



ЗАГАДКИ ВОСПАЛЕННОГО УМА

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР



Авторы:

Никита Владимирович Соловей, врач-инфекционист, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Марина Александровна Андреева, врач-невролог, ассистент кафедры нервных и нейрохирургических болезней БГМУ

Пациенты с инфекционным менингоэнцефалитом – диффузным воспалением вещества головного мозга и его оболочек, вызываемым преимущественно вирусами, – часто встречаются в клинической практике инфекционистов, неврологов, анестезиологов-реаниматологов. В последнее время стало известно и о менингоэнцефалитах (энцефалитах) аутоиммунной природы, при этом часть таких пациентов могут также ошибочно госпитализировать в психиатрические отделения.

Даже для опытного врача зачастую бывает сложно быстро установить правильный диагноз и истинную этиологию энцефалита, учитывая огромный спектр инфекционных и неинфекционных причин данного состояния и не менее значительный спектр заболеваний, способных имитировать энцефалит. В нашем случае длительный диагностический поиск выявил истинную природу состояния пациента, несмотря на превалирование у него психиатрической симптоматики в течение практически всего заболевания.

Больной С.	Пол муж.	Возраст 29 лет	Поступил 22.07.2017 в 05 ²⁰
Диагноз: Энцефалит неуточненный?			

ОСМОТР В ПРИЕМНОМ ОТДЕЛЕНИИ:

Инфекционист приемного отделения (22.07, 05²⁰)

Из анамнеза при поступлении: болеет около двух недель, когда внезапно повысилась температура до 38,5 °С максимально, сохранявшаяся впоследствии ежедневно на фебрильных значениях, появилась постепенно нарастающая головная боль без четкой локализации. В день обращения за медицинской помощью развилось два эпизода генерализованных тонико-клонических судорог с последующей потерей сознания около 5 минут. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, которая выявила в анамнезе у пациента факт падения во время игры в футбол около 3 недель назад и с подозрением на закрытую черепно-мозговую травму с гематомой доставила его в многопрофильный стационар. В многопрофильном стационаре пациент С. осмотрен врачом-неврологом, врачом-нейрохирургом, выполнено КТ головного мозга (патологических отклонений нет), R-графия органов грудной клетки (без патологии) и люмбальная пункция (плеоцитоз – 92х10⁶/л, лимфоциты – 90%, нейтрофилы – 10%, белок – 0,45 г/л, глюкоза – 3,2 ммоль/л). Учитывая результаты ликвора, пациент переведен в инфекционный стационар.

Объективно: состояние средней тяжести. Температура 36,9 °С. Кожные покровы бледно-розовые. Сыпи нет. Зев не гиперемирован. Язык влажный. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет, ЧД 17 в минуту. Ритм сердца правильный, тоны ясные, сердечные шумы не выслушиваются, ЧСС 72 в минуту, АД 135/80 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, безболезненный, перистальтика активная, перитонеальных явлений нет. Печень, селезенка не пальпируются. Стул

ежедневный, оформленный, 1 раз в сутки, без патологических примесей. Мочится самостоятельно. Затруднений при мочеиспускании нет. Неврологический статус: в сознании, ориентирован в месте, времени и собственной личности, на вопросы отвечает по существу, команды выполняет. Слегка заторможен. Настроение спокойное. Суицидальных мыслей не высказывает. Зрачки D=S, прямая и обратная реакция зрачков на свет сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Складки лица симметричны. Язык по средней линии. Силовых парезов нет. Менингеальные знаки: ригидность затылочных мышц +3,0 см, симптом Кернига положительный с обеих сторон. Нарушений чувствительности не указывает. Координаторные пробы выполняет уверенно. В ОАК лейкоциты 13,8х10⁹/л, эритроциты 5,21х10¹²/л, гемоглобин 154 г/л, гематокрит 45,6, тромбоциты 305Х109/л, СОЭ 15 мм/ч, эозинофилы 1%, палочкоядерные 17%, сегментоядерные 33%, лимфоциты 44%, моноциты 5%, БАК билирубин общий 17,76 мкмоль/л, АЛТ 16,8 ЕД/л, АСТ 36,4 ЕД/л, амилаза 56 ЕД/л, мочевины 3,3 ммоль/л, креатинин 86 мкмоль/л, глюкоза 7,54 ммоль/л, ЛДГ 306 ЕД/л, КФК 1109 ЕД/л, КФК-МВ 38 ЕД/л, СРБ 1,3 мг/л, калий 3,99 ммоль/л, натрий 142,1 ммоль/л, хлор 106,5 ммоль/л.

Диагноз: Бактериальный менингоэнцефалит? Состояние после двух эпизодов генерализованных тонико-клонических судорог. Назначены меропенем 6,0 г/сут, противоотечная терапия (сормантол), дексаметазон 32 мг/сут в 4 введения, парацетамол при повышении температуры выше 38,5 °С. Для дальнейшего лечения госпитализируется в отделение нейроинфекций.



22.07.2017 в 18³⁰

СРОЧНЫЙ ВЫЗОВ ДЕЖУРНОГО ИНФЕКЦИОНИСТА

Через 12 часов от момента госпитализации у пациента С. внезапно появляется выраженное психомоторное возбуждение: предпринимает попытку выброситься в окно, запрыгнуть на стену. Демонстрирует агрессию по отношению к другим пациентам и медицинскому персоналу (сопротивляется попытке его удержать, уложить в постель). Дезориентирован в месте, времени и соб-

ственной личности, на задаваемые вопросы не отвечает, указаниям медицинского персонала не подчиняется. Соматический статус без существенной динамики по сравнению с данными предыдущего осмотра. Введен диазепам 10 мг внутримышечно однократно. Пациент для дальнейшего лечения переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации.

22.07.2017 в 18⁴⁰

ОСМОТР В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ

Жалобы не формулирует. Состояние тяжелое, обусловлено остро развившимся психозом, явлениями внутричерепной гипертензии. Сознание спутанное. Неадекватен. Дезориентирован в месте и времени, ориентирован в собственной личности. На вопросы не отвечает. Команды не выполняет. Сопротивляется медицинскому персоналу при выполнении медицинских манипуляций. Периодически агрессивен. Ригидность затылочных мышц +3,0 см, симптом Кернига положительный с обеих сторон. Зрачки D=S. Прямая и обратная реакция зрачков на свет без особенностей. Глазные яблоки центрированы. За молоточком не следит. Складки лица симметричны. Язык не показывает. Явных силовых парезов нет. Координацию, чувствительность оценить затруднительно из-за ограниченного взаимодействия с пациентом. Кожные покровы бледно-розовые, влажные. Тургор тканей удов-

летворительный. Единичные ссадины на кистях обеих рук, переносице. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧД 18 в минуту, SpO₂ 98% без вспомогательной респираторной поддержки кислородом. Ритм сердца правильный, тоны ясные, ЧСС 120 в минуту, АД 115/70 мм рт. ст. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Перистальтика активная, перитонеальных знаков нет. Диагноз: Острый менингоэнцефалит неуточненной этиологии (герпетической? листериозной?), тяжелое течение, с судорожным синдромом, острой психотической симптоматикой. К проводимому лечению добавлен ацикловир 10 мг/кг каждые 8 часов внутривенно капельно, диазепам 10 мг каждые 8–12 ч в зависимости от выраженности психомоторного возбуждения, мягкая фиксация, продолжены меропенем, дексаметазон, противоотечная терапия.

23.07.2017 в 10⁰⁰

КОНСИЛИУМ СПЕЦИАЛИСТОВ

Жалобы не формулирует. Ночь провел беспокойно, сохранялось психомоторное возбуждение. Состояние тяжелое, обусловлено явлениями острого психоза, интоксикационным синдромом. В сознании, седирован диазепамом, сонлив, заторможен, неадекватен, дезориентирован во времени и пространстве, ориентирован в собственной личности. Суицидальные мысли не высказывает. На контакт идет неохотно, по существу на вопросы не отвечает, критика к собственному состоянию отсутствует, периодически ругается, пытается укусить окружающих. Зрачки OD=OS, прямая и обратная реакция зрачков на свет сохранены. Глазные яблоки центрированы. Складки лица

симметричны. Язык по средней линии. Активные движения в конечностях в полном объеме. Менингеальные знаки не определяются. Соматический статус прежний. Диагноз: Острый менингоэнцефалит неуточненной этиологии. Продолжено назначенное ранее лечение. Учитывая неэффективность диазепамов, с целью купирования психомоторного возбуждения совместно с консультантом-психиатром принято решение о назначении хлорпроликсена перорально, при недостаточной эффективности – галоперидола внутримышечно. Выполнена люмбальная пункция: плеоцитоз 61/мкл, лимфоциты 100%, белок 0,4 г/л, глюкоза 5,22 ммоль/л, лактат 2,54 ммоль/л.

23.07.2017-30.07.2017

Состояние пациента оставалось без улучшения. Сохранялись выраженные нарушения

психического статуса, постепенно появились и нарастали неврологические отклонения.

30.07.2017 в 7⁴⁶

КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Жалоб активно не формулирует. В сознании, продуктивному контакту недоступен, осмотр негативирован, на вопросы практически не отвечает, команды не выполняет. Периодически фиксирует взгляд внизу кровати, пытается сесть, говорит «все, умер, можно выносить», на уточняющие вопросы не отвечает. Зрачки D=S, широкие, РЗС прямая и обратная сохранены. Движения глазных яблок содружественные, не доводит глазные яблоки в крайние отведения. Нистагма нет. Окулоцефалический рефлекс не вызывается. Лицо относительно симметрично. Глоточный рефлекс снижен с 2-х сторон. При глотании воды незначительно поперхивается, слюнотечения нет. Периодически отмечаются гиперкинезы в виде подрагивания губ, вытягивания их в трубочку, дрожания подбородка. СПР D=S, средней живости с рук, ног. Патологических знаков нет. Силовых парезов нет. Мышечный тонус существенно не изменен. Координаторные пробы не выполняет (не сотрудничает с медперсоналом).

Менингеальных знаков нет. Соматический статус без особенностей

Диагноз: Менингоэнцефалит неуточненной этиологии с острой психотической симптоматикой. Нейролептический синдром с развитием преходящих дискинезий, акинетико-ригидного синдрома (30/07/18), купирован. Учитывая отрицательные результаты обследования пациента на ключевые инфекционные возбудители менингоэнцефалитов, диагностический поиск расширен для исключения системных заболеваний соединительной ткани, новообразований, рекомендовано дообследование на аутоиммунные энцефалиты. Произведена коррекция проводимой терапии: отмена нейролептика, продолжение медикаментозной седации при необходимости бензодиазепинами, добавлен амантадина сульфат; с учетом дважды отрицательных результатов ПЦР ЦСЖ на ДНК вируса простого герпеса, отсутствия изменений на МРТ головного мозга отменен ацикловир.

В течение 10 дней госпитализации пациенту С. выполнены следующие обследования, направленные на расшифровку этиологии менингоэнцефалита, но оказавшиеся безрезультативными:

- ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ-1,2, ВЭБ, ЦМВ, ВЗВ, ВГЧ-6, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. tuberculosis*, РНК энтеровирусов – результат отрицательный;
- многократные бактериоскопия, бактериологический посев ЦСЖ и крови – результаты отрицательные;
- ИФА на IgM, IgG к *V. burgdorferi* s. l., IgM, IgG к вирусу клещевого энцефалита – результат отрицательный;
- серологическое исследование ЦСЖ на нейросифилис – отрицательно;
- экспресс-исследование + ИФА ВИЧ – отрицательно;
- онкомаркеры крови (РЭА, АФП, нейронспецифическая энолаза, CYFRA-21-1, ПСА, ХГЧ) – в пределах референтных значений;
- серологические маркеры системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов (ANA, anti-CCP, РФ, pANCA) – результат отрицательный;
- R-графия ОГК и придаточных пазух носа – без патологии;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза – без существенных отклонений;
- МРТ головного мозга с контрастированием – без патологических отклонений.



06.08.2017

Получены результаты обследования ЦСЖ пациента на антитела к глутаматным рецепторам (анти-NMDAR-антитела): результат положительный. Начата терапия внутривенным нормальным иммуноглобулином человека в дозе 0,4 г/кг/сут внутривенно в течение 5 дней (до 10/08 включительно).

11.08.2017 в 22⁰

Жалоб не предъявляет. Состояние тяжелое, с положительной динамикой по психоневрологическому статусу. Сознание ясное. Доступен продуктивному контакту: отвечает на вопросы, выполняет команды. Грубо ориентирован в пространстве, времени (называет год, месяц), ориентирован в собственной личности. Галлюцинаций нет. Поведение спокойное, адекватное. Имеются значимые нарушения кратковременной памяти, концентрации внимания. Тревожен, осознает собственные ограничения, переживает из-за когнитивного дефицита. Зрачки D=S, прямая и обратная

реакция зрачков на свет сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Окулоцефалический рефлекс не вызывается. Лицо относительно симметрично. Глоточный рефлекс снижен с 2-х сторон. Признаков дисфагии нет. СПР D=S, средней живости с рук, ног. Патологических знаков нет. Силовых парезов нет. Мышечный тонус существенно не изменен. Координаторные пробы выполняет с интенцией. Менингеальных знаков нет. Не лихорадит. Соматический статус без особенностей.

12.08.2017 в 5³⁰

Состояние тяжелое, с отрицательной динамикой по психостатусу. В сознании, дезориентирован в пространстве и времени, возбужден, агрессивен по отношению к медицинскому персоналу. Поведение неадекватное. Разделся, самостоятельно выдернул центральный венозный катетер. Пытался выйти из бокса. Кричал, бил руками в дверь, окно. На вопросы медперсонала не отвечает, команды не выполняет. Высказывает мысли, что его принудительно удерживают, издеваются, заставляли «всю ночь держать свечку». Говорит, что от получаемого

лечения чувствует себя только хуже. При отказе выпустить его из бокса, штативом разбил окно, затем лег на кровать. Через 20 минут стал спокойнее, не сопротивлялся при наложении мягкой фиксации. На вопросы отвечает, команды выполняет. При расспросе утверждает, что осознает все, что происходит, что умышленно разбил окно, чтобы уйти из больницы. Продолжает высказывать бредовые мысли, галлюцинировать. Объективный соматический статус – без существенной динамики по сравнению с предыдущим осмотром.

17.08.2017 в 8¹²

На момент осмотра жалоб не предъявляет. Спал спокойно. Состояние стабильное, средней степени тяжести. Сознание ясное. Медлителен. Обеспокоен собственным здоровьем. Доступен продуктивному контакту: отвечает на вопросы, выполняет команды. Ориентирован в пространстве, времени и собственной личности.

Галлюцинаций нет, поведение спокойное, адекватное. Имеются нарушения кратковременной памяти, концентрации внимания. Чтение, письмо не нарушено. Пробу обратного счета выполнить затрудняется. Патологических отклонений в соматическом статусе нет. Для дальнейшего лечения переводится в отделение.

24.08.2017

Пациент выписан из инфекционного стационара для продолжения лечения у невролога, психиатра поликлиники амбулаторно. На момент выпи-

ски из стационара у пациента С. сохранялись минимальные нарушения кратковременной памяти, проблемы с концентрацией внимания.

Нормализация психического и неврологического статуса пациента С. продолжалась до 1,5 месяцев с момента выписки из стационара. Проведенные в дальнейшем неврологами, психиатрами,

медицинскими психологами осмотры и тесты не выявили у пациента каких-либо отклонений, а также противопоказаний для продолжения профессиональной деятельности.

ДИАГНОЗ КЛИНИЧЕСКИЙ (ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ):

Аутоиммунный анти-NMDAR-энцефалит (антитела к глутаматным рецепторам в ЦСЖ от 06/08/19 положительны) с двумя эпизодами генерализованных тонико-клонических судорог, острой психотической симптоматикой, переходящими дискинезиями, акинетико-ригидным синдромом.

В 2013 году международная группа экспертов по изучению энцефалитов предложила следующие диагностические критерии **для энцефалита или энцефалопатии инфекционного или аутоиммунного генеза**:

1) большой критерий (обязательный для всех пациентов) – пациент должен иметь нарушение психического статуса (то есть качественные и/или количественные нарушения сознания), длящегося 24 ч и более и не объяснимое какими-либо иными причинами;

2) малые критерии (минимум 2 для возможного и минимум 3 для вероятного или подтвержденного, в случае лабораторной верификации диагноза, энцефалита):

- лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ в течение 72 ч до или после госпитализации;
- впервые возникшие генерализованные или фокальные судороги;
- впервые появившаяся очаговая неврологическая симптоматика;
- плеоцитоз цереброспинальной жидкости $\geq 5/\text{мкл}$;
- патологические изменения паренхимы мозга при нейровизуализации;
- патологические отклонения на электроэнцефалограмме, сопоставимые с энцефалитом и не связанные с другими причинами.

Следует принимать во внимание, что диагностические критерии общие как для энцефалита, так и для энцефалопатии, а также для любого генеза данных состояний – как инфекционного, так и аутоиммунного. Уже даже начало определения подсказывает: при первом контакте с пациентом в реальных условиях сложно сразу отличить энцефалит от энцефалопатии и тем более практически невозможно точно говорить об истинном происхождении данных состояний.

Безусловно, что пациент в представленном клиническом случае имел все необходимые критерии энцефалита: качественные и количе-

ственные нарушения сознания, развившиеся уже в первые сутки госпитализации в инфекционный стационар (большой критерий), а также лихорадку выше 38°C , два эпизода генерализованных тонико-клонических судорог, плеоцитоз цереброспинальной жидкости (малые критерии).

Энцефалит представляет собой диффузное воспаление вещества головного мозга и является, по сути, патоморфологическим диагнозом, но на практике устанавливается клинически с опорой на параклинические методы исследования (прежде всего, результаты люмбальной пункции и нейровизуализации). Он может быть инфекционным (первичным, обусловленным непосредственно инвазией инфекционного агента и вторичным, – постинфекционным, поствакцинальным и т. д.), а также аутоиммунным (в том числе паранеопластическим – ассоциированным с различными новообразованиями). В отличие от энцефалита, **энцефалопатия** представляет собой клинический синдром нарушения психического статуса пациента, в основе которого находятся разнообразные функциональные нарушения работы ЦНС. Иногда она клинически неотличима от энцефалита, особенно при первой встрече с пациентом, однако при выявлении провоцирующего ее фактора и его быстром устранении, энцефалопатия разрешается в короткие сроки, что и позволяет дифференцировать данное состояние с энцефалитом. Этиология энцефалопатии крайне разнообразна: это и системные инфекции (септическая энцефалопатия), и метаболические расстройства (гипонатриемия, гипотиреоз, печеночная энцефалопатия, уремическая энцефалопатия), это и гипоксия, васкулиты, некоторые нейротоксины и т. д.

Проблема установления этиологии энцефалита давно находится в поле зрения специалистов. Так, на сегодняшний день до 40–50% всех энцефалитов остается неуточненной этиологии. Учитывая, что различные виды энцефалитов требуют выбора диаметрально противоположных методов к лечению пациента, и неверно выбранная тактика может существенно усугубить его состояние и даже привести к неблагоприятному исходу, крайне важно дифференцировать



категории инфекционных и неинфекционных энцефалитов.

Результаты крупного популяционного исследования распространенности различных видов энцефалитов в США, опубликованные в 2018 году, показали, что частота аутоиммунных энцефалитов сопоставима с частотой энцефалитов инфекционного генеза. Калифорнийский энцефалитический проект, проведенный в 2007–2011 году, обратил внимание клиницистов на то, что аутоиммунный энцефалит с антителами к глутаматным рецепторам (далее – анти-NMDAR-энцефалит) у лиц в возрасте до 30 лет диагностируется в 4,5 раза чаще герпетического энцефалита.

Выделяют несколько различных вариантов аутоиммунного энцефалита, но в нашем клиническом разборе мы остановимся лишь на группе аутоиммунных энцефалитов с антителами к внеклеточным (клеточно-поверхностным, синаптическим) антигенам нейронов. Данная группа заболеваний начала широко изучаться с 2007 года, хотя их клинические проявления были известны задолго до этого, но длительно не выделялись в самостоятельные нозологии.

Аутоиммунный энцефалит с антителами к внеклеточным антигенам нейронов:

1) может быть ассоциирован с некоторыми новообразованиями, но часто встречается и без них;

2) клинически проявляется симптоматикой, иногда имитирующей нейроинфекцию, психиатрическое заболевание или эпилепсию;

3) имеет в своей основе обратимое временное нарушение функции специфических рецепторов нейронов;

4) у большинства пациентов хорошо отвечает на иммуномодулирующую терапию даже при длительном течении заболевания с полным выздоровлением или минимальными неврологическими и психиатрическими последствиями. На настоящий момент описано более 17 видов аутоиммунного энцефалита с антителами к внеклеточным антигенам нейронов, и их спектр продолжает непрерывно расширяться. Но наиболее распространенным является анти-NMDAR-энцефалит.

Для NMDAR-энцефалита характерны острое или постепенное начало, частый дебют с явлений психоза, вследствие чего пациенты ошибочно могут направляться в психиатрические отделения, появление неврологических симптоматики и ряда стремительно прогрессирующих и угрожающих жизни осложнений. Очень часто у женщин анти-NMDAR-энцефалит ассоциирован с тератомой яичников (в большинстве случаев доброкачественной инкапсулированной опухолью, содержащей компоненты разных

органов и тканей человека). У пациента С. проведенный онкопоиск (клинический осмотр, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, КТ и МРТ головного мозга) не выявил каких-либо новообразований. Быстрый клинический ответ на иммуномодулирующую терапию первой линии также подтвердил гипотезу об отсутствии опухоли в основе анти-NMDAR-энцефалита у данного пациента (в противном случае пациенты клинически не отвечают на патогенетическую терапию без сопутствующего поиска и удаления новообразования).

Условно выделяют три стадии течения анти-NMDA-энцефалита.

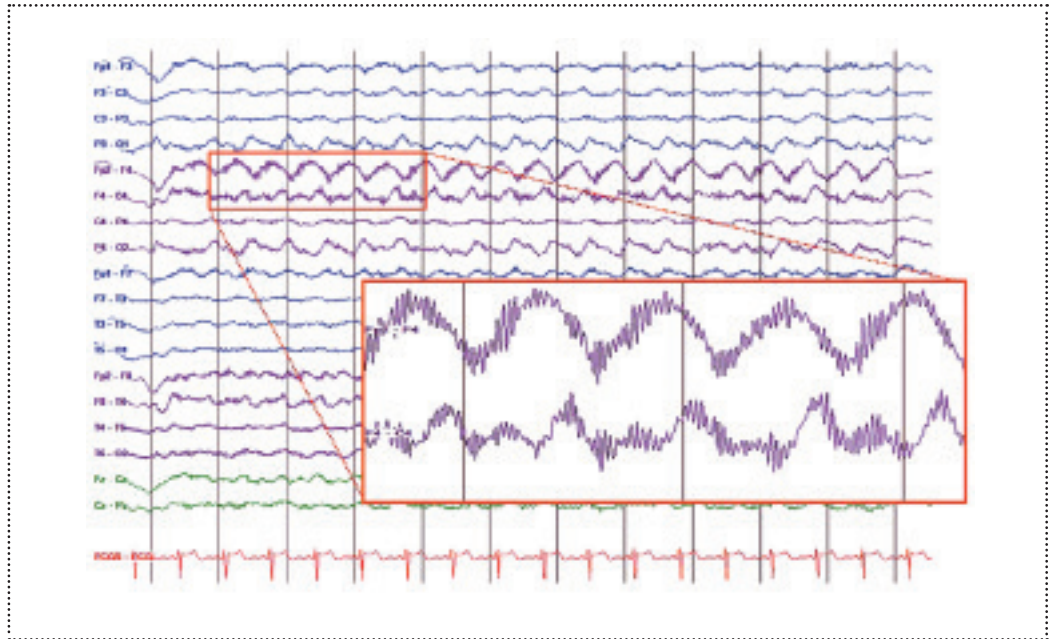
В первой (продромальной) стадии заболевания у пациента могут появиться лихорадка, легкий катаральный синдром, головная боль, иногда рвота и диарея. Данная стадия длится от 1 до 21 дня и характерна также для многих инфекционных поражений ЦНС.

На второй стадии анти-NMDAR-энцефалита доминирует психиатрическая симптоматика (изменения личности и поведения, раздражительность, тревога, агрессия, галлюцинации, бред, нарушения памяти, концентрации внимания, кататония и т. д.), иногда могут развиваться судороги, на третьей стадии – в клинике преобладают неврологические нарушения (дискинезии, дыхательные нарушения, прогрессирующее снижение уровня сознания вплоть до комы, вегетативная дисавтономия). Пациент С. дебютировал с продромальной стадии, когда в течение двух недель его беспокоила лихорадка до 38,5 °С, головные боли, впоследствии развились два эпизода генерализованных тонико-клонических судорог и в последующие 24 ч клиника остро психоза (вторая стадия). Затем в течение недели проявились неврологические нарушения в виде двигательных расстройств, расцененных вначале как побочный эффект лечения нейролептиками хлорпротиксеном и галоперидолом.

Многочисленные описания пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом свидетельствуют, что психиатрические симптомы и двигательные расстройства встречаются наиболее часто, при этом среди дискинезий доминируют орофациальные дискинезии, дистоническая поза конечностей, хореоатетодные движения, окулогирный криз, миоклонус, опистотонус. Орофациальные дискинезии у пациента С. описаны в неврологическом статусе как «периодические гиперкинезы в виде подрагивания губ, вытягивания их в трубочку, дрожания подбородка». При этом следует помнить, что у части пациентов неврологические проявления анти-NMDAR-энцефалита могут быть крайне

Рисунок 1.

ЭЭГ-паттерн «extreme delta brush»: ритмическая продолжительная дельта-активность с наложенной бета-активностью на каждой дельта-волне



скудны, если вообще они есть, а в клинике даже в разгаре заболевания может по-прежнему доминировать психиатрическая симптоматика, что существенно затрудняет раннюю диагностику. Рефрактерные судороги, вегетативная дисавтономия и длительные нарушения кратковременной памяти могут регистрироваться у части пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом, но встречаются значительно реже по сравнению с лимбическим энцефалитом.

Одним из значимых критериев в психиатрии, позволяющих заподозрить органическое поражение ЦНС, является непереносимость либо аномальные реакции на прием нейролептиков. Так, в ретроспективном анализе 111 пациентов с верифицированным анти-NMDAR-энцефалитом во Франции 40% пациентов были первоначально госпитализированы в психиатрические стационары, и у половины из них диагностирована непереносимость нейролептиков, проявляющаяся высокой лихорадкой, ригидностью мышц, мутизмом или комой, что схоже с клиникой злокачественного нейролептического синдрома (Lejoste F. et al., 2016). У пациента С. также развилась данная симптоматика (повторное появление высокой лихорадки, ригидность мышц по экстрапирамидному типу, мутизм) через несколько дней от начала терапии хлорпротиксеном и галоперидолом, быстро купировавшаяся после отмены нейролептиков.

В качестве методов лабораторно-инструментальной диагностики анти-NMDAR-энцефалита используют общеклиническое исследование ЦСЖ, нейровизуализацию и ЭЭГ.

В ЦСЖ у 50–90% пациентов возможно увеличение общего количества клеток с преобладанием лимфоцитов, увеличение концентрации белка, нормальная глюкоза, иногда олигоклональные цепи и повышенный индекс IgG. МРТ головного мозга в 30–50% случаев демонстрирует наличие зон гиперинтенсивного сигнала на T2/FLAIR в гиппокампе, коре полушарий или мозжечка, лобно-базальной и островковой областях, базальных ганглиях, стволе мозга, однако данные изменения не специфичны для анти-NMDAR-энцефалита и не коррелируют с его тяжестью. Изменения на ЭЭГ часто проявляются в виде очаговой или диффузной медленноволновой активности во время эпизодов дискинезий, иногда регистрируется эпилептиформная активность, но наиболее специфичным для анти-NMDAR-энцефалита является паттерн «extreme delta brush» – ритмическая продолжительная дельта-активность с наложенной бета-активностью на каждой дельта-волне (до 30% пациентов, рис. 1).

У пациента С. имелись изменения в ЦСЖ (проявляющиеся небольшим лимфоцитарным плеоцитозом до 92/мкл максимально, нормальным уровнем белка и глюкозы) и отсутствовали какие-либо патологические отклонения на МРТ. К сожалению, каждый из перечисленных выше



рутинных методов лабораторно-инструментальной диагностики энцефалита может не указывать на какие-либо патологические отклонения при анти-NMDAR-энцефалите, соответственно, для подтверждения диагноза крайне важно определение специфических аутоантител класса IgG к NR1-субъединице глутаматного рецептора, в том числе у пациентов с нормальными данными ЦСЖ, нейровизуализации и ЭЭГ. Оптимально определять антитела к NMDA-рецепторам не только в крови, но и в ЦСЖ, что и было выполнено у анализируемого нами пациента. Следует отдельно остановиться на вопросах дифференциации между дебютом психиатрического заболевания и анти-NMDAR-энцефалита. Сегодня уже нет сомнений, что у каждого пациента с впервые возникшим эпизодом психоза важно вначале исключить органическое поражение нервной системы! в систематическом обзоре и метаанализе 7 исследований пациентов с впервые возникшим эпизодом психоза или шизофрении у 21 пациента из 1441 обследованных (1,46%) обнаружены IgG к NR1 субъединице глутаматных рецепторов (Pollak T. et al., 2014). В другой работе последовательно обследовались все 340 пациентов, направленных в психиатрический стационар с острой психотической симптоматикой, и у 41 из них (12,1%) выявлены антинейрональные антитела (anti-NMDAR, CASPR2, GAD65) (Schou M. et al., 2018). Проведенный при этом анализ клинической симптоматики у лиц с острым психозом, имеющим и не имеющим аутоантитела, не выявил каких-либо значимых различий, что не позволяет ориентироваться сугубо на спектр психиатрических проявлений для дифференциации между органическими и психиатрическими заболеваниями. Для раннего выявления пациентов с аутоиммунным энцефалитом в психиатрической практике предложены две группы критериев:

1 **»Желтые флаги»** – данные критерии предполагают включение аутоиммунного энцефалита в дифференциальный диагноз:

- сниженный уровень сознания;
- головная боль;
- патологические позы или движения (орофациальные дискинезии, дискинезии конечностей);
- нестабильность автономной нервной системы;
- очаговая неврологическая симптоматика;
- афазия или дизартрия;
- быстрое прогрессирование психоза, несмотря на проводимую терапию;
- кататония;
- гипонатриемия;

• другие аутоиммунные заболевания (например, тиреозит)

2 **»Красные флаги»** предполагают обязательное обследование на антинейрональные антитела у пациентов с предположительно психиатрической патологией:

- лимфоцитарный плеоцитоз в ЦСЖ или наличие олигоклональных цепей в ЦСЖ без признаков нейроинфекции;
- наличие судорожного синдрома;
- фациобрахиальные дистонические приступы (клонические судороги одной половины лица и руки);
- предполагаемый злокачественный нейролептический синдром;
- отклонения на МРТ головного мозга (особенно в лимбической зоне, атрофические изменения у молодых пациентов);
- отклонения на ЭЭГ (медленная активность, эпилептическая активность, паттерн «extreme delta brush»).

У пациента С. имелись как «желтые флаги» (головная боль, орофациальные дискинезии, быстрое прогрессирование психоза, несмотря на проводимую терапию), так и «красные флаги» (лимфоцитарный плеоцитоз, судорожный синдром, предполагаемый злокачественный нейролептический синдром).

Таким образом, учитывая, что до 80% пациентов

ДЛЯ NMDR-ЭНЦЕФАЛИТА ХАРАКТЕРНО ОСТРОЕ ИЛИ ПОСТЕПЕННОЕ НАЧАЛО С ЯВЛЕНИЕМ ПСИХОЗА

с аутоиммунным энцефалитом первоначально могут госпитализироваться в психиатрические стационары, все пациенты с первым эпизодом острого психоза (длительность психоза < 3 месяцев) должны быть обследованы на наличие анти-NMDAR-антител. Люмбальная пункция обязательно должна быть выполнена всем пациентам с впервые возникшим острым психозом как часть всесторонней оценки их соматического и психического статуса. В основе лечения аутоиммунного энцефалита, в том числе энцефалита с антителами к глутаматным рецепторам, – применение иммуномодулирующей терапии. В качестве средств 1-й линии чаще всего используют пульс-терапию метилпреднизолоном (1,0 г/сут 5–7 дней) и/или нормальный внутривен-

ный иммуноглобулин человека (0,4 г/кг/сут 5 дней), а также плазмаферез. Части пациентам необходима терапия 2-й линии (при этом диагноз аутоиммунного энцефалита как правило, уже верифицирован лабораторно, и пациент не отвечает клинически на терапию 1-й линии), включающая ритуксимаб, циклофосфамид или их сочетание. В случае рефрактерного к заболеванию аутоиммунного энцефалита не следует забывать про тщательный и регулярный онкопоиск, так как часть опухолей может проявляться паранеопластическими неврологическими поражениями задолго до их выявления методами инструментальной диагностики, при этом отсутствие удаления опухоли не позволит вылечить пациента даже современными иммуномодулирующими средствами. Пациент С. ответил на терапию первой линии нормальным внутривенным иммуноглобулином человека в суммарной дозе 2,0 г/кг. Клиническое улучшение его состояния наблюдалось уже во время проводимой иммуномодулирующей терапии, однако через сутки после ее окончания повторно развился еще один эпизод острого психоза. Данная особенность течения анти-NMDAR-энцефалита вполне ожидаема, так как оптимальная длительность времени для получения стойкого эффекта проведенной патогенетической терапии составляет от нескольких дней до нескольких недель с момента окончания иммуномодулирующей терапии. Впоследствии наблюдался стойкий регресс неврологической и психиатрической симптоматики вплоть до полного выздоровления пациента в течение последующих 2 месяцев. Правильно ли была назначена этиотропная терапия данному молодому пациенту с менингоэнцефалитом на момент госпитализации в инфекционный стационар? Безусловно, так как наиболее часто встречаемые спорадические возбудители тяжелых менингоэнцефалитов у иммунокомпетентных лиц – вирус простого герпеса 1 типа и варицелла зостер вирус, а также *Listeria monocytogenes*. Поэтому ацикловир и меропенем были использованы до момента исключения этих грозных возбудителей, по-прежнему дающих высокую летальность и значительную частоту инвалидизации выживших пациентов с менингоэнцефалитом при неоптимальной тактике их ведения в начале заболевания. Необходимо помнить базисный принцип: если звучит диагноз «энцефалит», любому пациенту эмпирически как можно раньше следует назначить ацикловир 10 мг/кг каждые 8 ч внутривенно до момента исключения герпетической этиологии поражения ЦНС. Если мы видим нестабильного или быстро ухудшающегося реанимационного пациента

с менингоэнцефалитом, алгоритм эмпирической терапии может быть следующим:

- ацикловир 10 мг/кг каждые 8 ч в/в капельно;
- меропенем 2,0 г каждые 8 ч в/в капельно медленно в виде 4-часовых инфузий;
- нормальный иммуноглобулин человека 0,4 г/кг/сут в/в капельно в течение 5 дней

Сочетание трех вышеуказанных лекарственных средств позволит «перекрыть» наиболее значимые инфекционные и аутоиммунные энцефалиты, острые демиелинизирующие заболевания ЦНС и выиграть время для последующего дообследования пациента, уточнения его диагноза и выбора оптимальной терапии.

Анализируя данный клинический случай и литературные сведения, можно сделать следующие выводы:

- не все энцефалиты бывают только инфекционными – необходимо дифференцировать их с аутоиммунными (в том числе паранеопластическими);
- не все аутоиммунные энцефалиты возможно объективизировать с помощью люмбальной пункции, нейровизуализации и ЭЭГ – при подозрении на данную группу заболеваний обязательен скрининг на аутоантитела;
- при остром развитии психиатрической симптоматики вначале необходимо исключить органические поражения ЦНС, а затем диагностировать и лечить психиатрические заболевания;
- при тяжелом энцефалите неясного генеза возможно как можно раньше использовать схему «ацикловир + меропенем + внутривенный нормальный иммуноглобулин человека» в адекватных дозах до уточнения конкретной этиологии патологического процесса (преюнктивна терапий над диагностикой!);
- при соответствии энцефалита клиническим критериям аутоиммунного и невозможности его лабораторной верификации, необходимо назначать иммуномодулирующую терапию *ex juvantibus*. При этом внутривенный нормальный иммуноглобулин человека предпочтительнее пульс-терапии метилпреднизолоном, так как является также лекарственным средством выбора при ряде инфекционных поражений ЦНС, в отношении которых нет других средств этиотропной терапии;
- крайне важно помнить про тщательный онкопоиск у пациентов с аутоиммунным поражением ЦНС (иногда повторяющийся многократно до идентификации новообразования на начальной стадии).