



Анти-NMDA-рецепторный энцефалит: клинический случай и междисциплинарный путь к диагнозу

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ • АУТОИММУННЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ

Международный опыт и опыт Российской Федерации: эпидемиология, диагностика, лечение, тактика ведения в ОРИТ, московская практика

Психиатрия → Неврология → Анестезиология-реаниматология → Лабораторная иммунодиагностика → Онкогинекология



Аутоиммунный энцефалит, обратимый при своевременном лечении

Анти-NMDA-рецепторный энцефалит — аутоиммунное заболевание ЦНС, при котором IgG-антитела направлены против внеклеточного домена субъединицы GluN1 (NR1) NMDA-рецептора. Антитела вызывают перекрёстное связывание рецепторов, их ускоренную интернализацию и снижение плотности синаптических NMDAR — без прямой блокады или разрушения нейронов.

Ключевое клиническое следствие: дисфункция синапсов потенциально обратима.

Впервые описан **Josep Dalmau** с коллегами в 2007 г. (Annals of Neurology) — у 12 женщин 14–44 лет с психозом, амнезией, судорогами и критическим состоянием; у 11 из 12 обнаружена тератома яичника. После удаления опухоли и иммунотерапии улучшение отмечено у 11 из 12 пациенток.

GluN1

Мишень антител — субъединица NMDA-рецептора

№1

Самая частая форма аутоиммунного энцефалита

2007

Год первого описания (Dalmau et al.)

Как антитела «выключают» NMDA-рецептор

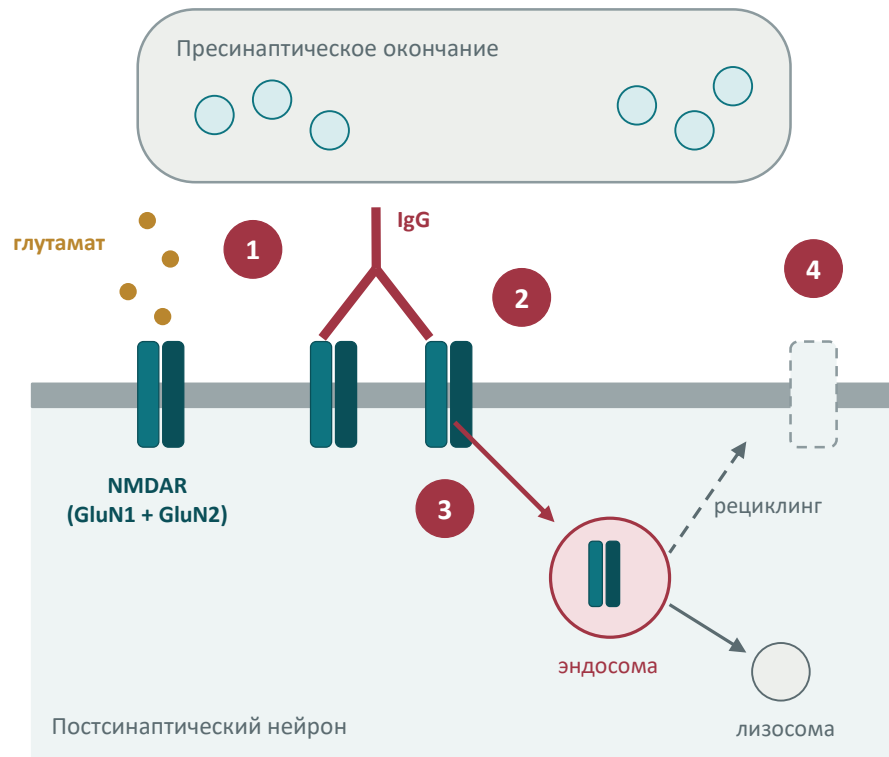
ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Триггер
Тератома яичника с нервной тканью, экспрессирующей NMDAR; герпетический энцефалит (антитела у ~20%); у части пациентов триггер не выявлен

Регионарный лимфоузел
Антигенпрезентирующие клетки захватывают антиген опухоли → образуются В-клетки памяти и плазмocyты

