

Клинический случай нетипичного течения аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита



Голдобин В.В., Ключева Е.Г., Диль А.В., Головкин В.И., Чистова И.В.
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47, павильон 12

Аутоиммунный энцефалит с образованием антител к NMDA-рецептору (анти-NMDA-энцефалит) является относительно недавно описанным заболеванием, которое занимает лидирующую позицию по встречаемости среди энцефалитов различной этиологии. В статье приведены диагностические критерии данного заболевания, описан случай нетипичного течения достоверного анти-NMDA-энцефалита. Особенности данного наблюдения являются относительно легкое течение заболевания, при развитии генерализованных судорожных припадков, психических и когнитивных нарушений в дебюте заболевания. Обсуждаются сложности диагностики и возможные патогенетические аспекты заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит; анти-NMDA-энцефалит; генерализованные судорожные припадки.

Контакты: Виталий Витальевич Голдобин; Vitalii.Goldobin@szgmu.ru

Для ссылки: Голдобин ВВ, Ключева ЕГ, Диль АВ, Головкин ВИ, Чистова ИВ. Клинический случай нетипичного течения аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-75-81

Clinical case of an atypical course of autoimmune anti-NMDA encephalitis

Goldobin V.V., Klocheva E.G., Dil A.V., Golovkin V.I., Chistova I.V.

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
47, Piskarevsky Prosp., pavilion 12, St. Petersburg 195067, Russia*

Autoimmune encephalitis with antibodies against NMDA receptor (anti-NMDA encephalitis) is a relatively newly described disease that occupies a leading position among encephalitis of various etiologies. The article presents diagnostic criteria for this disease and describes a case of an atypical course of confirmed anti-NMDA encephalitis. The peculiarities of this observation are the relatively mild course of the disease with the development of generalized seizures, mental and cognitive disorders at the onset of the disease. The difficulties in diagnosis and possible pathogenetic aspects of the disease are discussed.

Keywords: autoimmune encephalitis; anti-NMDA encephalitis; generalized convulsive seizures.

Contact: Vitalii Vitalyevich Goldobin; Vitalii.Goldobin@szgmu.ru

For reference: Goldobin VV, Klocheva EG, Dil AV, Golovkin VI, Chistova IV. Clinical case of an atypical course of autoimmune anti-NMDA encephalitis. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-75-81

Аутоиммунный энцефалит с образованием антител к глутаматной субъединице N-метил-D-аспартат-связывающего рецептора (далее — анти-NMDA-энцефалит) выявляется преимущественно у лиц молодого возраста [1]. Впервые данная форма аутоиммунного энцефалита была описана в 2005 г. J. Dalmau и соавт. у пациенток с тератомой яичников [2, 3]. Позже стали накапливаться данные о выявлении анти-NMDA-энцефалита у женщин при отсутствии тератом, а также о развитии заболевания у детей и мужчин. Данная форма энцефалита наблюдается нечасто, заболеваемость составляет 1,5 случая на 1 млн населения в год [4]. Традиционно наиболее распространенным среди энцефалитов считался вирусный, в частности герпетический, энцефалит [5]. Однако за последние 15 лет в связи с появлением новых лабораторных биомаркеров, позволяющих идентифицировать неинфекционные причины энцефалитов, становится очевидным, что лидирующую позицию по встреча-

емости занимает аутоиммунный анти-NMDA-энцефалит [6]. Проблема несвоевременной диагностики данного заболевания остается актуальной, что обусловлено низкой осведомленностью специалистов, а в ряде случаев — недоступностью лабораторных методов диагностики. По этим причинам анти-NMDA-энцефалит нередко ошибочно расценивается как психическое расстройство [7], что приводит к задержке начала специфической терапии и значительно ухудшает прогноз у пациентов с этим потенциально курбельным заболеванием.

Клинические проявления анти-NMDA-энцефалита полиморфны. Сосредоточенность NMDA-рецепторов преимущественно в гиппокампах, лимбической системе и больших полушариях — областях головного мозга, вовлеченных в процессы мышления, регуляции поведения и памяти, — во многом объясняет симптоматику, развивающуюся на фоне их поражения. Нередко заболевание манифе-

стирует с продромальной стадией длительностью от 1 до 21 дня, которая характеризуется катаральными явлениями и гипертермией. В последующем появляются галлюцинации, ажитация, нарушения сна. Подавляющее большинство пациентов обращаются за медицинской помощью именно на этой стадии, при этом в 40–42% случаев ставится ошибочный диагноз психического расстройства, в частности генерализованного тревожного расстройства или шизофрении [8]. Дальнейшее прогрессирование приводит к развитию судорожных припадков (преимущественно генерализованных тонико-клонических), дискинезии, кататонии, когнитивных и речевых расстройств, снижения памяти и нарушений сознания. Наиболее распространенным проявлением являются судороги, которые встречаются в 76–82% случаев и могут возникать в том числе в дебюте заболевания. Вегетативные расстройства включают гипотензию, аритмии, гиповентиляцию. Развитие последней часто требует вентиляционной и респираторной поддержки [9].

В 2016 г. были разработаны диагностические критерии анти-NMDA-энцефалита, которые остаются актуальными в настоящее время [10]. Данные критерии разработаны для клиничко-анатомического фенотипа лимбического энцефалита.

Диагноз возможного анти-NMDA-энцефалита ставится при наличии трех нижеперечисленных критериев:

1. Подострое развитие (анамнез менее 3 мес) по крайней мере четырех из шести групп симптомов:
 - а) психические или когнитивные нарушения;
 - б) речевые расстройства;
 - в) судорожные припадки;
 - г) насильственные движения (дискинезии, дистония, хореоатетоз);
 - д) нарушение сознания;
 - е) вегетативные нарушения или центральная гиповентиляция.
2. По крайней мере один из результатов дополнительных методов обследования:
 - а) нарушения на электроэнцефалограмме — фокальная или диффузная дезорганизация биоэлектрической активности, эпилептиформная активность или наличие «дельта-щеток»;
 - б) плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) или олигоклональный тип синтеза IgG.
3. Исключение других причин, объясняющих состояние.

Диагноз достоверного анти-NMDA-энцефалита может быть установлен при наличии одного и более симптомов из шести групп, описанных в первом пункте, а также выявлении антител к NMDA-рецептору в ЦСЖ и исключении других причин, объясняющих состояние.

В качестве стартовой терапии анти-NMDA-энцефалита рекомендуется проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 3–7 дней. Раннее начало иммуносупрессивного лечения глюкокортикоидами (ГК) в высоких дозах ассоциировано с более благоприятным прогнозом [11]. При неэффективности иммуносупрессивного лечения рекомендовано проведение 5–10 сеансов плазмафереза через день. Альтернативным вариантом первой линии терапии является внутривенное введение иммуноглобулинов в суммарной дозе 2 г/кг в сутки

в течение 2–5 дней. В случае тяжелого течения анти-NMDA-энцефалита возможно сочетание терапии иммуноглобулинами с ГК. Выявление тератомы яичников у пациенток с анти-NMDA-энцефалитом является показанием к оперативному лечению.

В случае неэффективности средств первой линии терапии в течение 3–4 нед лечения следует начать прием препаратов второй линии — ритуксимаба и циклофосфамида. Потенциально эффективными при резистентности к другим методам лечения могут оказаться метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил и другие иммуносупрессанты.

Прогноз при анти-NMDA-энцефалите, как правило, наиболее благоприятный по сравнению с другими формами аутоиммунных энцефалитов. На фоне терапии значимое или полное восстановление наступает у 66–80% пациентов. Однако в случае тяжелого течения заболевания возможен летальный исход. Рецидивы встречаются у 12–25% пациентов и характеризуются более легким течением, чем первичный эпизод. Интервалы между дебютом анти-NMDA-энцефалита и рецидивами составляют в среднем 2 года [12].

Приводим собственное наблюдение достоверного анти-NMDA-энцефалита. Получено информированное добровольное согласие пациентки на представление данных.

Пациентка А., 26 лет, в течение длительного времени предъявляла жалобы на снижение памяти и внимания: не помнила две недели из жизни, «забыла» английский язык, которым прежде занималась с репетитором, не узнавала буквы алфавита, испытывала трудности при чтении (сливались строки), было искажено восприятие лиц, в том числе собственного отражения: «все лица одинаковые, мужеподобные, с выпученными глазами», при этом страха не испытывала, критика к состоянию была сохранена. Также отмечала боль в икроножных мышцах и голеностопных суставах, эпизоды резкой смены настроения, повышенную потливость кистей и стоп.

Из анамнеза известно, что 29.05.2022, после стрессовой ситуации на работе, утратила память на события следующих двух недель. Со слов, накануне событий перенесла ОРВИ в легкой форме, в дебюте заболевания также имела место дезориентированность в пространстве («заблудилась в доме»). Предоставлена медицинская документация, позволяющая прояснить события амнезирванного периода:

29.05.2022 обратилась в приемное отделение многопрофильного стационара в связи с жалобами на нарушение речи. Были рекомендованы выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, консультация невролога и психиатра по месту жительства.

30.05.2022 выполнила МРТ головного мозга, где были выявлены МР-признаки немногочисленных очаговых изменений в веществе головного мозга сосудистого генеза. 01.06.2022 амбулаторно проконсультирована неврологом, направлена на госпитализацию в неврологическое отделение.

С 02.06.2022 по 17.06.2022 находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении с диагнозом: «Аутоиммунный энцефалит. Единичный генерализованный судорожный приступ от 02.06.2022». Со слов, сохранились обрывочные воспоминания о пребывании в больнице: не узнавала близких, испытывала головную боль, была сонлива, имели место зрительные галлюцинации.

По данным проведенного обследования были исключены инфекционные причины энцефалита. В анализе ЦСЖ: белок — 0,18 г/л; глюкоза — 3,61 ммоль/л, цитоз в динамике: от 03.06.2022 — $41,3 \cdot 10^6$ /л (нейтрофилы — 5%), от 10.06.2022 — $9,7 \cdot 10^6$ /л. При микробиологическом (культуральном) исследовании ЦСЖ аэробных и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов, *Neisseria meningitidis* не обнаружено. Выполнены ПЦР ликвора на цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, *Toxoplasma gondii*, *Borrelia burgdorferi* s. l, вирус клещевого энцефалита, вирус герпеса 6-го типа, вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го, 2-го типа — не обнаружено.

Было проведено тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) — результат составил 16 баллов из 30 возможных, что указывало на выраженное снижение когнитивных функций.

По результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ) от 03.06.2022 были выявлены выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, очаг патологической активности в левой теменно-затылочной области головного мозга (медленноволновая активность) с пароксизмальными вспышками в фоновой записи из вышеописанного очага с вовлечением стволовых структур головного мозга. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и придатков, по результатам которого проконсультирована гинекологом: данных, свидетельствующих о наличии патологии органов малого таза, нет.

Была консультирована эпилептологом, состояние расценено как единичный генерализованный судорожный приступ от 02.06.2022. Рекомендован прием карбамазепина 200 мг — по 1 таблетке 2 раза в сутки.

За время госпитализации проводилась противосудорожная (карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки) и метаболическая терапия, 07.06.2022 однократно проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно капельно.

Спустя месяц (18.07.2022) была повторно госпитализирована в неврологическое отделение с целью проведения диагностической люмбальной пункции. Сохранялись жалобы на нечеткость зрения, эпизодические зрительные галлюцинации по типу метаморфозов. В неврологическом статусе по сравнению с предыдущим осмотром — без отрицательной динамики.

Согласно предоставленным результатам лабораторной диагностики в сыворотке крови определены антинейрональные антитела (методом реакции непрямой флуоресценции) в титре 1:800 со свечением антинуклеарного фактора; при иммуноблоте антинейрональных антител (Yo-1, Hu, Ri, CV2, Ma2, амфифизин) не обнаружено; антитела к поверхностным антигенам нейронов / калиевых каналов, рецепторам LGI-1 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1 — богатый лейцином инактивируемый глиомой протеин 1), CASPR2 (contactin-associated protein 2 — связанный с контактином протеин 2), AMPAR (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor — глутаматный рецептор), GABAR (gamma-aminobutyric acid receptor — рецептор гамма-аминомасляной кислоты), NMDA в сыворотке — не обнаружены; антитела к экстрагируемому ядерному антигену, антитела при полимиозите, антитела к двуспиральной ДНК — не обнаружены; выявлен антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 в титре 1:640, ядерный гранулярный тип свечения (AC-2, 4); при иммуноблоте анти-

нуклеарных антител не обнаружено; MRZ-реакция — отрицательная. В ЦСЖ антитела к NMDA-рецептору не обнаружены; 1-й тип синтеза IgG (поликлональный IgG в ликворе и сыворотке крови).

В последующем, 16.08.2022 и 24.08.2022, была осмотрена кардиологом в связи с жалобами на приступы учащенного сердцебиения длительностью около 15 мин, купирующиеся самостоятельно, пульс во время приступа — до 180 в минуту. Диагноз: «Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, вне пароксизма».

22.08.2022 была консультирована неврологом в динамике: проведено повторное тестирование по MoCA — 29 баллов из 30 возможных, рекомендовано дальнейшее наблюдение невролога, контроль ЭЭГ.

20.09.2022 при контрольной ЭЭГ выявлены умеренно выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга полиморфного характера, определяется очаг патологической активности в левой теменно-затылочной области (медленноволновая активность) с пароксизмоподобными вспышками. По результатам исследования была повторно консультирована эпилептологом: в связи с положительной динамикой отменен прием противосудорожных препаратов, рекомендовано обследование в стационарных условиях.

23.09.2022 поступила в неврологическое отделение №1 (12-2) СЗГМУ им. И.И. Мечникова с целью дообследования. В неврологическом статусе при поступлении: сознание ясное, контактна, адекватна; во времени, пространстве и собственной личности ориентирована верно. Эмоционально-лабильна, тревожна. Афафических, апраксических и агностических расстройств нет. Диссомния. Обоняние не нарушено. Зрачки OD=OS, фотореакции прямая и содружественная сохранены. Глазные щели: $S < D$, движения глазных яблок в полном объеме. Надбровный рефлекс средней живости. Нистагм горизонтальный установочный в крайних отведениях. Лицевая мускулатура без грубой асимметрии, легкая сглаженность левой носогубной складки. Рефлексы орального автоматизма: хоботковый (+). Мягкое небо напрягается симметрично, uvula — по средней линии. При фонации небная занавеска не провисает. Язык по средней линии. Речь не нарушена. Походка не изменена. Объем активных и пассивных движений не ограничен. Мышечная сила: 5 баллов во всех мышечных группах. Мышечный тонус физиологичен. Глубокие рефлексы: с рук — $S > D$, живые; с ног — $D = S$, низкие. Патологические рефлексы: Россолимо верхний справа (+), Бабинского с двух сторон (+). Координаторные пробы: пальценосовую и пяточно-коленную — выполняет с легкой интенцией с двух сторон. В позе Ромберга пошатывается без четкой латерализации. Асинергии Бабинского нет. Дисгиперметрии, дисдиадохокинезии нет. Расстройств поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено. Симптомы натяжения нервных стволов отсутствуют. Менингеальных симптомов нет. Функции тазовых органов, со слов пациентки, не нарушены.

По результатам нейропсихологического тестирования: Краткая шкала оценки психического статуса — 30/30 баллов, MoCA — 30/30 баллов, батарея тестов лобной дисфункции — 18/18 баллов, шкала тревоги — 3/21 балла и депрессии — 4/21 балла (в пределах нормы).

Предоставлены результаты исследования уровня антител к глутаматдекарбоксилазе — 0,05 МЕ/мл (в пределах референсных значений).

По результатам ЭЭГ от 26.09.2022: неустойчивый характер биоэлектрической активности с поверхности коры головного мозга с регистрацией периодического доминирования медленной активности в диапазоне тета-ритма с акцентом в теменно-височных областях обоих полушарий. Признаки недостаточности неспецифических срединных структур с умеренной пароксизмальной активностью неэпилептиформного характера.

Проведена МРТ головного мозга на сверхвысокопольном (3 Тл) томографе с прицельной визуализацией гиппокампов и височных долей (06.10.2022): в глубоком белом веществе лобных и теменных долей выявляются многочисленные разнокалиберные (от 2 до 5 мм) однотипные очаги, расположенные субкортикально (не соответствуют критериям MAGNIMS и McDonald). Форма и МР-сигнал от гиппокампов не изменены. Киста левой верхнечелюстной пазухи размером 12×16 мм. На рис. 1 представлены данные выполненной МРТ головного мозга.

Выполнен видео-ЭЭГ-мониторинг (от 08.10.2022): суммарное время регистрации — 4 ч 6 мин, продолжительность сна — 1 ч 7 мин, бодрствования — 2 ч 59 мин. Выявляются умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга диффузного характера, сон модулирован по стадиям, физиологические паттерны присутствуют, эпилептиформной и пароксизмальной активности на всем протяжении исследования, включая функциональные пробы, не выявлено. При исследовании во время сна определяются локальные неспецифические изменения в глубоких отделах лобно-теменно-височной области справа по типу дисфункции.

Консультирована врачом-психиатром, диагностировано органическое астеническое расстройство с перенесенным органическим галлюцинозом от 06.2022. Рекомендован прием гопантеновой кислоты 300 мг 2 раза в сутки в течение месяца.

Была выписана с диагнозом: «Неуточненный аутоиммунный энцефалит от 29.05.2022 с повторными генерализованными тонико-клоническими пароксизмами, перенесенным эпизодом транзиторной глобальной амнезии, органическим галлюцинозом от 06.2022, с двусторонней пирамидной недостаточностью, легкими статико-локомоторными нарушениями, восстановительный период». На момент выписки отмечала улучшение состояния в виде нормализации восприятия человеческих лиц, снижения трудностей при чтении, возобновлены занятия английским языком. Из беспокоящих ранее жалоб сохранялись лишь незначительная боль в стопах, потливость в кистях и стопах.

В конце октября 2022 г. устроилась на вторую работу, что сопровождалось повышением уровня психоэмоциональной нагрузки. С начала декабря стала отмечать значительную сонливость в течение суток, нестабильность сна. Перенесла ОРВИ — наблюдались катаральные явления, субфебрилитет. 14.12.2022, после бессонной ночи, во время занятий английским языком случился судорожный припадок, по поводу кото-

рого пациентка была экстренно госпитализирована в городской многопрофильный стационар. Рекомендован прием карбамазепина 100 мг — по 1 таблетке 2 раза в сутки. В течение следующих 2 нед сохранялась значительная сонливость в течение суток.

19.12.2022 пациентка повторно госпитализирована в неврологическое отделение СЗГМУ им. И.И. Мечникова с целью дообследования.

При поступлении предъявляла жалобы на сонливость, снижение внимания, диффузную головную боль, «туман» в голове. В неврологическом статусе — без отрицательной динамики.

Выполнена МРТ головного мозга: по сравнению с исследованием от 06.10.2022 отрицательной динамики не отмечается.

Проведена повторная люмбальная пункция: в общем анализе ЦСЖ белок — 0,326 г/л, общий цитоз — $14 \cdot 10^6$ /л, клетки представлены лимфоцитами.

С учетом наличия в клинической картине генерализованного тонико-клонического припадка при отсутствии психических, речевых, двигательных, вегетативных нарушений — до получения результатов исследования ЦСЖ рекомендована противоэпилептическая терапия окскарбазепином с постепенной титрацией дозы до 900 мг/сут.

30.12.2022 были получены результаты исследования ликвора на определение уровня антинейрональных антител: обнаружены антитела к NMDA-рецептору в титре 1:16.

Выполнен пересмотр ранее выполненной ЭЭГ: определяется снижение восходящих активизирующих влияний коры головного мозга с доминированием медленных ритмов (тета-ритм — 5,5–6 Гц, 60 мкВ; дельта-ритм — 2,5–4 Гц, 80–90 мкВ) с наложением бета-активности по типу «экстремальных дельта-щеток», что приведено на рис. 2. Признаки недостаточности неспецифических срединных структур головного мозга с умеренной пароксизмальной активностью неэпилептиформного характера. Специфической эпилептиформной активности не выявляется.

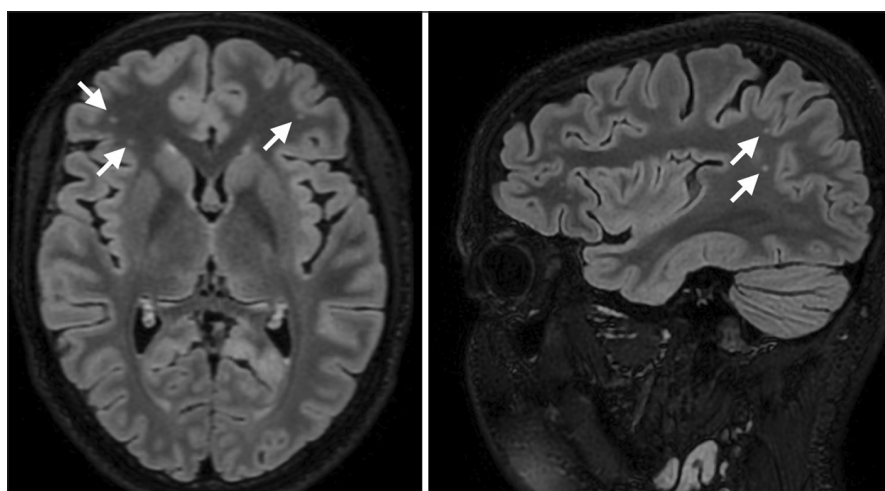


Рис. 1. Результаты МРТ головного мозга обследуемой пациентки в режиме FLAIR. Стрелками указаны очаги гиперинтенсивного сигнала в белом веществе лобных и теменной долей

Fig. 1. Results of MRI of the brain in the examined patient in FLAIR mode. The arrows indicate hyperintense signal foci in the white matter of the frontal and parietal lobes

Проведено МРТ-исследование органов малого таза: данных, свидетельствующих о наличии тератомы яичников, не получено.

В связи с переводом пациентки на амбулаторный этап лечения и с учетом относительно легкого течения заболевания было принято решение о начале терапии метилпреднизолоном в суммарной дозе 48 мг (12 таблеток) в сутки — через день.

Окончательный диагноз: «Достоверный аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с антителами к NMDA-рецептору, с повторными генерализованными тонико-клоническими пароксизмами (от 02.06.2022, 14.12.2022), перенесенным эпизодом транзиторной глобальной амнезии, органическим галлюцинозом от 06.2022, восстановительный период».

ЦСЖ отправлена на доисследование: индекс интратектального синтеза антител класса IgG к ВПГ — 28,40 (выраженный); проницаемость гематоэнцефалического барьера (коэффициент альбумина — Qalb) — $3,9 \cdot 10^{-3}$ (в пределах референсных значений).

В последующем на фоне терапии метилпреднизолоном отмечена положительная динамика, эпизодов утраты сознания не наблюдалось.

17.04.2023 пациентка поступила на плановую госпитализацию в неврологическое отделение клиник СЗГМУ им. И.И. Мечникова с целью наблюдения в динамике, проведения диагностической люмбальной пункции и коррекции терапии.

Общий анализ ЦСЖ от 18.04.2023 — все результаты в пределах референсных значений.

Антитела к NMDA-рецептору в ликворе не обнаружены, интратектальный синтез антител класса IgG к ВПГ — 1,09 (не обнаружено). Проницаемость гематоэнцефалического барьера — $1,4 \cdot 10^{-3}$ (в пределах референсных значений).

Рекомендовано постепенное снижение дозы метилпреднизолона, наблюдение неврологом в динамике и контроль МРТ органов малого таза каждые 6 мес.

Обсуждение

На примере представленного клинического случая продемонстрированы сложности установления окончательного диагноза, занявшего около 6 мес. Несмотря на то что изначально было выбрано правильное диагностическое направление, неоднозначные результаты лабораторных исследований, а также относительно легкое течение заболевания не позволили поставить диагноз своевременно.

При первом обращении пациентки в стационар клинические проявления заболевания были наиболее выраженными: имели место галлюциноз, генерализованные тонико-клонические припадки, когнитивные нарушения, дезориентация. На этом этапе были исключены инфекционные причины энцефалита, однако диагностика аутоиммунных энцефалитов не проводилась, вероятно, по причине недоступности лабораторных методов исследования. Тем не менее состояние пациентки было расценено как неуточненный аутоиммунный энцефалит, было проведено однократное введение метилпреднизолона. Отсутствие патогенетической терапии в должном объеме свидетельствует о недостаточной осведомленности неврологов о правилах лечения анти-NMDA-энцефалита. Тем не менее, вероятно, уже на данном этапе была заподозрена именно эта форма аутоиммунного энцефалита, поскольку проводились УЗИ органов малого таза и консультация гинеколога. Однако отсутствие тератом не исключает вероятность анти-NMDA-энцефалита. Ассоциация анти-NMDA-энцефалита с тератомой яичников в настоящее время составляет лишь около 58% [13].

Однозначно объяснить отрицательный результат исследования ЦСЖ на наличие антител к NMDA-рецептору от июля 2022 г. не представляется возможным: вероятно, на момент исследования титр антител был ниже определяемых лабораторно значений. Кроме того, на результаты анализа могло повлиять проведение пульс-терапии метилпреднизолоном.

В течение последующих 3–4 мес пациентка отмечала регресс симптоматики, улучшение общего состояния и прекратила прием противоэpileптических препаратов.

В декабре 2022 г. после повторного генерализованного судорожного припадка были выявлены антитела к NMDA-рецептору в ЦСЖ в титре 1:16. Таким образом, спустя 6 мес от дебюта заболевания был поставлен окончательный диагноз достоверного анти-NMDA-энцефалита. Несмотря на относительно легкое течение заболевания и минимальные изменения в неврологическом статусе, обращало на себя внимание наличие клинических проявлений аутоиммунных энцефалитов в виде неспецифической продромальной симптоматики с развитием субфебрилитета и катаральных явлений, а также психических проявлений и генерализованных тонико-клонических припадков. В литературе

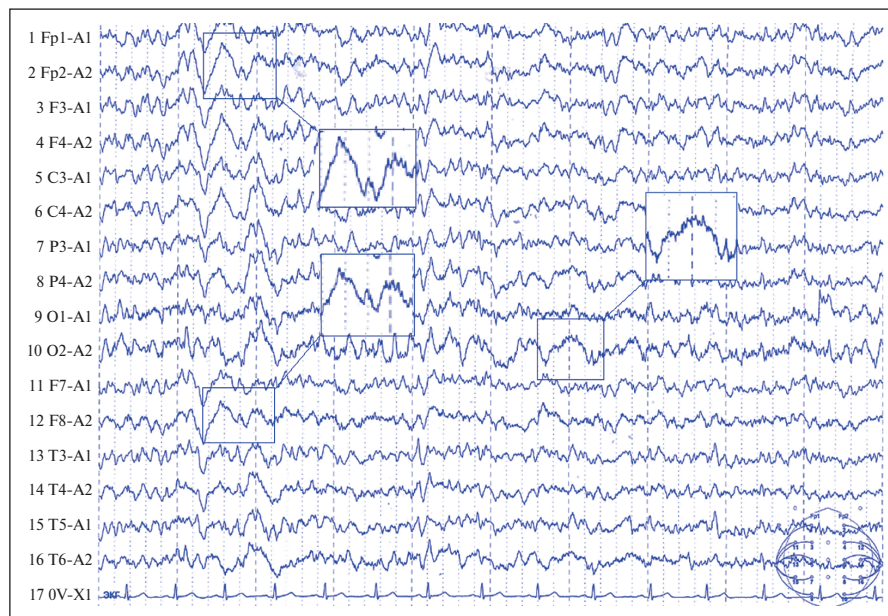


Рис. 2. Феномен «экстремальной дельта-щеточки» — паттерн ЭЭГ-активности, наблюдаемый у некоторых пациентов с анти-NMDA-энцефалитом

Fig. 2. The “extreme delta brush” phenomenon is an EEG activity pattern observed in some patients with anti-NMDA encephalitis

описаны сходные тератома-негативные случаи анти-NMDA-энцефалита, клинические проявления которых были представлены единичными генерализованными тонико-клоническими судорожными припадками и психической симптоматикой [14]. По этой причине особую настороженность в отношении анти-NMDA-энцефалита следует проявлять при развитии эпилептического синдрома у пациентов молодого возраста.

Представленное клиническое наблюдение соответствует критериям достоверного анти-NMDA-энцефалита: имели место острое начало психических и когнитивных нарушений (анамнестически), судорожные припадки, вегетативная дисфункция; феномен «дельта-щеток» на ЭЭГ и наличие антител к NMDA-рецептору в ЦСЖ. Исследование уровня антител в сыворотке крови считается менее значимым по сравнению с исследованием ЦСЖ и дает ложноотрицательные результаты в 14% случаев. Титр выявляемых антител имеет прямую корреляцию с тяжестью проявлений энцефалита [15].

Важной находкой стало выявление выраженного интратекального синтеза антител к ВПГ. Известно, что нейротропные вирусы являются значимыми в патогенезе аутоиммунных энцефалитов. В частности, ВПГ является триггером для анти-NMDA-энцефалита в 20–30% случаев [9]. По данным литературы, симптоматика аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита развивается в среднем через 31 день от дебюта герпетического инфицирования ЦНС, однако временной диапазон варьирует от 11 до 306 дней [16]. Интратекальный синтез вирус-специфичных антител свидетельствует о предшествующем вирусном инфицировании центральной нервной системы [17]. В таких случаях сероконверсия, как правило, происходит через 1–2 нед от дебюта симптоматики. Однако известно, что у пациентов с анти-NMDA-энцефалитом титр антител к ВПГ достоверно выше, чем у сопоставимой по возрасту здоровой контрольной группы [18]. Таким образом, выявление антител к ВПГ без предшествующей симптоматики герпетического энцефалита, вероятно, свидетельствует о молекулярной мимикрии между эпитопами ВПГ и NMDA-рецептора.

Неспецифические изменения при ЭЭГ в виде медленноволновой активности встречаются у 90% пациентов с аутоиммунными энцефалитами. Феномен «дельта-ще-

ток», обусловленный наложением бета-активности на дельта-волну, является патогномоничным для анти-NMDA-энцефалита и регистрируется в 16–33% случаев. Прогностическое значение выявления «дельта-щеток» при ЭЭГ на сегодняшний день остается неясным. Однако обнаружение данного феномена возможно уже на ранних стадиях заболевания, что позволяет сократить сроки диагностического поиска [19–21].

В данном клиническом примере результаты ЭЭГ были повторно пересмотрены после получения анализа ЦСЖ. Прицельный поиск позволил обнаружить характерные изменения, что подтверждает необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с редкой патологией, в частности с анти-NMDA-энцефалитом. С учетом низкой осведомленности специалистов, в том числе нейрофизиологов, о данном заболевании, при направлении пациента на ЭЭГ неврологам следует формулировать запрос на поиск дельта-волн с наложением бета-активности.

В отличие от находок при ЭЭГ, изменения, обнаруженные при нейровизуализации, менее информативны и специфичны, встречаются в 30% случаев и не имеют значимой корреляции с клиническими проявлениями [22].

Заключение

Анти-NMDA-энцефалит — относительно недавно описанное заболевание, диагностика которого затруднена в связи с низкой осведомленностью специалистов, полиморфностью клинических проявлений, недоступностью своевременного выполнения лабораторных исследований. Однако именно данная форма в настоящее время является наиболее распространенной и имеет наилучший прогноз по сравнению с другими аутоиммунными энцефалитами: на фоне терапии наступает полное или существенное восстановление в 80–90% случаев [23]. По этой причине следует проявлять особую настороженность в отношении анти-NMDA-энцефалита у пациентов молодого возраста с развитием эпилептического синдрома, а также не следует пренебрегать повторным выполнением лабораторных анализов, исследованием уровня антител к ВПГ в ЦСЖ и обсуждением полученных результатов инструментальных исследований с коллегами смежных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Amugoda C, Chini F, Foush N, Akhlaghi H. Anti-NMDAR Encephalitis: Higher Suspicion Needed for Earlier Diagnosis (Case Report, Literature Review and Diagnostic Criteria). *Case Rep Neurol Med*. 2019 Dec 28;2019:7476254. doi: 10.1155/2019/7476254
- Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005 Oct;58(4):594–604. doi: 10.1002/ana.20614
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):25–36. doi: 10.1002/ana.21050
- Dalmau J, Armangue T, Planaguma J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1045–57. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3. Epub 2019 Jul 17.
- Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(8):1114–28. doi: 10.1093/cid/cit458. Epub 2013 Jul 15.
- Barry H, Byrne S, Barrett E, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2015 Feb;39(1):19–23. doi: 10.1192/pb.bp.113.045518
- Steiner J, Walter M, Glanz W, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry*. 2013 Mar;70(3):271–8. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.86

8. Xu L, Chen Z. Anti-NMDA Receptor Encephalitis Misdiagnosed As Generalized Anxiety Disorder: A Case Report. *Cureus*. 2021 Dec 20;13(12):e20529. doi: 10.7759/cureus.20529
9. Venkatesan A, Adatia K. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Dec 20;8(12):2586-95. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00319. Epub 2017 Nov 7.
10. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20.
11. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Jul;92(7):757-68. doi: 10.1136/jnnp-2020-325300. Epub 2021 Mar 1.
12. Huang Q, Xie Y, Hu Z, Tang X. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis. *Brain Res*. 2020 Jan 15;1727:146549. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146549. Epub 2019 Nov 11.
13. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):840-51. doi: 10.1056/NEJMra1708712
14. Ng AC, Tripic M, Mirsattari SM. Teratoma-negative anti-NMDA receptor encephalitis presenting with a single generalized tonic-clonic seizure. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018 Mar 13;10:29-31. doi: 10.1016/j.ebcr.2018.02.001
15. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010 Apr 28;30(17):5866-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010
16. Armangué T, Spatola M, Vlagea A, et al; Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):760-72. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8. Epub 2018 Jul 23.
17. Schwenkenbecher P, Skripuletz T, Lange P, et al; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis. Intrathecal Antibody Production Against Epstein-Barr, Herpes Simplex, and Other Neurotropic Viruses in Autoimmune Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Aug 24;8(6):e1062. doi: 10.1212/NXI.0000000000001062
18. Salovin A, Glanzman J, Roslin K, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Apr 5;5(4):e458. doi: 10.1212/NXI.0000000000000458
19. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1094-100. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8. Epub 2012 Aug 29.
20. Veciana M, Becerra JL, Fossas P, et al; Epilepsy Group of the SCN. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2015 Aug;49:280-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.032. Epub 2015 Jun 10.
21. Zhang Y, Liu G, Jiang MD, et al. Analysis of electroencephalogram characteristics of anti-NMDA receptor encephalitis patients in China. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jul;128(7):1227-33. doi: 10.1016/j.clinph.2017.04.015. Epub 2017 May 4.
22. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1091-8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2. Epub 2008 Oct 11.
23. Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav*. 2017 Mar;68:57-65. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.12.019. Epub 2017 Jan 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
24.08.2023/15.01.2024/16.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Голдобин В.В. <https://orcid.org/0000-0001-9245-8067>
Ключева Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6814-0454>
Диль А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3708-3378>
Головкин В.И. <https://orcid.org/0000-0002-7507-8609>
Чистова И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3307-0083>