

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АНТИ-N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТ РЕЦЕПТОРНОГО ЭНЦЕФАЛИТА (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

Е.А. Кондратьева¹, К.В. Симаков², В.В. Иванов², С.А. Кондратьев¹, А.В. Шестов¹,
Д.В. Рыжкова², А.Ю. Ефимцев², Л.А. Леонидова², В.Н. Боровикова¹, М.Л. Чухловина²,
Т.М. Алексеева², А.Н. Кондратьев¹, А.Ю. Улитин¹, Е.В. Шляхто²

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора
А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Россия

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (case reports)

E.A. Kondratyeva¹, K.V. Simakov², V.V. Ivanov², S.A. Kondratyev¹, A.V. Shestov¹, D.V. Ryzhkova², A.Yu. Efimtsev²,
L.A. Leonidova², V.N. Borovikova¹, M.L. Chukhlovina², T.M. Alekseeva², A.N. Kondratyev¹, A.Yu. Ulitin¹,
E.V. Shlyakhto²

¹ Russian Science Research Neurosurgical Institute named after professor A.L. Polenov, Saint-Petersburg, Russia

² National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье приводится описание клинического течения Анти-N-метил-D-аспартат рецепторного энцефалита у двух пациенток. Проведен анализ динамики неврологической симптоматики, результатов нейровизуализационных и нейрофизиологических обследований. Показано, что у пациентов с Анти-N-метил-D-аспартат рецепторным энцефалитом неврологическая симптоматика схожа по своим проявлениям с симптоматикой при инфекционных энцефалитах. В то же время механизм развития и этиология данной формы аутоиммунной патологии до конца не ясны. Также не выявлено патогномоничных только для Анти-N-метил-D-аспартат рецепторного энцефалита изменений на МРТ головного мозга, ПЭТ, ЭЭГ. Авторы делают вывод, что разнообразие неврологической симптоматики у пациентов с Анти-N-метил-D-аспартат рецепторным энцефалитом может быть обусловлено не только дисфункцией структур мозга в результате нарушения активности NMDA рецепторов, но и обратимым нарушением функциональных взаимосвязей между различными отделами мозга.

Ключевые слова: кома, состояние минимального сознания, паранеопластический синдром, энцефалит, нейровизуализация.

Введение

Анти-N-метил-D-аспартат рецепторный энцефалит (анти-NMDA РЭ) — диффузный энцефалит, связанный с выработкой аутоантител (Ig G) к NR1 субъединицам глутаматного NMDA-рецептора, впервые описан у пациентки с тератомой яичника (Dalmau et al., 2011; Mikasova et al., 2012, Васенина Е.Е., Левин О.С. и др., 2017, Dalmau, J., Tuzun, E.

Abstract

The article describes the clinical cases of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis of two patients. An analysis of the dynamics of neurologic symptoms, the results of neurovisualization and neurophysiological examinations was carried out. It was shown that in patients with Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, neurological symptoms are similar in their manifestations with symptoms of virus encephalitis. At the same time, the mechanism of development and etiology of this form of autoimmune pathology is not understood. Also, no pathognomonic changes were detected for MRI of the brain, PET, EEG for Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. The authors conclude that the diversity of neurological symptoms in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis may be due not only to dysfunction of brain structures due to disruption of NMDA receptor activity, but also to a reversible disruption of functional interrelationships between different parts of the brain.

Key words: coma, minimal consciousness state, paraneoplastic syndrome, encephalitis, neuroimaging.

et al., 2007). Дальнейшие наблюдения показали, что данная форма энцефалита может встречаться и при других вариантах опухолей (рак легких, нейробластома, Ходжкинская лимфома, рак молочных желез и пр.), а также при отсутствии онкологического процесса (Weaver M, Griffey RT. et al., 2016, Han DY, Koehl LM et al., 2017). Анти-NMDA РЭ описан у детей, в том числе младше 2 лет (Ying Wang,

Weixi Zhanga et al., 2017). В статье А.В. Суворцева, Н.В. Скрипченко и др. (2014) описан клинический случай анти-NMDA РЭ у девочки 8 лет. Авторы указывают, что паранеопластическую природу данного заболевания у детей выявить обычно не удается (Суворовцева А.В., Скрипченко Н.В. и др., 2014, Ying Wang, Weixi Zhanga et al., 2017).

Диагноз анти-NMDA РЭ устанавливают на основе характерной клинической картины и положительных тестов на антитела к NMDA глутаматным рецепторам в крови и ликворе (Васенина Е.Е., Левин О.С. и др., 2017, Dalmau, J., Gleichman, A.J., 2007, Dalmau J., Lancaster, E., 2011, Cresa-Arribas N. et al., 2014). В дебюте заболевания выявляют сонливость, спутанность, нарушения поведения, возбуждение, расстройство памяти, снижение зрения (Weaver M. et al., 2016, Mugavin M. et al., 2017). Поскольку лабораторная диагностика анти-NMDA РЭ в некоторых странах мало доступна, а своевременно начатое лечение является основой хорошего исхода, F. Graus et al. (2016) предложили клинические критерии диагностики данной формы энцефалита. По мнению авторов, клинические критерии даже без подтверждения наличия антител к NMDA глутаматным рецепторам в крови или ликворе обладают высокой специфичностью и чувствительностью — вероятность этого заболевания высока при наличии всех трех указанных ниже критериев.

I критерий: острое или подострое (до 3 мес.) развитие как минимум 4 из 6 признаков: 1) психические и когнитивные нарушения; 2) речевые нарушения (обеднение речи, мутизм, излишне эмоциональная речь); 3) эпилептические припадки; 4) двигательные нарушения (дискинезия, ригидность, возникновение патологических поз); 5) снижение уровня сознания; 6) вегетативные нарушения и/или центральная гипервентиляция.

II критерий — наличие хотя бы 1 из 2 признаков: 1) патологический паттерн ЭЭГ (локальная или генерализованная медленноволновая активность, эпилептическая активность, преобладание дельта-активности и т.д.); 2) плеоцитоз или олигоклональные антитела в ликворе.