ГЭБ и интратекальный синтез
В-клетки проникают в ЦНС; плазмocyты синтезируют IgG1/IgG3 локально — поэтому ЦСЖ чувствительнее сыворотки

СИНАПС: МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДЕНИЯ



- 1 IgG связывается с N-концевым внеклеточным доменом GluN1
- 2 Перекрёстное сшивание рецепторов; нарушение связи NMDAR с EphB2
- 3 Интернализация: часть рецепторов рециклирует, часть — в лизосомы
- 4 ↓ синаптических NMDAR без комплемента и гибели нейронов

ПОСЛЕДСТВИЯ

Гипофункция NMDAR

Ведущая гипотеза: страдают ГАМКергические интернейроны → растормаживание глутаматергических сетей. Картина сходна с действием кетамина и фенциклидина

Клинические проявления

Кора и лимбическая система: психоз, амнезия, нарушения речи, судороги
Базальные ганглии: дискинезии, кататония
Стол мозга: дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность

Обратимость

Удаление антител и опухоли → рецепторы возвращаются на мембрану → восстановление функции



Редкое заболевание, но частая причина аутоиммунного энцефалита

≈ 1,5

случая на 1 000 000 населения в год —
глобальная оценка

21 год

медианный возраст начала (диапазон 8 мес.
— 85 лет); 37% моложе 18 лет

4 : 1

соотношение женщин и мужчин среди
заболевших

до 58%

женщин старше 18 лет имеют овариальную
тератому

1,54

на 1 000 000 в год — заболеваемость в США
(Kaiser Permanente, 2011–2022, n=70)

Заболеваемость по расовым/этническим группам в США

на 1 000 000 человек в год, Kaiser Permanente, 2011–2022

Чернокожие



2,95

Латиноамериканцы



2,13

Азиаты



1,94

Белые



0,39



Точной статистики нет, но есть данные о гиподиагностике

«Точная заболеваемость и распространённость аутоиммунных энцефалитов в РФ неизвестна»

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2024

Анти-NMDA-рецепторный энцефалит официально относится к редким заболеваниям: он зарегистрирован в Orphanet как *NMDA receptor encephalitis*, код **ORPHA:217253**, с прямым определением «rare limbic encephalitis».

Первый случай в российской литературе описан только в 2017 г. (ГКБ им. Боткина, Москва). К настоящему времени в базе РИНЦ по теме найдено около 39 русскоязычных публикаций.

Когорта Научного центра неврологии (НЦН), Москва

Диссертация Е.О. Чекановой, 2024

25,8%

всех аутоиммунных энцефалитов в когорте — анти-NMDAR (частота №1)

78%

частота ошибочного диагноза при аутоиммунном энцефалите в российской когорте



Стадийное течение: от продрома до крайне тяжелого состояния

1

Продром

70-86%

головная боль,
субфебрилитет, ОРВИ-
подобные симптомы;
длится до 21 дня

2

Психотическая стадия Решается судьба пациента

тревога, бред,
галлюцинации,
кататония — часто
первично трактуется как
психиатрическая
патология

3

«Unresponsive» стадия

76-82%

судороги; снижение
уровня сознания;
орофациальные/конечно-
стные дискинезии (65–
83%)
Побочные эффекты
нейролептиков???

4

Крайне тяжелое состояние

39-79%

Дыхательная
недостаточность,
аритмии, нестабильная
гемодинамика,
гипертермия — требует
ведения в ОРИТ

5

Восстановление

месяцы-годы

регресс симптомов в
обратном к дебюту
порядке.

Острый период пациент
не помнит.



От острого психоза к кататонии за 14 дней

ПАЦИЕНТКА

Женщина, 20 лет

Дебют в марте 2023 г.: острое возникновение психотической симптоматики без отягощённого психиатрического анамнеза.

Недобровольная госпитализация в психиатрический стационар с диагнозом «острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении». Назначена антипсихотическая терапия (рисперидон, галоперидол, хлорпромазин, феназепам).

Состояние прогрессирует несмотря на антипсихотическую терапию — развиваются кататония и оральные дискинезии.

