



Белорусский государственный
медицинский университет
Кафедра инфекционных болезней

Аутоиммунный энцефалит: что нам известно сегодня?

Доцент Н.В.Соловей

Республиканская научно-практическая конференция с международным участием
«Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии»

30.11.2018

Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium

Clinical Infectious Diseases 2013;57(8):1114–28

A. Venkatesan,¹ A. R. Tunkel,² K. C. Bloch,^{3,4} A. S. Luring,⁵ J. Sejvar,⁶ A. Bitnun,⁷ J-P. Stahl,⁸ A. Mailles,⁹ M. Drebot,¹⁰ C. E. Rupprecht,¹¹ J. Yoder,¹² J. R. Cope,¹² M. R. Wilson,^{13,14} R. J. Whitley,^{15,16,17,18} J. Sullivan,¹⁹ J. Granerod,²⁰ C. Jones,^{21,22} K. Eastwood,²³ K. N. Ward,^{20,24} D. N. Durrheim,^{25,26} M. V. Solbrig,²⁷ L. Guo-Dong,²⁸ and C. A. Glaser,²⁹ on behalf of the International Encephalitis Consortium

Диагностические критерии **для энцефалита и энцефалопатии** предположительно **инфекционного** или **аутоиммунного** генеза:

- **Большой критерий** (обязателен):
 - Пациент, обращающийся за медицинской помощью, **имеет нарушение психического (ментального) статуса**: сниженный или нарушенный уровень сознания, летаргию или изменения личности, **длящиеся 24 часа и более**, при этом альтернативные причины, которые объяснили бы данное нарушение, отсутствуют

Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium

Clinical Infectious Diseases 2013;57(8):1114–28

A. Venkatesan,¹ A. R. Tunkel,² K. C. Bloch,^{3,4} A. S. Luring,⁵ J. Sejvar,⁶ A. Bitnun,⁷ J-P. Stahl,⁸ A. Mailles,⁹ M. Drebot,¹⁰ C. E. Rupprecht,¹¹ J. Yoder,¹² J. R. Cope,¹² M. R. Wilson,^{13,14} R. J. Whitley,^{15,16,17,18} J. Sullivan,¹⁹ J. Granerod,²⁰ C. Jones,^{21,22} K. Eastwood,²³ K. N. Ward,^{20,24} D. N. Durrheim,^{25,26} M. V. Solbrig,²⁷ L. Guo-Dong,²⁸ and C. A. Glaser,²⁹ on behalf of the International Encephalitis Consortium

- **Малые критерии** (2 – для возможного (possible) энцефалита, 3 и более – для вероятного (probable) или подтвержденного (confirmed):
 - лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение 72 ч до или после госпитализации;
 - впервые возникшие генерализованные или парциальные судороги;
 - впервые появившаяся очаговая неврологическая симптоматика;
 - плеоцитоз ЦСЖ $\geq 5/\text{мкл}$;
 - патологические изменения паренхимы мозга при нейровизуализации;
 - патологические отклонения ЭЭГ, сопоставимые с энцефалитом и не связанные с другими причинами.

Энцефалит vs энцефалопатия

- **Энцефалит:**

- воспаление вещества головного мозга
- патоморфологический диагноз по сути
- клинический (с опорой на лабораторно-инструментальные методы обследования) диагноз на практике
- по этиологии:
 - **инфекционный**
 - **первичный** (непосредственно обусловлен инвазией инфекционного агента)
 - **вторичный** (постинфекционный – ADEM, поствакцинальный и т.д.)
 - **аутоиммунный и паранеопластический**

Энцефалит vs энцефалопатия

- **Энцефалопатия:**

- клинический синдром нарушения психического статуса
- симулирует энцефалит, не являясь им по сути (превалируют преимущественно функциональные нарушения)
- **клинически неотличима от энцефалита на момент дебюта состояния, однако разрешается в короткие сроки при устранении провоцирующего фактора**
- этиология разнообразна:
 - системные инфекции,
 - метаболические расстройства,
 - токсины,
 - гипоксия,
 - травма,
 - васкулиты и т.д.

Расчетное число всех типов энцефалитов
– 5-10 случаев на 100.000 населения
(для РБ – 500-1000 пациентов ежегодно?)

40-50% всех энцефалитов до сих пор
остаются нерасшифрованными

Наиболее частые причины инфекционных энцефалитов

- Испания, проспективное исследование:
 - менингоэнцефалит (91 пациент, 40,7% - верифицированы):
ВПГ-1 – 43,2%, VZV – 27,0%, реже ВПГ-2, энтеровирус, ЦМВ, вирус эпидемического паротита, вирус лимфоцитарного хориоменингита
 - энцефалит (76 пациентов, 27,6% - верифицированы):
ВПГ-1 – 71,4%, VZV – 19,1%, энтеровирус – 9,5%
 - Не идентифицированы причины 70% энцефалитов и 60% менингоэнцефалитов**
- de Ory et al. J Med Virol 2012; 85:554
- Франция, 2007 г., 253 пациента с энцефалитом (верификация – 52%): **ВПГ-1 – 42,0%, VZV – 15%**, M.tuberculosis – 15%, L.monocytogenes – 10%
- **Не идентифицированы причины 50% энцефалитов**
- Mailles et al. Clin Infect Dis 2009; 49:1838
- Великобритания, 2005-2006 г.г., 203 пациента с энцефалитом:
ВПГ-1 – 19,0%, VZV – 5%, M.tuberculosis – 5%
- **Не идентифицированы причины 37% энцефалитов**
- **Иммуноопосредованный энцефалит – 21%**

Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study

Lancet Infect Dis 2010;
10: 835-44

by, Amanda L Walsh, Dilys Morgan, Richard Cunningham,
Ariel P T Lunn, Sarosh R Irani, Angela Vincent, David W G Brown,
A) *Aetiology of Encephalitis Study Group*

	Confirmed	Probable	Total (%)
Infectious cause (n=86 [42%; 95% CI 35-49%])			
Herpes simplex virus	36	2	38* (19)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	9	10 (5)
Varicella zoster virus	9	1	10 (5)
Streptococci	2	2	4† (2)
Enteroviruses	3	..	3 (1)
Dual infection	3	..	3‡ (1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	..	3 (1)
Influenza A	..	2	2 (1)
<i>Neisseria meningitidis</i>	2	..	2 (1)
<i>Toxoplasma gondii</i>	2	..	2 (1)
<i>Coxiella burnetii</i>	..	1	1 (0.5)
Epstein-Barr virus	..	1	1 (0.5)
<i>Enterococcus faecium</i>	1	..	1 (0.5)
Human herpesvirus-6	..	1	1 (0.5)
HIV	1	..	1 (0.5)
JC virus	1	..	1 (0.5)
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	..	1 (0.5)
<i>Pseudomonas</i> spp	1	..	1 (0.5)
Sclerosing subacute panencephalitis (measles)	1	..	1 (0.5)

Immune-mediated cause (n=42 [21%; 95% CI 15-27%])			
Acute disseminated encephalomyelitis	23	..	23 (11)
NMDA receptor antibodies	9	..	9 (4)
VGKC antibodies	7	..	7 (3)
Secondary to systemic vasculitis	1	..	1 (0.5)
Multiple sclerosis	1	..	1 (0.5)
Paraneoplastic	1	..	1 (0.5)

Unknown cause (n=75 [37%; 95% CI 30-44%])			
Unknown	75 (37)
Total			203

NMDA=N-methyl-D-aspartate. VGKC=voltage-gated potassium channel.
*28 herpes simplex virus-1; three herpes simplex virus-2; seven herpes simplex virus untyped. †Three group A streptococci; one group B streptococci. ‡Dual findings: one *Cryptococcus* spp and varicella zoster virus, one *Mycobacterium tuberculosis* and *Toxoplasma gondii*; one *Mycobacterium tuberculosis* and HIV.

Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study

*Lancet Infect Dis 2010;
10: 835-44*

Julia Granerod, Helen E Ambrose, Nicholas W S Davies, Jonathan P Clewley, Amanda L Walsh, Dilys Morgan, Richard Cunningham, Mark Zuckerman, Ken J Mutton, Tom Solomon, Katherine N Ward, Michael P T Lunn, Sarosh R Irani, Angela Vincent, David W G Brown, Natasha S Crowcroft, on behalf of the UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group

- Летальность среди пациентов с инфекционным энцефалитом:
 - Общая – 12%
 - M.tuberculosis - 30% (3/10)
 - Varicella zoster virus – 20% (2/10)
- Летальность среди пациентов с энцефалитом, ассоциированным с аутоантителами – 56% (9/16) !!!
 - большинство случаев были идентифицированы при повторном изучении образцов от пациентов с неуточненным генезом энцефалита, **задержка диагноза и адекватной терапии могла быть причиной высокой частоты неблагоприятных исходов**

Аутоиммунные энцефалиты в популяции встречаются с такой же частотой, как и инфекционные

- Популяционное исследование распространенности аутоиммунных и инфекционных энцефалитов в Миннесоте (США)
- Распространенность аутоиммунных энцефалитов (13,7 на 100.000 населения) статистически значимо не отличается от распространенности инфекционных (11,6 на 100.000 населения) ($p=0,63$)
- Число рецидивов заболевания и число повторных госпитализаций существенно выше в группе аутоиммунных энцефалитов

Autoimmune Encephalitis
Epidemiology and a Comparison
to Infectious Encephalitis

ANN NEUROL 2018;83:166-177

Divyanshu Dubey, MD,¹ Sean C. Fitzpatrick, MD,² Joshua M. Koenig, MD,³

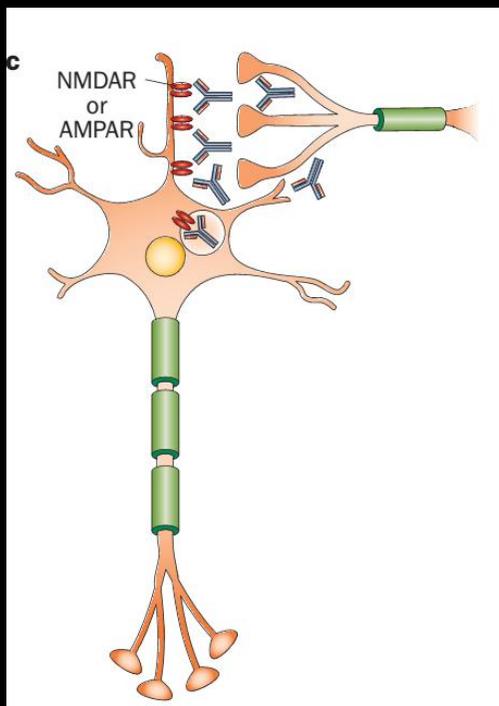
Аутоиммунные энцефалиты: недооцененная реальность