III критерий — отсутствие другой патологии, которая могла бы вызвать схожую неврологическую симптоматику.

Alvin C Cho et al. (2017) проанализировали специфичность и чувствительность приведенных выше критериев на 29 пациентах с подтвержденным серологическими тестами диагнозом анти-NMDA РЭ. Контрольную группу составили 74 пациента с иной этиологией энцефалита (35 — острый рассеянный энцефаломиелит, 20 — энтеровирусный энцефалит, 11 — микоплазменный энцефалит, 8 — герпетический энцефалит). По данным авторов, специфичность критериев соста-

вила 90%, а чувствительность — 96%. Максимальное соответствие критериям диагноза наблюдалась на 2-й неделе от начала заболевания.

Остается непонятным, какой механизм приводит к развитию психических, когнитивных и двигательных нарушений при анти-NMDA РЭ, — непосредственное поражение определенных структур мозга или нарушение функциональной взаимосвязи между ними. Исследования головного мозга с применением современных методик функционального режима магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [18F]-фтордезоксиглюкозой ([18F]-ФДГ) позволяют выявить нарушение функциональных взаимосвязей между различными структурами мозга. В публикациях, посвященных анти-NMDA РЭ, в основном, обсуждаются вопросы диагностики и лечения данной патологии, значительно меньше внимания уделяется сочетанию неврологических проявлений энцефалита с данными ЭЭГ и ПЭТ головного мозга (Marcos-Arribas L. et al., 2013; Federica Barocco et al., 2017; Michael Peer, Harald Prüss et al., 2017).

В приведенных наблюдениях прослежена динамика изменения сознания, очаговой неврологической симптоматики, данных ЭЭГ, МРТ и ПЭТ с [18F]-ФДГ головного мозга у двух пациенток с подтвержденным серологическими тестами диагнозом анти-NMDA РЭ.

Клинический случай 1

Пациентка Ф., 23 года. За 4 мес. до момента заболевания однократно принимала препарат из группы амфетаминов. В дальнейшем психотропные препараты не употребляла, чувствовала себя здоровой. Заболела остро, когда появилось агрессивное поведение, снижение кратковременной памяти и галлюцинации. В течение нескольких суток нарастала спутанность сознания с выраженным психомоторным возбуждением.

Пациентка госпитализирована в городскую больницу на 4-е сут от начала заболевания. На МРТ патологических изменений мозга обнаружено не было. Токсикологические тесты были отрицательные. Исследование ликвора выявило цитоз до 100×10^6 , лимфоциты 100%, глюкоза — 3,6 ммоль/л, белок — 0,49 г/л. При выполнении УЗИ органов брюшной полости и малого таза патологии не обнаружено. В течении нескольких суток от момента поступления в стационар уровень сознания снизился до 6 баллов по шкале комы Глазго при отсутствии очаговой неврологической симптоматики. Больная была переведена в инфекционную больницу с диагнозом «серозный менингит», где сразу начата терапия ацикловиром 800 мг/сут, дексаметазоном 24 мг/сут. Результаты тестов ликвора и сыворотки крови на вирус-

ную, бактериальную и паразитарную природу заболевания были отрицательными, в ликворе сохранялся цитоз до 100×10^6 (лимфоциты 100%). В клинической картине нарушение сознания сопровождалось эпизодами повышения мышечного тонуса с формированием позы декортикационной ригидности и нарушением дыхания. На 12-е сут от момента заболевания начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Исследование сыворотки крови на антитела к NMDA глутаматным рецепторам выявило диагностически значимый титр 1/40 (норма до 1/10), а также высокий титр антител к глутаматным рецепторам в ликворе «+++». Обнаружен патологический тип синтеза олигоклональных Ig в ликворе (OCB+) и поликлональных Ig в сыворотке крови (2 тип синтеза). Диагноз анти-NMDA РЭ был установлен на 18-е сут от начала заболевания, начата специфическая терапия с применением пентаглобина (в суммарной дозе 80 гр), метипреда в зонд (64 мг/сут), процедур плазмафереза 2 раза в неделю. На 9-е сут от начала лечения получена положительная динамика в виде выхода больной из комы: пациентка открыла глаза, появилась фиксация взора.

Пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова на 30-е сут от начала заболевания. При поступлении уровень сознания соответствовал критериям «состояния минимального сознания минус»: наблюдалась фиксация взора без выполнения заданий. Оценка по Four Score Scale: E3 — следит за предметами, M3 — локализует боль, V4 — сохранность зрачковых и корнеальных рефлексов, R1 — дыхание в режиме ВИВЛ через трахеостому (всего 11 баллов). Очаговая неврологическая симптоматика была представлена тетрапарезом с мышечной силой в 1 балл в правой, 4 балла в левой руках и 1 балл в ногах, повышением мышечного тонуса по смешанному типу с преобладанием экстрапирамидного характера тонуса, симптомом Бабинского с двух сторон, повышением глубоких рефлексов. Существенно отягощал состояние больной гиперкинетический синдром в виде постоянных миоклонических подергиваний в мышцах левой руки и лица, оромандибулярных дистоний. Периодически возникали кататонические позы. Несколько раз отмечены генерализованные судорожные припадки. На ЭЭГ регистрировали полиморфную дизритмичную активность, преимущественно медленноволновую с преобладанием волн дельта-диапазона, периодически вспыхивающие высокоамплитудных деформированных волн дельта диапазона, распространяющуюся билатерально синхронно, содержащую в своем составе комплекс «острая — медленная волна» амплитудой до 250 мкВ. При обследовании органов

брюшной полости, легких, молочных желез и т.д. новообразований не выявлено.

При поступлении проведено пять процедур плазмообмена. С учетом неэффективности терапии глюкокортикостероидами начата иммуносупрессивная терапия второй линии: циклофосфан 1000 мг один раз в 2 недели (суммарно 3 введения), антиCD20+ моноклональные антитела — ритуксимаб 1000 мг 1 раз в 4 недели.