Проблема маршрута



Отсутствие предшествующего психиатрического анамнеза при остром дебюте



Кататония и оральные дискинезии на фоне антипсихотиков — атипично для первичного психиатрического заболевания



Не выполнялась люмбальная пункция и поиск опухоли до развития критического состояния



Невролог и реаниматолог вовлечены только после перевода в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ



5 месяцев до критического состояния, практически 6 месяцев до подтверждения диагноза

День-1 25 июня

День 7

День 14

21 июля

25 июня

Госпитализация в психиатрический стационар, антипсихотическая терапия

Кататония, оральные дискинезии

Генерализованный судорожный приступ + угнетение сознания → перевод в ОРИТ

ОРИТ ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ

Подтверждён титр антител к NMDA-рецептору 1:160.
МРТ/УЗИ: овариальной тератомы не обнаружено

Перевод в ОРИТ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ

Исход

Выздоровление. Активна в пределах 50 метров с двусторонней опорой, минимальной поддержкой.



Путь к диагнозу должен измеряться в днях, а не в неделях

1

Психиатр

Острый психоз, кататония — атипичная динамика на терапии требует неврологического осмотра



2

Невролог

Судороги, дискинезии, витальные нарушения — ЛП, МРТ, ЭЭГ, панель антинейрональных антител



3

Анестезиолог-реаниматолог

Критическое состояние, судороги, дыхательная недостаточность — ИВЛ, стабилизация гемодинамики



4

Лабораторная иммунодиагностика

Антитела к GluN1 в ЦСЖ (и сыворотке) методом СВА — подтверждение диагноза



5

Гинеколог-онколог

Поиск и удаление овариальной тератомы — одно из ключевых условий хорошего прогноза

Слабое звено маршрута — любая задержка на этапе психиатрии — увеличивает время до иммунотерапии и ухудшает исход.



Критерии Graus et al. 2016: вероятный и достоверный диагноз

Вероятный диагноз

- 1 Быстрое нарастание (<3 мес.) ≥ 4 из 6 групп симптомов: психиатрические/когнитивные нарушения; нарушение речи; судороги; двигательные расстройства/дискинезии; снижение сознания; дыхательная /сердечно-сосудистая недостаточность (≥ 3 групп при наличии обнаруженной тератомы)
- 2 ≥ 1 лабораторный признак: атипичная ЭЭГ (вкл. extreme delta brush) или ликвор (плеоцитоз или олигоклональные полосы)
- 3 Обоснованное исключение альтернативных причин

Сенситивность ~90%, специфичность ~96% относительно подтверждённых случаев

Достоверный диагноз

- 1 ≥ 1 из 6 групп клинических симптомов (см. слева)
- 2 IgG-антитела к GluN1-субъединице NMDA-рецептора, подтверждённые методом cell-based assay (предпочтительно в ЦСЖ; если только сыворотка — необходим подтверждающий тест)
- 3 Обоснованное исключение альтернативных причин

Диагноз может быть установлен даже при отсутствии типичных изменений на ЭЭГ/МРТ — при наличии антител в ЦСЖ



Изменения ЦСЖ — ключевые, но не строго связанные с тяжестью

Показатель	Частота отклонения	Комментарий
Любые отклонения ЦСЖ	78,6%	у большинства пациентов есть хотя бы одно отклонение
Цитоз (лимфоцитарный)	75,6%	чаще умеренный, 5–50 кл/мкл
Повышение белка в ликворе	17,5%	в большинстве случаев в норме или незначительно повышен
Олигоклональные полосы	~60%	центральный синтез IgG; частота растёт при рецидивах
Нормальный анализ ЦСЖ на ранней стадии	до 20–31%	нормальный анализ не исключает диагноз

В когорте Titulaer et al. (n=577) стандартные параметры ЦСЖ часто оставались без выраженных отклонений — отсутствие изменений не исключает аутоиммунный генез; решающее значение имеет специализированный анализ на антинейрональные антитела.



Всегда исследовать ЦСЖ!!! Сыворотка может дать ложноотрицательный результат

ЦСЖ

100%

Сенситивность анализа на антитела в цереброспинальной жидкости (Gresa-Arribas et al.)



СЫВОРОТКА

85,6%

Сенситивность анализа по сыворотке (в других когортах до 68%)



14,4–38,2% пациентов в различных когортах позитивны только по ЦСЖ при отрицательном результате сыворотки.

Клинический вывод: исследование только сыворотки может дать ложноотрицательный результат; золотой стандарт — одновременное исследование ЦСЖ и сыворотки клеточным биотестом (cell-based assay).

Исследование только сыворотки – вероятность возврата на психиатрический маршрут.



ЭЭГ, МРТ и ПЭТ: когда нейровизуализация помогает, а когда нет

ЭЭГ

30,4%

Extreme delta brush — высокоспецифичный паттерн (дельта 1–3 Гц + бета 20–30 Гц); ассоциируется с более длительным течением (128 сут. госпитализации против 43 сут. без этого паттерна)

МРТ

53–75%

Нормальная картина — отсутствие изменений не исключает диагноз; при отклонениях — T2/FLAIR-гиперинтенсивность в гиппокампе/лобно-височной области

ПЭТ-КТ

Атипичный паттерн

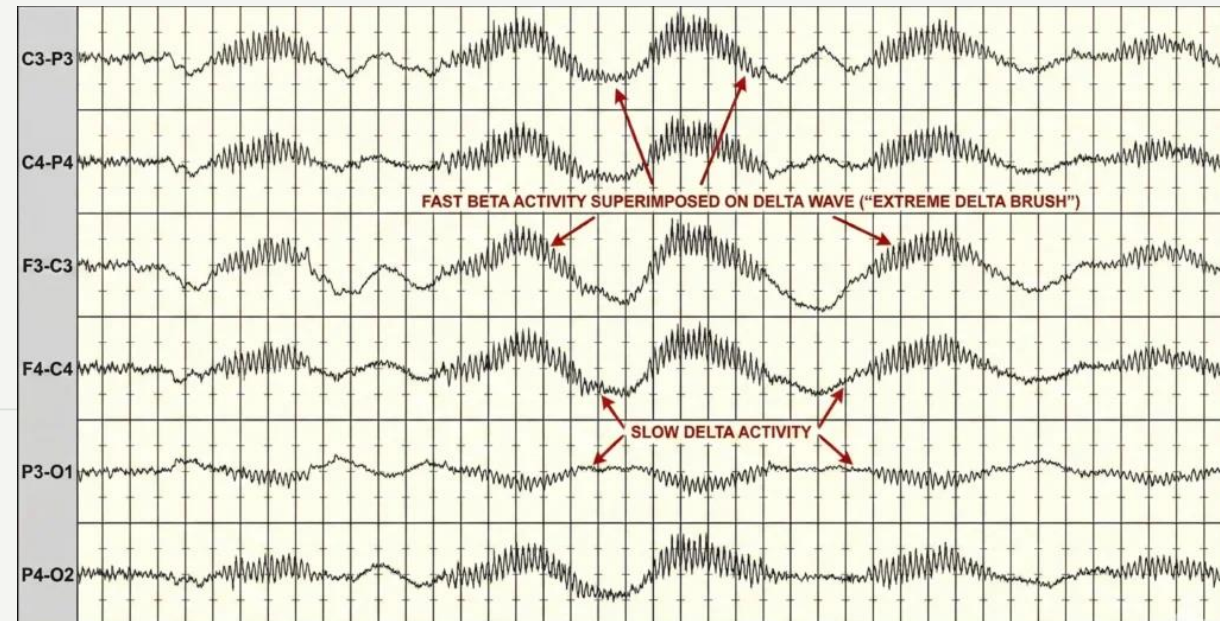
Переднезадний градиент — гиперметаболизм в лобно-височной области, гипометаболизм в затылочных долях; выявляет изменения даже при нормальной МРТ

