

## Анти-NMDA-рецепторный энцефалит: обзор последних исследований

Арушанян Маргарита Юрьевна, студентка 5 курса лечебного факультета  
Колокуток Рамазан Казбекович, врач-нейрохирург, научный руководитель  
Майкопский Государственный Технологический Университет (г. Майкоп)

**Анти-NMDA-рецепторный энцефалит** — тяжёлая острая форма энцефалита с возможностью как летального исхода, так и быстрой ремиссии, вызываемая аутоантителами к NR1 и NR2-субъединицам глутаматного NMDA-рецептора. Антитела к NR1/NR2 субъединицам NMDA-рецепторов, широко представлены в гиппокампе и играют критическую роль в процессах синаптической пластичности и памяти.

**Эпидемиология.** По данным, собранным к 2019 году, оценочная заболеваемость анти-NMDA-рецепторным энцефалитом составляет 1,5 случая на миллион человек в год. В настоящее время NMDA-энцефалит лидирует среди аутоиммунных энцефалитов в детской и подростковой популяции. Заболевание встречается зачастую у женщин, у мужчин описаны лишь единичные случаи.

**Этиология.** Точная причина заболевания до конца не выяснена. Часто данная болезнь диагностируется у молодых женщин на фоне сопутствующих заболеваний таких, как тиреоза яичника, шизофрения, кататония, наркомания. [1] В последнее время всё чаще заболевание диагностируют у детей и подростков: в исследовании 2009 года говорится о том, что из 81 человека, 32 (40 %) были моложе 18 лет. [2]

**Патогенез.** Патогенетическую роль анти-NMDA-рецепторных антител доказывают несколько факторов: 1) наличие во всех случаях заболевания энцефалитом антител к NMDA-рецепторам нейронов в ЦНС, ликворе и сыворотке крови в остром периоде, а затем уменьшение их количества в восстановительной стадии болезни. Также между титром антител к NMDA-рецепторам и неврологическими исходами заболевания имеется прямая корреляционная зависимость; 2) Способность ряда антагонистов NMDA-рецепторов (МК801, кетамин, фенциклидин) вызывать симптомы, сходные с таковыми при анти-NMDA-рецепторном энцефалите, в том числе психотические, а также не только признаки вовлечения в процесс дофаминергических структур (ригидность, дистония, орофациальные движения, тремор), но и автономную дисфункцию (кардиальные аритмии, гипертензия, гиперсаливация). Для большинства случаев анти-NMDA-рецепторного энцефалита закономерно развитие центральной гиповентиляции. Это объясняется тем, что основные мишени аутоиммунного ответа — NR1/NR2B-гетеромеры NMDA-рецепторов — преимущественно экспрессируются в переднем мозге взрослых лиц, включая префронтальную кору, гиппокамп, амигдалу и гипоталамус, то есть именно в тех структурах, которые, по данным T. Iizuka et al. [3], наиболее часто вовлекаются в процесс при развитии анти-NMDA-рецепторного энцефалита. [4]

**Клиническая картина.** Чаще всего заболевание развивается постепенно.

Выделяют следующие фазы в развитии данного вида энцефалита:

- Продромальную;
- Психотическую;
- Ареактивную;
- Гиперкинетическую;
- Фазу постепенного регресса симптомов. [5]

Больные в продромальной фазе заболевания страдают от неспецифических ОРВИ-подобных симптомов (лихорадка, утомляемость, головной боли). Данная фаза развития болезни длится в среднем около 5-7 дней.

Переход в следующую, психотическую, фазу знаменует появление психопатологических симптомов: апатия, недостаточность эмоций, депрессия, замыкание в себе, страх, расстройства кратковременной памяти, затруднения в пользовании телефоном, др. электронными средствами, выраженные шизофреноподобные симптомы, включающие дезорганизацию мышления, компульсивные идеации, бред, зрительные и слуховые галлюцинации, снижение критики своего состояния.

Спустя 14 дней наступает ареактивная фаза, перед этой фазой возможно возникновение судорожных припадков. Ареактивная фаза сопровождается нарушением сознания, похожим на кататонию, мутизм, акинезией, отсутствием ответа на вербальные команды при открытых глазах. У некоторых пациентов наблюдается наличие насильственной гримасы, напоминающей улыбку. Часто происходит развитие атетонидных движений и дистонической позы, эхопрактических феноменов, каталептических симптомов. Стволовые рефлексы в этой фазе заболевания не нарушаются, но у больных нарушается спонтанное движение глаз, включая, в ответ на визуальную угрозу.

Гиперкинетическая фаза сопровождается постепенно развивающимися гиперкинезами. Наиболее характерными проявлениями являются оролингвальные дискинезии (облизывание губ, жевание), атетонидные дискинетические позы пальцев рук. При осложнениях появляются орофациальные и конечностные дискинезии, например, продолжительные движения нижней челюсти, сильное сжатие зубов, дистония открывания рта, интермиттирующие насильственные отведения или сведения глазных яблок, движения рук, напоминающие танцевальные. Эти дискинезии могут различаться у пациентов по скорости, локализации, двигательному рисунку, часто напоминая психогенные двигательные нарушения. На данной стадии заболевания развиваются симптомы вегетативной нестабильности, среди которых: лабильность артериального давления, брадикардия либо тахикардия, гипертония, потливость. Особую опасность представляет гиповентиляция, связанная с выработкой антител к NR1-субъединице NMDA рецепторов.

За период около двух месяцев заболевание постепенно регрессирует. Уходят гиперкинетические нарушения, а также улучшается нейропсихиатрический статус.

Клиническая картина ЛЭ у детей схожа с таковой у взрослых, кроме того, что психические расстройства и нарушения поведения в начале заболевания не столь выражены и могут не замечаться родителями, характерны комплексные стереотипные движения в лице, конечностях, туловище и жевоте, автономные расстройства довольно редко достигают тяжелой степени, речевые нарушения наблюдаются часто и включают мутизм, эхололию и персеверации. [6]

### Диагностика.

**1. Анализ цереброспинальной жидкости.** У 95 % больных были выявлены лимфоцитарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка и увеличенное содержание Ig G.

**2. Серологическое исследование.** Определение титра антител к NMDA — рецепторам в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости.

**3. МРТ исследование.** При использовании данного метода в режиме FLAIR обнаруживали изменение сигнала от мозговой коры, окружающей менингеальной оболочки или базальных ганглиев. [7]

**4. ПЭТ с с флюороредоксиглюкозой (SPECT и FDG-PET).** При проведении SPECT у большинства больных в острой стадии заболевания не выявляли существенных фокальных изменений. У одного пациента регистрировали гипоперфузию во фронтотемпоральной области в стадии раннего восстановления и префронтальную гипоперфузию — в восстановительной. Еще в одном наблюдении в стадии реконвалесценции наблюдали гипоперфузию правой нижнелобной и височной коры. У одного больного, по данным FDG-PET, отмечено симметричное накопление трассера в первичной моторной, премоторной и дополнительной моторной зонах при отсутствии его накопления в базальных ганглиях. Исследование проводили в момент максимальной выраженности у больного ороральной дискинезии. При повторном обследовании того же пациента в стадии восстановления накопление трассера в указанных зонах не возникало.

**5. ЭЭГ.** При ЭЭГ-мониторинге исследований во время ареактивной и гиперкинетической фаз заболевания зафиксированы диффузная или, преимущественно, фронтотемпоральная d- и q- активность без пароксизмальных изменений.

**6. Метод ELISA.** Это тест для установления диагноза заболевания. Определение титр антител к NMDA-рецепторам в ЦСЖ и сыворотке. Используют лизат клеток человеческой эмбриональной почки (HEK293), экспрессирующих NR1 или NR1/NR2B-гетеромеры NMDA-рецепторов. Показано, что

уровень антител в спинномозговой жидкости выше их содержания в сыворотке, что указывает на интратекальный синтез антител. [8]

**Лечение.** Лечение данного заболевания включает в себя патогенетическую терапию и симптоматическую терапию отдельных синдромов. Так, большому количеству больных требовалась вентиляционная поддержка.

Патогенетическая терапия состоит из глюкокортикостероидов (метилпреднизолон) и внутривенных иммуноглобулинов. Также, возможно использование плазмафереза, моноклональных антител (ритуксимаб), иногда цитостатиков (азатиоприн, циклофосфамид).

Судорожный синдром лечат антиконвульсантами (фенитоин, фенобарбитал, клобазам, клоназепам). Дискинезии контролируют типичными и атипичными нейролептиками. Чаще всего, достигать контроля дискинезий получается с помощью пропофола и мидазолама.

Также важным аспектом в лечении энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам является раннее удаление опухоли как источника, запускающего выработку антител, перекрестно поражающих нервную ткань. [7,8]

**Выводы.** Итак, анти-NMDA-рецепторный энцефалит представляет собой особую форму паранеопластического энцефалита. Манифестируя психопатологическими нарушениями, заболевание считается основанием для направления пациентов в психиатрическую клинику. Заподозрить органическое поражение мозга на данном этапе чрезвычайно сложно.

В ходе последующих исследований анти-NMDA-рецепторного энцефалита должны быть установлены наиболее эффективные виды иммунной терапии, роль продромальных явлений в провоцировании иммунного ответа, а также молекулярные механизмы, вовлеченные в уменьшение числа NMDA-рецепторов.

#### Литература:

1. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
2. <https://doi.org/10.1002/ana.21756>
3. Titulaer M.J., Höftberger R., Iizuka T. et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis
4. Богадельников И.В., Бобрышева А.В., Вяльцева Ю.В., and Черняева Е. С.. "Энцефалит, вызванный антителами к NMDA-рецепторам нейронов" Здоровье ребенка, no. 3 (46), 2013, pp. 128-130.
5. <https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-372/Encefalit-s-antitelami-k-NMDA-receptoram-obzor-sovremennyh-issledovaniy#gsc.tab=0>
6. <https://laesus-de-liro.livejournal.com/274201.html>
7. [https://ru.wikipedia.org/wiki/Анти-NMDA-рецепторный\\_энцефалит#cite\\_note-:0-11](https://ru.wikipedia.org/wiki/Анти-NMDA-рецепторный_энцефалит#cite_note-:0-11)
8. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам: обзор современных исследований. neuronews.com.ua