На МРТ головного мозга на 37-е сут от начала заболевания (рис. 1) определялось умеренное неравномерное повышение интенсивности МР-сигнала от коры больших полушарий головного мозга на T2 ВИ и Flair; после введения парамагнитного контрастного вещества участков патологического накопления не выявлено.

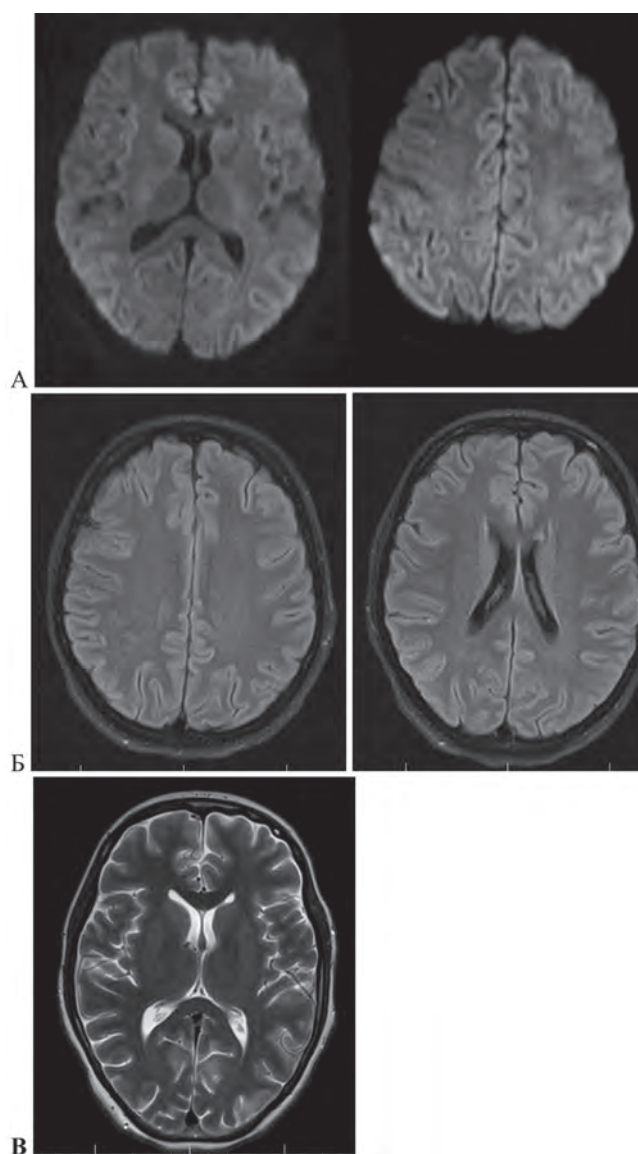


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Ф., 23 года (37-е сут от начала заболевания). Умеренное неравномерное повышение интенсивности МР-сигнала от коры больших полушарий головного мозга на ДВИ (А), Flair (Б) и T2-ВИ (В)

На фоне проводимого лечения наблюдалась дальнейшая положительная динамика. Оценка уровня сознания по Four Score Scale: E4 — фиксирует взор и выполняет задания, B4 — сохранность корнеальных и зрачковых рефлексов, M4 — выполняет задания, R4-спонтанное дыхание (всего 16 баллов). По шкале восстановления после комы (CRS-R) уровень сознания составил 20 баллов: пациентка хорошо фиксировала взор и следила за предметом, при показывании 2 предметов правильно указывала на называемый предмет, пыталась ответить на вопрос шевеля губами, на некоторые вопросы отвечала «да/нет» кивками и мотанием головой, по просьбе сгибала пальцы рук, брала в руку предмет. Уровень сознания пациентки соответствовал дефиниции «выходящая из состояния минимального сознания». Правосторонний гемипарез до 3 баллов сочетался с повышением глубоких рефлексов с расширенной рефлексогенной зоной. В круговой мускулатуре рта, руках (преимущественно кистях), ногах сохранялись миоклонические подергивания. Экстрапирамидные нарушения также характеризовались изменением мышечного тонуса (особенно в руках) по типу зубчатого колеса. Периодически у пациентки наблюдались эпизоды, похожие на пароксизмы без вегетативных проявлений, — отведение глазных яблок вверх, нарастание частоты и амплитуды миоклонических подергиваний. При 6-часовом мониторинге ЭЭГ эпилептической активности не выявлено.

ПЭТ головного мозга с [18F]-ФДГ выполнен на 39-е сут от начала заболевания, выявлены признаки тотального снижения метаболизма глюкозы в коре больших полушарий головного мозга и в подкорковых отделах (рис. 2).

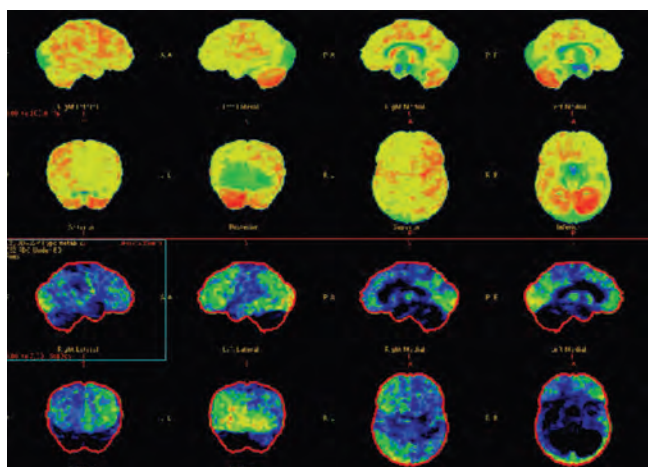


Рис. 2. ПЭТ головного мозга с [18F]-ФДГ пациентки Ф., 23 года (39-е сут от начала заболевания). Тотальный гипометаболизм глюкозы в коре больших полушарий головного мозга и в головках хвостатых ядер, преимущественно в левой гемисфере