ЭЭГ, МРТ и ПЭТ: когда нейровизуализация помогает, а когда нет

ЭЭГ

30,4%

Extreme delta brush — высокоспецифичный паттерн (дельта 1–3 Гц + бета 20–30 Гц); ассоциируется с более длительным течением (128 сут. госпитализации против 43 сут. без этого паттерна)



PRECISE ILLUSTRATION OF THE 'EXTREME DELTA BRUSH' PATTERN: EXACT SUPERPOSITION OF RHYTHMS

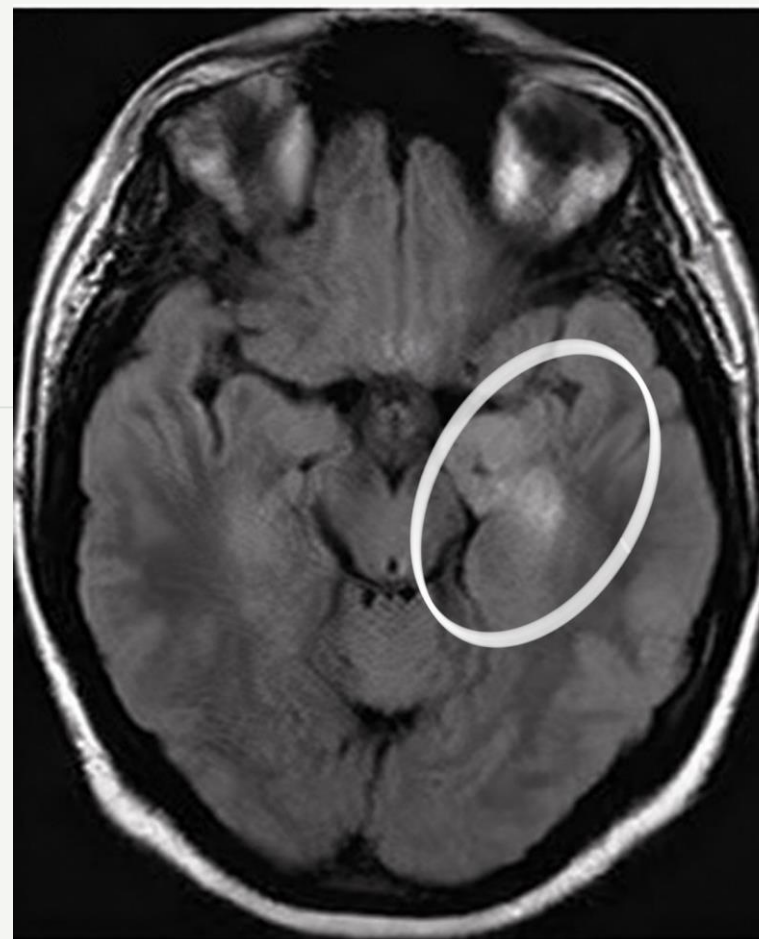
Сочетание медленных дельта-волн (с частотой 1–3 Гц) с наложенной на них быстрой активностью (обычно в бета-диапазоне 13–40 Гц) на каждом зубце.

ЭЭГ, МРТ и ПЭТ: когда нейровизуализация помогает, а когда нет

МРТ

53-75%

Нормальная картина — отсутствие изменений не исключает диагноз; при отклонениях — T2/FLAIR-гиперинтенсивность в гиппокампе/лобно-височной области





ЭЭГ, МРТ и ПЭТ: когда нейровизуализация помогает, а когда нет

ПЭТ-КТ

Атипичный паттерн

Переднезадний градиент — гиперметаболизм в лобно-височной области, гипометаболизм в затылочных долях; выявляет изменения даже при нормальной МРТ

ПЭТ-картина головного мозга при этом заболевании может быть очень изменчивой. Сами по себе метаболические сдвиги на ПЭТ не позволяют поставить окончательный диагноз, но они помогают врачу подтвердить органическое поражение мозга, когда МРТ в норме

Иммунотерапия и удаление опухоли — одновременно и как можно раньше

Терапия	Схема и доза	Комментарий
Метилпреднизолон	1000 мг/сут в/в × 3 дня → 500 мг/сут × 3 дня, далее перорально со снижением	Пульс-терапия глюкокортикоидами
ВВИГ	2 г/кг суммарно, растянуто на 3–5 дней	Альтернатива или дополнение к кортикостероидам
Плазмообмен	5–7 сеансов за 7–10 дней	При тяжёлом течении или невозможности ВВИГ
Удаление овариальной тератомы	Как только обнаружена — не откладывать	Самостоятельный компонент терапии, резко улучшает прогноз

≈ **50% пациентов** отвечают улучшением на монотерапии первой линии; отсутствие эффекта через 2–4 недели — показание к переходу на вторую линию.