- California Encephalitis Project, 2007-2011
- Рутинное тестирование ЦСЖ на anti-NMDAR
- Аутоиммунный анти-NMDAR энцефалит у лиц в возрасте до 30 лет диагностировался в 4,5 раза чаще, чем ВПГ-1 энцефалит (41,0% vs 9,0%, $p < 0,01$)
- Анти-NMDAR энцефалит – 32 из 79 случаев энцефалита первоначально неустановленной этиологии (40,5% !!!)
- 65% случаев – лица младше 18 лет, чаще женщины

Аутоиммунное поражение нервной системы -

- острое, подострое или хроническое заболевание,
- которое обусловлено развитием **отклоняющегося от нормы (абберрантного) иммунного ответа организма к собственным антигенам,**
- может быть **паранеопластическим, параинфекционным или идиопатическим,**
- и **верифицируется** путем обнаружения **специфических аутоантител (аутоАТ) в сыворотке и/или цереброспинальной жидкости**

Аутоиммунный энцефалит с антителами к внеклеточным (клеточно-поверхностным и синаптическим) антигенам нейронов



NMDAR, GABA_BR,
AMPA, LGI1, Caspr2,
GABA_BR, DPPX,
Glycine receptor,
mGluR1, mGluR2,
Dopamine-2 receptor...

- может быть ассоциирован с некоторыми доброкачественными новообразованиями или перенесенными инфекционными энцефалитами, а также возникать у ранее здоровых лиц
- ряд синдромов, **клинически имитирующих нейроинфекцию, психиатрическую патологию, эпилепсию**
- **обратимое** нарушение функции специфических рецепторов нейронов, образование перекрестных сшивок между рецепторами и их интернализация
- **хороший ответ на иммуносупрессивную терапию** даже при длительном течении заболевания

Неврологические проявления и новообразования, ассоциированные с аутоАТ к внеклеточным АГ нейронов

Аутоантитела	Ассоциация с новообразованием (если имеется)	Ключевые неврологические проявления
NMDAR	Тератома яичников (зависит от возраста пациентки)	Характерен нейропсихиатрический синдром с расстройствами движений, судорогами, автономной дисфункцией
AMPA	Рак легких, молочной железы, тимуса ~ в 70%	Лимбический энцефалит, психоз
GABA _B R	Мелкоклеточный или другой нейроэндокринный рак легких ~ в 50% случаев	Лимбический энцефалит с ранним тяжелым судорожным синдромом
LGI1	Тимома в < 10% случаев	Лимбический энцефалит, судороги, гипонатриемия, миоклонус
CASPR2, mGluR5, D2R, DPPX, GABA _A R, Neurexin-3a		

2007 г. – начало диагностики анти-NMDAR энцефалита, выяснение причины и механизмов развития заболевания

NATURE CLINICAL PRACTICE NEUROLOGY

MAY 2007 VOL 3 NO 5

CASE STUDY

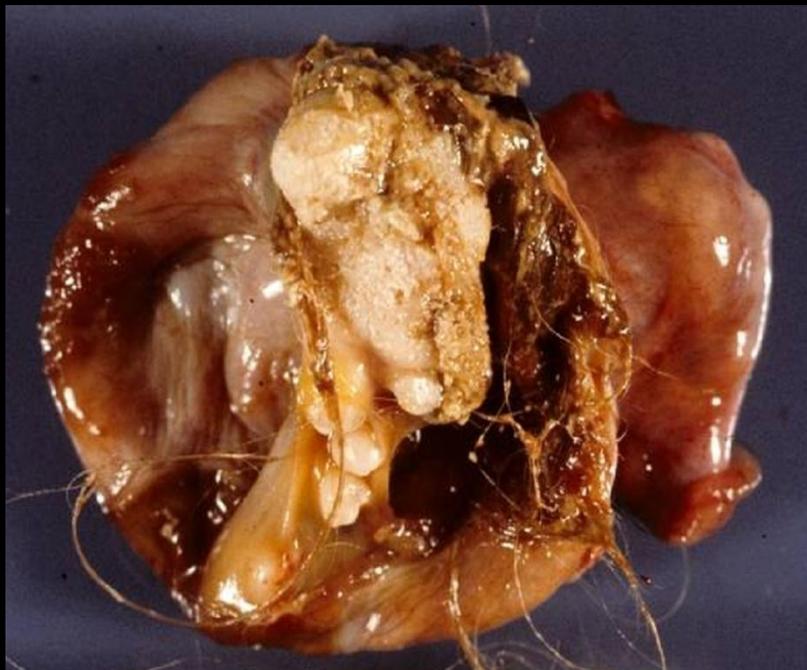
www.nature.com/clinicalpractice/neuro

A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies

Lauren H Sansing, Erdem Tüzün, Melissa W Ko, Jennifer Baccon, David R Lynch and Josep Dalmau*

- проявления анти-NMDAR энцефалита были известны задолго до этого
- энцефалит острым / подострым началом, способный стремительно развиваться вплоть до жизнеугрожающих состояний
- часто дебютирует с явлений **острого психоза**
- пациенты **могут госпитализироваться в психиатрические отделения** и долго причина их состояния интерпретируется неверно
- при ранней диагностике и своевременной терапии **выздоровление практически полное или с минимальными резидуальными последствиями**
- иногда **ассоциирован с тератомой яичников**

Тератома яичников и NMDAR энцефалит – частая ассоциация



- инкапсулированная опухоль с компонентами разных органов и тканей
 - в большинстве случаев доброкачественная
 - может содержать волосы, зубы, кости, нервную ткань, клетки щитовидной железы, гепатоциты и т.д.
-
- иммунная система распознает компоненты опухоли как чужеродную ткань и продуцирует АТ к NMDA рецепторам, имеющимся в опухоли
 - при последующем срыве иммунологической толерантности аутоАТ атакуют NMDA рецепторы в головном мозге

Тератомы яичников распространены у женщин с анти-NMDAR энцефалитом

- ретроспективный анализ 252 пациентов с верифицированным анти-NMDAR энцефалитом во Франции
- у 23,2% (60/252) выявлено новообразование, у 6% - злокачественное
- наиболее часто (51/60) – тератома яичника, 15/51 (11,8%) из них – злокачественные
- у 9/60 (3,6%) – другие злокачественные опухоли:
 - 3/9 – мелкоклеточный рак легкого
 - 1/9 – рак матки
 - 1/9 – рак предстательной железы
 - 1/9 – пинеальная дисгерминома (мальчик 9 лет)
 - 1/9 – метастатическая нейробластома (мальчик 3 лет)
 - 1/9 – нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы

Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies Published online: 12 July 2018

Journal of Neurology

Chloé Bost^{1,2,3} · Eve Chanson^{1,2,3} · Géraldine Picard¹ · David Meyronet^{3,4} · Marie-Eve Mayeur² · François Ducray^{1,2,3,4} · Veronique Rogemond^{1,2} · Dimitri Psimaras^{1,5} · Jean-Christophe Antoine^{1,2,6} · Jean-Yves Delattre^{1,5,7} · Virginie Desestret^{1,2,3} · Jerome Honnorat^{1,2,3,8}

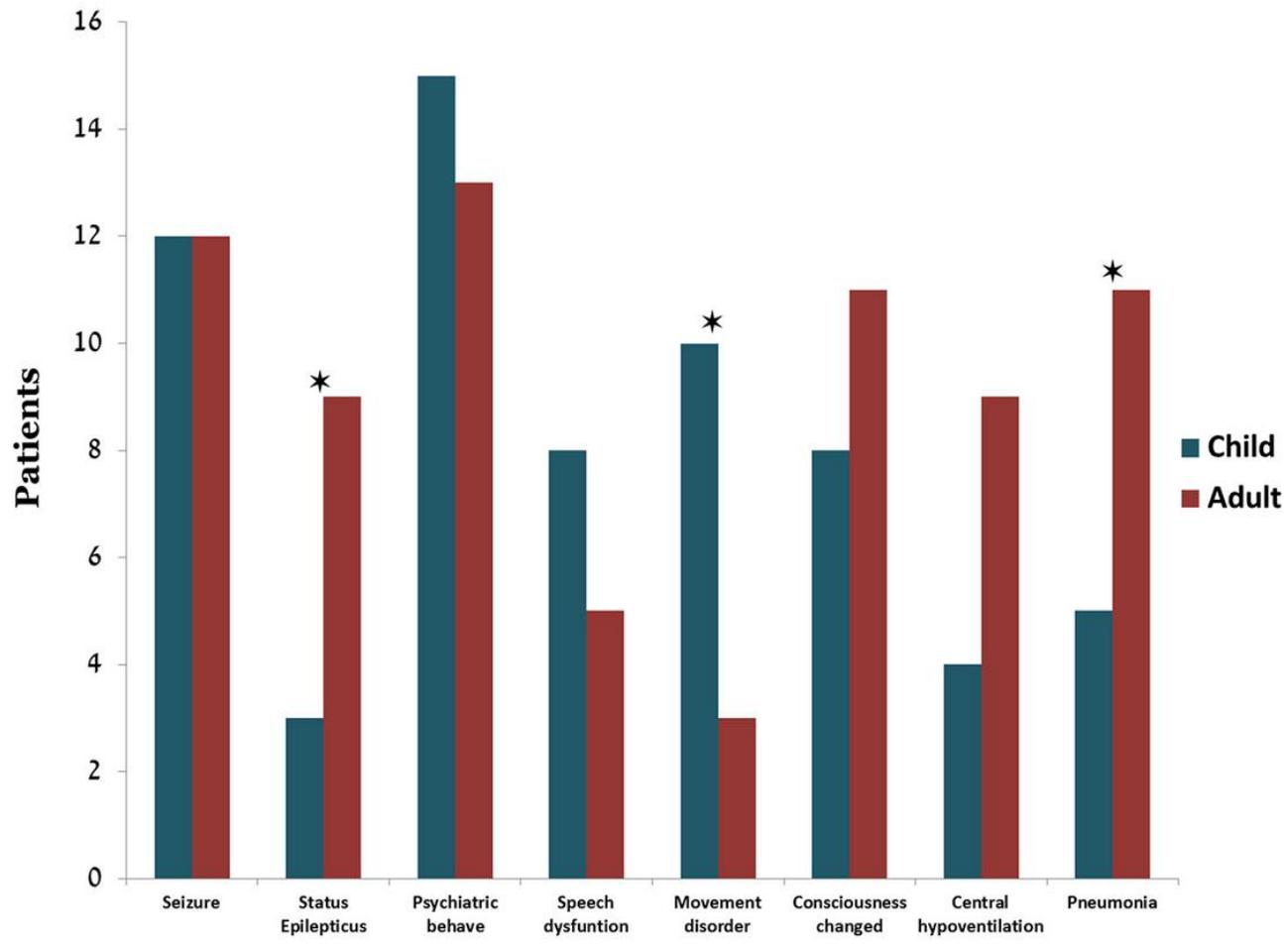
Клиническое течение анти-NDMAR энцефалита



Наиболее типичные проявления при анти-NMDAR энцефалите

- **Психиатрическая симптоматика (ЧАСТО)**
 - изменения личности и поведения, раздражительность, тревога, агрессивное поведение, бред, паранойя, кататония
- **Двигательные расстройства (ЧАСТО, обычно без ЭЭГ признаков эпилептиформности)**
 - орофациальные дискинезии, дистоническая поза конечностей, хореоатетодные движения, окулогирный криз, миоклонус, опистотонус
- **Судороги**
 - парциальные комплексные или генерализованные
- **Нестабильность автономной нервной системы**
 - гипертермия (иногда перемежающаяся с гипотермией), гиповентиляция, колебания АД, тахикардия или брадикардия, констипация
- **Нарушение кратковременной памяти (РЕДКО)**
 - как при лимбическом энцефалите

Сравнение течения анти-NMDAR энцефалита у взрослых и детей



- Наиболее частые симптомы — психотические нарушения, судороги, нарушения сознания, речевые нарушения, дискинезии, центральная гиповентиляция и эписитатус
- В активный период болезни у взрослых чаще регистрировались эписитатус и пневмонии, у детей — расстройства движений

- Изменения на ЭЭГ отсутствовали у 10/15, на МРТ ГМ — у 11/15, в ЦСЖ — у 12/15
- Дети выздоравливали быстрее взрослых, особенно в первые 6 месяцев наблюдения

Особенности течения анти-NMDAR энцефалита у детей

- Бразилия, 2010-2018 г.г., 9 детей (ж – 6, м – 3), средний возраст 5 лет (от 5 мес до 16 лет, 7/9 – до 4 лет)
- у большинства детей (5/9, 56%) в дебюте – судорожный синдром
- **у всех пациентов во время заболевания – психиатрическая и неврологическая симптоматика; наиболее часто судороги (7/9, 76%) и двигательные нарушения (8/9, 89%)**
- **у 5/9 (56%) – ассиметричная неврологическая симптоматика (2 – гемихорея, 1 – гемидистония, 3 – спастическая гемиплегия)**
- в 67% случаев нормальная ЭЭГ, в 78% - нормальное МРТ ГМ, в 44% - нормальная ЦСЖ
- **ни у одного ребенка не обнаружено опухоли**
- только 2/9 - хороший ответ на терапию 1-ой линии (ГКС) с/без IVIG, 7/9 – терапия 2-ой линии (ритуксимаб, циклофосфамид)
- **преимущественно благоприятный исход заболевания: 5/9 (56%) - полное выздоровление, 2/9 (22%) – незначительные последствия, 2/9 (22%) – выраженный резидуальный дефицит**

Особенности течения анти-NMDAR энцефалита у детей

- 13 детей в стационарах Индии и США (ж – 7, м – 6), средний возраст 7 лет (от 5 мес до 19 лет)
- дебют заболевания – **судороги или двигательные нарушения** – 8/13, **психиатрическая симптоматика** – 5/13
- симптоматика в активный период заболевания:
 - **двигательные нарушения** (дискинезии, хореиформные движения) – 11/15
 - **судороги** – 10/15
 - **поведенческие нарушения** (агрессия, инсомния) – 10/15
- нормальный состав ЦСЖ – 11/13
- исход у большинства благоприятный:
 - полное выздоровление – 6/13
 - легкий резидуальный дефицит – 2/13
 - выраженный резидуальный дефицит – 4/13
 - неблагоприятный исход – 1/13
- рецидив после первоначального выздоровления – у 2/13 (через 2 месяца и через 6 месяцев)

Параклиническая диагностика при анти-NDMAR энцефалите

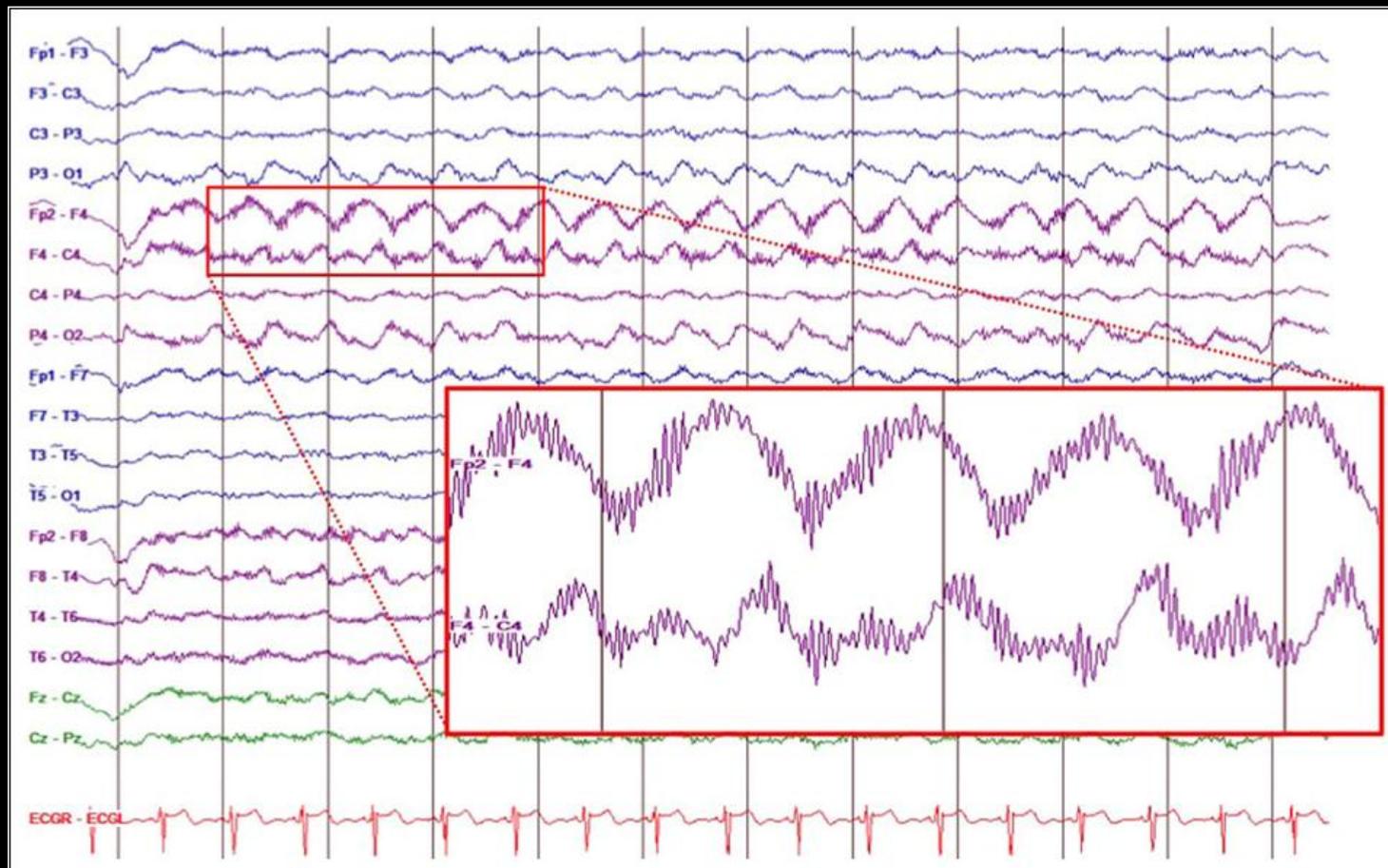
- ЦСЖ:
 - плеоцитоз, увеличение концентрации белка, нормальная глюкоза, олигоклональные полосы и повышенный индекс IgG (50-90% случаев)
 - в какие сроки заболевания оптимально исследовать ЦСЖ - неясно
- Электроэнцефалография
 - часто: очаговая или диффузная медленная активность во время эпизодов дискинезий или патологических движений
 - иногда: эпилептическая активность
 - паттерн «extreme delta brush» (до 30% пациентов)
- МРТ головного мозга
 - зоны гиперинтенсивности на T2/FLAIR в гиппокампе, коре полушарий или мозжечка, лобно-базальной и островковой областях, базальных ганглиях, стволе мозга (~ 30-50% случаев)
 - отклонения на МРТ, как правило, не изменяются во время течения заболевания и не коррелируют с его тяжестью

Dalmau J. et al. Lancet Neurol 2011; 10: 63

Gitiaux C. et al. Clinical Neurophysiology 2013; 124:2354

Neyens R. et al. Critical Care Medicine 2018; 46:1514

ЭЭГ паттерн «extreme delta brush» является специфичным для анти-NDMAR энцефалита



Характеризуется ритмической продолжительной дельта активностью с наложенной бета активностью на каждой дельта волне



Непереносимость / аномальные реакции на применение нейролептиков как возможный признак аутоиммунного энцефалита

- ретроспективный анализ 111 пациентов с анти-NMDAR энцефалитом во Франции
- психиатрическая симптоматика как первые признаки заболевания – у 59% (40% - зрительные и слуховые галлюцинации, 23% - депрессия, 23% - острый шизоаффективный эпизод, 6% - расстройство пищевого поведения)
- **40% пациентов первоначально госпитализированы в психиатрические отделения** (91% из них – женщины), средняя длительность госпитализации 9 дней (от 0,25 до 239 дней)
 - у 53% из них имелась неврологическая симптоматика на момент госпитализации в психиатрическое отделение, и еще у 38% она появилась в течение нескольких дней госпитализации
 - у **47% пациентов диагностирована непереносимость нейролептиков** (высокая лихорадка, ригидность мышц, мутизм или кома, биохимические признаки рабдомиолиза)
- **непереносимость нейролептиков и наличие неврологической симптоматики** у пациентов с предполагаемым психиатрическим диагнозом может способствовать **ранней диагностике аутоиммунного энцефалита**

Подтверждение диагноза аутоиммунного энцефалита - определение специфических аутоАТ в крови и/или ЦСЖ

- Скрининг на АТ к глутаматным рецепторам (анти-NMDAR NR1 АТ IgG) и АТ VGKC-комплекса (LG1, CASPR2) - наиболее распространены
- Определение панели онконевральных АТ (Hu, Ma2, CV2/CRMP5, Ri, amphiphysin и др.)
- При отрицательном результате либо подозрении на более редкий синдром аутоиммунного поражения ЦНС – дополнительное определение других АТ (оптимально в условиях референс-лаборатории, способной в том числе выявлять ранее не описанные АТ)
- При недоступности диагностики – **иммуносупрессивная терапия с последующей оценкой ее эффективности (диагностика ex juvantibus)**

Оптимально определять аутоАТ не только в сыворотке крови, но и в ЦСЖ

- 250 пациентов, параллельное тестирование образцов сывороток и ЦСЖ
- все пациенты имели АТ к NMDAR в ЦСЖ, но только 214/250 пациентов - в сыворотке крови (**чувствительность теста в ЦСЖ и сыворотке крови - 100% vs 85,6%, соответственно**)
- титры АТ как в ЦСЖ, так и в сыворотке крови были статистически значимо выше у пациентов с неблагоприятным исходом, а также у пациентов с наличием тератом
- вероятность рецидива анти-NMDAR энцефалита лучше коррелировала с титром АТ в ЦСЖ, чем в сыворотке крови
- Выводы:
 1. **Для выявления АТ к NMDAR оптимально использовать ЦСЖ**
 2. Титры АТ в ЦСЖ и сыворотке крови выше у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания и тератомами
 3. Титры АТ в ЦСЖ лучше коррелируют с вероятностью рецидива заболевания по сравнению с титрами АТ в сыворотке крови

Когда предполагать аутоиммунный генез энцефалит, если мы диагностировали энцефалит?

1. Исключены потенциальные этиологические агенты инфекционных энцефалитов (прежде всего, ВПГ-1, VZV, M.tuberculosis, L.monocytogenes, нейросифилис), **известен ВИЧ-статус пациента**
2. Клиническая картина укладывается в уже распознанные синдромы аутоиммунных поражений ЦНС (анти-NMDAR энцефалит, лимбический энцефалит и т.д.)
3. Клиническая картина не типична для классических инфекционных поражений ЦНС
4. У пациента имеются новообразования, диагностированные до дебюта неврологической симптоматики (паранеопластический генез?)
5. Пациент ухудшается на фоне проведения противовирусной и стандартной патогенетической терапии, используемой при нейроинфекциях
6. У пациента вначале появилась психиатрическая симптоматика, а затем – неврологическая
7. У пациента есть аутоиммунные заболевания / стигмы в анамнезе

Диагностические критерии предполагаемого anti-NMDAR энцефалита

Диагноз может быть установлен, когда имеются **все три** из нижеперечисленных критериев:

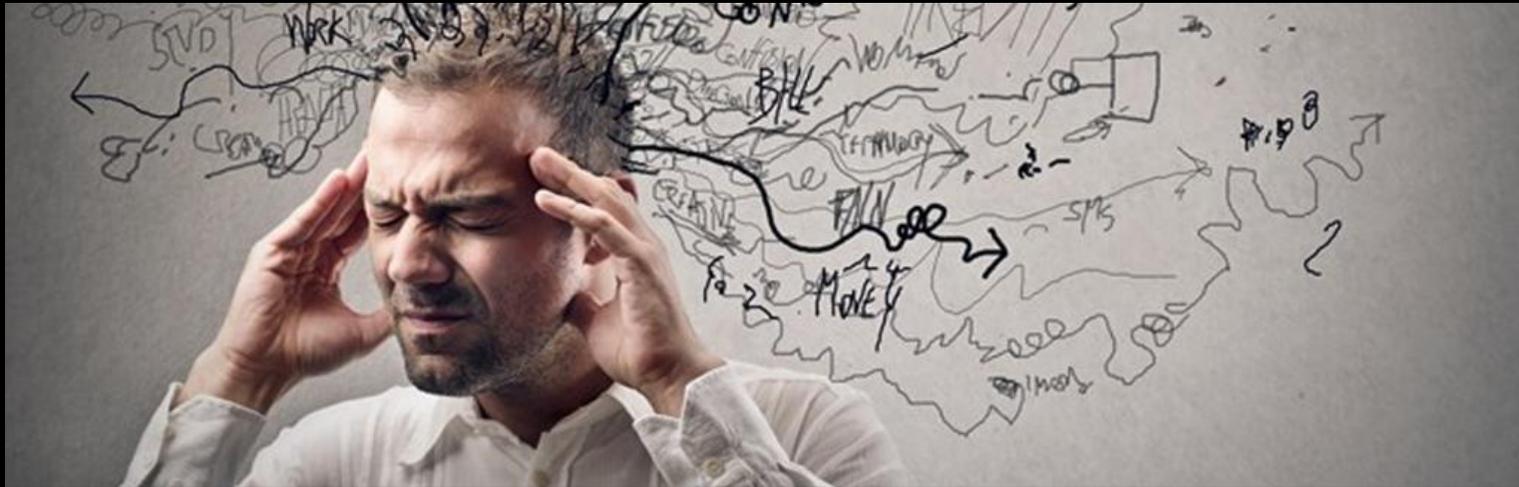
1. Быстрое начало (менее, чем за 3 месяца) по меньшей мере 4 из 6 основных групп симптомов:

- Психиатрические отклонения или когнитивная дисфункция
- Нарушения речи
- Судороги
- Двигательные расстройства, дискинезии и/или ригидность / аномальные позы
- Снижение уровня сознания
- Дисфункция автономной нервной системы или центральная гиповентиляция

2. По меньшей мере, 1 из следующих результатов лабораторного обследования:

- Отклонения на ЭЭГ (очаговая или диффузная медленная или дизорганизованная активность, эпилептическая активность или «extreme delta brush»)
- Плеоцитоз ЦСЖ или олигоклональные цепи

3. Исключение альтернативных причин состояния



**У пациента с впервые возникшим эпизодом
острого психоза вначале важно исключить
органическое поражение ЦНС!**

- систематический обзор и мета-анализ 7 исследований (1441 пациент)
- оценка наличия анти-NMDAR АТ в сыворотке крови пациентов с шизофренией или первым эпизодом психоза
- 115 пациентов (7,98%, 95% ДИ 6,69-9,50) имели АТ к NMDAR рецепторам
- 21 пациент (1,46%, 95% ДИ 0,94-2,23%) имели АТ к NMDAR рецепторам IgG класса
- только анти-NMDAR IgG АТ встречались статистически значимо чаще у пациентов с шизофренией или первым эпизодом психоза по сравнению с группой контроля

Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis† *Psychological Medicine* (2014), 44, 2475–2487

T. A. Pollak^{1,2*}, R. McCormack^{1,2}, M. Peakman^{3,4}, T. R. Nicholson² and A. S. David²

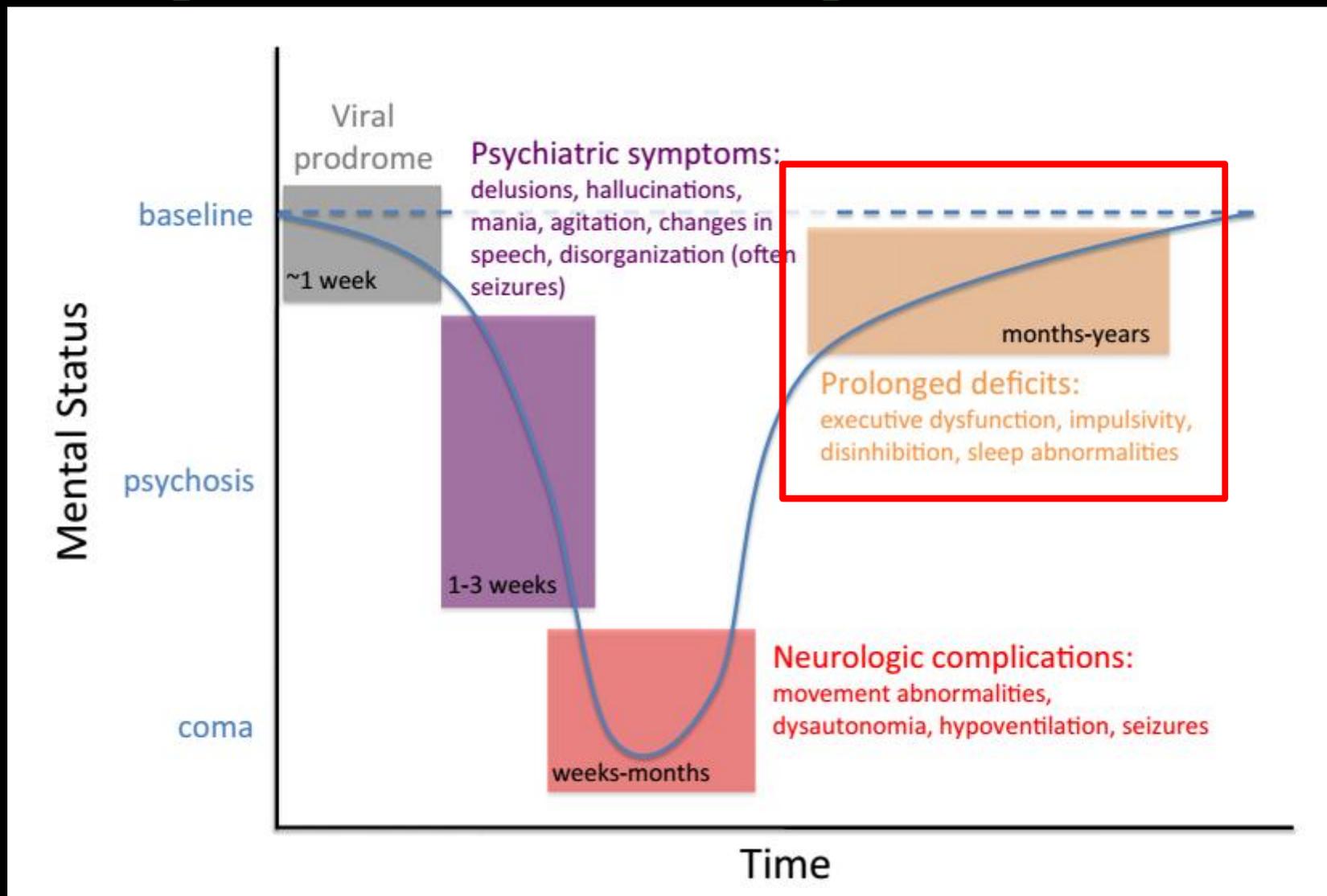
- 340 пациентов, направленных в психиатрический стационар с острой психотической симптоматикой
- у 41/340 (12,1%) выявлены антинейрональные АТ (anti-NMDAR – 21, CASPR2 – 14, GAD65 - 9)
- сравнение данных пациентов с 82 случайно рандомизированными пациентами группы контроля без антинейрональных АТ

Table 3 Psychiatric symptoms in antibody positive cases (+) and controls (–)

Clinical characteristic	NMDAR		p ^a	CASPR2		p ^a	GAD65		p ^a
	+ n=21	– n=42		+ n=14	– n=28		+ n=9	– n=18	
Hallucinations, n (%)	3 (14.3)	1 (2.4)	0.10	0 (0)	3 (10.7)	0.54			
Delusions, n (%)	2 (9.5)	7 (16.7)	0.71	2 (14.3)	3 (10.7)	1.00			
Lowered mood ^b , n (%)	10 (55.6)	16 (39.0)	0.24 ⁱ	8 (61.5)	15 (60.0)	0.93 ⁱ	5 (55.6)	11 (64.7)	0.69
Elevated mood ^c , n (%)	2 (11.1)	7 (17.1)	0.71						
Irritability ^d , n (%)	3 (15.0)	6 (14.3)	1.00	3 (23.1)	5 (18.5)	1.00	1 (12.5)	5 (27.8)	0.63
Disorientation ^e , n (%)	1 (5.0)	7 (16.7)	0.26	4 (30.8)	4 (15.4)	0.40	0 (0)	2 (11.1)	1.00
Disinhibition (median (range))	1 (1–6)	1 (1–6)	0.57 ^j						
Agitation (median (range)) ^f	8 (5–31)	8 (5–32)	0.62 ^j	7 (5–27)	10 (5–21)	0.34 ^j	10 (5–17)	8 (5–23)	0.98 ^j
Symptom fluctuation (median (range)) ^g	2 (1–7)	3 (1–8)	0.89 ^j						
Total sleep time (min) (mean (SD)) ^h	458 (115)	476 (112)	0.66 ^k	438 (109)	442 (114)	0.93 ^k			
Time awake after sleep onset (min) (mean (SD)) ^h	39 (23)	37 (35)	0.90 ^k	47 (18)	40 (24)	0.51 ^k			

Клинические проявления в двух сравниваемых группах пациентов статистически значимо не отличались

Клиническое течение анти-NDMAR энцефалита в отдаленные сроки заболевания



Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Patient with Previous Psychosis and Neurological Abnormalities: A Diagnostic Challenge

R. David Heekin,¹ Maria C. Catalano,² Alfred T. Frontera,³ and Glenn Catalano⁴

- Женщина с дебютом полиморфной психиатрической симптоматики в возрасте 24 лет
- Несколько госпитализаций в психиатрические и реабилитационные клиники (в 24 года, 33 года, 38 лет), множественные модификации схем терапии (оланзапин, вальпроевая кислота, галоперидол, мезоридазин, ламотриджин, арипипразол и др.), флюктуирующее течение заболевания
- Последняя госпитализация: кататония, затем вегетативная дисавтономия, лихорадка, несколько эпизодов тонико-клонических судорог
- В сыворотке крови детектированы анти-NMDAR АТ, онкопоиск не выявил наличия злокачественных новообразований
- Несколько курсов иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии (пульс-терапия ГКС, внутривенный нормальный иммуноглобулин человека, поддерживающая пероральная терапия ГКС) – разрешение неврологических и психиатрических отклонений
- При последующем наблюдении > 1 года – без ухудшений и рецидивов

A 16-year-old girl with anti-NMDA-receptor encephalitis and family history of psychotic disorders

Neil Cleland¹,
Samuel Lieblich²,
Martin Schalling³,
Christoffer Rahm^{2,4}

Acta Neuropsychiatrica 2015

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a patient with a 7-year history of being diagnosed as schizophrenia: complexities in diagnosis and treatment

Neuropsychiatric Disease and Treatment 2015;11: 1437–1442

Chaohua Huang^{1,2,4,*}
Yukun Kang^{1,*}
Bo Zhang¹
Bin Li¹
Changjian Qiu¹
Shanming Liu¹
Hongyan Ren^{1,2}
Yanchun Yang¹
Xiehe Liu¹
Tao Li¹⁻³
Wanjuan Guo^{1,2}

Early recognition of anti-N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis presenting as acute psychosis

Tidswell et al.

Australasian Psychiatry
21(6) 596–599



Когда предполагать аутоиммунный энцефалит в психиатрической практике

Данные критерии предполагают включение аутоиммунного энцефалита в дифференциальный диагноз:

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



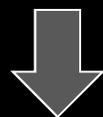
Когда предполагать аутоиммунный энцефалит в психиатрической практике

Данные критерии предполагают ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ на антинейрональные антитела у психиатрических пациентов:

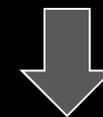
- Ø лимфоцитарный плеиоцитоз в ЦСЖ или наличие олигоклональных цепей в ЦСЖ без признаков нейроинфекции
- Ø наличие судорожного синдрома
- Ø фациобрахиальные дистонические приступы (клонические судороги одной половины лица и руки)
- Ø предполагаемый злокачественный нейрорептический синдром
- Ø отклонения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

Аутоиммунный энцефалит не диагностируется у большинства пациентов даже при наличии характерных клинических проявлений!

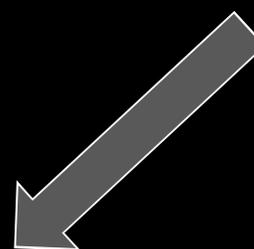
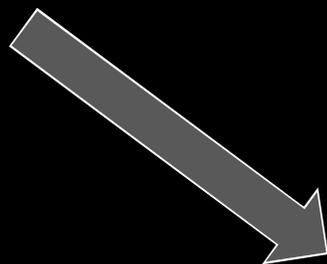
Ретроспективный анализ 50 пациентов с лабораторно верифицированным АИЭ



40 пациентов (80%) на момент госпитализации имели характерные клинические проявления



10 пациентов (20%) на момент госпитализации имели не характерную симптоматику (чаще всего изолированную головную боль – 3 пациента, мозжечковую дисфункцию – 3 пациента)



Диагноз энцефалит на момент госпитализации предположен только у 16 пациентов (32%): у 18% - инфекционный, у 14% - аутоиммунный
68,0% пациентам первоначально выставлен альтернативный диагноз (эпилепсия, психиатрическое заболевание, транзиторная ишемическая атака, деменция, менингит, церебеллит и т.д.)

Time for a change of practice: the real-world value of testing for neuronal autoantibodies in acute first-episode psychosis†

Thomas A. Pollak and Belinda R. Lennox

BJPsych
open

BJPsych Open (2018)
4, 262–264. doi: 10.1192/bjo.2018.27

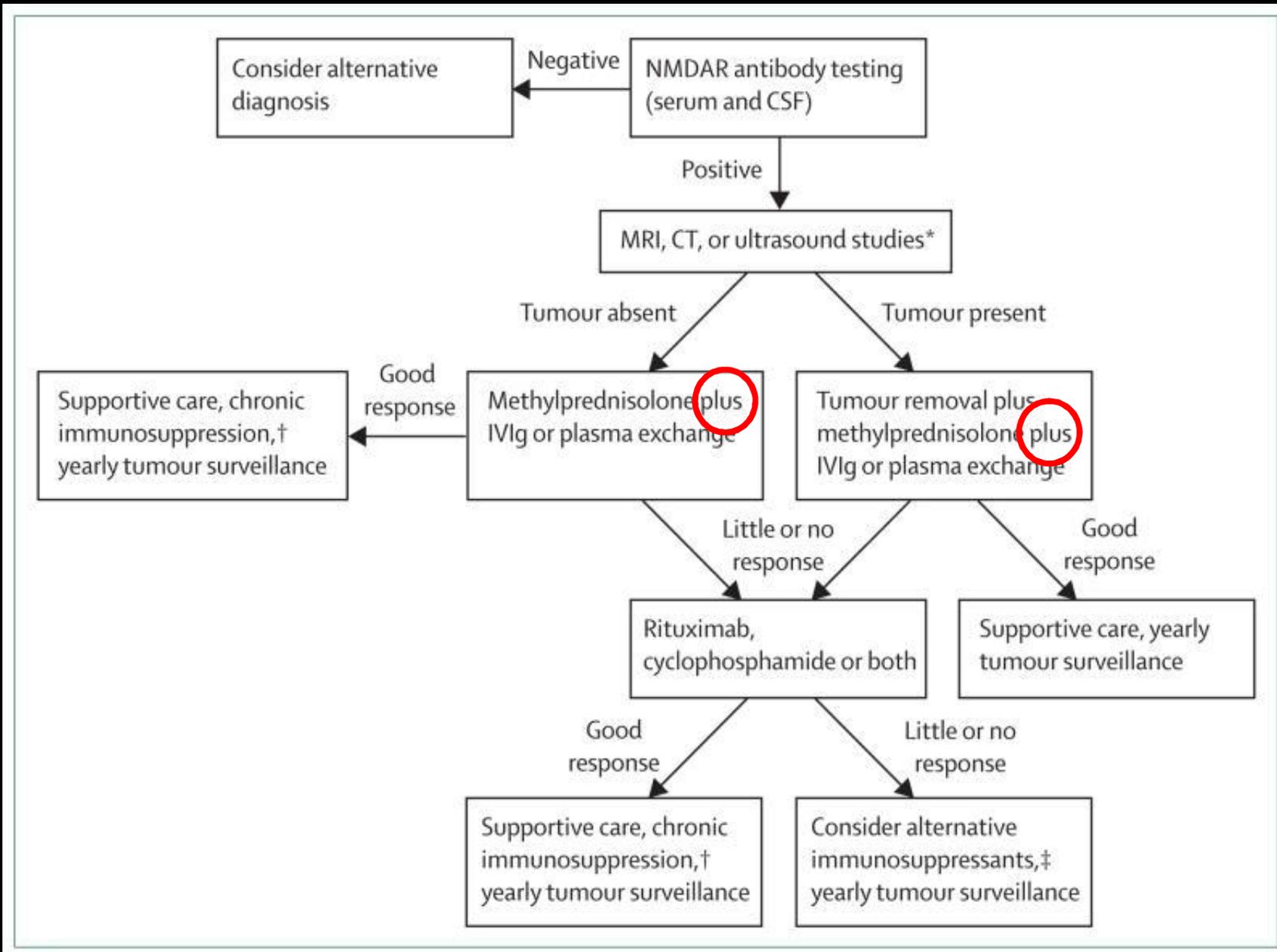


- До 80% пациентов с аутоиммунным энцефалитом первоначально могут госпитализироваться в психиатрические стационары
- Все пациенты с первым эпизодом острого психоза (длительность психоза < 3 месяцев) должны быть обследованы на наличие анти-NMDAR антител
- Люмбальная пункция обязательно должна быть выполнена всем пациентам с впервые возникшим острым психозом как часть всесторонней оценки их соматического и психического статуса

Терапия аутоиммунных поражений ЦНС

- Терапия 1-ой линии:
 - пульс-терапия метилпреднизолоном 1,0 г/сут 5-7 дней И/ИЛИ
 - внутривенный иммуноглобулин 0,4 г/кг 5-7 дней
 - плазмаферез
- Терапия 2-ой линии (при подтвержденном диагнозе аутоиммунного поражения ЦНС и неэффективности терапии 1-ой линии):
 - ритуксимаб или циклофосфамид или их сочетание, при сохраняющейся неэффективности терапии:
 - альтернативные иммуносупрессанты
- Параллельно осуществить онкопоиск, в случае диагностики новообразования обязательна противоопухолевая терапия (оптимально – радикальная)
- Если есть клиника паранеопластического поражения ЦНС, но не обнаружена опухоль – регулярный онкопоиск

Алгоритм терапии анти-NDMA энцефалита



Режимы дозирования иммунодепрессантов и иммуномодулирующих средств при АИЭ у взрослых

Table 1. Therapeutic agents used in autoimmune encephalitis.

Treatment	Regimen
First-line immunotherapy	
Methylprednisolone	1 g daily, for 3–5 days
Intravenous immunoglobulin	2 g/kg over 5 days (400 mg/kg/day)
Plasma exchange/immunoabsorption	1 session every other day for 5–7 cycles
Second-line immunotherapy	
Rituximab	375 mg/m ² weekly IV infusion for 4 weeks
Cyclophosphamide	750 mg/m ² monthly for 3–6 months
Alternative therapy	
Tocilizumab	Initially 4 mg/kg, followed by an increase to 8 mg/kg monthly based on clinical response
Low-dose interleukin-2 (aldesleukin)	1.5 million IU/day, 4 subcutaneous injections with 3-week interval
Steroid-sparing agents used for maintenance therapy	
Azathioprine	Initially 1–1.5 mg/kg once daily or divided twice daily, target 2–3 mg/kg/d
Mycophenolate mofetil	Initially 500 mg twice daily, target 1000 mg twice daily

IV, intravenous.

Объединенные данные лечения 373 случаев anti-NMDAR энцефалита у детей

- 68,1% - девочки, 31,9% - мальчики
- средний возраст – 10,0 лет (от 3 до 18 лет)
- наличие новообразования – 17,6%
- терапия первой линии:
 - пульс-терапия ГКС – 89,8%
 - внутривенный нормальный иммуноглобулин человека – 79,3%
 - плазмаферез – 31,0%
- терапия второй линии:
 - ритуксимаб – 23,3%
 - циклофосфамид – 16,6%
- ИСХОДЫ:
 - практически полное выздоровление – 50,1%
 - частичное выздоровление с резидуальными последствиями – 46,7%
 - неблагоприятный исход – 3,2%

Режимы дозирования иммунодепрессантов и иммуномодулирующих средств при АИЭ у детей

Терапия первой линии (при выявлении новообразования начинается после его удаления):

IVIg 0,4 г/кг/сут 5 дней (1 г/кг первый день, 0,5 г/кг/сут второй и третий дни) **И метилпреднизолон** 30 мг/кг 3 дня (у детей до 40 кг), 1 г ежедневно 3 дня (у детей > 40 кг)

Терапия второй линии (если клинический ответ отсутствует после 10-ого дня или имеется прогрессия заболевания после терапии первой линии):

ритуксимаб 375 мг/м² еженедельно 4 недели **И/ИЛИ циклофосфамид** 750 мг/м² ежемесячно (длительность основана на клиническом ответе)

Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides

OPEN ▲

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016;3:e207; doi: 10.1212/NXI.0000000000000207

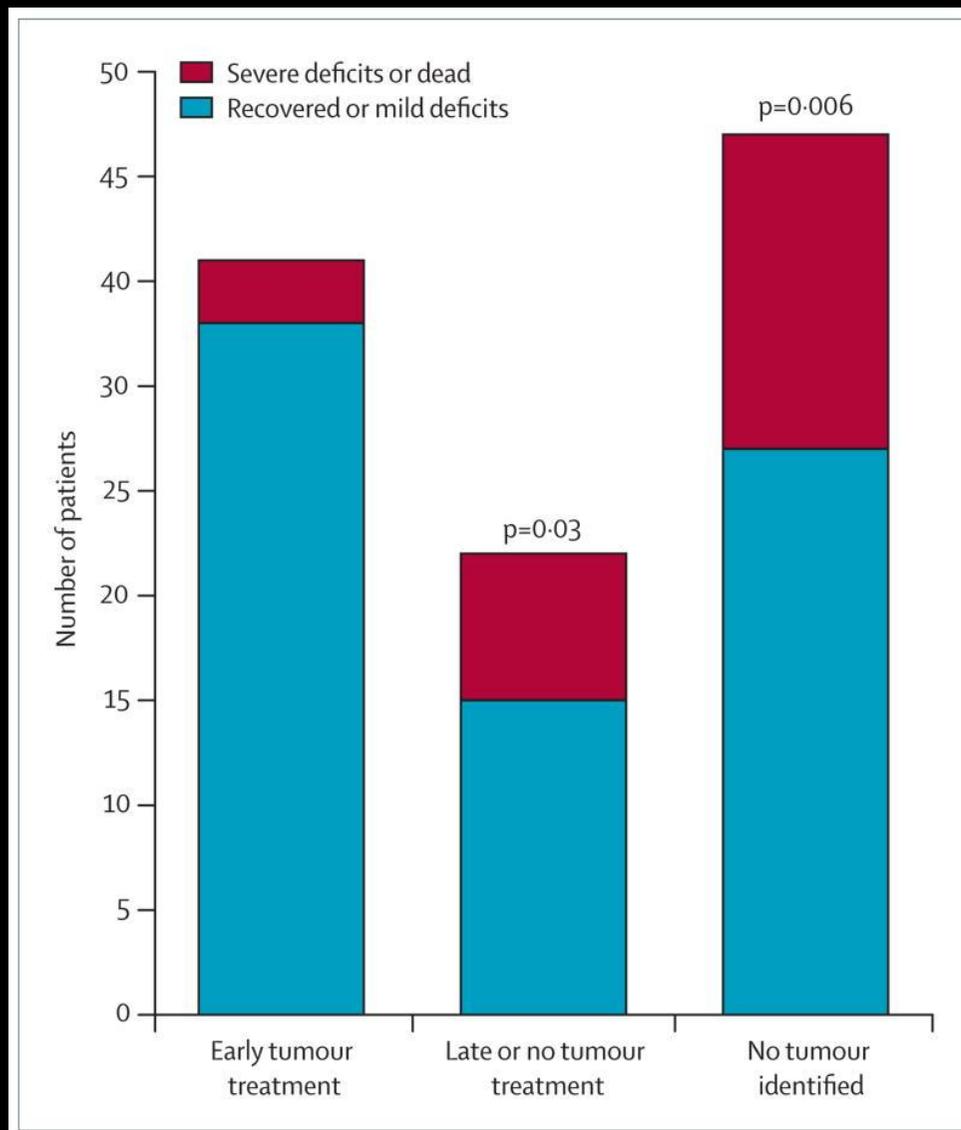
Müjgan Dogan Onugoren,
MD*
Kristin S. Golombeck,

ABSTRACT

Objective: It was hypothesized that in encephalitides with autoantibodies directed to CNS surface antigens an antibody-removing intervention might speed up recovery.

- 19 пациентов с АТ к поверхностным нейрональным АГ (LG1 – 3, CASPR2 – 4, NMDAR – 7) и внутриклеточным нейрональным АГ (GAD – 5)
- Выполнение иммуноадсорбции в дополнение к терапии ГКС
- Ретроспективный анализ
- Клиническое улучшение у 9/14 пациентов с АТ к поверхностным нейрональным АГ сразу после выполнения иммуноадсорбции, ни у одного пациента с АТ к GAD
- **Добавление иммуноадсорбции к иммуносупрессивной терапии может ускорить выздоровление пациентов с аутоиммунным энцефалитом с АТ к поверхностным нейрональным АГ**

Ответ на терапию анти-NMDAR энцефалита при разной тактике ведения тератом



- Пациенты, у которых опухоль диагностирована и удалена в течение 4 месяцев от появления неврологических симптомов имели лучшие исходы по сравнению с пациентами, у которых опухоль удалена позже 4 месяцев или не удалена ($p=0,03$) и с пациентами без идентифицированной опухоли ($p=0,006$)

Р тератома при анти-NMDAR энцефалите должна диагностироваться и удаляться как можно раньше

Роль электроимпульсной терапии у пациентов с кататонией на фоне анти-NMDAR энцефалита

- Кататония – это синдром, одним из потенциальных причин которого может быть аутоиммунный энцефалит (чаще всего anti-NMDAR энцефалит)
- Бензодиазепины – средства первой линии для терапии кататонии
- **Электросудорожная терапия (ЭСТ) должна рассматриваться у пациентов с нестабильностью вегетативной нервной системы или если они не отвечают на комбинацию бензодиазепинов с иммунотерапией**
- Сочетание бензодиазепинов и ЭСТ может повышать эффективность терапии кататонии
- ЭСТ является относительно безопасной процедурой при правильной технике и контроле за состоянием пациента
- Имеются описания значительного клинического улучшения состояния пациентов с аутоиммунным энцефалитом только на фоне применения ЭСТ

Длительная поддерживающая терапия ГКС при anti-NMDAR энцефалите у пациентов в критическом состоянии

Agent	Dosage	Adverse Effects	Pearls
Glucocorticoids	Acute: methylprednisolone 1 g daily × 3–5 d Maintenance: prednisone 60–80 mg (≈ 1 mg/kg) daily, followed by prolonged taper	Infection, weight gain, hyperglycemia, hypertension, osteoporosis, cataracts, insomnia, psychosis, myopathy, peptic ulcers	Maintenance indication and duration not defined
Plasmapheresis (PLEX)	30–40 mL/kg (1–1.5 plasma volumes)/cycle Typically five cycles per treatment (may be repeated)	Hypotension, coagulopathy (replace factors with fresh frozen plasma)	Avoid angiotensin-converting inhibitors during PLEX Schedule concomitant drugs to minimize removal
IVIG	0.4 g/kg daily × five doses (may be repeated)	Infusion reactions, aseptic meningitis, deep vein thrombosis, kidney injury	Premedicate to minimize infusion reactions May cause positive anti-HBV antibodies (product specific)
Rituximab	375 mg/m ² weekly × 4 wk	Infusion reactions, cytopenias, infection	Premedicate to minimize infusion reactions Obtain baseline HBV status (preferably before IVIG); if positive, consider antiviral prophylaxis to minimize risk of reactivation
Cyclophosphamide	750 mg/m ² every 4 wk (may delay based on blood counts) × 4–6 mo	Nausea, vomiting, myelosuppression, infection, malignancy, infertility	Infertility less likely in this treatment scenario (higher risk if cumulative dose > 50 g) Low risk of cystitis with low doses Monitor for leukopenia
Bortezomib	1.3 mg/m ² on 21-d cycle (given on days 1, 4, 8, and 11) × 1–6 cycles	Infusion reactions, cytopenias, neuropathies, heart failure exacerbation, infection, herpes reactivation	Premedicate to minimize infusion reactions Monitor for cytopenias If history of herpes simplex virus, consider antiviral prophylaxis to minimize risk of reactivation Consider subcutaneous injection to minimize risk of adverse events

HBV = hepatitis B virus, IVIG = IV immunoglobulin, PLEX = plasma exchange.

Клинический случай anti-NMDAR энцефалита (июль 2018 г.)

- Пациент С., 29 лет
- Головная боль, лихорадка до 38,5*С в течение 2 недель
- Эпизод генерализованных тонико-клонических судорог
↳ доставка СМП в УЗ «5-ая ГКБ» ↳ осмотр невролога, нейрохирурга, КТ ГМ (без патологии), ЛП ↳ перевод в УЗ ГКИБ
- ЛП в УЗ ГКИБ: цитоз – 61×10^6 /л, лимфоциты – 100%, белок – 0,4 г/л, глюкоза – 5,22 ммоль/л
- На момент госпитализации 22.07.18 отклонения в неврологическом статусе: положительные менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига), психический статус – без особенностей

- Ночью 23.07.18 – внезапное развитие психотической симптоматики: попытка выпрыгнуть в окно, запрыгнуть на стену, агрессия по отношению к медперсоналу, дезориентация в месте и времени, зрительные галлюцинации → перевод в ОРИТ → эмпирическая терапия ацикловир 10 мг/кг каждые 8 ч в/в + меропенем 2,0 г каждые 8 ч в/в, дегидратационная терапия, дексаметазон 32 мг/сут → отсутствие клинического эффекта в течение 7 дней
- **Добавление антипсихотических ЛС психиатром (галоперидол, хлорпротиксен) → усугубление психотической симптоматики, галлюцинаторного синдрома, кататония, диссомния → отмена нейролептиков**

Неврологический статус после отмены антипсихотиков

В сознании, продуктивному контакту недоступен, осмотр негативирует, 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.

Лабораторно-инструментальная диагностика

- ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ-1,2, ВЭБ, ЦМВ, ВЗВ, ВГЧ-6, *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*, *S.aureus*, *M.tuberculosis*, энтеровирусы – отрицательна
- Бактериоскопия, бактериологический посев ЦСЖ - отрицательны
- Серологическое исследование на АТ к возбудителям клещевых инфекций – отрицательно
- Серологическое исследование ЦСЖ на нейросифилис – отрицательно
- ИФА ВИЧ – отрицательно
- Онкомаркеры, аутоиммунные маркеры васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани – отрицательно
- МРТ головного мозга – без патологии

Исследование ЦСЖ на антитела к глутаматным рецепторам (anti-NMDAR)

Дата рожд. : 04.04.1983	Пол : Мужчина	Дата счета: 06.08.2018 12:04
Ваг-код : 81 0001 5618	№пациента :	Дата забор: 06.08.2018
Заказ : CA 8321 0533	№медцентра:	Дата печ. : 07.08.2018 15:33
PID : 495881		

Тест	Результат	Референтный интервал	Метод
Диагностика аутоиммунных заболеваний			
Антитела к рецепторам глутамата (тип NMDA) IgG в ликворе			
/ Anti-glutamate receptor (type NMDA) IgG in liquor			
	положительный		FIA
Обнаружены антитела к рецепторам глутамата (тип NMDA).			



Нормальный внутривенный иммуноглобулин человека
0,4 г/кг/сут внутривенно капельно 5 дней



- **На момент окончания терапии IVIG – значительная положительная динамика**

Сознание ясное, слегка заторможен. Доступен продуктивному контакту: отвечает на вопросы, выполняет команды, грубо ориентирован в пространстве (называет страну, город), времени (называет год, месяц) и собственной личности. Галлюцинаций нет. Поведение спокойное, адекватное. Имеются значимые нарушения кратковременной памяти, концентрации внимания. Чтение, письмо не нарушено. Пробу обратного счета выполняет с трудом. Тревожен, переживает из-за когнитивного дефицита. Мышление и построение речевых оборотов на уровне ребенка младших классов.

- **На момент выписки из стационара через 15 дней сохранялись легкие нарушения кратковременной памяти и концентрации внимания**

**Перенесенный вирусный энцефалит
может быть триггером последующего
аутоиммунного поражения ЦНС!**



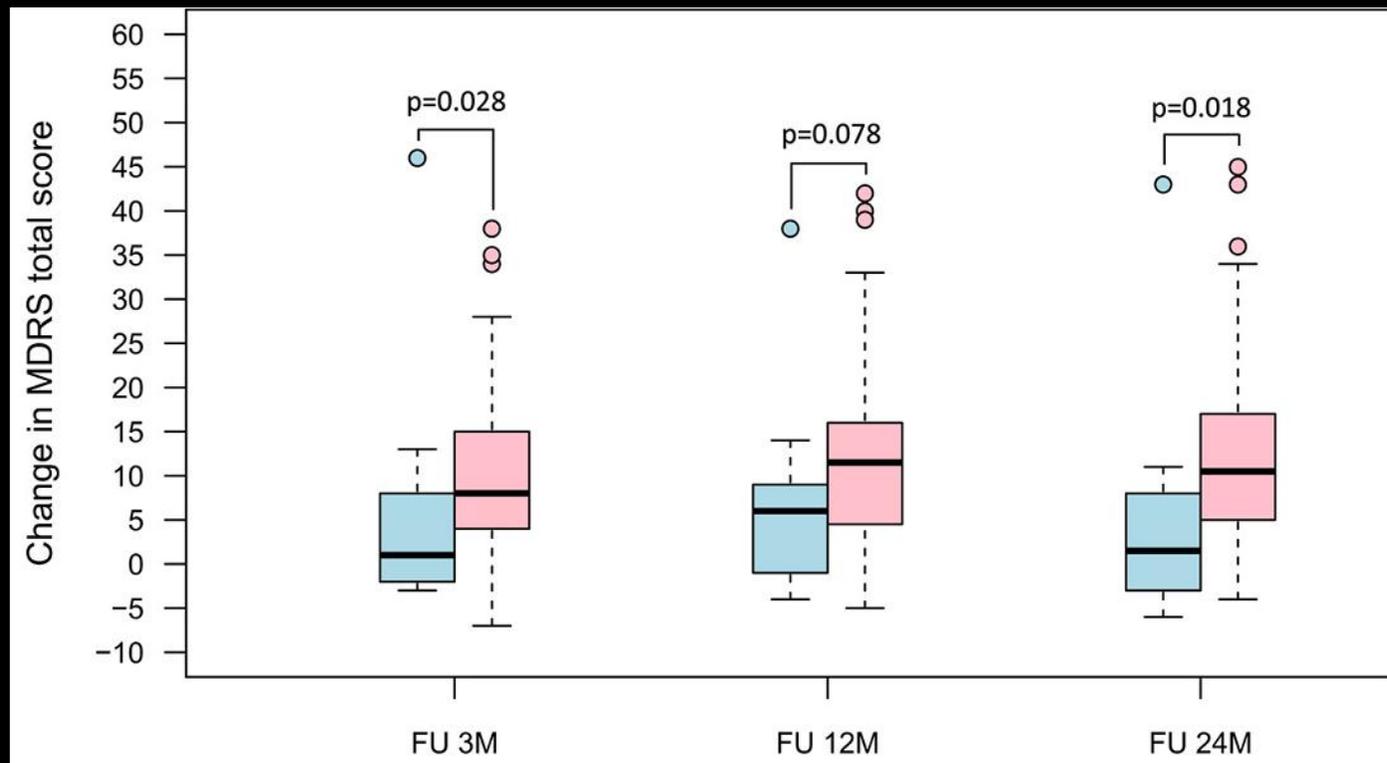
ВПГ-1 как триггер аутоиммунных поражений ЦНС

- проспективное наблюдение 5 пациентов с рецидивом клиники энцефалита после перенесенного ВПГ-1 энцефалита, у всех обнаружены АТ к NMDAR
- синтез АТ начинался через 1-4 недели после ВПГ энцефалита, предшествуя клинике рецидива
- 4/5 пациентов улучшились после проведения иммуносупрессивной терапии, 1 спонтанно
- ВПГ-1 может быть триггером аутоиммунных процессов в ЦНС

TABLE 1. Clinical Features of Patients Prospectively Identified with Neurological Relapse after HSE

Patient No.	Age, Sex	HSV-1 Encephalitis					Time to Relapse, Days	Relapse					Outcome (follow-up after HSE onset)			
		Symptoms	CSF	MRI T2 Lesions	HSV PCR	Treatment		NMDAR Antibodies	Symptoms	CSF	MRI: New T2 Lesions	HSV PCR		NMDAR Antibodies	Intrathecal Synthesis NMDAR Antibodies ^a	Treatment
1	2 months, M	Fever, focal seizures	WBC 77, prot. 78	Extensive bilateral occipital and right temporal	+	Acyc	-	7	Choreoathetosis, irritability, sleep disorder	WBC 120, prot. 249	n/a	-	+	75.41	Acyc	Day 180: improved; deficits in visual tracking
2 ^b	28 months, F	Fever, irritability, focal seizures, dysphagia, dysarthria	WBC 18, prot. 25	Extensive bilateral temporal	+	Acyc	-	23	Fever, diarrhea, agitation, insomnia, choreoathetosis	WBC < 5, prot. < 45	-	-	+	18.85	Acyc, IVMP, IVIg, Ritux, CycP	Two years: improved; normal exam, residual biopercular syndrome
3	6 months, F	Fever, diarrhea, focal seizures; residual right hemiparesis	WBC 10, prot. 38	Extensive bilateral temporal	+	Acyc	-	30	Fever, diarrhea, irritability, insomnia, choreoathetosis, unresponsiveness	WBC 6, prot. 45	-	-	+	4.71	Acyc, IVMP, IVIg, Ritux, CycP	Day 210: partial improvement; no chorea, residual dysphagia and hemiparesis
4	8 months, M	Fever, irritability, focal seizures	WBC 85, prot. 36	Extensive bilateral fronto-temporal	+	Acyc	n/a	24	Irritability, unresponsiveness, seizures, choreoathetosis	WBC 74, prot. 82, OCB	-	-	+	18.85	Acyc, IVMP, IVIg, Ritux, CycP	Day 120: slight improvement
5 ^b	24 years, M	Confusion, delusions, coma; residual memory impairment	WBC 153, prot. <45, OCB neg	Extensive bilateral temporal, insular	+	Acyc	-	41	Progressive mania, irritability, disorientation, memory dysfunction	WBC 24, prot. 86	+ (adjacent to prior lesions)	-	+	34.46	Acyc, IVMP	Day 119: improved; residual memory impairment

Anti-NMDAR AT часто определяются после перенесенного ВПГ-1 энцефалита



- 48 пациентов с верифицированным методом ПЦР ВПГ-1 энцефалитом
- 25% пациентов (12/48) имели anti-NMDAR IgG в сыворотке и/или ЦСЖ через 90 дней от начала ВПГ-1 энцефалита
- наличие анти-NMDAR IgG вне зависимости от их титра коррелировало с нарушением восстановления когнитивных функций после перенесенного ВПГ-1 энцефалита в течение 2 лет наблюдения

N-methyl-D-aspartate receptor autoimmunity affects cognitive performance in herpes simplex encephalitis

G. Westman ^{1,*}, M. Studahl ^{3,7}, C. Ahlm ⁴, B.M. Eriksson ¹, B. Persson ², J. Rönnelid ², S. Schliamser ⁵, E. Aurelius ^{6,7}

Anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis after Herpes simplex virus-associated encephalitis: an emerging disease with diagnosis and therapeutic challenges

Infection

Received: 6 September 2016 / Accepted: 1 November 2016

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Flora Schein¹ · Amandine Gagneux-Brunon¹ · Jean-Christophe Antoine¹ ·
Sylvie Lavernhe¹ · Sylvie Pillet¹ · Stéphane Paul¹ · Anne Frésard¹ · Claire Boutet¹ ·
Rémi Grange¹ · Céline Cazorla¹ · Frédéric Lucht¹ · Elisabeth Botelho-Nevers¹

Autoimmune Post-Herpes Simplex Encephalitis

Vol. 30, No. 3

PEDIATRIC NEUROLOGY BRIEFS

March 2016

Ana B. Chelse, MD^{1,2} and Leon G. Epstein, MD^{1,2*}

NMDAR Encephalitis Following Herpes Simplex Virus Encephalitis

Curr Infect Dis Rep (2017) 19:1

Jonathan Galli¹ · Stacey L. Clardy¹ · Amanda L. Piquet¹

«Рецидив» ВПГ-1 энцефалита (~ 25%)



- вирусная реактивация
- ПЦР ЦСЖ: ДНК ВПГ+
- анти-NMDAR +/-

- аутоиммунный процесс
- ПЦР ЦСЖ: ДНК ВПГ -
- анти-NMDAR +



противовирусная терапия
(ацикловир, валацикловир) +/-
внутривенный иммуноглобулин



Каждый пятый пациент с
ВПГ-1 энцефалитом
Дети: хореоатетоз
Взрослые: психиатрические
и поведенческие нарушения

**иммуномодулирующая
терапия** (пульс-терапия
метилпреднизолоном,
внутривенный
иммуноглобулин,
ритуксимаб, циклофосфамид)



Эмпирическая терапия
(менинго)энцефалита неуточненного
генеза у стремительно ухудшающегося /
нестабильного пациента

- **Ацикловир** 10 мг/кг (20 мг/кг у новорожденных) каждые 8 ч внутривенно капельно +
- **Меропенем** 2,0 г каждые 8 ч внутривенно капельно в виде 4-х часовых инфузий +
- **Внутривенный нормальный иммуноглобулин человека (IVIg)** 0,4 г/кг внутривенно капельно каждые 24 ч 5 дней

На заметку

- Û не все энцефалиты инфекционные – дифференцируем с паранеопластическими и аутоиммунными
- Û не все аутоиммунные энцефалиты (АИЭ) можно объективизировать с помощью ЛП и нейровизуализации – обязателен скрининг на аутоАТ
- Û при ОСТРОМ развитии психиатрических проявлений вначале исключаем органические поражения ЦНС, а затем диагностируем и лечим психиатрические заболевания
- Û при тяжелом энцефалите неясного генеза – как можно раньше ацикловир + меропенем + внутривенный иммуноглобулин в адекватных дозах до уточнения этиологии процесса (прерогатива терапии над диагностикой!)
- Û предполагаем, но нет возможности верифицировать аутоиммунный энцефалит – иммуномодулирующая терапия *ex juvantibus* (IVIg предпочтительнее, ЛС выбора и при ряде инфекционных поражений ЦНС)
- Û не забываем про тщательный онкопоиск у пациентов с аутоиммунным поражением ЦНС



Кафедра
инфекционных
болезней БГМУ

www.infectology.bsmu.by –
официальный сайт кафедры

"Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция"

C.difficile - это...

- частая причина антибиотик-ассоциированной диареи (15-25%)
- основная причина псевдомембранозного колита, в ряде случаев приводящая к токсическому мегаколону, перфорации толстой кишки и развитию перитонита
- ведущий нозологический агент в США и Европы в структуре внутрибольничных возбудителей
- заболевание, рецидивирующее у каждого пятого пациента и проявляющееся жизнеугрожающими осложнениями у каждого десятого заболевшего
- серьезная проблема для инфекционного контроля в учреждениях здравоохранения в связи с крайней устойчивостью возбудителя в окружающей среде и легкой трансмиссией между пациентами и персоналом

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета продолжают проект "Зона ясности", посвященный актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.



Второй цикл "Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция" состоит в серии семинаров с сотрудниками организаций здравоохранения, сталкивающимися в своей клинической практике с антибиотик-ассоциированной диареей, вызванной C.difficile, и другими тяжелыми, осложненными и рецидивирующими формами данного

- Новости сайта
- Контактная информация
- Форум
- История кафедры

- работа
- Научно-исследовательская работа
- Лечебно-консультативная работа

- Информация для студентов
- Информация для интернов
- Практикующему врачу
- Юмор
- Полезные ссылки
- Библиотека материалов
- Карта сайта
- Фотоальбомы

Статистика

Views	166 242
Hits	234
Hosts	66

-статьи и монографии

-презентации
выступлений

- видеолекции

-инструкции по
применению

-методические

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

- материалы клинических
разборов

- нормативные
документы

**ДЛЯ КАЖДОГО
ПРАКТИКУЮЩЕГО
ВРАЧА**