Результаты ПЭТ с [18F]-ФДГ, свидетельствующие о глобальном снижении метаболизма глюкозы в полушариях головного мозга, не отражали положительную динамику в неврологическом статусе. Подобные изменения метаболизма глюкозы в коре и подкорковых отделах головного мозга мы выявляем у пациентов в вегетативном состоянии, состоянии «минимальное сознание минус», однако на момент выполнения ПЭТ пациентка уже соответствовала критериям «выходящий из состояния минимального сознания», что, по данным литературы, сопровождается более высокими показателями метаболизма глюкозы в коре и подкорковых отделах (Stender J, Kupers R, Rodell A., et al., 2015). Диссоциация между данными ПЭТ и клинической картиной дала основание предположить, что диффузное снижение метаболизма обусловлено не анатомическим поражением коры и подкорковых отделов, а их функциональным подавлением.

Известно, что некоторые функциональные разобщения у пациентов с нарушением сознания возможно диагностировать фармакологически с применением препаратов бензодиазепинового ряда, а также препаратом из группы имидазопиридинов — золпидемом. На основании теории, предложенной N. Schiff (2006), что золпидем способен снять тормозное влияние globus pallidus и «высвободить» таламокортикальные связи из образовавшегося тормозного круга, был выполнен тест с 10 мг золпидема и регистрацией ЭЭГ до и после приема препарата. Описываемого другими авторами клинического эффекта, возникающего через 40–50 мин после приема 10 мг золпидема, в виде расширения сознания, увеличения периода бодрствования получено не было. Пациентка уснула, приоткрывала глаза на прикосновение, но несколько часов после приема препарата выполняла задания более четко и быстро, чем до приема препарата. При регистрации ЭЭГ до и через 45 мин после приема 10 мг золпидема отмечена перестройка паттерна ЭЭГ: изначально регистрировавшаяся преимущественно десинхронизированная активность длительностью 4–7 с сменилась периодами синхронизации в альфа-диапазоне с длительностью до 10 с с асимметрией по устойчивости и амплитуде с акцентом в задне-боковых отделах левого полушария с амплитудными значениями до 85 мкВ (рис. 3, 4).

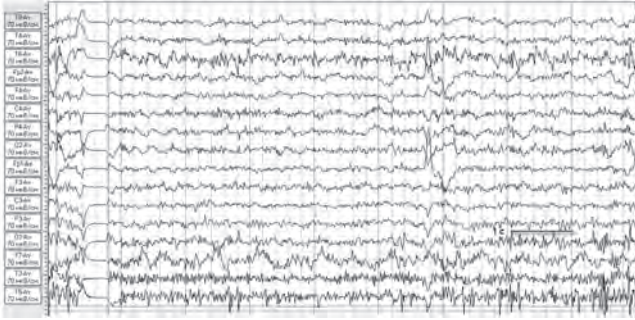


Рис. 3. ЭЭГ пациентки Ф., 23 года, до приема золпидема. Преимущественно десинхронизированная активность

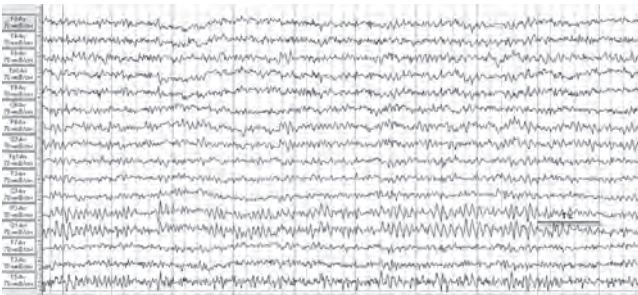


Рис. 4. ЭЭГ пациентки Ф., 23 года, после приема золпидема. Появились периоды синхронизации в альфа-диапазоне с длительностью до 10 с с асимметрией по устойчивости и амплитуде с акцентом в заднебоковых отделах левого полушария с амплитудными значениями до 85 мкВ

В течение второго месяца заболевания наблюдалась отчетливая положительная динамика состояния больной. Расширился уровень сознания до 23 баллов по шкале CRS. Однако по мере расширения контакта, восстановления речи и когнитивных функций у пациентки появились слуховые галлюцинации в виде «страшных голосов» и видений, возобновились эпизоды психомоторного возбуждения. Психиатрами данная симптоматика была расценена как галлюцинаторно-параноидный синдром, в связи с чем проведена терапия нейролептиком (рисполепт) с хорошим эффектом. Очаговая неврологическая симптоматика регрессировала — восстановилась полностью мышечная сила, но сохраняется легкий экстрапирамидный характер мышечного тонуса, небольшой тремор в руках. При исследовании сыворотки крови антитела к глутаматному рецептору — 1/10, антитела в ликворе снизились «++»; определен патологический тип синтеза Ig G: олигоклональный IgG в ликворе (OCB+) и полноклональный IgG в сыворотке — 2 тип синтеза.

Положительная динамика отмечена и по данным ПЭТ с [18F]-ФДГ — наблюдалось восстановление метаболизма, однако сохранялись признаки

снижения метаболизма глюкозы, преимущественно в левом полушарии (выполнен на 59-е сут от начала заболевания) (рис. 5).