При отсутствии ответа — раннее усиление иммуносупрессии

Ритуксимаб

375 мг/м² еженедельно × 4 введения (или схема 1×2 г, максимум 1000 мг)

Истощает CD20+ В-лимфоциты, предотвращая выработку антител. Золотой стандарт второй линии.

Циклофосфамид

750 мг/м² в/в каждые 4 недели, ≥ 6 циклов

В монотерапии или в комбинации с ритуксимабом при тяжёлом/рефрактерном течении.

Третья линия при рефрактерности: тоцилизумаб (анти-IL-6R) или бортезомиб (анти-плазмноклеточная терапия) — при недостаточном ответе на стандартную терапию второй линии.

Поддерживающая иммуносупрессия (азатиоприн, микофенолата мофетил) ≥ 12 мес. показана при тяжёлом или рецидивирующем течении.



Длительное, а не кратковременное лечение — долгие недели наблюдения

Судорожный синдром и эпистатус

Антиконвульсанты первой/второй линии;
глубокая седация при рефрактерном
эпистатусе

Дыхательные пути

78%

ИВЛ у 78% пациентов, трахеостомия у 51%;
медиана длительности вентиляции — 47
дней

Гемодинамическая нестабильность

33%

Вазопрессорная поддержка у 33%;
электрокардиостимуляция при
выраженных брадиаритмиях

Защита при дискинезиях

Капы/защита полости рта,
бензодиазепины;

55 дней

медиана пребывания в ОРИТ

98,5 дня

медиана общей госпитализации

Необходимо исходно
настраиваться на долгий
междисциплинарный марафон, а
не кратковременный спринт.



При своевременном лечении большинство пациентов восстанавливается

81-85,7%

хороший исход (mRS 0–2) через 24 месяца

7-9,5%

летальность

9-16%

рецидивы в течение 2 лет (обычно легче первого эпизода)

Шкала NEOS — 5 факторов неблагоприятного исхода

- поступление в ОРИТ
- задержка лечения > 4 недель
- отсутствие ответа к 4-й неделе
- патологическая МРТ
- лейкоциты ЦСЖ > 20 кл/мкл

Служит для прогнозирования исхода через год.

Опухоль + раннее удаление = лучший прогноз

80%

хороший исход с опухолью

48%

без опухоли

Онкопоиск не дополнение, а часть лечения



Потенциально обратимое аутоиммунное заболевание

1

Красные флаги

Острый психоз + судороги/дискинезии/снижение сознания/
нестабильная гемодинамика → активный диагностический
поиск аутоиммунного энцефалита

2

Диагностика

Обязательное исследование ЦСЖ (не только сыворотки),
критерии Graus 2016, поиск опухоли

3

Команда

Психиатрия — неврология — ОРИТ —
иммунология/лаборатория — гинекология/онкология:
взаимодействие должно идти в днях, а не неделях

Общий вывод:

Это заболевание — одно из немногих в медицине, где исход определяется преимущественно не тяжестью состояния при поступлении и не возможностями терапии, а скоростью и организацией диагностического маршрута. Терапия существует и работает. Задача, которая остаётся за нами, — успеть её применить.



Спасибо за внимание

Анти-NMDA-рецепторный энцефалит: клинический случай и междисциплинарный путь к диагнозу



ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ

[Titulaer et al., Lancet Neurol 2013](#) • [Graus et al., Lancet Neurol 2016](#) • [Gresa-Arribas et al. 2014](#) • [StatPearls](#) • [Moc.py](#)