

УДК 578.76:[616-02+616-079.3+616-053.2+616-06+616-092]

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ СВЯЗЬ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА-1 И АУТОИММУННОГО ЭНЦЕФАЛИТА: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

© Елена Юрьевна Скрипченко^{1,2}, Галина Федоровна Железникова²,
Наталья Викторовна Скрипченко^{1,2}, Лидия Аркадьевна Алексеева²,
Анна Владимировна Астапова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

² Детский научно-исследовательский центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9Б

Контактная информация: Елена Юрьевна Скрипченко — к.м.н., доцент кафедры психоневрологии ФП и ДПО ФГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. E-mail: wwave@yandex.ru.

Резюме. В обзорной статье представлены современные сведения об аутоиммунном энцефалите с антителами к NMDA-рецепторам, описанном в 2007 году. Аутоиммунные энцефалиты развиваются у взрослых и детей и характеризуются последовательным развитием психических и неврологических нарушений. Общеизвестно, что анти-NMDAR энцефалит, как один из вариантов аутоиммунных энцефалитов, чаще связан с наличием паранеопластического процесса, но может протекать и без него. В последние годы установлено, что анти-NMDAR энцефалит может развиваться и после энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса-1. В статье представлены сведения, подтверждающие взаимосвязь между развитием анти-NMDAR энцефалита и герпесвирусами, персистирующими в организме человека пожизненно. Обсуждаются вопросы патогенеза заболевания. Описаны клинические проявления анти-NMDAR энцефалита у детей, отмечена эффективность ранней иммунотерапии.

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

CAUSAL AND EFFECTIVE CONNECTION OF THE VIRUS OF THE SIMPLE HERPES-1 VIRUS AND AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS: MYTH OR REALITY?

© Helena Yu. Skripchenko^{1,2}, Galina F. Zheleznikova², Natalya V. Skripchenko^{1,2},
Lydia A. Alekseeva², Anna V. Astapova²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Children's Research Center for Infectious Diseases FMBA of Russia, St. Petersburg. 197022, St. Petersburg, ul. Professor Popov, 9B;

Contact Information: Helena Yu. Skripchenko — candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Psychoneurology of FP and DPO FSBEI HPE SPbSPMU of the Ministry of Health of Russia, senior researcher of the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System of FSBI DNACIB FMBA of Russia. E-mail: wwave@yandex.ru.

Abstract. The review article presents current information about autoimmune encephalitis with antibodies to NMDA receptors, described in 2007. Autoimmune encephalitis develops in adults and children and is characterized by the consistent development of mental and neurological disorders. It is generally accepted that anti-NMDAR encephalitis, as one of the variants of autoimmune encephalitis, is more often associated with the presence of a paraneoplastic process, but can occur without it. In recent years, it has been established that anti-NMDAR encephalitis can also develop after encephalitis caused by the herpes simplex virus-1. The article presents information confirming the relationship between the development of anti-NMDAR encephalitis and herpes viruses persisting in the human body for life. The pathogenesis of the disease is discussed. The clinical manifestations of anti-NMDAR encephalitis in children are described, and the effectiveness of early immunotherapy is noted.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы доказано, что инфекции вызывают не только инфекционные заболевания, но и могут быть причиной развития соматических и аутоиммунных заболеваний [1]. Аутоиммунные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) имеют ряд общих черт, говорящих о сходстве патофизиологических механизмов их развития: генетическая предрасположенность, дебют в молодом возрасте, большая подверженность лиц женского пола, склонность к рецидивам и ремиссиям, эффективность иммуномодулирующей или иммуносупрессивной терапии [2]. В последние десятилетия круг этих заболеваний значительно расширился за счет описания целой группы аутоиммунных энцефалитов/энцефалопатий (АИЭ), характеризующихся развитием психиатрических и неврологических симптомов вследствие иммунной атаки против различных внутри- и внеклеточных структур нервных клеток и синапсов. Развитие АИЭ может быть связано с онкологическим процессом («паранеопластический» АИЭ) или происходить в его отсутствие («идиопатический» АИЭ). И те, и другие АИЭ характеризуются появлением в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) аутоантител (ААТ) к внутриклеточным нейрональным белкам или мембранным белкам нейронов и синапсов, среди которых наиболее изучены АТ к глутаматному (Glu) рецептору NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) [3]. Анти-NMDAR энцефалит (Э) был впервые описан в 2007 году Dalmau J. с соавторами, которые обнаружили ААТ к NMDAR в сыворотке и ЦСЖ у 12 женщин в возрасте от 14 до 44 лет с тератомой яичника и манифестацией острых психиатрических симптомов, снижения памяти, судорож-

ных припадков, дискинезии, вегетативных нарушений и спутанного сознания [4]. В дальнейшем выяснилось, что АИЭ с АТ к NMDAR (анти-NMDAR Э) встречается у лиц обоего пола и в любом возрасте, часто без наличия опухоли. Уникальность этого заболевания заключается в тяжести психиатрических и неврологических симптомов с их прогрессированием (вплоть до летального исхода) с одной стороны, и хорошим ответом на своевременную иммунотерапию с большой вероятностью полного выздоровления — с другой. Необходимость ранней диагностики анти-NMDAR Э явилась толчком к быстрому росту исследований в этом направлении. Случаи анти-NMDAR Э за прошедшие 10 лет описаны во многих странах, в том числе в России [5, 6, 7].

АНТИ-NMDAR ЭНЦЕФАЛИТ У ДЕТЕЙ

Уже за 8 месяцев, прошедших после описания этой нозологии [4], в детском госпитале (Филадельфия, США) было идентифицировано 32 случая анти-NMDAR Э у детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет, включая 6 мальчиков [8]. Тератома яичника была обнаружена у 9% девочек младше 14 лет и 31% — от 14 до 18 лет (против 56% у женщин старше 18 лет). При поступлении наиболее частыми симптомами были изменения поведения и речи, стереотипные движения, судорожные припадки, вегетативные нарушения, реже гиповентиляция. После курса иммунотерапии (и удаления опухоли) 74% пациентов полностью выздоровели или имели значительное улучшение, но в 25% случаев позднее возникали неврологические обострения. Далее испанские исследователи [9] сообщили о 20 случаях анти-NMDAR Э у детей (из них 6 мальчиков) в возрасте от 8 месяцев до 18 лет. Только у двух девочек обнаружена те-

ратома яичника, причем у одной — через год от начала болезни. В дебюте заболевания у 12 пациентов преобладали неврологические симптомы (дискинезии, судорожные припадки), у остальных 8 — психические нарушения. Через 1 месяц от начала болезни все дети имели непроизвольные движения, нарушения поведения и речи. Терапия включала стероиды, иммуноглобулины или плазмаферез, в более тяжелых случаях — ритуксимаб или циклофосфамид. Исходом болезни у 17 детей было значительное улучшение, у двух — умеренный или тяжелый дефицит, 1 ребенок умер.

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

Китайские исследователи провели ретроспективное изучение 51 случая анти-NMDAR Э у детей в возрасте от 4 месяцев до 14 лет (из них 21 мальчик), выявленного за 2014–2016 годы [12]. Психиатрические симптомы, нарушения сна и дискинезии наблюдали у 80–90% больных, реже — судорожные припадки, сниженное сознание, нарушения речи, и только 12 пациентов (24%) имели вегетативную нестабильность. Лишь у одной девочки 14 лет обнаружена тератома яичника. Все пациенты получили иммунотерапию 1-й линии (метилпреднизолон, иммуноглобулины (Ig) или плазмаферез),

25 детей — 1-й и 2-й линии (ритуксимаб или циклофосфамид). В итоге 44 пациента имели значительное улучшение (0–2 балла по модифицированной шкале Rankin (mRS)), тогда как у 7 пациентов сохранился выраженный неврологический дефицит (3–5 баллов по mRS). Другая группа китайских исследователей обобщила данные 23 случаев анти-NMDAR Э у детей в возрасте от 5 месяцев до 13 лет (13 девочек и 10 мальчиков), диагностированных в 2015–2016 гг. [13]. Авторы сравнили клинические и лабораторные показатели у детей дошкольного (< 6 лет, n=9) и школьного (>6 лет, n=14) возраста. Психиатрические симптомы (изменения поведения, галлюцинации) преобладали у детей старше 6 лет. Неврологические симптомы (эпилепсия, судороги, атаксия, дискинезия) отмечены у 20 пациентов, независимо от возраста. В 20 случаях нашли изменения ЭЭГ, в 10 — картины МРТ мозга. У пациентов младшей группы содержание белка в ЦСЖ было значительно выше, чем старшей. В целом, больные младшей группы имели лучший прогноз и значительно быстрее выздоравливали. Yeshokumar A. и соавторы [14] выделили нарушение походки как типичный инициальный симптом анти-NMDAR Э у детей младше 3 лет.

Среди пациентов с анти-NMDAR Э, хотя и редко, встречались дети первого года или даже первого полугодия жизни [9,12,13]. Описаны также случаи трансплацентарного переноса анти-NMDAR АТ детям, родившимся у матерей, перенесших анти-NMDAR Э во время беременности или незадолго до нее. При этом АТ обнаруживали в пуповинной крови или сыворотке крови новорожденного, в сочетании с некоторыми неврологическими симптомами [15].

В четырех детских неврологических центрах Турции за 4 года было идентифицировано 24 случая АИЭ [16]. У 16 пациентов обнаружены АТ к NMDAR, у 8 — к VGKS. В обеих группах наиболее частыми клиническими проявлениями были генерализованные судороги и когнитивные симптомы, однако двигательные нарушения чаще имели пациенты с анти-NMDAR АТ, а вегетативные — с анти-VGKS АТ. Содержание белка, цитоз и индекс IgG АТ в ЦСЖ не отличались от нормы у 9 из 15 пациентов с анти-NMDAR АТ и 5 из 8 пациентов с анти-VGKS АТ. Результаты ЭЭГ и МРТ были неспецифичны и малоинформативны. Скорость и время выздоровления не зависели от возраста и пола пациентов, острого или подострого начала, типа АТ, результатов ЭЭГ, МРТ, состава ЦСЖ. Иммунотерапия в течение 3 месяцев от начала болезни, как правило, приводила к нор-

мализации неврологического статуса. Авторы [16] отметили, что рутинное тестирование ЦСЖ, ЭЭГ и МРТ менее информативны для диагностики АИЭ у детей, чем взрослых.