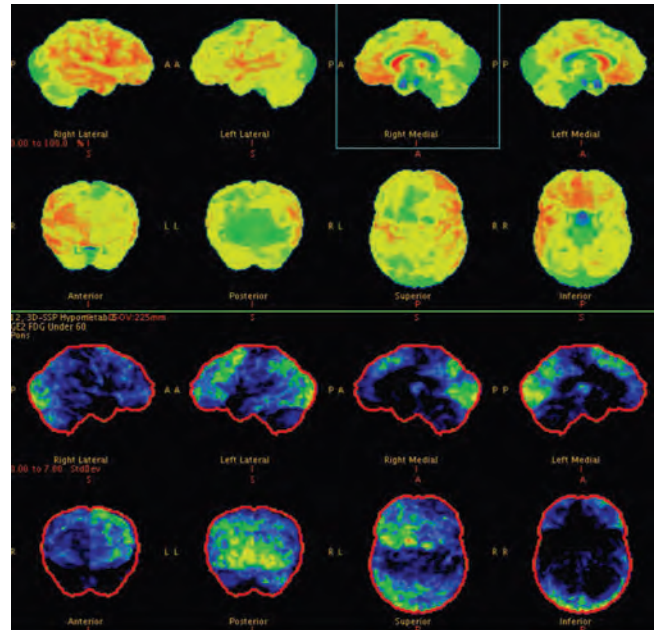


Рис. 5. ПЭТ с [18F]-ФДГ пациентки Ф., 23 года (59-е сут от начала заболевания). Признаки гипометаболизма глюкозы в области ассоциативной коры левой лобной доли, в ассоциативной и медиальной коре обеих теменных долей, ассоциативной коре затылочных долей и медиофронтальной коре левого полушария

Заключительное исследование ПЭТ с [18F]-ФДГ выполнено через 3 мес. от начала заболевания, выявлена дальнейшая положительная динамика в виде восстановления метаболизма в области ассоциативной зрительной коры, сохранилось снижение метаболизма глюкозы в области ассоциативной коры лобной доли и медиофронтальной коре левого полушария, а также в области зрительной коры обоих полушарий (рис. 6).

На ЭЭГ сохранялись умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с преобладанием в правом полушарии преимущественно в теменно-височной области с регистрацией очага эпилептиформной активности в правой теменно-височной и левой височной областях.

Пациентка выписана на 92-е сут от начала заболевания в компенсированном состоянии без очаговой симптоматики и психических нарушений. Через год от начала заболевания вернулась к работе в юридической фирме, поступила в аспирантуру, вспомнила изучаемые ранее иностранные языки. От проведения повторных обследований отказалась.

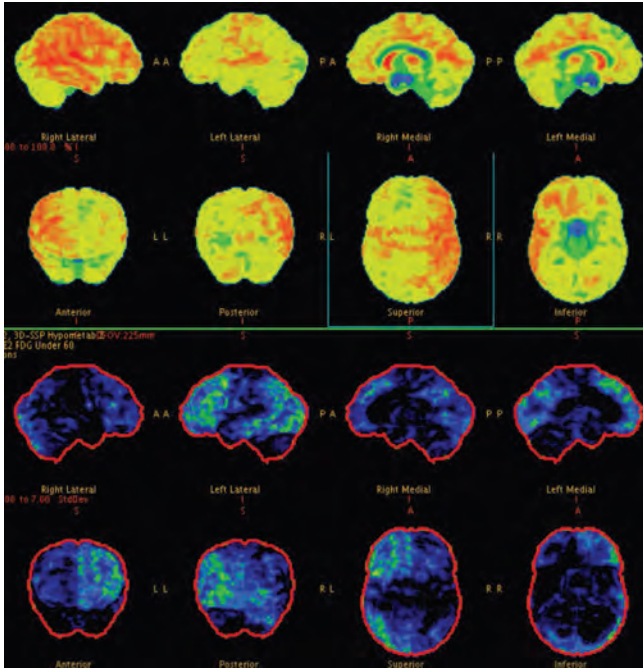


Рис. 6. ПЭТ с [18F]-ФДГ пациентки Ф., 23 года (89-е сут от начала заболевания). Гипометаболизм глюкозы в области ассоциативной коры лобной доли и медиофронтальной коре левого полушария, а также в области зрительной коры обоих полушарий

Клинический случай 2

Пациентка Г., 31 год, заболела остро, когда появились лихорадка, головная боль, а через неделю возникли зрительные и слуховые галлюцинации. После госпитализации в инфекционный стационар в течение нескольких дней отмечено нарастание общемозговой симптоматики со снижением уровня сознания до сопора. Анализы крови и ликвора были в пределах нормальных значений. Терапия ацикловиром и гормональная пульс-терапия без отчетливого эффекта. На 44-е сут от момента заболевания пациентка переведена в ОРИТ Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова с диагнозом «Менингоэнцефалит неясной этиологии». Состояние при поступлении тяжелое, субкомпенсированное по витальным функциям. Сознание на уровне кома 1, оценка по Four Score Scale: E0 — не открывает глаза, M2 — сгибание на боль, V4 — сохранность зрачковых, корнеальных и кашлевого рефлекса, R1 — вспомогательный режим ИВЛ (всего 7 баллов). При пассивном открывании век отклонение глазных яблок вверх. Спастический тетрапарез до 3 баллов, оживление глубоких рефлексов без патологических знаков. Гиперкинетический синдром был ярко выражен

и представлен постоянными миоклониями языка, лицевой мускулатуры, оромандибулярной дистонией, а также джерками в правой руке. Гиперкинезы регрессировали только во время сна. Менингеальная симптоматика отсутствовала. На ЭЭГ паттерн дезорганизованной полиморфной низкоамплитудной активности без пароксизмальной активности (рис. 7). При проведении МРТ головного мозга патологии не выявлено (рис. 8).

