител в большинстве случаев клиническая картина заболевания характеризуется сочетанием основных симптомов ЛЭ с гипоталамическими и стволовыми расстройствами, такими как дневная сонливость, синдром нарколепсии-катаплексии, паралич вертикального взора, иногда прогрессирующе-

щий до полной офтальмоплегии. Могут также наблюдаться симптомы атипичного паркинсонизма и мозжечковая атаксия. Лишь у 26—30% больных наблюдается картина классического изолированного ЛЭ [19, 31].

ЛЭ, ассоциированный с антителами к VGPC, описан недавно и в 80% случаев не является паранеопластическим [40, 53]. Тем не менее такие антитела не считают патогномичными для идиопатического ЛЭ, поскольку они могут быть обнаружены и у пациентов с неопластическими процессами, например, злокачественной тимомой или мелко-клеточным раком легкого [40]. Известно, что анти-VGPC-антитела играют ведущую роль в патогенезе синдромов Исаака (нейромиотонии) и Марфана. При первом наблюдается повышенная возбудимость периферических нервов, при втором — сочетание периферической и центральной гипервозбудимости. Если нет вовлечения периферической нервной системы, заболевание развивается как ЛЭ и эпилепсия [42]. У таких пациентов часто обнаруживают гипонатриемию, которая может быть проходящей. Для клинической картины характерны рано возникающие нарушения памяти без выраженного снижения интеллекта, а также генерализованные и парциальные эпилептические припадки [53]. В перечень реже встречающихся нарушений, ассоциированных с антителами к VGPC, входят также автономные расстройства, миоклонус, диссомния, экстрапирамидные и стволовые симптомы (перечисленные в порядке убывания частоты наблюдений) [49]. Не характерны головная боль, головокружение и нарушения сознания вне эпилептических припадков [53].

Из других недавно выделенных при ЛЭ нейрональных антител большой интерес представляют антитела к NR1/NR2 субъединицам NMDA-рецепторов, широко представленных в гиппокампе и играющих критическую роль в процессах синаптической пластичности и памяти. Эти антитела были обнаружены у молодых женщин с тератомой яичников в большинстве случаев доброкачественного характера. В этих случаях клиническая картина в дебюте ЛЭ отличалась выраженной психиатрической симптоматикой и напоминала острый психоз, затем быстро присоединялись и прогрессировали расстройства памяти и речи, эпилептические припадки, нарушения сознания, спутанность, дискинезии (обычно оролингвальные и конечностные), автономная дисфункция с тахи- или брадикардией, артериальной гипертензией, гипертермией и гиповентиляцией, требующей искусственной вентиляции легких [21, 33]. Несмотря на тяжесть течения, пациенты хорошо отвечали на лечение и часто выздоравливали. В дальнейшем было показано, что энцефалит с анти-NMDA-антителами может развиваться и у мужчин, а также у подростков до 18 лет и детей в первую декаду жизни, при этом в большом проценте случаев опухоль не обнаруживается [27, 34]. В настоящее время NMDA-энцефалит лидирует среди аутоиммунных энцефалитов в дет-

ской и подростковой популяции [4]. У взрослых лиц заболеванием нередко предшествует инфекционный эпизод с умеренной лихорадкой, головной болью или диареей [55]. Описаны случаи с умеренной симптоматикой и легким течением [34]. Клиническая картина ЛЭ у детей почти не отличается от взрослых, за исключением того, что психические расстройства и нарушения поведения в начале заболевания не столь выражены и могут не замечаться родителями, очень характерны комплексные стереотипные движения в лице, конечностях, туловище и животе, автономные расстройства редко достигают тяжелой степени, а речевые нарушения наблюдаются часто и включают мутизм, эхолалию и персеверации [4,27]. По мнению японских исследователей, клиническая картина энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам фенотипически не отличается от таковой при энцефалитах, описанных ранее в ряду заболеваний неизвестной этиологии под названиями «острый обратимый ЛЭ», «острый ювенильный негерпетический энцефалит, поражающий женщин», «острый ювенильный энцефалит» [33]. Считается, что NMDA-энцефалит следует подозревать во всех случаях, когда в течение нескольких недель у пациента развиваются 1 или 2 признака из следующих симптомов: расстройства психики, нарушения памяти, нарушения речи, эпилептические припадки, дискинезии, нарушения сознания и нестабильность автономных функций [4].

ЛЭ входит также в спектр синдромов, ассоциированных с высокими титрами антител к глутаматдекарбоксилазе (glutamic acid decarboxylase — GAD), катализирующей преобразование глутамата в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), хотя более известна связь этих антител с синдромом «ригидного человека» [9, 38]. Отмечают, что ЛЭ с антителами к GAD не является паранеопластическим, наблюдается преимущественно у лиц молодого возраста. Клиническая картина проявляется и может ограничиваться только височными эпилептическими припадками, часто фармакорезистентными [38]. У молодых пациентов с симптомами ЛЭ также могут обнаруживаться антитела к метаботропным глутаматрецепторам-5, которые участвуют в процессах обучения и памяти и в наибольшем количестве представлены в гиппокампе [37]. Антитела к метаботропным ГАМК-В-рецепторам недавно были выявлены у пациентов как с паранеопластическим ЛЭ, ассоциированным с мелкоклеточным раком легкого, так и с идиопатическим ЛЭ [9]. В целом различные антинейрональные антитела обнаруживают у 82% пациентов с клинически предпологаемым ЛЭ [7].

Верификация диагноза ЛЭ может вызывать большие трудности, поскольку дополнительные методы исследования и даже аутопсия нередко не дают ожидаемого результата и мало специфичны. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обнаруживает патологию, по данным разных авторов, в 57—89% случаев паранеопластического ЛЭ с онко-невральными антителами [19, 31], в 63% случаев ЛЭ с антителами к VGPC [35], в 27—55% наблюде-

ний ЛЭ с анти-NMDA-антителами и не более чем в 31% случаев заболевания у детей [4, 27, 34]. Характерно одностороннее или двустороннее повышение сигнала в мезотемпоральных отделах в режиме T2 и FLAIR, иногда только во FLAIR, которое варьирует от значительного до слабого, может быть переходящим и не всегда коррелирует с клинической картиной. Изменения могут распространяться на ствол мозга, средний мозг, лобную долю и базальные ганглии. В части случаев в гиппокампе и гипоталамусе отмечают накопление контраста. Единичные исследования МР-спектроскопии описывают снижение N-ацетил-аспартата и повышение холина и ацетата в наиболее вовлеченных зонах [19]. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с флюоро-2-дезоксиглюкозой может быть нормальной или выявляет гиперметаболизм в височных областях [19], описаны также единичные случаи гипоперфузии [5]. При NMDA-энцефалите наблюдается лобно-височно-затылочный градиент метаболизма глюкозы, который коррелирует с активностью заболевания [41]. В восстановительной стадии и отдаленном периоде более характерны гипоперфузия и гипометаболизм в лобно-височных отделах мозга [5, 28]. Исследование МРТ в динамике может выявлять исход первоначальных изменений в атрофию гиппокампа и височных долей [5, 31, 50, 53].

Стандартное исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) наиболее часто обнаруживает умеренный, преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз, который, по данным разных авторов, наблюдается у 50—68% взрослых пациентов и 87% детей с ЛЭ [4, 19, 31, 34, 53]. Количество клеток в ЦСЖ может быть пограничным с нормой, колеблется от 5 до 200 в 1 мл, средние значения составляют 17—37 в 1 мл. Сообщают, что при NMDA-энцефалите этот показатель практически всегда нормализуется после 35-го дня болезни [34]. Повышение концентрации белка встречается реже, особенно без сопутствующего плеоцитоза, и отмечается в пределах 0,47—2,1 г/л. В 43—83% случаев обычно на более поздних стадиях заболевания при электрофорезе ЦСЖ выявляются специфические олигоклональные полосы. Обнаруживают также повышение Ig G.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) может быть нормальной, но чаще при всех формах ЛЭ описывают диффузное замедление и фокальные эпилептические изменения в височных областях [4, 19, 31, 34, 53]. Эпилептическая активность, как правило, обнаруживается в дебюте ЛЭ, замедление ЭЭГ более характерно для поздних стадий заболевания, степень замедления коррелирует с тяжестью состояния [34]. Описан также случай периодических эпилептиформных разрядов, преобладающих в правой лобно-височной области, у пациента с паранеопластическим ЛЭ [19]. При ЛЭ с анти-NMDA-антителами недавно описан уникальный паттерн ЭЭГ, который наблюдается у 30% больных при ЭЭГ-мониторинге [44]. Он представляет собой длительные эпизоды медленных волн в основном  $\delta$ -диапазона, на которые накладываются быстрые  $\beta$ -колебания.

Активность напоминает  $\beta$ - $\delta$ -комплексы, или «щетки» недоношенных младенцев, поэтому получила название экстремальных дельта-щеток. В отличие от «щеток недоношенных», которые обычно носят двусторонний асинхронный характер и редко преобладают в передних отделах, паттерн экстремальных «дельта-щеток» симметричный, синхронный и распространяется на все области мозга. Появление такой активности коррелирует с более длительным и более тяжелым течением заболевания, не зависит от лекарственной седации и эпизодов дистонических или других патологических движений. Специфичность паттерна требует исследования, тем не менее его присутствие на ЭЭГ дает основание предполагать ЛЭ с анти-NMDA-антителами.

Патоморфологические исследования при ЛЭ обнаруживают периваскулярные и интерстициальные инфильтраты лимфоцитов, астроглиоз, пролиферацию микроглии и дегенерацию нейронов в гиппокампе и миндалевидном теле [19, 30, 31, 53]. При паранеопластическом ЛЭ воспалительные инфильтраты состоят преимущественно из T-лимфоцитов [19]. Описаны случаи NMDA-энцефалита без изменений в веществе мозга. Отмечают, что даже классический ЛЭ может не подтверждаться гистологически [45].

Таким образом, в диагностике ЛЭ первостепенное значение имеет клиническая картина заболевания. Важным условием являются негативные результаты инфектологического, в том числе и вирусологического обследования. Большое значение имеют данные нейровизуализации и/или других перечисленных выше методов исследования, указывающие на воспалительный аутоиммунный процесс типичной локализации. Во всех случаях предполагаемого ЛЭ необходимо проводить поиск онкологического заболевания.

Лечение ЛЭ во многом зависит от его этиологии. При паранеопластическом ЛЭ наиболее эффективно радикальное удаление первичной раковой опухоли. Если такое возможно, то в 73% случаев может наблюдаться улучшение неврологической симптоматики или выздоровление [31]. Дополнительно используется иммуномодулирующая терапия, которая при идиопатическом ЛЭ является основным способом лечения. Применяются кортикостероиды (преднизолон в дозе 60—100 мг/сут или пульс-терапия метилпреднизолоном), цитостатики (ритуксимаб, циклофосфамид, азатиоприн), IgG (0,4 мг/кг/сут) и плазмаферез. В целом сочетание различных методов лечения позволяет добиться неврологического улучшения у 23—44% больных с паранеопластическим ЛЭ. При этом лечение основного онкологического заболевания более эффективно, чем иммуносупрессивная терапия [31]. На примере ЛЭ с анти-Ma-антителами показано, что предикторами улучшения или стабилизации неврологической симптоматики являются возраст до 45 лет, эффективное лечение опухоли и ограниченное вовлечение мозга в патологический процесс [19]. Идиопатический, или аутоиммунный

ЛЭ, по сравнению с паранеопластическим ЛЭ гораздо лучше отвечает на иммуномодулирующую терапию. Частичное или полное выздоровление наступает у 70—79% больных и коррелирует со снижением уровня поверхностных мембранных антигенов [4, 27, 30, 53]. Чем раньше начато лечение, тем лучше прогноз и меньше резидуальный дефект [26, 34, 45, 53]. Длительный катамнез у 500 пациентов с NMDA-энцефалитом показал, что выздоровление может быть медленным и иногда продолжается до 2 лет [4]. В первую очередь восстанавливается сознание, нормализуются автономные функции, исчезают дискинезии и эпилептические припадки. Среди пациентов с анти-VGPC-энцефалитом описаны также случаи спонтанного выздоровления без лечения или на фоне терапии только антиконвульсантами [12, 28, 50]. Рецидивы описаны при идиопатическом NMDA-энцефалите у 29% больных — от 2 до 4 раз с периодом 3—6 мес [34].

Распространенная точка зрения о плохом прогнозе ЛЭ в настоящее время пересмотрена. Существенный процент больных, особенно с аутоиммунным идиопатическим ЛЭ, может отвечать на лечение. Прогноз во многом зависит от вовремя начатого лечения, что делает важным раннюю диагностику заболевания. Разработанный на основе накопленных знаний алгоритм обследования и ведения пациентов с подозрением на ЛЭ представлен на рис. 1.

В качестве иллюстрации приводим собственные клинические наблюдения.

Пациент И., 52 года, поступил в клинику нервных болезней им. А. Я. Кожевникова с жалобами на преходящие насильственные движения в конечностях и болезненные сведения мышц, больше в правой ноге, нарушения памяти, приступы системного головокружения, отсутствие аппетита и общее похудание на 10 кг.

Заболевание развилось в течение двух месяцев. В дебюте отмечались эпизоды профузного потоотделения. Через неделю появились кратковременные приступы системного головокружения, когда пациент садился за руль автомобиля. С этого времени стал худеть. Через месяц отметил преходящий болезненный дистонический гиперкинез в правой ноге, частота которого постепенно нарастала. Затем присоединились кратковременные насильственные движения в других конечностях, туловище и лице. Ко времени госпитализации приступы гиперкинезов возникали по несколько раз в час в покое и при инициации произвольных движений в бодрствовании, а также во сне. Одновременно с гиперкинезами появились выраженные нарушения памяти на текущие события, в частности, не мог вспомнить свадьбу собственной дочери, которую праздновали за 2 нед до начала заболевания. Жена и родственники заметили нарастающие расстройства умственной деятельности, из-за которых пациент дезадаптировался в повседневной жизни и профессиональной деятельности. Из анамнеза жизни известно, что в 16 лет перенес закрытую черепно-мозговую травму при ав-

томобильной аварии, какие-либо инфекционные заболевания отрицались. Семейный анамнез, со слов родственников, не отягощен.

В неврологическом статусе выявлены умеренно выраженные рефлексы орального автоматизма, двустороннее оживление сухожильных рефлексов с акцентом справа, очень легкий интенционный тремор конечностей при выполнении координаторных проб, наблюдались частые приступы хореиморфных и дистонических гиперкинезов в конечностях, туловище и лице длительностью до 1 мин, возникавшие спонтанно и при начале движений.

Консультирован терапевтом: отмечено снижение массы тела, в подмышечных впадинах с обеих сторон обнаружены единичные, плотные, с четкими контурами лимфоузлы, при пальпации живота — легкая болезненность по ходу толстой кишки и мочеточника слева.

Результаты нейропсихологического обследования: пациент адекватен, критичен, но не вполне ориентирован во времени — затрудняется назвать дату госпитализации, с трудом определяет во времени детали анамнеза. Умственная работоспособность отчетливо снижена и неустойчива, отмечаются нарушения концентрации внимания. В двигательной сфере негрубые симптомы инертности и стереотипии в динамическом праксисе. Выявляются нарушения пространственных характеристик рисунка при сохранности пространственного фактора в других видах праксиса. Гностические функции, речь и интеллект без видимой патологии. Отмечаются отчетливые модально-неспецифические дефекты памяти. Заключение: поражение срединных структур мозга с вовлечением базальных отделов лобных долей и, возможно, заднелобных и теменных областей коры головного мозга.

МРТ головного мозга выявила единичные очаги размером 3—6 мм в белом веществе головного мозга паравентрикулярно и конвекситально, предположительно сосудистого генеза, незначительное расширение наружных ликворных пространств и МР-признаки отека слизистой оболочки ячеек сосцевидных отростков. Участков накопления контраста не обнаружено.

В крови обнаружен лейкоцитоз  $10,4 \cdot 10^3/\text{мл}$ , 74% сегментоядерных лейкоцитов, СОЭ 22 мм/ч. Общий анализ мочи в норме.

В биохимическом анализе крови повышение глюкозы до 6,7 ммоль/л (норма 4,1—5,9 ммоль/л), незначительное повышение АЛТ до 49 ед/л (норма до 40 ед/л) и ионов  $\text{K}^+$  до 5,7 мэкв/л (норма 3,5—5,5 мэкв/л). Содержание  $\text{Na}^+$  в норме 144 мэкв/л (норма 132—149 мэкв/л).

Анализ на ВИЧ, сифилис и гепатиты А, В и С отрицательные. Иммуноглобулины в норме. В ревмопробах повышение С-реактивного белка до 1,25 мг/дл (норма до 0,8 мг/дл). Церуллоплазмин в норме.

ЦСЖ прозрачная, бесцветная, цитоз 4/3 кл в  $1 \text{ мм}^3$  (норма 0—5) — 3 лимфоцита и 1 нейтрофил, белок 0,05‰ (норма 0,16—0,3‰), глюкоза 56 мг% (норма 40—60 мг%).

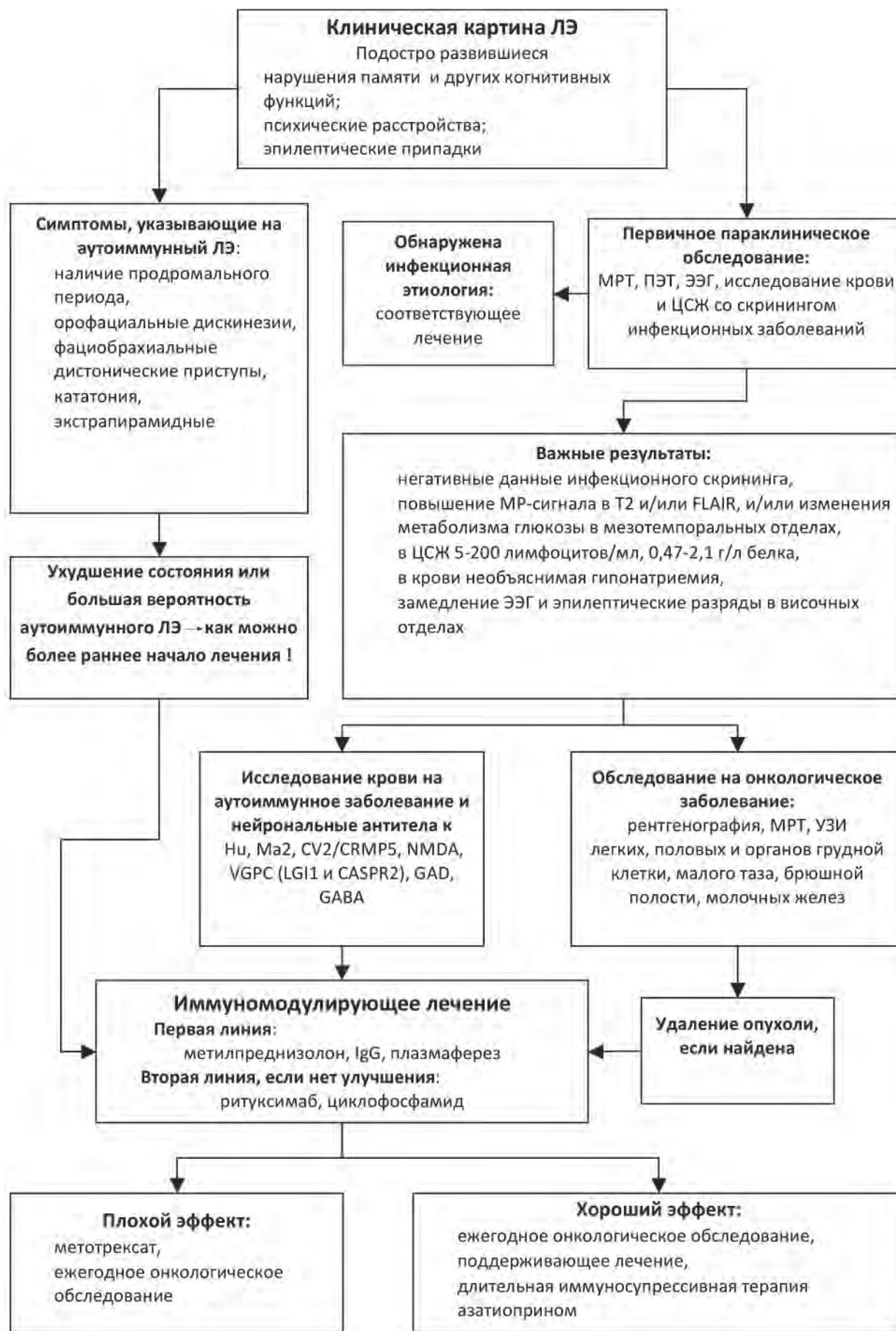


Рис. 1. Алгоритм обследования и ведения больных с ЛЭ (адаптированная схема Т. Wingfield и соавт., 2011).

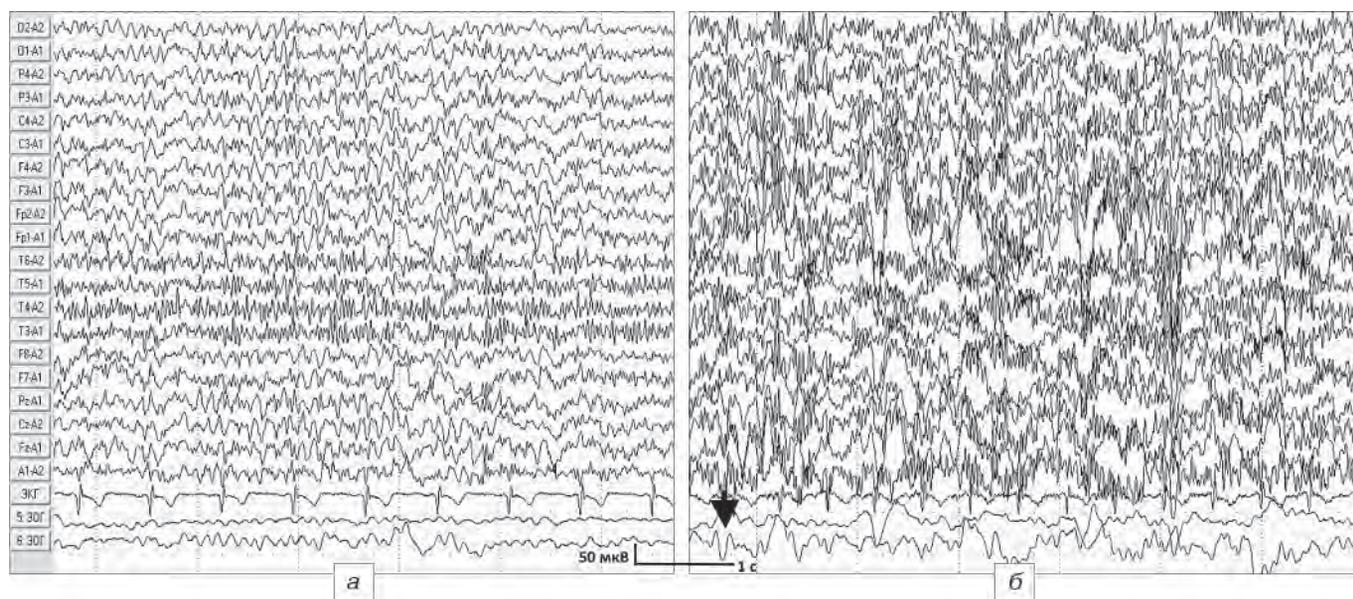


Рис. 2. ЭЭГ-исследование больного И. в покое (а) и во время приступа (б). Стрелкой отмечены эпилептиформные комплексы в левой окулограмме.

При офтальмологическом обследовании кольца Кайзера—Флейшера не обнаружено.

В рутинной ЭЭГ — диффузные изменения с нерегулярным замедленным  $\alpha$ -ритмом с частотой 7—8 Гц амплитудой 50—70 мкВ и умеренно повышенным количеством медленных волн  $\theta$ - и  $\delta$ -диапазона. На этом фоне регистрировались группы билатерально-синхронных  $\delta$ -колебаний с амплитудой до 140—200 мкВ, преобладающие в передних отделах мозга с акцентом слева (рис. 2, а).

Во время видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрировано несколько спонтанных и спровоцированных неожиданными тактильными или звуковыми стимулами приступов длительностью 10 с — 1 мин, которые протекали стереотипно: начинались с легкого поворота головы влево и левостороннего перекоса лица, затем присоединялись легкие сгибательные движения в руках и туловище, движения тазом и беспокойство ног. Во время приступов пациент мог отвечать на вопросы голосом с измененным тембром и элементами эхолалии. После окончания насильственных движений он их не помнил, не мог воспроизвести «ключевое слово», хотя во время приступа несколько раз его переспрашивал и повторял, свои ощущения описывал как состояние волнения. На ЭЭГ за 1 с до клинического начала приступов иногда наблюдалась слабовыраженная депрессия основной активности. Во время приступов на фоне мышечных и двигательных артефактов в передних отделах мозга прослеживались  $\delta$ -волны и синхронно с ними в окулограмме слева — ритмичные эпилептиформные комплексы (рис. 2, б). Стереотипность проявлений, признаки измененного сознания, амнезия приступов и наличие паттерна иктальной ЭЭГ позволили квалифицировать приступы как фокальные эпилептические припадки из медиобазальных передних отделов, вероятно, левого полушария мозга.

Во время дальнейшего наблюдения в стационаре у пациента отмечены выраженные флюктуации симптоматики — чередовались миоклонические, дистонические и хореические гиперкинезы, они то появлялись, то исчезали, эпизодически отмечались приступы агрессии и негативизма.

Таким образом, у пациента наблюдалось сочетание когнитивных расстройств, пароксизмальных гиперкинезов и фокальных эпилептических припадков из медиобазальных отделов мозга. На основании клинической картины, течения заболевания и данных дополнительных методов исследования предположен ЛЭ, паранеопластического или дизиммунного генеза. Дифференциальный диагноз проводился с нейроинфекцией, не нашедшей подтверждения. На фоне комплексного лечения финлепсином в дозе 600 мг/сут, кортикостероидами (в виде пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг) и противовирусными препаратами (инфузии виролекса в дозе 750 мг) отмечалась положительная динамика за счет уменьшения количества приступов. Параллельно проводился расширенный онкопоиск, в результате которого была обнаружена аденокарцинома слепой кишки. После радикального удаления опухоли приступы полностью прекратились, постепенно стала восстанавливаться память. Пациент продолжал принимать финлепсин в малых дозах (200 мг/сут) в течение года, затем сам его отменил. На протяжении 2,5 лет приступы не возникали, отмечал лишь редкие эпизоды субъективного ощущения сведения ноги или руки, в таких ситуациях принимал финлепсин короткими курсами. Со слов родственников, пациент полностью адаптирован и успешно работает.

Пациентка М., 26 лет, обратилась в клинику нервных болезней им. А. Я. Кожевникова с жалобами на снижение памяти, эпизоды дезориентации и выключения сознания.

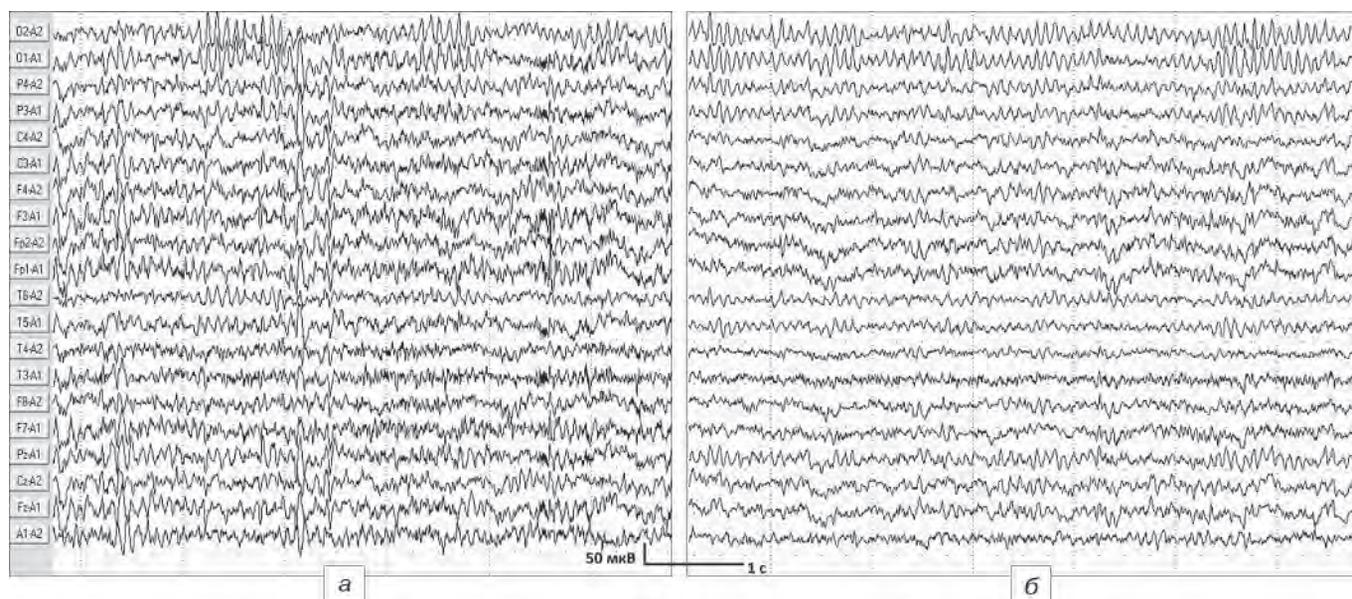


Рис. 3. ЭЭГ-исследование больной М. при поступлении в стационар (а) и через 2 мес (б). Объяснения в тексте.

Заболела за 3 нед до обращения. Начало заболевания — головная боль, которая появилась вечером «после приема таблетки левамизола», назначенного для профилактики гельминтоза после посещения бассейна. Утром следующего дня головная боль усилилась, поднялась температура, после дневного сна появилась тошнота, слабость, затем многократная рвота. На следующий день рвота прекратилась, сохранялась температура около 38°C, «ломало тело, болели зубы». Состояние было расценено как острое респираторное вирусное заболевание. По назначению участкового терапевта принимала арбидол, рантидин и линекс. Субфебрильная температура и головная боль сохранялись 4 дня, затем состояние стало постепенно улучшаться. Через 2 нед на фоне удовлетворительного состояния развился эпизод измененного в течение нескольких часов сознания: возвращаясь с вечерней прогулки с подружкой и ее ребенком, попрощалась с ними, вошла в лифт и далее все события этого вечера полностью амнезировала. Мать пациентки, вернувшись домой, застала дочь несколько заторможенной, ее поведение показалось матери странным. На следующий день пациентка проснулась в ясном сознании, опять отмечалась тошнота и сухие позывы на рвоту, затем сильный зуд во всем теле, который прошел после приема тавегила. Вызванный на дом терапевт не выявил патологии. Во второй половине того же дня развился эпилептический приступ, начавшийся с позывов на рвоту, затем отмечались размашистые движения руками, которые перешли в дрожание левой руки и закончились генерализованными судорогами. Весь последующий день пациентка была вялой и неадекватной, все, что происходило, помнила фрагментами. В последующие дни состояние пациентки колебалось: то была бодрой и активной, то становилась вялой, отмечались также пароксизмы по типу панических атак, которые характеризовались тревогой, сердцебиениями и учащенным ды-

ханием. Заметила выраженные провалы в памяти: забывала имена, не помнила друга своей родной сестры, не могла вспомнить кота подруги, необычный вид которого совсем недавно с ней обсуждали, не помнила расположения комнат в офисе, хотя всегда обладала хорошей топографической памятью. Эти нарушения вызвали сильное беспокойство у пациентки и ее родных. МРТ головы, проведенная на 3-й день после припадка, патологии не выявила. Во время записи ЭЭГ при гипервентиляции у пациентки был зарегистрирован парциальный эпилептический приступ из левой гемисферы с постприступной афазией. Назначена кеппра в дозе 1000 мг/сут, временная отмена которой сопровождалась серией комплексных парциальных припадков с иктальной гипервентиляцией и афазией, один из которых закончился вторичной генерализацией. Регулярный прием кеппры был возобновлен. С подозрением на энцефалит госпитализирована в клинику нервных болезней им. А.Я.Кожевникова.

Из анамнеза: имеет высшее образование, работает ведущим специалистом в дизайнерской компании. Развившиеся нарушения памяти в значительной степени затруднили профессиональную деятельность и вызвали удивление у сотрудников. Из перенесенных заболеваний эпидемический паротит, ветряная оспа и стоматит. В детстве диатез на коровье молоко, других аллергических реакций не отмечалось. Из семейного анамнеза: отец умер в возрасте 51 года от рака печени, у матери мигрень в репродуктивный период жизни.

Неврологический осмотр не выявил каких-либо двигательных, сенсорных или координаторных расстройств.

Результаты нейропсихологического обследования: больная активна, легко контактирует, стремится правильно представить свои жалобы. Более всего беспокоят нарушения памяти, особенно за период 2 нед перед началом заболевания, события

и последовательность которых во многом забылись. Отмечаются трудности припоминания содержания событий, неточная ориентировка в пространстве и времени, в собственной личности, вкусовых предпочтениях, в частности пищевых, в узнавании людей и собственного отношения к ним. Мнестические нарушения выражены достаточно отчетливо и не полностью оцениваются самой больной. Создается впечатление о частичном и неравномерном «стирании» следов прошлого опыта пациентки. В период заболевания отмечались эпизоды изменения сознания с нечеткой оценкой границы сна и бодрствования. Больная так описывала свои трудности: вначале ей было сложно определить время суток, а сейчас — точное время, она постоянно обращается к часам, поскольку у нее нет приблизительной субъективной оценки времени. Просыпаясь, не могла понять, где находится (дома или в больнице). Не помнила, например, недавней свадьбы своей подруги, в подготовке которой она принимала активное участие, не могла сказать, как она относится к людям, с которыми она была связана, хотя понимает, что знает их, но они больше чужие, чем знакомые («Я не знаю, мы на «вы» или на «ты»). Некоторых людей не узнает. Не помнила свою машину, ее цвет и факта ее недавней покупки. Ей было сложно припомнить маршруты поездок, названия некоторых улиц и их расположения, но движения и действия, навыки управления машиной сохранились. Пострадали также общие знания: при достаточно высоком исходном уровне образования могла вспомнить только 4 писателей (Пушкин, Лермонтов, Донцова, Лев Толстой), плохо помнила фамилии художников, несколько лучше — марки машин, могла назвать только 5 городов России и только 2 реки. Исследование словарного запаса выявило сужение состава отдельных семантических групп слов. Кривая запоминания слов носила малопродуктивный характер 6-7-7-7-7, отсроченное припоминание составило 1 элемент. Запоминание двух групп слов с выраженным влиянием интерферирующего воздействия. Исследовании речи не выявило отчетливых нарушений, отмечались лишь негрубые нарушения номинативных функций при назывании изображений объектов на картинках. При исследовании динамического праксиса отмечены некоторые трудности усвоения программы движений, но в целом праксис сохранен. Зрительно-пространственные функции и мыслительные операции без нарушений. Заключение: синдром общих, модально неспецифических нарушений памяти, которые в начале заболевания протекали с явлениями нарушений восприятия времени и места, что позволяет говорить о двусторонней дисфункции медиальных отделов височных долей и структур гипокампального комплекса.

Повторная МРТ с контрастированием без патологии.

Общие анализы крови и мочи в норме.

В биохимическом анализе крови обнаружен низкий азот мочевины 2,4 ммоль/л (норма 3,2—8,2 ммоль/л) и повышение АЛТ до 65 ед/л (норма до

40 ед/л), содержание ионов Ca, Na и другие показатели в норме.

Анализ на ВИЧ, сифилис и гепатиты А, В и С, а также ревмопробы отрицательные. При исследовании белковых фракций обнаружено незначительное снижение альбуминов до 54,4% (норма 54,8—66,8%). При исследовании иммуноглобулинов сыворотки крови выявлено повышение IgA до 605 мг/дл (норма 50—300 мг/дл), остальные показатели, включая комплемент, в норме. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови на цитомегаловирус, вирусы простого герпеса I, II и IV типа, энтеровирус и краснухи отрицательная. Обнаружено повышение IgG к вирусам Эпштейна—Барр и кори, при этом IgM в норме.

ЦСЖ исследована через месяц от начала заболевания: бесцветная, прозрачная, плеоцитоз 26/3 — 9 клеток в 1 мм<sup>3</sup> (25 лимфоцитов, 1 нейтрофил), белок 0,22 ‰ (норма 0,16—0,3‰), глюкоза 38 мг% (норма 40—60 мг%). ПЦР на вирусы герпеса VI типа, простого герпеса I и II типа, Эпштейна—Барр, варицелла зостер, энтеровирус, краснухи и корь отрицательная.

ЭЭГ при поступлении в стационар на фоне лечения кепрой характеризовалась умеренными диффузными изменениями в виде нерегулярного  $\alpha$ -ритма и дезорганизации основной активности. При гипервентиляции зарегистрированы эпилептиформные потенциалы в левой височной области, а также группы билатерально-синхронных  $\theta$ -волн с акцентом слева (рис. 3, а).

После возобновления регулярного лечения кепрой в дозе 1500 мг/сут эпилептические приступы больше не возобновлялись, прекратились автономные пароксизмальные состояния. Получала также неспецифическую метаболическую терапию (витамины, танакан). На этом фоне пациентка отметила частичное восстановление памяти. Параллельно наблюдалась положительная динамика в ЭЭГ за счет улучшения организации основной активности и исчезновения эпилептиформных потенциалов, сохранялись лишь легкие локальные изменения в левой височной области по типу эпизодического минимального замедления в виде групп слегка выделяющихся из фона  $\theta$ -волн. Через 2 мес ЭЭГ нормализовалась (рис. 3, б). Память полностью восстановилась в течение нескольких месяцев, после чего пациентка самостоятельно прекратила лечение. На протяжении последующих 2,5 года наблюдения чувствует себя здоровой.

### Обсуждение

Таким образом, в обоих представленных случаях заболевание развилось в течение 2—4 нед. Ведущими симптомами являлись выраженные нарушения памяти на недавние события из жизни пациентов, а также пароксизмальные расстройства как эпилептического, так и неэпилептического характера. Эпилептические припадки по клиническим проявлениям и данным ЭЭГ носили преимущественно характер комплексных парциальных из медиобазальных отделов мозга. К ведущим симптомам у первого

пациента относились также частые приступы кинезиогенной и некинезиогенной дискинезии. У второй пациентки в дебюте заболевания отмечался эпизод длительного состояния измененного сознания, который, возможно, являлся проявлением статуса парциальных эпилептических приступов. У обоих больных наблюдались автономные нарушения: у первого пациента — эпизоды профузных потов в дебюте заболевания, у второй больной — пароксизмы по типу панических атак и гипервентиляционных кризов. Психические расстройства в обоих случаях были выражены умеренно. Они характеризовались приступами агрессии и негативизма у первого пациента и тревожных состояний у второй больной.

Перечисленные симптомы и данные нейропсихологического обследования соответствуют диагнозу ЛЭ и указывают на поражение медиобазальных отделов мозга, включая гиппокамп, других структур лимбического комплекса, возможно, гипоталамуса, на дисфункцию которого могут указывать нарушения потоотделения у первого больного, гипертермия и зуд в дебюте заболевания у второй пациентки. Пароксизмы гиперкинезов с дистоническими и хореоформными проявлениями свидетельствуют также о вовлечении в патологический процесс подкорковых ядер. Подтвердить диагноз в обоих случаях удалось не сразу. МРТ не выявила клинически значимых изменений, что, как отмечено в обзоре данных литературы, не является редкостью. Характерные изменения в ЦСЖ в виде легкого лимфоцитарного плеоцитоза были обнаружены только у второй больной. Картина ЭЭГ типична для ЛЭ, тем не менее она не является специфической и может наблюдаться и при других заболеваниях. Дифференциальный диагноз в обоих случаях проводился в первую очередь с энцефалитом вирусной природы, а у второй пациентки — с дебютом идиопатической височной эпилепсии. Исследования на инфекционное вирусное заболевание дали негативный результат. У первого пациента был повышен уровень С-реактивного белка, а у второй больной имелась дислиппротеинемия и повышение АЛТ. Окончательный диагноз был поставлен в результате катamnестического наблюдения — у первого больного был выявлен раковый процесс, а у второй больной оно позволило исключить идиопатическую эпилепсию. Диагноз в первом случае был сформулирован как «паранеопластический ЛЭ, ассоциированный с аденокарциномой слепой кишки», во втором — как «идиопатический аутоиммунный ЛЭ».

Особенностью представленных наблюдений является практически полное выздоровление обоих пациентов. Если у первого больного улучшение состояния было в определенной степени ожидаемым в связи с радикальным лечением опухоли, то вторая пациентка представляет собой редкий случай спонтанного выздоровления. Характерна длительность периода реконвалесценции и последовательность исчезновения симптомов — в первую очередь и довольно быстро у обоих больных исчезли пароксизмальные расстройства, тогда как восстановление памяти происходило в течение нескольких месяцев.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ahern G.L., O'Connor M., Dalmau J. et al. Paraneoplastic temporal lobe epilepsy with testicular neoplasm and atypical amnesia. *Neurology*. 1994; 44: 1270—4.
2. Amir J., Galbraith R.C. Paraneoplastic limbic encephalopathy as a nonmetastatic complication of small cell lung cancer. *South. Med. J.* 1992; 85: 1013—4.
3. Anderson N.E., Barber P.A. Limbic encephalitis — a review. *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15: 961—71.
4. Armangue T., Petit-Pedrol M., Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J. Child Neurol.* 2012; 27: 1460—9.
5. Bak T.H., Antoun N., Balan K.K., Hodges J.R. Memory lost, memory regained: neuropsychological findings and neuroimaging in two cases of paraneoplastic limbic encephalitis with radically different outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001; 71: 40—7.
6. Bakheit A.M., Kennedy P.G., Behan P.O. Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1990; 53: 1084—8.
7. Bataller L., Kleopa K.A., Wu G.F. et al. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78: 381—5.
8. Bell B.B., Tognoni P.G., Bihrl R. Limbic encephalitis as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1998; 160: 828.
9. Boronat A., Sabater L., Saiz A. et al. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology.* 2011; 76: 795—800.
10. Brennan L.V., Craddock P.R. Limbic encephalopathy as a non-metastatic complication of oat cell lung cancer. Its reversal after treatment of the primary lung lesion. *Am. J. Med.* 1983; 75: 518—20.
11. Brierley J.B., Corsellis J.A.N., Hierons R., Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic area. *Brain.* 1960; 83: 357—68.
12. Buckley C., Oger J., Clover L. et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 73—8.
13. Burton G.V., Bullard D.E., Walther P.J., Burger P.C. Paraneoplastic limbic encephalopathy with testicular carcinoma. A reversible neurologic syndrome. *Cancer.* 1988; 62: 2248—51.
14. Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet.* 1982; 1: 844—5.
15. Charatan F.B., Brierley J.B. Mental disorder associated with primary lung carcinoma. *Br. Med. J.* 1956; 1: 765—8.
16. Chitravas N., Jung R.C., Kofsky D.M. et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 2011; 70: 437—44.
17. Corsellis J.A., Goldberg G.J., Norton A.R. «Limbic encephalitis» and its association with carcinoma. *Brain.* 1968; 91: 481—96.
18. Cunningham J.D., Burt M.E. Limbic encephalitis secondary to malignant thymoma. *Ann. Thorac Surg.* 1994; 58: 250—1.
19. Dalmau J., Graus F., Villarejo A. et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain.* 2004; 127: 1831—44.
20. Dalmau J., Bataller L. Limbic encephalitis: the new cell membrane antigens and a proposal of clinical-immunological classification with therapeutic implications. *Neurology.* 2007; 22: 526—37.
21. Dalmau J., Tuzun E., Wu H.Y. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 25—36.
22. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 63—74.
23. den Hollander A.M., van Hulst A.M., Meerwaldt J.D., Haasjes J.G. Limbic encephalitis. A rare presentation of the small-cell lung carcinoma. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 1989; 11: 388—92.
24. Derouich I., Messouak O., Belahsen M.F. Syphilitic limbic en-

- cephalitis revealed by status epilepticus. *BMJ Case Rep.* 2013; Feb. 6 published online before print.
25. *Derry C.P., Wilkie M.D., Al-Shahi Salman R., Davenport R.J.* Autoimmune limbic encephalitis. *Clin. Med.* 2011; 11: 476—8.
  26. *Finke C., Kopp U.A., Priüss H.* et al. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83: 195—8.
  27. *Florance N.R., Davis R.L., Lam C.* et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann. Neurol.* 2009; 66: 11—8.
  28. *Gast H., Schindler K., Z'graggen W.J., Hess C.W.* Improvement of non-paraneoplastic voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis without immunosuppressive therapy. *Epilepsy Behav.* 2010; 17: 555—7.
  29. *Graus F., Keime-Guibert F., Reñé R.* et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain.* 2001; 124: 1138—48.
  30. *Graus F., Saiz A., Lai M.* et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis. Clinical—immunologic associations. *Neurology.* 2008; 71: 930—6.
  31. *Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R.* et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000; 123: 1481—94.
  32. *Haberlandt E., Bast T., Ebner A.* et al. Limbic encephalitis in children and adolescent. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96: 186—91.
  33. *Iizuka T., Sakai F., Ide T.* et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. Long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008; 70: 504—11.
  34. *Irani S.R., Bera K., Waters P.* et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain.* 2010; 133: 1655—67.
  35. *Irani S.R., Alexander S., Waters P.* et al. Antibodies to KV1 potassium channel-complex proteins (LGI1 and CASPR2) in limbic encephalitis, Morvan syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain.* 2010; 133: 2724—48.
  36. *Kano O., Arasaki K., Ikeda K.* et al. Limbic encephalitis associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009; 18: 1316—9.
  37. *Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Titulaer M.J.* et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology.* 2011; 77: 1698—701.
  38. *Malter M.P., Helmstaedter C., Urbach H.* et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 470—8.
  39. *McArdle J.P., Millingen K.S.* Limbic encephalitis associated with malignant thymoma. *Pathology.* 1988; 20: 292—5.
  40. *Rosenfeld M.R., Dalmau J.* Cancer and the nervous system. Paraneoplastic disorders. In: *Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J.*, eds. *Neurology in clinical practice.* 5<sup>th</sup> ed. Butterworth-Heinemann, Elsevier; 2008: 1405—15.
  41. *Rosenfeld M.R., Titulaer M.J., Dalmau J.* Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis. Five new things. *Neurol. Clin. Pract.* 2012; 2: 215—23.
  42. *Rueff L., Graber J.J., Bernbaum M., Kuzniecky R.I.* Voltage-gated potassium channel antibody-mediated syndromes: a spectrum of clinical manifestations. *Rev. Neurol. Dis.* 2008; 5: 65—72.
  43. *Samarasekera S.R., Vincent A., Welch J.L.* et al. Course and outcome of acute limbic encephalitis with negative voltage-gated potassium channel antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78: 391—4.
  44. *Schmitt S.E., Pargeon K., Frechette E.S.* et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012; 79: 1094—100.
  45. *Schott J.M.* Limbic encephalitis: A clinician's guide. *Pract. Neurol.* 2006; 6: 143—53.
  46. *Serratrice G., Pellissier J., Serratrice J., De Paula A.* Limbic encephalitis. Evolving concepts. *Bull. Acad. Nat. de M@decine.* 2008; 192: 1531—42.
  47. *Stern R.C., Hulette C.M.* Paraneoplastic limbic encephalitis associated with small cell carcinoma of the prostate. *Mod. Pathol.* 1999; 12: 814—8.
  48. *Stübgen J.P.* Nervous system lupus mimics limbic encephalitis. *Lupus.* 1998; 7: 557—60.
  49. *Tan K.M., Lennon V.A., Klein C.J.* et al. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology.* 2008; 70: 1883—90.
  50. *Thieben M.J., Lennon V.A., Boeve B.F.* et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology.* 2004; 62: 1177—82.
  51. *Tsukamoto T., Mochizuki R., Mochizuki H.* et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration and limbic encephalitis in a patient with adenocarcinoma of the colon. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1993; 56: 713—6.
  52. *Tüzün E., Dalmau J.* Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007; 13: 261—71.
  53. *Vincent A., Buckley C., Schott J.M.* et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain.* 2004; 127: 701—12.
  54. *Voltz R.* Neuropsychological symptoms in paraneoplastic disorders. *J. Neurol.* 2007; 254 (Suppl. 2): 1184—6.
  55. *Wingfield T., Mchugh C., Vas A.* et al. Autoimmune encephalitis: a case series and comprehensive review of the literature. *Quart. J. Med.* 2011; 104: 921—31.