В России первый случай «педиатрического» анти-NMDAR Э был диагностирован в НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург) у девочки 8 лет [5].

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА АНТИ-NMDAR ЭНЦЕФАЛИТА

Наличие генетической предрасположенности к развитию анти-NMDAR Э подтверждают лишь единичные сообщения. Например, Verhelst H. и соавторы у 3-летнего мальчика с анти-NMDAR Э обнаружили микроделецию в локусе хромосомы 6p21.32, включающем гены комплекса HLA II класса: HLA-DPB1 и HLA-DPB2 [17]. Позднее корейские исследователи [18] провели HLA-генотипирование 17 пациентов с анти-NMDAR Э и 11 пациентов с анти-LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated1) Э в сравнении с большой группой контроля (эпилепсия и здоровые лица). Не обнаружены ассоциации между анти-NMDAR Э и HLA-генотипом. В то же время в группе с анти-LGI1 Э превалировал гаплотип DRB1*07:01-DQB1*02:02 и аллели HLA I класса — B*44:03 и C*07:06, с достоверным превышением их частоты в группе контроля. Далее Mueller S. и соавторы [19] предприняли исследование по всему геному (GWAS) в группах пациентов с анти-NMDAR Э (n=96), анти-LGI1 Э (n=54) и контрольной (n=1194). Обнаружили высоко достоверные ассоциации между анти-LGI1 Э и 27 SNPs (single-nucleotide polymorphisms) в регионе HLA-II. Идентифицирована сильная ассоциация анти-LGI1 Э с гаплотипом HLA-II, включающем аллели DRB1*07:01, DQA1*02:01 и DQB1*02:02. Обнаружена также более слабая связь между анти-NMDAR Э и аллелем HLA-I B*07:02. По-видимому, полиморфизм генов HLA гораздо меньше влияет на развитие анти-NMDAR, чем анти-LGI1 АИЭ.

Преобладает мнение о критической роли ААТ к NMDAR в патогенезе анти-NMDAR Э [20]. В образцах аутопсии мозга двух умерших пациентов был обнаружен выраженный микроглиоз и депозиты IgG (но не комплемента) в редких воспалительных очагах, локализованных в гиппокампе, переднем мозге, базальных ганглиях и спинном мозге. При этом клетки с маркерами цитотоксичности встречались очень редко [21]. Однако Bien C. с соавторами, исследуя образцы биопсии или аутопсии мозга паци-

ентов с АИЭ, не нашли прямых доказательств повреждения нейронов, опосредованных АТ к NMDAR, в отличие от АТ к VGKS [22]. Тем не менее в культурах нейронов было показано, что анти-NMDAR IgG-АТ, специфичные к экстраклеточному домену GluN1 субъединицы NMDAR, через перекрестное связывание и интернализацию селективно и обратимо снижают плотность NMDAR на поверхности нейронов, в синапсах и постсинаптических дендритах, нарушая синаптические функции нейронов [23, 24].

Синтез анти-NMDAR АТ, полученных из ЦСЖ пациентов с АИЭ, не связан с соматической гипермутацией, что сближает их с нормальными ауто-АТ [25]. Действительно, АТ такой специфичности обнаруживаются не только при другой патологии (шизофрении, гипертонии, диабет), но и у здоровых лиц. Установлено, что все сывороточные АТ к NMDAR, полученные от больных или здоровых доноров, независимо от класса Ig, в культуре нейронов человека провоцируют интернализацию NMDA-рецепторов, что делает их потенциально патогенными для мозга в условиях повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [26]. Однако в клинических исследованиях не удалось подтвердить безусловно патогенную роль анти-NMDAR АТ из-за отсутствия корреляций между их титром и клиническими параметрами болезни [7] или отсутствия самих АТ при типичном синдроме анти-NMDAR энцефалита [10,11]. Хотя быстрое снижение титра анти-NMDAR АТ в ЦСЖ пациентов с анти-NMDAR Э ассоциировано с более благоприятным исходом болезни, со временем титры этих АТ снижаются независимо от ее исхода. Кроме того, в большинстве случаев в сыворотке и ЦСЖ пациентов анти-NMDAR АТ сохраняются и после клинического выздоровления [27]. Подобные факты наводят на мысль, что в патогенезе анти-NMDAR Э участвуют ауто-АТ другой специфичности и/или еще не установленный клеточный аутоиммунный ответ [11].

Среди единичных сообщений о спектре ответа цитокинов (ЦК) Leypoldt F. и соавторы [28] определили (в ELISA) концентрации главного хемоатtractанта В-клеток хемокина (ХК) CXCL13 в ЦСЖ и сыворотках ретроспективной когорты пациентов (n=167) с диагнозом «анти-NMDAR энцефалит». По сравнению с контролем (невоспалительные заболевания ЦНС) 70% пациентов с ранней фазой анти-NMDAR Э имели в ЦСЖ (но не сыворотке) повышенные уровни CXCL13 (>7 pg/ml), в ассоциации с интратекальным синтезом анти-NMDAR АТ, слабым ответом на иммуноте-

рапию и развитием обострений. В образцах биопсии мозга многие моноклеары периваскулярных инфильтратов и отдельные клетки паренхимальной микроглии экспрессировали CXCL13. Авторы [28] полагают, что уровень CXCL13 в ЦСЖ больных может быть использован как прогностический маркер ответа на терапию и исхода анти-NMDAR Э.

Вуун J. и соавторы [29] сравнили содержание 14 ЦК/ХК в ликворе и сыворотке взрослых больных АИЭ с анти-NMDAR АТ (n=14) и АТ другой специфичности — анти-LGI1 (n=10) в остром периоде болезни до начала иммунотерапии. По сравнению с анти-LGI1 анти-NMDAR Э ассоциирован с интратекальной продукцией АТ, более медленным ответом на терапию и более длительным периодом восстановления. В ЦСЖ пациентов с анти-NMDAR (но не анти-LGI1) Э были достоверно повышены (относительно контроля) уровни IL-6, IL-17A и CXCL13, тогда как в сыворотке — только IL-2, причем сывороточный уровень IL-2 обратно коррелировал с уровнем IL-6 и IL-17A в ЦСЖ. Авторы [29] предполагают, что подъем CXCL13, IL-6 и IL-17A в ликворе связан с интратекальным синтезом анти-NMDAR АТ, тогда как рост сывороточного уровня IL-2 отражает системную регуляцию Т-клеточного ответа.

В поиске информативных биомаркеров дифференциальной диагностики иммуноопосредованных и вирусных Э у детей Kothur K. и соавторы [30] сравнили содержание в ликворе набора ЦК/ХК (в мультиплекс-тесте) до начала лечения у детей с анти-NMDAR Э (n=11), острым диссеминированным энцефаломиелитом (ADEM) (n=16) и энтеровирусным (EV) Э (n=16). У большинства (более 75%) пациентов всех 3 групп в ЦСЖ был обнаружен подъем уровней ЦК TNF- α , IL-10, IFN- α , IL-6, а также ХК CXCL13 и CXCL10, хемоаттрактантов В- и Т-клеток соответственно. Не установлены корреляции между содержанием ЦК в ликворе и тяжестью Э или его исходом по шкале недееспособности mRS. В раннюю фазу анти-NMDAR Э часто отмечали подъем в ликворе уровня ЦК Th1 (IFN- γ , TNF- α), Treg (IL-10) и ХК В-клеток (CXCL13), что отражает участие как Т-, так и В-клеток в развитии данной патологии. Не найдено различий содержания ЦК у пациентов с анти-NMDAR Э и EV Э, в подтверждение сходства механизмов воспаления с участием макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. У детей с ADEM содержание в ликворе ЦК Th1, Th17, Th2 и В-клеток превышало показатели при других Э, что согласуется с более выраженным иммунным воспалением смешанно-

го профиля [30]. Несколько иные результаты получили Liba Z. и соавторы [31], изучая концентрации ЦК и ХК в ЦСЖ и сыворотке 9 пациентов (7 из них дети 7–18 лет) с идиопатическим анти-NMDAR Э в динамике болезни. Установлено, что подъем уровня ХК CXCL10 и CXCL13 в ЦСЖ характерен лишь для ранних стадий болезни, в ассоциации с плеоцитозом. В то же время на протяжении всего периода болезни в ЦСЖ пациентов оказался несколько повышенным уровень Т-клеточных ЦК IFN- γ , TNF- α , IL-17A и IL-15, что, возможно, отражает участие Т-клеток не только в развитии, но и поддержании анти-NMDAR Э.

На основе уже имеющихся сведений авторы обзора [20] предполагают, что анти-NMDAR АТ вырабатываются плазматическими клетками на периферии и проникают в мозг через поврежденный ГЭБ, обратимо снижая активность NMDAR в регионах, экспрессирующих этот рецептор (гиппокамп, ствол мозга и неокортекс). При этом ХК CXCL10 и CXCL13 привлекают в ЦНС Т- и В-клетки, а ЦК Th17 (IL-17A, IL-6) стимулируют интратекальный синтез анти-NMDAR АТ. В случаях с тератомой триггером продукции анти-NMDAR АТ служат NMDAR, экспрессируемые нейронами самой опухоли; вне связи с опухолью в запуске процесса могут участвовать вирусные инфекции. Для анти-NMDAR Э характерен продромальный период, характеризующийся обычными системными и локальными симптомами острой вирусной респираторной или кишечной инфекции [3,20]. Способность многих вирусов индуцировать образование ауто-АТ (ААТ) хорошо известна. ААТ разной специфичности обнаруживали у пациентов, инфицированных герпесвирусами (ГВ): EBV (вирус Эпштейна-Барр), HSV-1 (вирус простого герпеса 1-го типа), VZV (вирус ветряной оспы), CMV (цитомегаловирус) [32]. Большое число наблюдений свидетельствует о связи ГВ (EBV и HHV-6) с другим аутоиммунным заболеванием ЦНС — рассеянным склерозом [33]. Среди распространенных ГВ (HHV-1–6) наиболее тесную связь с анти-NMDAR Э имеет HSV-1 (HHV-1), и к настоящему времени описана подгруппа анти-NMDAR Э, развивающегося после перенесенного вирусного (HSV-1) энцефалита [20, 34].

ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКИЙ АНТИ-NMDAR ЭНЦЕФАЛИТ У ДЕТЕЙ

Обострение Э (без признаков реактивации вируса) с наличием анти-NMDAR АТ развивается у 14–27% пациентов с герпетическим

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

Группа исследователей из разных стран в обзоре опубликованных до 2013 года единичных наблюдений суммировала основные отличия АИЭ, развившегося у детей после HSV-1 Э, от обострения вирусного Э: время развития — 4–6 недель после выздоровления; хореоатетоз как типичный симптом; отсутствие в ликворе ДНК HSV-1 (методом полимеразной цепной реакции в реальном времени) и новых очагов некроза на МРТ-изображении мозга; неэффективность противовирусной терапии и улучшение после иммунотерапии [36]. Среди более поздних исследований Armangue T. и соавторы [37] у 4 детей в возрасте от 2 до 28 месяцев с подобным обострением HSV-1 Э идентифицировали анти-NMDAR АТ (IgM и IgG), высокий уровень которых в сыворотке и ЦСЖ отмечен через 3–5 недель после манифестации клиники обострения. Ни в одном случае анти-NMDAR АТ не обнаружены в периоде HSV-1 Э, хотя ранее Prüss H. с соавторами [38] у 13 из 44 (30%) взрослых пациентов с HSV-1 Э выявили анти-NMDAR АТ (IgM, IgA или IgG), причем у 3 пациентов уже на 5–9 сутки болезни. Mohammad S. и соавторы [39] показали, что у детей с развившейся после HSV-1 Э хореоэпиприпадками обнаруживаются АТ не только к NMDAR, но и к другому поверхностному рецептору нейронов — D2R. Позднее было показано, что АТ к D2R, полученные от детей с двигательными и психическими расстройствами, селективно связываясь с экстраклеточным N-концевым доменом этого рецептора, значительно снижают экспрессию D2R на поверхности трансфектированных клеток эмбриона человека [40].

Представляют интерес случаи совпадения во времени признаков HSV-1 Э и анти-NMDAR

Э. Так, у 2-месячного мальчика отметили хореоподобные движения уже через 7 дней после начала HSV-1 Э, хотя анти-NMDAR АТ были идентифицированы в сыворотке и ЦСЖ лишь на 24-й день болезни [37]. У 3-летнего мальчика с типичным синдромом АИЭ (двигательные нарушения и энцефалопатия) были одновременно обнаружены АТ к NMDAR и признаки HSV-1 инфекции при биопсии мозга. Авторы предполагают, что в некоторых случаях продромальная HSV-1 инфекция клинически проявляется слабо и может быть легко пропущена [41]. Сходный случай описали Bashiri F. и соавторы [42], анализируя данные трех девочек в возрасте 4, 5 лет и 10 месяцев с диагнозом «анти-NMDAR Э». Клинические проявления у всех троих были сходными и типичными для анти-NMDAR Э (судорожные припадки, изменения поведения, регресс речи, дистония и хореоатетоз), но у 10-месячной девочки на МРТ-изображении неожиданно обнаружили признаки HSV-1 Э, несмотря на отсутствие ДНК вируса в ЦСЖ. После курса иммунотерапии в двух первых случаях наблюдали полное восстановление, тогда как у 10-месячного ребенка отметили замедленное развитие моторики и речи. Авторы [42] рекомендуют тестировать пациентов с вышеописанной клиникой одновременно на наличие в крови и ЦСЖ анти-NMDAR АТ и HSV-1 инфекции мозга.

В одной из последних публикаций испанские исследователи [43] оценили риск развития АИЭ после HSV-1 Э и возрастные особенности клиники и исхода заболевания, используя данные двух когорт пациентов: с HSV-1 Э ($n=51$, из них 18 детей) и с анти-NMDAR Э после HSV-1 Э ($n=48$). В первой когорте 14 (27%) пациентов имели обострение в виде АИЭ, и у всех 14 были обнаружены ААТ: к NMDAR ($n=9$) или другие АТ ($n=5$). Однако из 37 пациентов, не имевших клиники АИЭ, у 11 также обнаружены ААТ (к NMDAR или другим антигенам). Все пациенты с подтвержденным АИЭ (58 из обеих когорт) были разделены на две группы по возрасту (до 4 лет и старше 4 лет). Оказалось, что у детей до 4 лет ($n=27$) вдвое короче интервал между началом HSV-1 Э и началом АИЭ (в среднем 26 против 44 дней, $p<0,01$); у всех 27 (против 0 из 31) отмечены хореоатетоз, сниженный уровень сознания (96% против 23%, $p<0,001$), чаще судорожные припадки (63% против 13%, $p<0,001$), анти-NMDAR АТ (89% против 64%, $p<0,05$) и неблагоприятный исход через 1 год (4 балла против 2–3 по mRS, $p<0,001$). В целом, симптомы АИЭ после HSV-1 Э напоминают клинику «класси-

ческого» анти-NMDAR Э, но прогноз у детей младшего возраста с пост-герпетическим АИЭ хуже, чем при АИЭ, не связанном с HSV-1 Э. Это может быть результатом остаточных нарушений мозговых функций вследствие перенесенного HSV-1 Э.

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОГО АНТИ-NMDAR ЭНЦЕФАЛИТА

В отдельных случаях у взрослых пациентов с анти-NMDAR Э в ликворе обнаруживали ДНК других ГВ: EBV, HHV-6 и CMV [33]. Linnoila J. и соавторы в ликворе 4 из 77 пациентов с АИЭ идентифицировали ГВ (EBV и HHV-6) и, с другой стороны, в ликворе 27 из 100 пациентов с ГВ Э обнаружили ААТ, в том числе неклассифицированные невральные. По-видимому, в ЦСЖ пациентов с Э часто присутствуют одновременно ААТ и ДНК ГВ [44]. Niehusmann P. et al. (2016) установили, что АИЭ, связанный с инфекцией HHV-6, может быть обусловлен активацией вируса, интегрированного в хромосомы. Описан также случай появления анти-NMDAR АТ у пациента с индуцированным VZV стволовым Э (цит. в [34]). Эти факты, по-видимому, отражают наличие общего механизма воздействия разных ГВ на иммунную защиту мозга. Однако HSV-1 Э является наиболее актуальным триггером паринфекционного АИЭ, особенно у детей. Можно предположить, что это обусловлено превашированием HSV-1 среди возбудителей Э. Но в этиологии герпетических Э у детей в разные годы могут доминировать другие ГВ — HHV-6 [45] или VZV [46]. Тем не менее случаи анти-NMDAR Э в связи с инфекцией этими ГВ у детей не описаны.

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

В России среди возбудителей вирусных Э у детей ГВ занимают второе место после вируса клещевого Э. Особенности биологии разных ГВ определяют пути их распространения в ЦНС и различия локализации воспалительного процесса. Так, для Э, вызванных HSV, характерно поражение коры лобных и височных долей, EBV и HHV-6 — белого вещества мозга и сосудов, CMV — эпендимы желудочков и белого вещества, VZV — сосудов мозга [47].

Нейротропные ГВ человека HSV-1 и HSV-2 латентно персистируют в спинно-мозговых ганглиях на протяжении всей жизни хозяина.

Инфицирование обычно происходит в первые две декады жизни, чаще в детстве, но с возрастом АТ к HSV-1 приобретают до 90% здоровых лиц популяции. Инфекционный цикл начинается с репликации вируса в клетках эпителия и завершается его трансмиссией в ганглии спинно-мозговых корешков и нейроны краниальных нервов. Основным местом латенции HSV-1 служат нейроны ганглия тройничного нерва (ГТН), тогда как HSV-2 — **крестцового ганглия**. Недавно установлено, что нейроны ГТН отличаются от кортикальных нейронов сниженной конститутивной резистентностью к HSV-1. В отличие от кортикальных нейронов, нейроны ГТН требуют предварительной стимуляции через TLR3 или рецепторы IFN α / β для индукции антивирусного состояния, что облегчает их инфицирование HSV-1 с установлением латенции вируса [48]. Латентная инфекция характеризуется поддержанием вирусного генома в нейроне без интеграции в клеточный геном и образования новых вирионов, но с сохранением экспрессии генов, ассоциированных с латенцией HSV-1. В очень редких случаях репликация вируса при первичной инфекции или реактивации ведет к развитию некротизирующего Э с летальностью, достигающей без лечения 70%. Возникает вопрос, почему при столь широкой распространенности HSV-1 инфекции среди здорового населения Э, вызванный этим вирусом, развивается лишь в одном случае на 1 млн. в год? [49].

HSV-1, как и другие ГВ, обладает множеством механизмов сдерживания иммунных реакций хозяина для пожизненного выживания в состоянии латенции, выгодном для обеих сторон. В частности, HSV-1 кодирует немедленно-ранний протеин ICP0 (infected cell protein 0), обладающий активностью убиквитин-связывающих энзимов (E3s) семейства RING (really interesting new gene)-domain E3 лигаз (RING E3s). В системе «вирус-хозяин» RING E3s играют ведущую роль в оркестровке иммунного ответа (ИО), достаточного для ограничения репликации вируса без повреждающего действия на чувствительные клетки-мишени. При этом кодируемый HSV-1 ICP0 может регулировать реакции как врожденного, так и адаптивного ИО [50]. С этих позиций пожизненное существование HSV-1 в организме человека как результат длительной эволюции его взаимодействия с иммунной системой является биологической нормой, чему соответствует бессимптомное инфицирование этим ГВ подавляющего большинства населения в разных странах. Следовательно, поставленный автором

ми обзора [51] вопрос можно перефразировать следующим образом: почему HSV-1, не причиняющий вреда абсолютному большинству детей и взрослых, в редких случаях все же вызывает тяжелое, угрожающее жизни заболевание ЦНС? По-видимому, ответ на этот вопрос скрывается в области генетики ИО на этот вирус.

Принимая во внимание, что у детей пик частоты заболевания HSV-1 Э (6 мес.-3 года) совпадает с обычным периодом первичного инфицирования этим ГВ, не исключено, что генетический дефект иммунной защиты может быть связан с механизмами врожденного противовирусного ответа. Следует отметить, что, начиная с 2007 года, появились публикации о том, что некоторые дети с HSV-1 Э имеют дефицит экспрессии Toll-like рецептора 3 (TLR3) клетками врожденного иммунитета, что влечет за собой нарушение продукции интерферонов I типа (IFN I) при HSV-1 инфекции ЦНС [51]. В свою очередь авторы [51] описали мутации гена TRIF (Toll/IL-1R /TIR/ domain-containing adaptor inducing IFN- β), известного как первая адапторная молекула TLR3, у троих детей с HSV-1 Э в возрасте 1,5 года, 2 года и 4,5 лет из Европы, Саудовской Аравии и Ирана. Пациенты с дефицитом TRIF не страдали от других инфекций, что говорит об особой важности TLR3-зависимого ответа IFN I при первичной инфекции HSV-1 в детстве. Позднее Lim H. и соавторы [52] обнаружили 5 новых очень редких миссенс-мутаций гена TLR3 у пациентов с HSV-1 Э. Авторы определили последовательность всех экзонов гена TLR3 у 110 из 120 детей и юных взрослых с HSV-1 Э, не имевших уже описанных мутаций генов сигнального пути от TLR3, включая гены самого TLR3, а также TRIF, TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3), UNC93B1, трансмембранного протеина, контролирующего трафик TLR3 из эндоплазматического ретикула в эндосомальный компартмент, и киназы TBK1 (TRAF-interacting protein I-binding kinase 1), связывающей множественные сигнальные пути индукции IFN I. В целом, дефицит TLR3 был найден у 6 (5%) из 120 пациентов с HSV-1 Э, из которых 4 имели по крайней мере одно позднее (через 2–26 лет) обострение болезни. По-видимому, это свидетельствует об установлении неполной латенции вируса и/или сниженном Т-клеточном контроле его реактивации у лиц с дефицитом TLR3 [52].

Таким образом, в некоторых случаях в основе патогенеза Э при первичной инфекции HSV-1 может лежать врожденная недостаточность TLR3-зависимой продукции IFN α/β . Од-

нако не только сниженная продукция IFN α/β , но и слабый ответ клеток, экспрессирующих рецепторы для IFN α/β и IFN γ (IFN α/β R и IFN γ R) у носителей рецессивной мутации в гене STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) или слабый ответ на IFN α/β в сочетании с дефицитом продукции IFN γ у носителей мутации в гене TYK2 (tyrosine kinase 2) могут быть причиной особой чувствительности к инфекции HSV-1 [52]. Еще 15 лет назад в эксперименте на мышах с генетическим дефицитом рецепторов IFN I или II типа было показано, что только делеция генов R IFNs обоих типов ведет к диссеминации HSV-1 (после введения вируса внутрикожно или интраокулярно) не только во внутренние органы (как делеция только IFNIR), но и в мозг, со 100% гибелью мышей [54].

По-видимому, лишь достаточная продукция IFN α/β и IFN γ с адекватным ответом клеток-мишеней надежно препятствуют распространению вируса в ЦНС при системной инфекции HSV-1. IFNs I типа активируют множество IFN-стимулированных генов (ISG), продукты которых совместно устанавливают противовирусное состояние клеток, выполняя различные функции, включая ингибицию экспрессии вирусных белков. Главным источником IFN α/β являются плазматические дендритные клетки (пДК), тогда как продуцентами «раннего» IFN γ — нормальные киллеры (NK), эффекторы врожденного клеточного иммунитета. Есть сообщения, что для пациентов с тяжелой HSV-инфекцией характерна сниженная активность NK. Клетками-эффекторами адаптивного клеточного иммунитета против HSV-1 являются CD8+Т-лимфоциты, в основном, за счет продукции IFN- γ , тогда как роль АТ к HSV-1 в ИО остается неясной [54,59,60]. Механизмы врожденного или адаптивного ИО эффективно ограничивают репликацию вируса в клетках эпителия при первичной инфекции HSV-1 или его реактивации. Однако проникновение вируса в ЦНС и инфицирование нейронов лобно-височных долей влечет за собой их иммуноопосредованный невосполнимый клиренс, что вызывает гораздо более тяжелые последствия, чем сама по себе HSV-1 инфекция [49]. Вероятно, генетический дефект лишь одного из многочисленных факторов иммунной защиты может стать причиной распространения вируса в ЦНС и развития Э при первичной HSV-1 инфекции у детей [51,59]. Эти редкие и пока мало изученные селективные дефекты врожденного ИО, способствуя заболеванию HSV-1 Э, тем самым повышают и риск развития постгерпети-

ческого АИЭ при первичной HSV-1 инфекции у детей [59,60].

Каковы же патогенетические механизмы взаимосвязи между HSV-1 Э и постгерпетическим анти-NMDAR Э? Последний протекает как обострение Э без маркера реактивации вируса (ДНК HSV-1) в ЦСЖ, что позволяет считать HSV-1 лишь пусковым механизмом аутоиммунного процесса, прямо не участвующим в его поддержании. Важно отметить, что это отличает постгерпетический анти-NMDAR Э от другого аутоиммунного заболевания ЦНС — рассеянного склероза, обострения которого часто сопровождаются реактивацией ГВ, особенно EBV-инфекции, у взрослых и детей [33, 56]. Предложены две альтернативные гипотезы о характере взаимосвязи между HSV-1 Э и анти-NMDAR Э: механизм «молекулярной мимикрии», то есть структурного сходства между протеинами вируса и NMDAR, или высвобождение NMDAR вследствие воспалительной деструкции нейронов с последующей активацией аутореактивных лимфоцитов и продукции анти-NMDAR AT [57].

Однако обязательно ли развитие Э для запуска аутоиммунного процесса при HSV-1 инфекции, или между HSV-1 и анти-NMDAR Э существует непосредственная связь, независимо от течения инфекции? С целью разрешения этого вопроса Salovin A. и соавторы [58] провели тестирование на присутствие IgG AT к HSV-1 сывороток детей (от 1 г до 17 л) с анти-NMDAR Э и (в качестве контроля) другими воспалительными заболеваниями (ДВЗ) ЦНС в двух когортах: из Филадельфии (16 детей с анти-NMDAR Э и 42 с ДВЗ) и Барселоны (23 ребенка с анти-NMDAR Э и 26 с ДВЗ). В совокупности 19 из 39 пациентов с анти-NMDAR Э имели IgG AT к HSV-1 против 14 из 68 пациентов с ДВЗ (49% против 21%, $p=0,007$). Различий в содержании IgG AT к двум другим ГВ (EBV и CMV) не обнаружено. Эти данные иллюстрируют наличие значимой ассоциации между бессимптомной HSV-1 инфекцией и заболеванием анти-NMDAR Э, поддерживая гипотезу о «молекулярной мимикрии» между HSV-1 и NMDAR. Однако пока не получено доказательств структурного сходства эпитопов вируса и NMDAR, хотя перекрестный ИО давно установлен в отношении HSV-1 и аутоантигенного сайта α -субъединицы ацетилхолинового рецептора при миастении гравис (Schwimmbeck P. et al., 1989; цит. в [58]).

Не исключено, что, сама по себе HSV-1 инфекция повышает вероятность заболевания анти-NMDAR Э, но в условиях индуцированного вирусом воспалительного процесса в ЦНС

ассоциация между HSV-1 инфекцией и развитием анти-NMDAR Э становится очевидной. Сходная закономерность отмечена ранее в отношении связи другого ГВ (EBV) с рассеянным склерозом (РС). Многие факты свидетельствуют о повышенном риске заболевания РС при наличии EBV-инфекции, но этот риск увеличивается еще в 2–3 раза у лиц с перенесенным в прошлом острым инфекционным мононуклеозом (первичная EBV-инфекция) [59, 61]. Возможно, эта закономерность отражает неспецифический механизм потери толерантности к аутоантигенам при чрезмерном ИО (в частности, мощной продукции провоспалительных цитокинов) в случае нарушения его инициации на этапе распознавания ГВ при первичном инфицировании.

Авторами установлено, что ответ цитокинов (ЦК) при постгерпетическом анти-NMDAR Э у детей не изучался, за исключением работы японских авторов [62], которые получили интересные результаты, определив в динамике уровни ЦК в ЦСЖ пациента (3-х-летней девочки) в течение HSV-1 Э, в промежуточном (продромальном) периоде и фазе манифестации анти-NMDAR Э. В продромальном периоде отмечен вторичный подъем уровней в ликворе ЦК IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , хемокинов CXCL10, CXCL13, CL2 и MIF (migration inhibitory factor), с последующим снижением в начале анти-NMDAR Э. По-видимому, в фазе перехода от HSV-1 Э к анти-NMDAR Э может происходить накопление ЦК в ЦСЖ. Неизвестно, отражает ли этот вторичный подъем ЦК аутоиммунный ответ, предшествуя клинической манифестации АИЭ, или он связан с реактивацией HSV-1, которую не всегда легко обнаружить [41, 42, 59].

Патогенетическая роль анти-NMDAR AT при постгерпетическом АИЭ, как и «классическом», неясна, так как не все пациенты, перенесшие HSV-1 Э и имеющие анти-NMDAR AT, заболевают АИЭ [43]. Как дети, так и взрослые с постгерпетическим анти-NMDAR Э имеют худший прогноз по сравнению с «классическим» анти-NMDAR Э в своей возрастной группе. Однако, по некоторым данным, «классический» анти-NMDAR Э у детей младшего возраста протекает легче, чем у подростков и взрослых [13], тогда как постгерпетический, напротив, тяжелее [43, 59]. В связи с этими наблюдениями авторы обзора [43] высказывают предположение, что в патогенезе постгерпетического АИЭ более значительную роль играют механизмы комплемент-зависимой или опосредованной Т-клетками цитотоксичности, но этот вопрос требует отдельного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента описания анти-NMDAR Э прошло чуть более 10 лет, но за этот короткий срок накопилось сравнительно много сообщений о клинических наблюдениях отдельных случаев, а затем и групп детей с этим заболеванием [8–13, 16]. Исследуется вопрос о генетической предрасположенности к развитию данной патологии, однако связь анти-NMDAR Э с генами системы HLA подтверждают лишь отдельные исследования [17, 19]. Предполагается участие анти-NMDAR AT в патогенезе анти-NMDAR Э, однако есть сомнения в их решающем значении [7,10,11]. В ликворе больных анти-NMDAR Э обнаруживаются хемоаттрактанты как В-, так и Т-клеток (CXCL13 и CXCL10), а также ЦК Th1 (IFN- γ , TNF- α) и Th17 (IL-6, IL-17A), что ставит вопрос об участии в патогенезе заболевания клеточных механизмов ИО [28, 29,30,31].

Большое число наблюдений свидетельствует о связи HSV-1 инфекции с анти-NMDAR Э, который возникает, по разным данным, у 14–27% реконвалесцентов HSV-1 Э [20,34,59]. Выделены маркеры дифференцировки между обострением HSV-1 Э и постгерпетическим анти-NMDAR Э у детей [36]. Отмечено более тяжелое течение постгерпетического анти-NMDAR Э по сравнению с «классическим», особенно у детей младшего возраста [43]. Развитию Э при первичном инфицировании HSV-1 способствуют генетические дефекты TLR3-зависимой продукции IFN α/β и IFN γ , или ответа клеток-мишеней IFN α/β и IFN γ [51, 52,53]. Однако не только HSV-1 Э, но и сама HSV-1 инфекция повышает вероятность развития анти-NMDAR Э [58,60,62], что придает особую важность изучению механизмов взаимосвязи между HSV-1 и анти-NMDAR Э. Пока немногочисленные результаты изучения иммунопатогенеза АИЭ уже дают основу для расширения способов иммунотерапии этих заболеваний. Кроме иммунотерапии 1-й (метилпреднизолон, иммуноглобулины или плазмаферез) и 2-й линии (ритуксимаб или циклофосфамид), в случаях рефрактерности АИЭ к терапии 1-й и 2-й линий у детей апробируют ингибитор IL-6 (tocilizumab), ингибитор протеасом (bortezomib) и низкие дозы IL-2 [63].

В целом, в современных условиях доказана причинно-следственная связь между герпесвирусами, в том числе и вирусом простого герпеса-1, и развитием аутоиммунных механизмов повреждения центральной нервной системы, в частности, аутоиммунных энцефалитов, что

развивает миф об исключительности аутоиммунного процесса, и определяет перспективы терапии, включающей этиотропные препараты, эффективность которой авторами уже подтверждена [1, 59].

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение. М.: Комментарий; 2016.
2. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015; 70(2): 183–187. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1311.
3. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беляева И.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Аутоиммунные энцефалиты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; № 4: 95–101. DOI: 10.17116/jnevro20151154195-101.
4. Dalmau J., Tüzün E., Wu H., Masjuan J., Rossi J., Voloschin A., Baehring J., Shimazaki H., Koide R., King D., Mason W., Sansing L., Dichter M., Rosenfeld M., Lynch D. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. 2007; 61(1): 25–36. DOI: 10.1002/ana.21050.
5. Суровцева А.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Пульман Н.Ф., Конев А.И. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 59(6): 103–105.
6. Васенина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А., Чимагомедова А.Ш., Левиков Д.И. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; № 2: 110–116 DOI: 10.17116/jnevro201711721110-116.
7. Кондратьева Е.А., Симаков К.В., Иванов В.В., Кондратьев С.А., Шестов А.В., Рыжкова Д.В., Ефимцев А.Ю., Леонидова Л.А., Боровикова В.Н., Чухловина М.Л., Алексеева Т.М., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю., Шляхто Е.В. Особенности клинического течения анти-N-метил-D-аспартат рецепторного энцефалита (случаи из практики). Журнал инфектологии. 2018; 10(1): 121–130. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-121-130.
8. Florance N., Davis R., Lam C., Szperka C., Zhou L., Ahmad S., Campen C., Moss H., Peter N., Gleichman A., Glaser C., Lynch D., Rosenfeld M., Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol. 2009; 66(1): 11–18. DOI: 10.1002/ana.21756.
9. Armangue T., Titulaer M., Málaga I., Bataller L., Gabilondo I., Graus F., Dalmau J. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients.

- J Pediatr. 2013; 162(4): 850–856. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.10.011
10. Hacohen Y., Wright S., Waters P., Agrawal S., Carr L., Cross H., De Sousa C., Devile C., Fallon P., Gupta R., Hedderly T., Hughes E., Kerr T., Lascelles K., Lin J., Philip S., Pohl K., Prabahkar P., Smith M., Williams R., Clarke A., Hemingway C., Wassmer E., Vincent A., Lim M. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(7): 748–55. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303807.
 11. Najjar S., Pearlman D., Devinsky O., Najjar A., Nadkarni S., Butler T., Zagzag D. Neuropsychiatric autoimmune encephalitis without VGKC-complex, NMDAR, and GAD autoantibodies: case report and literature review. *Cogn Behav Neurol*. 2013; 26(1): 36–49. DOI: 10.1097/WNN.0b013e31828b6531.
 12. Wang Y., Zhang W., Yin J., Lu Q., Yin F., He F., Peng J. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes. *J Neuroimmunol*. 2017; 312: 59–65. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.09.005.
 13. Sai Y., Zhang X., Feng M., Tang J., Liao H., Tan L. Clinical diagnosis and treatment of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single center retrospective study. *Exp Ther Med*. 2018; 16(2): 1442–1448. DOI: 10.3892/etm.2018.6329.
 14. Yeshokumar A., Sun L., Klein J., Baranano K., Pardo C. Gait disturbance as the presenting symptom in young children with anti-NMDA receptor encephalitis. *Pediatrics*. 2016; 138(3). pii: e20160901. DOI: 10.1542/peds.2016-0901.
 15. Chourasia N., Watkins M., Lankford J., Kass J., Kamdar A. An Infant Born to a Mother With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatr Neurol*. 2018; 79: 65–68. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.010.
 16. Konuskan B., Yildirim M., Topaloglu H., Erol I., Oztoprak U., Tan H., Gocmen R., Anlar B. Clinical presentation of anti-N-methyl-d-aspartate receptor and anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies in children: A series of 24 cases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018; 22(1): 135–142. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.10.009.
 17. Verhelst H., Verloo P., Dhondt K., De Paepe B., Menten B., Dalmau J., Van Coster R. Anti-NMDA-receptor encephalitis in a 3 year old patient with chromosome 6p21.32 microdeletion including the HLA cluster. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15(2): 163–166. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.07.004.
 18. Kim T., Lee S., Moon J., Sunwoo J., Byun J., Lim J., Shin Y., Jun J., Lee H., Lee W., Yang A., Choi Y., Park K., Jung K., Jung K., Kim M., Lee S., Chu K. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Ann Neurol*. 2017; 81(2): 183–192. DOI: 10.1002/ana.24860.
 19. Mueller S., Färber A., Prüss H., Melzer N., Golombeck K., Kämpfel T., Thaler F., Elisak M., Lewerenz J., Kaufmann M., Sühs K., Ringelstein M., Kellinghaus C., Bien C., Kraft A., Zettl U., Ehrlich S., Handreka R., Rostásy K., Then Bergh F., Faiss J., Lieb W., Franke A., Kuhlenbäumer G., Wandinger K., Leypoldt F. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; 83(4): 863–869. DOI: 10.1002/ana.25216.
 20. Liu C., Zhu J., Zheng X., Ma C., Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 6361479. DOI: 10.1155/2017/6361479.
 21. Tüzün E., Zhou L., Baehring J.M., Bannykh S., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathologica*. 2009; 118(6): 737–743. DOI: 10.1007/s00401-009-0582-4.
 22. Bien C., Vincent A., Barnett M., Becker A., Blümcke I., Graus F., Jellinger K., Reuss D., Ribalta T., Schlegel J., Sutton I., Lassmann H., Bauer J. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012; 135(5): 1622–1638. DOI: 10.1093/brain/aws082.
 23. Hughes E., Peng X., Gleichman A., Lai M., Zhou L., Tsou R., Parsons T., Lynch D., Dalmau J., Balice-Gordon R. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010; 30(17): 5866–5875. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010.
 24. Moscato E., Peng X., Jain A., Parsons T., Dalmau J., Balice-Gordon R. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2014; 76(1): 108–119. DOI: 10.1002/ana.24195.
 25. Kreye J., Wenke N., Chayka M., Leubner J., Murugan R., Maier N., Jurek B., Ly L., Brandl D., Rost B., Stumpf A., Schulz P., Radbruch H., Hauser A., Pache F., Meisel A., Harms L., Paul F., Dirnagl U., Garner C., Schmitz D., Wardemann H., Prüss H. Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis. *Brain*. 2016; 139(10): 2641–2652. DOI: 10.1093/brain/aww208.
 26. Castillo-Gómez E., Oliveira B., Tapken D., Bertrand S., Klein-Schmidt C., Pan H., Zafeiriou P., Steiner J., Jurek B., Trippe R., Prüss H., Zimmermann W., Bertrand D., Ehrenreich H., Hollmann M. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class. *Mol Psychiatry*. 2017; 22(12): 1776–1784. DOI: 10.1038/mp.2016.125.
 27. Gresa-Arribas N., Titulaer M., Torrents A., Aguilar E., McCracken L., Leypoldt F., Gleichman A., Balice-Gordon R., Rosenfeld M., Lynch D., Graus F., Dalmau J. Antibody titres at diagnosis and during follow-up

- of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2014; 13(2): 167–177. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
28. Leypoldt F., Höftberger R., Titulaer M., Armangue T., Gresa-Arribas N., Jahn H., Rostásy K., Schlumberger W., Meyer T., Wandinger K., Rosenfeld M., Graus F., Dalmau J. Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a potential biomarker of treatment response. *JAMA Neurol.* 2015; 72(2): 180–186. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2956.
 29. Byun J., Lee S., Moon J., Jung K., Sunwoo J., Lim J., Kim T., Shin Y., Lee K., Jun J., Lee H., Lee W., Kim Y., Kim S., Jeon D., Park K., Jung K., Kim M., Chu K., Lee S. Distinct intrathecal interleukin17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Journal of Neuroimmunology.* 2016; 297: 141–147. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.05.023.
 30. Kothur K., Wienholt L., Mohammad S., Tantsis E., Pillai S., Britton P., Jones C., Angiti R., Barnes E., Schlub T., Bandodkar S., Brilot F., Dale R. Utility of CSF cytokine/chemokines as markers of active intrathecal inflammation: comparison of demyelinating, anti-NMDAR and enteroviral encephalitis. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0161656. DOI: 10.1371/journal.pone.0161656.
 31. Liba Z., Kayserova J., Elisak M., Marusic P., Nohejlova H., Hanzalova J., Komarek V., Sediva A. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: the clinical course in light of the chemokine and cytokine levels in cerebrospinal fluid. *J Neuroinflammation.* 2016; 13(1): 55. DOI: 10.1186/s12974-016-0507-9.
 32. Кривицкая В.З. Аутореактивные антитела в норме и при вирусных инфекциях. *Инфекция и иммунитет.* 2013; 3(4): 301–310.
 33. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В., Скрипченко Е.Ю. Герпесвирусы и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016; № 9: 125–135. DOI: 10.17116/jnevro201611691133-143.
 34. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol.* 2017; 30(3): 327–333. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000445.
 35. Nosadini M., Mohammad S., Corazza F., Ruga E., Kothur K., Perilongo G., Frigo A., Toldo I., Dale R., Sartori S. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(8): 796–805. DOI: 10.1111/dmcn.13448.
 36. Höftberger R., Armangue T., Leypoldt F., Graus F., Dalmau J. Clinical Neuropathology practice guide 4–2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clin Neuropathol.* 2013; 32(4): 251–254. DOI: 10.5414/NP300666.
 37. Armangue T., Leypoldt F., Málaga I., Raspall-Chaure M., Martí I., Nichter C., Pugh J., Vicente-Rasoamalala M., Lafuente-Hidalgo M., Macaya A., Ke M., Titulaer M., Höftberger R., Sheriff H., Glaser C., Dalmau J. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol.* 2014; 75(2): 317–323. DOI: 10.1002/ana.24083.
 38. Prüss H., Finke C., Hölte M., Hofmann J., Klingbeil C., Probst C., Borowski K., Ahnert-Hilger G., Harms L., Schwab J., Ploner C., Komorowski L., Stoecker W., Dalmau J., Wandinger K. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol.* 2012; 72(6): 902–911. DOI: 10.1002/ana.23689.
 39. Mohammad S., Sinclair K., Pillai S., Merheb V., Aumann T., Gill D., Dale R., Brilot F. Herpes simplex encephalitis relapse with chorea is associated with autoantibodies to N-Methyl-D-aspartate receptor or dopamine-2 receptor. *Mov Disord.* 2014; 29(1): 117–122. DOI: 10.1002/mds.25623.
 40. Sinmaz N., Tea F., Pilli D., Zou A., Amatoury M., Nguyen T., Merheb V., Ramanathan S., Cooper S., Dale R., Brilot F. Dopamine-2 receptor extracellular N-terminus regulates receptor surface availability and is the target of human pathogenic antibodies from children with movement and psychiatric disorders. *Acta Neuropathol Commun.* 2016; 4(1): 126. DOI: 10.1186/s40478-016-0397-1.
 41. Ellul M., Griffiths M., Iyer A., Avula S., Defres S., Baborie A., Vincent A., Martin N., Sadarangani M., Pollard A., Solomon T., Kneen R. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a young child with histological evidence on brain biopsy of coexistent herpes simplex virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(3): 347–349. DOI: 10.1097/INF.0000000000001011.
 42. Bashiri F., Al-Rasheed A., Hassan S., Hamad M., El Khashab H., Kentab A., Al-Badr F., Salih M. Auto-immune anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: three case reports. *Paediatr Int Child Health.* 2017; 37(3): 222–226. DOI: 10.1080/20469047.2016.1191852.
 43. Armangue T., Spatola M., Vlagea A., Mattozzi S., Cárceres-Cordon M., Martinez-Heras E., Llufríu S., Muchart J., Erro M., Abaira L., Moris G., Monros-Giménez L., Corral-Corral Í., Montejó C., Toledo M., Bataller L., Secondi G., Ariño H., Martínez-Hernández E., Juan M., Marcos M., Alsina L., Saiz A., Rosenfeld M., Graus F., Dalmau J. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9): 760–772. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8.
 44. Linnoila J., Binnicker M., Majed M., Klein C., McKeeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016; 3(4): e245. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000245.
 45. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Егорова Н.Ю. Поражение центральной нервной системы при герпесвирусной моно- и микстинфекции 6-го типа у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2016; 95(2): 22–29.

46. Голева О.В., Мурина Е.А., Осипова З.А. Серологические маркеры реактивации вируса Эпштейна-Барр при вирусных энцефалитах у детей. Журнал инфектологии. 2015; 7(1): 70–74.
47. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Энцефалиты у детей. В кн.: Нейроинфекции у детей. Под ред. Н.В. Скрипченко. СПб.: Тактик-Студио; 2015: 245–263.
48. Zimmer B., Ewaleifoh O., Harschnitz O., Lee Y., Peneau C., McAlpine J., Liu B., Tchieu J., Steinbeck J., Lafaille F., Volpi S., Notarangelo L., Casanova J., Zhang S., Smith G., Studer L. Human iPSC-derived trigeminal neurons lack constitutive TLR3-dependent immunity that protects cortical neurons from HSV-1 infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018; 115(37): E8775-E8782. DOI: 10.1073/pnas.1809853115.
49. Steiner I., Benninger F. Update on herpes virus infections of the nervous system. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013; 13(12): 414. DOI: 10.1007/s11910-013-0414-8.
50. Zhang Y., Li L., Munir M., Qiu H. RING-domain E3 ligase-mediated host-virus interactions: orchestrating immune responses by the host and antagonizing immune defense by viruses. Front Immunol. 2018; 9: 1083. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01083.
51. Sancho-Shimizu V., Pérez de Diego R., Lorenzo L., Halwani R., Alangari A., Israelsson E., Fabrega S., Cardon A., Maluenda J., Tatematsu M., Mahvelati F., Herman M., Ciancanelli M., Guo Y., Al-Sum Z., Alkhamis N., Al-Makadma A., Ghadiri A., Boucherit S., Plancoulaine S., Picard C., Rozenberg F., Tardieu M., Lebon P., Jouanguy E., Rezaei N., Seya T., Matsumoto M., Chaussabel D., Puel A., Zhang S., Abel L., Al-Muhsen S., Casanova J. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. J Clin Invest. 2011; 121(12): 4889–4902. DOI: 10.1172/JCI59259.
52. Lim H., Seppänen M., Hautala T., Ciancanelli M., Itan Y., Lafaille F., Dell W., Lorenzo L., Byun M., Pauwels E., Rönnelid Y., Cai X., Boucherit S., Jouanguy E., Paetau A., Lebon P., Rozenberg F., Tardieu M., Abel L., Yildiran A., Vergison A., Roivainen R., Etzioni A., Tienari P., Casanova J., Zhang S. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. Neurology. 2014; 83(21): 1888–1897. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000999.
53. Zhang S., Abel L., Casanova J. Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis. Handb Clin Neurol. 2013; 112: 1091–1097. DOI: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00027-1.
54. Luker G., Prior J., Song J., Pica C., Leib D. Bioluminescence imaging reveals systemic dissemination of herpes simplex virus type 1 in the absence of interferon receptors. J Virol. 2003; 77(20): 11082–11093. DOI: 10.1128/JVI.77.20.11082-11093.2003.
55. Chew T., Taylor K., Mossman K. Innate and adaptive immune responses to herpes simplex virus. Viruses. 2009; 1(3): 979–1002. DOI: 10.3390/v1030979.
56. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В., Монахова Н.Е. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей. Инфекция и иммунитет. 2015; 5(4): 349–358. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2015-4-349-358>.
57. Dale R., Nosadini M. Infection-triggered autoimmunity: The case of herpes simplex virus type 1 and anti-NMDAR antibodies. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018; 5(4): e471. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000471.
58. Salovin A., Glanzman J., Roslin K., Armangue T., Lynch D., Panzer J. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018; 5(4): e458. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000458.
59. Скрипченко Е.Ю. Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. Автореф. докт. ... дисс., СПб.; 2018.
60. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., Иванова Г.П., Монахова Н.Е. Патогенетические механизмы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(6): 48–52.
61. Ascherio A., Munger K. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review. J. Neuroimmune Pharmacol. 2010; 5(3): 271–277.
62. Omae T., Saito Y., Tsuchie H., Ohno K., Maegaki Y., Sakuma H. Cytokine/chemokine elevation during the transition phase from HSV encephalitis to autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis. Brain Dev. 2018; 40(4): 361–365. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.12.007.
63. Stingl C., Cardinale K., Van Mater H. An update on the treatment of pediatric autoimmune encephalitis. Curr Treatm Opt Rheumatol. 2018; 4(1): 14–28. DOI: 10.1007/s40674-018-0089-z.

REFERENCE

1. Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko Ye.YU., Surovtseva A.V. Demiyeliniziruyushchiye zabollevaniya nervnoy sistemy u detey. [Demyelinating diseases of the nervous system in children]. Etiologiya, klinika, patogenez, diagnostika, lecheniye. M.: Kommentariy; 2016 (In Russian).
2. Piradov M.A., Suponeva N.A. Autoimmunnyye zabollevaniya nervnoy sistemy: sostoyaniye problemy i perspektivy. [Autoimmune Diseases of the Nervous System: Problem Statement and Prospects]. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2015; 70(2): 183–187. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1311 (In Russian).
3. Davydovskaya M.V., Boyko A.N., Belyayeva I.A., Martynov M.YU., Gusev E.I. Autoimmunnyye entsefalitiy. [Autoimmune encephalitis]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2015; 4: 95–101. DOI: 10.17116/jnevro20151154195-101 (In Russian).

4. Dalmau J., Tüzün E., Wu H., Masjuan J., Rossi J., Voloschin A., Baehring J., Shimazaki H., Koide R., King D., Mason W., Sansing L., Dichter M., Rosenfeld M., Lynch D. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61(1): 25–36. DOI: 10.1002/ana.21050.
5. Surovtseva A.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Pulman N.F., Konev A.I. Anti-NMDA receptor encephalitis. [Encephalitis with antibodies to NMDA receptors]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014; 59(6): 103–105. (In Russian).
6. Vasenina E.E., Gankina O.A., Chimagomedova A. Sh., Levikov D.I. Autoimmune anti-NMDA-R encephalitis. [Autoimmune encephalitis with antibodies to NMDA receptors]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 2: 110–116. DOI: 10.17116/jnevro201711721110-116 (In Russian).
7. Kondratyeva E.A., Simakov K.V., Ivanov V.V., Kondratyev S.A., Shestov A.V., Ryzhkova D.V., Efimtsev A. Yu., Leonidova L.A., Borovikova V.N., Chukhlova M.L., Alekseeva T.M., Kondratyev A.N., Ulitin A. Yu., Shlyakh-to E.V. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (case reports). [Clinical features of the anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (cases from practice)]. *Zhurnal Infektologii*. 2018; 10(1): 121–130. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-121-130 (In Russian).
8. Florance N., Davis R., Lam C., Szperka C., Zhou L., Ahmad S., Campen C., Moss H., Peter N., Gleichman A., Glaser C., Lynch D., Rosenfeld M., Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009; 66(1): 11–18. DOI: 10.1002/ana.21756.
9. Armangue T., Titulaer M., Málaga I., Bataller L., Gabi-londo I., Graus F., Dalmau J. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013; 162(4): 850–856.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.10.011.
10. Hacoen Y., Wright S., Waters P., Agrawal S., Carr L., Cross H., De Sousa C., Devile C., Fallon P., Gupta R., Hedderly T., Hughes E., Kerr T., Lascelles K., Lin J., Philip S., Pohl K., Prabahkar P., Smith M., Williams R., Clarke A., Hemingway C., Wassmer E., Vincent A., Lim M. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(7): 748–55. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303807.
11. Najjar S., Pearlman D., Devinsky O., Najjar A., Nadkar-ni S., Butler T., Zagzag D. Neuropsychiatric autoimmune encephalitis without VGKC-complex, NMDAR, and GAD autoantibodies: case report and literature review. *Cogn Behav Neurol*. 2013; 26(1): 36–49. DOI: 10.1097/WNN.0b013e31828b6531.
12. Wang Y., Zhang W., Yin J., Lu Q., Yin F., He F., Peng J. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes. *J Neuroimmunol*. 2017; 312: 59–65. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.09.005.
13. Sai Y., Zhang X., Feng M., Tang J., Liao H., Tan L. Clinical diagnosis and treatment of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single center retrospective study. *Exp Ther Med*. 2018; 16(2): 1442–1448. DOI: 10.3892/etm.2018.6329.
14. Yeshokumar A., Sun L., Klein J., Baranano K., Pardo C. Gait disturbance as the presenting symptom in young children with anti-NMDA receptor encephalitis. *Pediatrics*. 2016; 138(3). pii: e20160901. DOI: 10.1542/peds.2016-0901.
15. Chourasia N., Watkins M., Lankford J., Kass J., Kamdar A. An Infant Born to a Mother With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatr Neurol*. 2018; 79: 65–68. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.010.
16. Konuskan B., Yildirim M., Topaloglu H., Erol I., Oztoprak U., Tan H., Gocmen R., Anlar B. Clinical presentation of anti-N-methyl-d-aspartate receptor and anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies in children: A series of 24 cases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018; 22(1): 135–142. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.10.009.
17. Verhelst H., Verloo P., Dhondt K., De Paepe B., Menten B., Dalmau J., Van Coster R. Anti-NMDA-receptor encephalitis in a 3 year old patient with chromosome 6p21.32 microdeletion including the HLA cluster. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15(2): 163–166. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.07.004.
18. Kim T., Lee S., Moon J., Sunwoo J., Byun J., Lim J., Shin Y., Jun J., Lee H., Lee W., Yang A., Choi Y., Park K., Jung K., Jung K., Kim M., Lee S., Chu K. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Ann Neurol*. 2017; 81(2): 183–192. DOI: 10.1002/ana.24860.
19. Mueller S., Färber A., Prüss H., Melzer N., Golombeck K., Kümpfel T., Thaler F., Elisak M., Lewerenz J., Kaufmann M., Sühs K., Ringelstein M., Kellinghaus C., Bien C., Kraft A., Zettl U., Ehrlich S., Handreka R., Rostásy K., Then Bergh F., Faiss J., Lieb W., Franke A., Kuhlenbäumer G., Wandinger K., Leypoldt F. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; 83(4): 863–869. DOI: 10.1002/ana.25216.
20. Liu C., Zhu J., Zheng X., Ma C., Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 6361479. DOI: 10.1155/2017/6361479.
21. Tüzün E., Zhou L., Baehring J.M., Bannykh S., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathologica*. 2009; 118(6): 737–743. DOI: 10.1007/s00401-009-0582-4.
22. Bien C., Vincent A., Barnett M., Becker A., Blümcke I., Graus F., Jellinger K., Reuss D., Ribalta T., Schlegel J.,

- Sutton I., Lassmann H., Bauer J. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012; 135(5): 1622–1638. DOI: 10.1093/brain/aww082.
23. Hughes E., Peng X., Gleichman A., Lai M., Zhou L., Tsou R., Parsons T., Lynch D., Dalmau J., Balice-Gordon R. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010; 30(17): 5866–5875. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010.
 24. Moscato E., Peng X., Jain A., Parsons T., Dalmau J., Balice-Gordon R. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2014; 76(1): 108–119. DOI: 10.1002/ana.24195.
 25. Kreye J., Wenke N., Chayka M., Leubner J., Murugan R., Maier N., Jurek B., Ly L., Brandl D., Rost B., Stumpf A., Schulz P., Radbruch H., Hauser A., Pache F., Meisel A., Harms L., Paul F., Dirnagl U., Garner C., Schmitz D., Wardemann H., Prüss H. Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis. *Brain*. 2016; 139(10): 2641–2652. DOI: 10.1093/brain/aww208.
 26. Castillo-Gómez E., Oliveira B., Tapken D., Bertrand S., Klein-Schmidt C., Pan H., Zafeiriou P., Steiner J., Jurek B., Trippe R., Prüss H., Zimmermann W., Bertrand D., Ehrenreich H., Hollmann M. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class. *Mol Psychiatry*. 2017; 22(12): 1776–1784. DOI: 10.1038/mp.2016.125.
 27. Gresa-Arribas N., Titulaer M., Torrents A., Aguilar E., McCracken L., Leypoldt F., Gleichman A., Balice-Gordon R., Rosenfeld M., Lynch D., Graus F., Dalmau J. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014; 13(2): 167–177. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
 28. Leypoldt F., Höftberger R., Titulaer M., Armangue T., Gresa-Arribas N., Jahn H., Rostásy K., Schlumberger W., Meyer T., Wandinger K., Rosenfeld M., Graus F., Dalmau J. Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a potential biomarker of treatment response. *JAMA Neurol*. 2015; 72(2): 180–186. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2956.
 29. Byun J., Lee S., Moon J., Jung K., Sunwoo J., Lim J., Kim T., Shin Y., Lee K., Jun J., Lee H., Lee W., Kim Y., Kim S., Jeon D., Park K., Jung K., Kim M., Chu K., Lee S. Distinct intrathecal interleukin17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Journal of Neuroimmunology*. 2016; 297: 141–147. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.05.023.
 30. Kothur K., Wienholt L., Mohammad S., Tantsis E., Pillai S., Britton P., Jones C., Angiti R., Barnes E., Schlub T., Bhandodkar S., Brilot F., Dale R. Utility of CSF cytokine/chemokines as markers of active intrathecal inflammation: comparison of demyelinating, anti-NMDAR and enteroviral encephalitis. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0161656. DOI: 10.1371/journal.pone.0161656.
 31. Liba Z., Kayserova J., Elisak M., Marusic P., Nohejlova H., Hanzalova J., Komarek V., Sediva A. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: the clinical course in light of the chemokine and cytokine levels in cerebrospinal fluid. *J Neuroinflammation*. 2016; 13(1): 55. DOI: 10.1186/s12974-016-0507-9.
 32. Krivitskaya V.Z. Autoreaktivnyye antitela v norme i pri virusnykh infektsiyakh. [Autoreactive antibodies are normal in viral infections]. *Infektsia i immunitet*. 2013; 3(4): 301–310. (In Russian).
 33. Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovzeva A.V., Skripchenko E.Y. Gerpessvirusy i rasseyanny skleroz. [Herpes viruses and multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 9: 133–143. DOI:10.17116/jnevro201611691133-143(In Russian).
 34. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30(3): 327–333. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000445.
 35. Nosadini M., Mohammad S., Corazza F., Ruga E., Kothur K., Perilongo G., Frigo A., Toldo I., Dale R., Sartori S. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59(8): 796–805. DOI: 10.1111/dmcn.13448.
 36. Höftberger R., Armangue T., Leypoldt F., Graus F., Dalmau J. Clinical Neuropathology practice guide 4–2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clin Neuropathol*. 2013; 32(4): 251–254. DOI:10.5414/NP300666.
 37. Armangue T., Leypoldt F., Málaga I., Raspall-Chaure M., Martí I., Nichter C., Pugh J., Vicente-Rasoamalala M., Lafuente-Hidalgo M., Macaya A., Ke M., Titulaer M., Höftberger R., Sheriff H., Glaser C., Dalmau J. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol*. 2014; 75(2): 317–323. DOI: 10.1002/ana.24083.
 38. Prüss H., Finke C., Hölte M., Hofmann J., Klingbeil C., Probst C., Borowski K., Ahnert-Hilger G., Harms L., Schwab J., Ploner C., Komorowski L., Stoecker W., Dalmau J., Wandinger K. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*. 2012; 72(6): 902–911. DOI: 10.1002/ana.23689.
 39. Mohammad S., Sinclair K., Pillai S., Merheb V., Aumann T., Gill D., Dale R., Brilot F. Herpes simplex encephalitis relapse with chorea is associated with autoantibodies to N-Methyl-D-aspartate receptor or dopamine-2 receptor. *Mov Disord*. 2014; 29(1): 117–122. DOI: 10.1002/mds.25623.
 40. Sinmaz N., Tea F., Pilli D., Zou A., Amatoury M., Nguyen T., Merheb V., Ramanathan S., Cooper S., Dale R., Brilot F. Dopamine-2 receptor extracellular N-terminus regulates receptor surface availability and is the target

- of human pathogenic antibodies from children with movement and psychiatric disorders. *Acta Neuropathol Commun.* 2016; 4(1): 126. DOI: 10.1186/s40478-016-0397-1.
41. Ellul M., Griffiths M., Iyer A., Avula S., Defres S., Baborie A., Vincent A., Martin N., Sadarangani M., Pollard A., Solomon T., Kneen R. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a young child with histological evidence on brain biopsy of coexistent herpes simplex virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(3): 347–349. DOI: 10.1097/INF.0000000000001011.
 42. Bashiri F., Al-Rasheed A., Hassan S., Hamad M., El Khashab H., Kentab A., Al-Badr F., Salih M. Auto-immune anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: three case reports. *Paediatr Int Child Health.* 2017; 37(3): 222–226. DOI: 10.1080/20469047.2016.1191852.
 43. Armangue T., Spatola M., Vlasea A., Mattozzi S., Cárceles-Cordon M., Martínez-Heras E., Llufrui S., Muchart J., Erro M., Abaira L., Moris G., Monros-Giménez L., Corral-Corral Í., Montejo C., Toledo M., Bataller L., Secondi G., Ariño H., Martínez-Hernández E., Juan M., Marcos M., Alsina L., Saiz A., Rosenfeld M., Graus F., Dalmau J. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9): 760–772. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8.
 44. Linnoila J., Binnicker M., Majed M., Klein C., McKeeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016; 3(4): e245. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000245.
 45. Simonova E.V., Harlamova F.S., Uchaykin V.F., Drozdova I.M., Egorova N.Y. Porazheniye tsentral'noy nervnoy sistemy pri gerpessvirusnoy mono- i mikst-infektsii 6-go tipa u detey. [Damage to the central nervous system in herpesvirus mono- and mixed infections of type 6 in children]. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2016; 95(2): 22–29. (In Russian).
 46. Goleva O.V., Murina E.A., Osipova Z.A. Serologicheskiye markery reaktivatsii virusa Epshteyna-Barr pri virusnykh entsefalitakh u detey. [Serologic markers of Epstein-Barr virus reactivation in the conditions of viral encephalitis in young patients]. *Zhurnal infektologii.* 2015; 7(1): 70–74. (In Russian).
 47. Ivanova G.P., Skripchenko N.V., Skripchenko E. Yu. Entsefalit u detey. [Encephalitis in children]. V kn.: Neyroinfektsii u detey. Pod red. N.V. Skripchenko. SPb.: Taktik-Studio; 2015: 245–263. (In Russian).
 48. Zimmer B., Ewaleifoh O., Harschnitz O., Lee Y., Penneau C., McAlpine J., Liu B., Tchieu J., Steinbeck J., Lafaille F., Volpi S., Notarangelo L., Casanova J., Zhang S., Smith G., Studer L. Human iPSC-derived trigeminal neurons lack constitutive TLR3-dependent immunity that protects cortical neurons from HSV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(37): E8775–E8782. DOI: 10.1073/pnas.1809853115.
 49. Steiner I., Benninger F. Update on herpes virus infections of the nervous system. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013; 13(12): 414. DOI: 10.1007/s11910-013-0414-8.
 50. Zhang Y., Li L., Munir M., Qiu H. RING-domain E3 ligase-mediated host-virus interactions: orchestrating immune responses by the host and antagonizing immune defense by viruses. *Front Immunol.* 2018; 9: 1083. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01083.
 51. Sancho-Shimizu V., Pérez de Diego R., Lorenzo L., Halwani R., Alangari A., Israelsson E., Fabrega S., Cardon A., Maluenda J., Tatematsu M., Mahvelati F., Herman M., Ciancanelli M., Guo Y., Al-Sum Z., Alkhamis N., Al-Makadma A., Ghadiri A., Boucherit S., Plancoulaine S., Picard C., Rozenberg F., Tardieu M., Lebon P., Jouanguy E., Rezaei N., Seya T., Matsumoto M., Chaussabel D., Puel A., Zhang S., Abel L., Al-Muhsen S., Casanova J. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest.* 2011; 121(12): 4889–4902. DOI: 10.1172/JCI59259.
 52. Lim H., Seppänen M., Hautala T., Ciancanelli M., Itan Y., Lafaille F., Dell W., Lorenzo L., Byun M., Pauwels E., Rönnelid Y., Cai X., Boucherit S., Jouanguy E., Paetau A., Lebon P., Rozenberg F., Tardieu M., Abel L., Yildiran A., Vergison A., Roivainen R., Etzioni A., Tienari P., Casanova J., Zhang S. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology.* 2014; 83(21): 1888–1897. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000999.
 53. Zhang S., Abel L., Casanova J. Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis. *Handb Clin Neurol.* 2013; 112: 1091–1097. DOI: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00027-1.
 54. Luker G., Prior J., Song J., Pica C., Leib D. Bioluminescence imaging reveals systemic dissemination of herpes simplex virus type 1 in the absence of interferon receptors. *J Virol.* 2003; 77(20): 11082–11093. DOI: 10.1128/JVI.77.20.11082-11093.2003.
 55. Chew T., Taylor K., Mossman K. Innate and adaptive immune responses to herpes simplex virus. *Viruses.* 2009; 1(3): 979–1002. DOI: 10.3390/v1030979.
 56. Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Sur-ovtseva A.V., Monakhova N.E. Tsitokiny i gerpessvirusy pri rasseyannom skleroze u detey. [Cytokines and herpesviruses in children with multiple sclerosis]. *Infektsiya i immunitet.* 2015; 5(4): 349–358. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2015-4-349-358> (In Russian).
 57. Dale R., Nosadini M. Infection-triggered autoimmunity: The case of herpes simplex virus type 1 and anti-NMDAR antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018; 5(4): e471. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000471.
 58. Salovin A., Glanzman J., Roslin K., Armangue T., Lynch D., Panzer J. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. *Neurol Neuroim-*

- munol Neuroinflamm. 2018; 5(4): e458. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000458.
59. Skripchenko Ye.YU. Kliniko-patogeneticheskiye determinanty differentsial'noy diagnostiki entsefalitov, disseminirovannykh entsefalomiyelitov i rasseyannogo skleroza u detey. [Clinical and pathogenetic determinants of the differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children]. Avtoref. Dokt. ... diss. ..., SPb.; 2018. (In Russian).
60. Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V., Ivanova G.P., Monakhova N.E. Patogeneticheskiye mekhanizmy demiyeliniziruyushchikh zabolevaniy tsentral'noy nervnoy sistemy u detey. [Pathogenetic mechanisms of demyelinating diseases of the central nervous system in children]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2014; 114(6): 48–52. (In Russian.)
61. Ascherio A, Munger K. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review. J. Neuroimmune Pharmacol. 2010; 5(3): 271–277.
62. Omae T., Saito Y., Tsuchie H., Ohno K., Maegaki Y., Sakuma H. Cytokine/chemokine elevation during the transition phase from HSV encephalitis to autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis. Brain Dev. 2018; 40(4): 361–365. DOI: 10.1016/j.braindev. 2017.12.007.
63. Stingl C., Cardinale K., Van Mater H. An update on the treatment of pediatric autoimmune encephalitis. Curr Treatm Opt Rheumatol. 2018; 4(1): 14–28. DOI: 10.1007/s40674-018-0089-z.