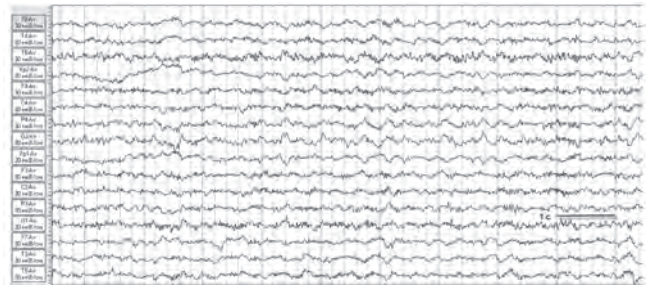


Рис. 7. ЭЭГ пациентки Г., 31 год (42-е сут от начала заболевания). Паттерн дезорганизованной полиморфной низкоамплитудной активности

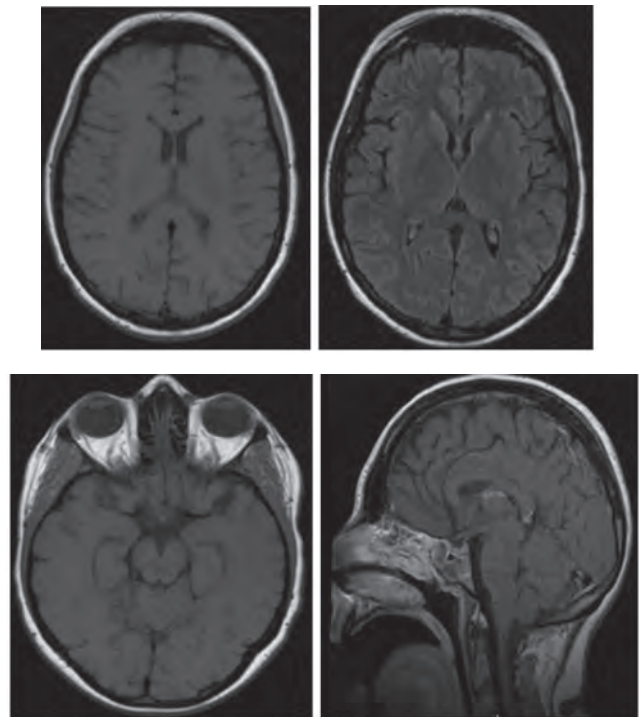


Рис. 8. МРТ головного мозга пациентки Г., 31 год (45-е сут от начала заболевания). Патологии мозга не выявлено

Повторный анализ ликвора в пределах нормальных значений. При исследовании антител к NMDA глутаматному рецептору в сыворотке крови титр составил 1/320, исследование антител в ликворе не проводили. Диагноз анти-NMDA РЭ установлен на 50-е сут от начала заболевания. При обследовании органов брюшной полости и малого

таза патологии не выявлено. На СКТ легких – левосторонняя нижнедолевая пневмония, регрессирующая после проведения антибактериальной терапии. Также был выявлен илеофеморальный тромбоз, проведен курс лечения гепарином (внутривенно 1000 ед/ч).

Таким образом, в течение заболевания преобладали общемозговая симптоматика и гиперкинетический синдром. С целью подавления гиперкинезов были назначены клоназепам, хлорпротексен и получен отчетливый клинический эффект в виде угасания миоклоний и дистонии, увеличения периодов бодрствования и постепенным расширением контакта с пациенткой. Гормональная терапия не проводилась ввиду высоко риска развития кровотечений в ЖКТ и обострения инфекционного процесса. Дополнительной терапии в лечении аутоиммунного процесса (плазмообмена, применения цитостатиков и т.д.) не потребовалось ввиду отчетливой положительной динамики регресса неврологической симптоматики.

В конце 3-го месяца от начала заболевания больная ориентировалась в месте и времени, критика к состоянию все еще оставалась умеренно сниженной, но эмоциональный фон был стабилен. Мимика пациентки была обеднена, сохранялась диффузная мышечная гипотония, нижний парапарез до 3 баллов. Оценка по шкалам: CRS-R – 23 балла, MMSE – 13 баллов; Рэнкин – 4 балла. Длительность госпитализации в общей сложности составила 94 дня.

Через 7 мес. от начала заболевания наблюдалось полное восстановление психических и когнитивных функций, нижний парапарез до 4 баллов. Было выполнено исследование сыворотки крови на антитела к NMDA глутаматным рецепторам и выявлен высокий антител (1/600). Опухолевого процесса по-прежнему обнаружено не было.

Обсуждение

В приведенных выше клинических случаях этиология анти-NMDA РЭ осталась неясной, т.к. новообразований, которые могли бы спровоцировать развитие аутоиммунного энцефалита, несмотря на тщательное обследование, выявлено не было.

В литературе приводятся данные, что у 62% пациентов с анти-NMDA РЭ при обследовании не обнаруживают опухолевый процесс (Titulaer M.J. et al, 2013, de Scheerder M.A. et al, 2017). Следует отметить, что анти-NMDARЭ может быть первым проявлением или предшествовать развитию опухоли, поэтому необходимо дальнейшее наблюдение пациента онкологом (не менее 5 лет) с регулярным плановым обследованием и при необходимости выполнением ПЭТ всего тела.

У обеих пациенток наблюдался тяжелый вариант течения анти-NMDA РЭ с нарушением сознания до уровня комы и длительным периодом восстановления. Максимальное соответствие критериям диагностики анти-NMDA РЭ, предложенным F. Graus et al., наблюдалось на 2-й неделе от начала заболевания.

Обращало на себя внимание отсутствие взаимосвязей между титром антител в крови, ликворе и неврологической симптоматикой. У пациентки Ф. исходный титр антител не достигал высоких цифр, однако отмечен тяжелый вариант течения энцефалита с длительным периодом нарушения сознания и декомпенсацией витальных функций, в то же время у пациентки Г. на фоне восстановления неврологической симптоматики при повторном обследовании титр антител был выше, чем в тот период, когда она находилась в тяжелом состоянии.

Описанные нами клинические примеры показывают многообразие проявления анти-NMDA РЭ, схожесть течения данного заболевания с другими формами энцефалитов, в том числе инфекционных. Интересным является то, что для данной формы энцефалита не выявлено характерных паттернов изменений МР сигнала от головного мозга, изменений ЭЭГ. У пациентки Ф. преобладали психические и когнитивные нарушения, что сопровождалось изменениями МР-сигнала от коры головного мозга, при этом данные ПЭТ не соответствовали отчетливой положительной динамике в неврологическом статусе. Перестройка паттерна ЭЭГ после применения золпидема, улучшение показателей метаболизма глюкозы в головном мозге по данным ПЭТ и полное восстановление психических и когнитивных функций у данной пациентки подтверждали нашу гипотезу о формировании варианта функционального обратимого подавления активности коры больших полушарий (при этом страдало преимущественно доминантное полушарие). У пациентки Г. доминировали экстрапирамидные (гиперкинезы, миоклонии) и пирамидные (тетрапарез) нарушения, при этом структуры мозга выглядели сохраненными на МРТ.

При рутинном обследовании пациентов с анти-NMDA РЭ с выполнением стандартных программ МРТ головного мозга патологических изменений не обнаруживали и другие авторы. Но использование современных методик фМРТ показало, что у данной категории пациентов преимущественно страдают связи гиппокампа с медиальной префронтальной корой. Была отмечена зависимость между степенью атрофии гиппокампа и связанных с ним областей мозга, а также выраженностью нарушений памяти. Группа исследователей

из Германии выполнила фМРТ 43 пациентам, перенесшим анти-NMDA энцефалит за 6 – 12 мес. до обследования, контрольную группу составили 43 здоровых добровольца без каких-либо неврологических и психических заболеваний в анамнезе (Michael Peer и соавт., 2017). У 31 (72%) из 43 пациентов основной группы не обнаружено изменений структур мозга в стандартных режимах МРТ, в то же время у всех пациентов при проведении фМРТ выявлены нарушения функциональной взаимосвязи между различными областями мозга: лобно-височной, сенсомоторной, визуальной, зрительной, лобно-теменной участками коры, а также обоими гиппокампами, прекунеусом и т.д. Выявленные изменения коррелировали с клиническим течением заболевания. Например, у пациентов с умеренно выраженной неврологической симптоматикой были нарушены взаимосвязи гиппокампа с медиальными отделами височной доли и сенсомоторной корой, при тяжелой неврологической симптоматике дополнительно страдали функциональные взаимосвязи с корой затылочных долей, а также с латеральными отделами височных долей. Доминирование психических нарушений в клинической картине отчетливо коррелировало с нарушениями связей коры лобных с корой теменных долей.

Резонно предположить, что разнообразие неврологической симптоматики у пациентов с анти-NMDA РЭ может быть обусловлено не только дисфункцией структур мозга в результате нарушения активности NMDA рецепторов с преимущественным страданием гиппокампа, но также и обратимым нарушением функциональных взаимосвязей между различными отделами мозга. Такие функциональные нарушения можно выявить с помощью современных методик нейровизуализации – фМРТ, ПЭТ с ФДГ, проведения ЭЭГ с фармакологическими тестами (золпидемом). Полагаем, что данные методы необходимо включать в алгоритмы обследований пациентов с тяжелыми формами анти-NMDA РЭ.

Литература

1. A case of reversible anti-NMDA-receptor encephalitis: neuropsychological and neuroradiological features / C. Mutti, F. Barocco, L. Zinno et al. // *Neurol Sci.* – 2017. – Vol. 38 (12). – P. 2231 – 2236.
2. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis / F. Graus, M.J. Titulaer, R. Balu et al. // *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol. 15. – P. 391 – 404
3. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA / N. Cresa-Arribas et al. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 13. – P. 167-177.
4. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies / J. Dalmau, A.J. Gleichman, E.G. Hughes et al. // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7. – P. 1091 – 1098.

5. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes / Y. Wanga, W. Zhanga, J. Yinc et al. // *J Neuroimmunology.* – 2017. – Vol. 312. – P. 59 – 65.

6. Chronic neuropsychological sequelae in a patient with nontumorous anti-NMDA-receptor encephalitis / D.Y. Han, L.M. Koehl, A. Patel et al. // *Case Rep Neurol Med.* – 2017. – Vol. 5675732 Apr 19

7. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis / J. Dalmau, E. Lancaster, E. Martinez-Hernandez et al. // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 63 – 74.

8. Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study / M. Peer, H. Pr ss, I. Ben-Dayana et al. // *Lancet Psychiatry.* – 2017. – Vol. 4. – P. 768 – 774.

9. High sensitivity and specificity in proposed clinical diagnostic criteria for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis / A.C.C. Ho, S.S. Mohammad, S.C. Pillai et al. // *Dev Med Child Neurol.* – 2017. – Vol. 59 (12). – P. 1256-1260.

10. How far to investigate presumed psychosomatic symptoms: Lessons from a particular case / M.A. De Scheerder, S. Rottey, A. Mariman et al. // *Acta Clin Belg.* – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 138-141.

11. Marcos-Arribas, L. Neuropsychological profile of anti-NMDA receptor encephalitis / L. Marcos-Arribas, J.J. Almonacid, A.M. Dolado // *Psychology.* – 2013. – Vol. 4 (10). – P. 776 – 781.

12. Neuropathy As the Initial Presenting Sign of N- methyl-d-aspartate (NMDA) Encephalitis / M. Mugavin, B.H. Mueller, M. Desai et al. // *Neuroophthalmology.* – 2017. – Vol. 41, № 2. – P. 90-93.

13. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma / J. Dalmau, E. Tuzun, H.Y. Wu et al. // *Ann Neurol.* – 2007. – Vol. 61. – P. 25 – 36.

14. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma / J. Dalmau, E. T z n, H. Wu et al. // *Ann Neurol.* – 2007. – Vol. 61 (1). – P. 25 – 36.

15. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients/ Stender J, Kupers R, Rodell A, et al.// *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2015.- Vol. 35(1):58 – 65.

16. Schiff, N.D. Measurements and models of cerebral function in the severely injured brain / N.D. Schiff // *J Neurotrauma.* – 2006- Vol. 23(10). – P. 1436 – 1449.

17. Weaver, M. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis as an Unusual Cause of Altered Mental Status in the Emergency Department / M. Weaver, R.T. Griffey // *J Emerg Med.* – 2016. – Vol. 51, № 2. – P. 136-139.

18. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам / А.В. Суворцева [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2014. – № 6.

19. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам / Е.Е. Васенина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2017. – Т. 117 (2). – С. 110 – 111.

References

1. A case of reversible anti-NMDA-receptor encephalitis: neuropsychological and neuroradiological features / C. Mutti, F. Barocco, L. Zinno et al. // *Neurol Sci.* – 2017. – Vol. 38 (12). – P. 2231 – 2236.

2. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis / F. Graus, M.J. Titulaer, R. Balu et al. // *Lancet Neurol.* — 2016. — Vol. 15. — P. 391–404
3. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA / N. Cresa-Arribas et al. // *Lancet.* — 2014. — Vol. 13. — P. 167-177.
4. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies / J. Dalmau, A.J. Gleichman, E.G. Hughes et al. // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7. — P. 1091–1098.
5. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes / Y. Wanga, W. Zhanga, J. Yinc et al. // *J Neuroimmunology.* — 2017. — Vol. 312. — P. 59–65.
6. Chronic neuropsychological sequelae in a patient with nontumorous anti-NMDA-receptor encephalitis / D.Y. Han, L.M. Koehl, A. Patel et al. // *Case Rep Neurol Med.* — 2017. — Vol. 5675732 Apr 19
7. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis / J. Dalmau, E. Lancaster, E. Martinez-Hernandez et al. // *Lancet Neurol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 63–74.
8. Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study / M. Peer, H. Pr ss, I. Ben-Dayan et al. // *Lancet Psychiatry.* — 2017. — Vol. 4. — P. 768–774.
9. High sensitivity and specificity in proposed clinical diagnostic criteria for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis / A.C.C. Ho, S.S. Mohammad, S.C. Pillai et al. // *Dev Med Child Neurol.* — 2017. — Vol. 59 (12). — P. 1256-1260.
10. How far to investigate presumed psychosomatic symptoms: Lessons from a particular case / M.A. De Scheerder, S. Rottey, A. Mariman et al. // *Acta Clin Belg.* — 2017. — Vol. 72, № 2. — P. 138-141.
11. Marcos-Arribas, L. Neuropsychological profile of anti-NMDA receptor encephalitis / L. Marcos-Arribas, J.J. Almonacid, A.M. Dolado // *Psychology.* — 2013. — Vol. 4 (10). — P. 776–781.
12. Neuropathy As the Initial Presenting Sign of N-methyl-d-aspartate (NMDA) Encephalitis / M. Mugavin, B.H. Mueller, M. Desai et al. // *Neuroophthalmology.* — 2017. — Vol. 41, № 2. — P. 90-93.
13. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma / J. Dalmau, E. Tuzun, H.Y. Wu et al. // *Ann Neurol.* — 2007. — Vol. 61. — P. 25–36.
14. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma / J. Dalmau, E. Tuzun, H. Wu et al. // *Ann Neurol.* — 2007. — Vol. 61 (1). — P. 25–36.
15. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients/ Stender J, Kupers R, Rodell A, et al.// *J Cereb Blood Flow Metab.* — 2015.- Vol. 35(1):58–65.
16. Schiff, N.D. Measurements and models of cerebral function in the severely injured brain / N.D. Schiff // *J Neurotrauma.* — 2006- Vol. 23(10). — P. 1436–1449.
17. Weaver, M. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis as an Unusual Cause of Altered Mental Status in the Emergency Department / M. Weaver, R.T. Griffey // *J Emerg Med.* — 2016. — Vol. 51, № 2. — P. 136-139.
18. Entsefalit s antitelami k NMDA-retseptoram / A.V. Suvtortseva, N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova i soavt. // *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* — 2014.
19. Autoimmunnyiy entsefalit s antitelami k NMDA-retseptoram / E.E. Vasenina, O.S. Levin, O.A. Gankina i soavt. // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova.* — 2017. — T. 117 (2). — S. 110-111.

Авторский коллектив:

Конгратьева Екатерина Анатольевна — ведущий научный сотрудник НИЛ неврологии и психиатрии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова, к.м.н.; тел.: +7-921-956-26-85, e-mail: eak2003@mail.ru

Симаков Каюм Владимирович — заведующий отделением неврологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)702-68-03, e-mail: kayumaga@mail.ru

Иванов Владимир Вячеславович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации с ПИТ №10 онкогематологического профиля Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: +7-921-307-16-02, e-mail: adondaron17@yandex.ru

Конгратьев Сергей Анатольевич — врач-невролог отделения реанимации Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова, к.м.н.; тел.: +7-921-377-37-17, e-mail: 3773717@mail.ru

Шестов Алексей Владимирович — врач анестезиолог-реаниматолог Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова; тел.: +7-921-975-69-55, e-mail: navygaradav@mail.ru

Рыжкова Дарья Викторовна — главный научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: +7-921-302-18-91, e-mail: Ryzhkova_DV@almalmzovcentre.ru

Ефимцев Александр Юрьевич — врач-рентгенолог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: +7-904-611-31-59, e-mail: atralf@mail.ru

Леонидова Людмила Алексеевна — врач-невролог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)702-37-06, e-mail: leonidova_la@almazovcentere.ru

Боровикова Вера Николаевна — старший научный сотрудник Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова, к.м.н.; тел.: +7-921-745-39-08, e-mail: borovikova_vn@almalmzovcentre.ru

Чухловина Мария Лазоревна — профессор кафедры неврологии и психиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; e-mail: dr.chukhlovin@gmail.com

Алексеева Татьяна Михайловна — заведующая кафедрой неврологии и психиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; e-mail: atmspb@mail.ru

Конгратьев Анатолий Николаевич — главный научный сотрудник Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-935-08-97, e-mail: eak2003@mail.ru

Улитин Алексей Юрьевич — директор Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-954-21-90, e-mail: ulitinaleks@mail.ru

Шляхто Евгений Владимирович — директор Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, профессор, академик РАН; тел.: 8(812)702-37-00, e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru