

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-34-47



# Терапевтический аферез в комплексной патогенетической терапии анти-NMDA-энцефалита, ассоциированного с тератомой яичника на позднем этапе заболевания

С. Н. Бардаков<sup>1</sup>, Д. И. Скулябин<sup>1</sup>, А. Н. Мошникова<sup>2</sup>, С. В. Лапин<sup>2</sup>, А. А. Соколов<sup>1</sup>, Е. А. Кондратьева<sup>3</sup>, Т. В. Булгакова<sup>4</sup>, А. С. Мануилов<sup>1</sup>, М. В. Захаров<sup>1</sup>, А. Н. Бельских<sup>1</sup>, В. А. Царгуш<sup>1</sup>, Р. В. Деев<sup>5, 6</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

<sup>4</sup>ООО «Инвитро-СПб»; Россия, 196105 Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 18;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41;

<sup>6</sup>Институт стволовых клеток человека; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3

**Контакты:** Сергей Николаевич Бардаков [epistaxis@mail.ru](mailto:epistaxis@mail.ru)

Анти-NMDA-энцефалит является редким аутоиммунным заболеванием центральной нервной системы, обусловленным синтезом аутоантител к NR1/NR2-субъединицам NMDA-рецептора и характеризующимся развитием острых психических проявлений, когнитивных, двигательных, вегетативных расстройств, эпилептического синдрома и центральной гиповентиляции.

В статье представлено 3-летнее наблюдение пациентки 34 лет с клиническими проявлениями NMDA-энцефалита, ассоциированного с тератомой яичника на поздней стадии заболевания, сопровождающегося повышением титра антител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови до 1:640.

На основании детального анализа клинико-неврологических, нейропсихологических (MMSE, MoCA, FAB, тест 10 слов А. Р. Лурия) и лабораторно-инструментальных характеристик заболевания (титр анти-NMDA, уровни IgG, IgM, IgA, субпопуляционный состав лимфоцитов, электроэнцефалография (ЭЭГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, малого таза) применена схема комбинации средств 1-й и 2-й линий терапии. Проводилось последовательное применение 2 циклов мембранного среднеобъемного плазмафереза (25–30 % объема циркулирующей плазмы, № 5 + 5) в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном 1,0 г (№ 4 + 3) и циклофосфамидом 1,0 г (№ 2 + 1) на фоне сохраняющейся тератомы яичника. Регресс симптоматики был достигнут к концу 1-го цикла терапевтического афереза, а полное восстановление до исходного уровня когнитивных функций наступило после 2-го цикла, при сохранении титра анти-NMDA-антител до 1:160. После удаления тератомы яичника уровень анти-NMDA-антител снизился за месяц до 1:40, а через 7 мес достиг нормальных значений (<1:10) на фоне базисной терапии метотрексатом в таблетках в дозе 12,5 мг/нед.

Таким образом, рациональная комбинация и последовательность средств 1-й и 2-й линий терапии и терапевтического афереза с учетом патогенетических особенностей каждой фазы заболевания позволила быстро достичь полной устойчивой ремиссии у пациентки с анти-NMDA-энцефалитом на позднем этапе заболевания.

**Ключевые слова:** анти-NMDA-энцефалит, терапевтический аферез, плазмаферез, тератома яичника

**Для цитирования:** Бардаков С. Н., Скулябин Д. И., Мошникова А. Н. и др. Терапевтический аферез в комплексной патогенетической терапии анти-NMDA-энцефалита, ассоциированного с тератомой яичника на позднем этапе заболевания. Нервно-мышечные болезни 2021;11(4):34–47. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-34-47.

## Therapeutic apheresis in the complex pathogenetic therapy of anti-NMDA encephalitis associated with ovarian teratoma at a late stage of the disease

S. N. Bardakov<sup>1</sup>, D. I. Skulyabin<sup>1</sup>, A. N. Moshnikova<sup>2</sup>, S. V. Lapin<sup>2</sup>, A. A. Sokolov<sup>1</sup>, E. A. Kondratyeva<sup>3</sup>, T. V. Bulgakova<sup>4</sup>, A. S. Manuilov<sup>1</sup>, M. V. Zakharov<sup>1</sup>, A. N. Belskikh<sup>1</sup>, V. A. Tsargush<sup>1</sup>, R. V. Deev<sup>5, 6</sup>

<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

<sup>4</sup>LLC “INVITRO SPb”; 18 Blagodatnaya St., Saint Petersburg 196105, Russia;

<sup>5</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

<sup>6</sup>Human Stem Cell Institute; 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia

**Contacts:** Sergey Nikolaevich Bardakov [epistaxis@mail.ru](mailto:epistaxis@mail.ru)

Anti-NMDA encephalitis is a rare autoimmune disease of the central nervous system caused by the synthesis of autoantibodies to the NR1/NR2 subunits of the NMDA receptor, characterized by the development of acute mental, cognitive, motor, autonomic disorders, epileptic syndrome and central hypoventilation.

The article presents a three-year observation of patient 34 years old with anti-NMDA encephalitis associated with late-stage ovarian teratoma, accompanied by an increase titer of antibodies to NMDA receptors in serum to 1:640.

Based on a detailed analysis of clinical, neurological, neuropsychological (MMSE, MoCA, FAB, 10 words test A.R. Luria) and laboratory-instrumental characteristics of the disease (titer anti-NMDA, level of IgG, IgM, IgA, lymphocyte subpopulations, EEG, MRI of the brain, pelvis) suggested a combination scheme of first and second line therapy. The sequential use of two cycles of medium-volume membrane plasmapheresis (25–30 % of the circulating plasma volume, No. 5 + 5) was carried out in combination with pulse therapy with methylprednisolone 1.0 (No. 4 + 3) and cyclophosphamide 1.0 (No. 2 + 1) on background of persistent ovarian teratoma. Symptom regression was achieved by the end of the first cycle, and full recovery to the initial level of cognitive functions occurred after the second cycle, while maintaining the anti-NMDA antibody titer to 1:160. After removal of ovarian teratoma, the level of anti-NMDA decreased in a month to 1:40, and after 7 months it reached normal values (<1:10) against the background of basic pill therapy with methotrexate 12.5 mg/week.

Thus, a rational combination and sequence of first and second line therapy and therapeutic apheresis, taking into account the pathogenetic features of each phase of the disease, can quickly achieve complete stable remission in patient with anti-NMDA encephalitis.

**Key words:** anti-NMDA encephalitis, therapeutic apheresis, plasmapheresis, ovarian teratoma, treatment strategy

**For citation:** Bardakov S.N., Skulyabin D.I., Moshnikova A.N. et al. Therapeutic apheresis in the complex pathogenetic therapy of anti-NMDA encephalitis associated with ovarian teratoma at a late stage of the disease. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(4):34–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-34-47.

## Введение

Анти-NMDA-энцефалит относится к гетерогенной группе аутоиммунных энцефалитов, обусловленных интра- и экстраклеточным синтезом аутоантител класса IgG1 и IgG3 к поверхностным гетеромерным эпитомам ионотропного глутаматного NMDA-рецептора, в частности к NR1/NR2-субъединицам. Анти-NMDA-энцефалит впервые был описан в 2005 г. R. Vitaliani и соавт. как паранеопластический синдром, ассоциированный с тератомой яичника [1]. Впоследствии, кроме паранеопластических форм, триггером которых могут являться и другие опухоли (рак легких и яичников, ходжкинская лимфома и др.), также были выделены идиопатические варианты NMDA-энцефалита [2–5]. Значительная встречаемость анти-NMDA-энцефалита среди женщин до 45 лет, половина из которых имеют тератому яичника, обусловлена наличием в структуре данной опухоли аномальных нейронов, экспрессирующих NMDA-рецепторы [6, 7].

Анти-NMDA-энцефалит является многостадийным заболеванием, характеризующимся неспецифическими продромальными симптомами, похожими на таковые при остром респираторном заболевании, с последующими острыми психическими проявлениями

(психоз, бред, галлюцинации, беспокойство, диссомния, эхопраксия, эхолалия и мутизм) [8–10]. Спектр симптомов подразделяют на 8 групп: нарушения поведения и познавательных способностей, памяти, речи, развитие судорог, расстройств движения, потеря сознания, вегетативная дисфункция и центральная гиповентиляция [11]. Встречаются и редуцированные формы, представленные изолированным снижением памяти и офтальмо-лицевыми дискинезиями [9].

Несмотря на отсутствие единого протокола лечения, сформулированы представления об эффективности раннего назначения иммунотерапии 1-й линии и удаления новообразования (при выявлении) с последующим переходом к средствам 2-й линии через 10–14 сут при недостаточной эффективности 1-й линии лечения (40–45 % случаев) [4, 11]. В качестве терапии 1-й линии используются пульс-терапия метилпреднизолоном 1,0 г в течение 5 дней; внутривенная высокодозная иммуноглобулинотерапия (ВВИГ) 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней; плазмообмен (ПО) донорской плазмой 1,0–1,5 объема циркулирующей плазмы (ОЦП), 5 операций или более по альтернирующей схеме [11, 12]. Средства 1-й линии применяются по отдельности, в комбинации

или последовательно. На данный момент нет сведений, определяющих последовательность применения средств 1-й линии, однако имеются сравнения эффективности некоторых из них [4, 8, 11].

Поскольку выздоровление и ремиссия анти-NMDA-энцефалита сопровождаются снижением титра антител к NMDA-рецепторам [13], а отсутствие этого снижения приводит к перманентному повреждению гиппокампа с неполным восстановлением когнитивных функций [14], наиболее рациональным является раннее применение средств, эффективно снижающих титр патогенных антител. Так, методы терапевтического афереза (ТА) обеспечивают снижение уровня специфических аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов и цитокинов, а также оказывают косвенное влияние на функции Т-регуляторных клеток (Treg) и естественных клеток-киллеров [15]. Поэтому, согласно руководству Американского общества афереза (ASFA) 2019 г., применение методов ТА при анти-NMDA-энцефалите относится к I категории (1-й линии терапии) и имеет уровень доказательности 1С [16, 17]. Методами выбора считаются ПО донорской плазмой и иммуносорбция (ИС), которые показали сходную эффективность [16, 18, 19]. Рекомендуемый объем удаленной (обработанной) плазмы при ПО и ИС с регенерацией сорбционных колонок составляет 2,0–2,5 ОЦП, при ИС на нерегенерируемых сорбционных колонках (из-за ограниченной сорбционной емкости) – 2,0–2,5 л; частота проведения процедур – от 5 до 12 в течение 1–3 нед [16]. ИС в отличие от ПО характеризуется высокой селективностью удаления IgG, не требует для замещения донорских компонентов крови, исключает риск передачи гемотрансмиссивных инфекций и развития аллергических реакций, коагулопатии и гемодинамических нарушений [20, 21]. При планировании лечения следует учитывать адекватные временные интервалы между операциями для перераспределения антител между внутрисосудистым и интратекальным пространствами [16, 20, 22].

В то же время методы ТА не позволяют купировать синтез аутоантител *de novo* и подавить воспаление с участием активации системы комплемента, поэтому рациональным является комбинирование операций ТА с глюкокортикостероидами (ГК), обеспечивающими противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты. Данный подход позволяет достичь более выраженного и быстрого клинического эффекта на ранней стадии заболевания [23, 24]. В то же время изолированное применение ГК неспособно быстро снизить уровень аутоантител и привести к полноценному улучшению клинического статуса [25]. Это обусловлено патогенным действием аутоантител, приводящим к обратимой интернализации NMDA-рецепторов и реализующимся благодаря отсутствию достаточного количества белков системы комплемента в ликворе, без которых невозможно развитие воспалительных

реакций [9, 13, 26]. Данные особенности объясняют выраженное улучшение клинического статуса после применения ПО при резистентности к ГК и ВВИГ [19, 22, 27, 28], а также случаи рецидива заболевания сразу после прекращения ПО [29]. При совместном или последовательном применении ГК и ВВИГ значимых различий в эффективности не выявлено [30]. Следует учесть нерациональность применения ВВИГ перед использованием методов ТА, так как они не потенцируют эффект ВВИГ, а элиминируют их из кровотока [31].

К средствам 2-й линии относят ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup>/нед 4-кратно), предотвращающий образование плазматических клеток за счет деплеции лимфоцитов CD19+, и пульс-терапию циклофосфамидом (750 мг/м<sup>2</sup> ежемесячно в течение 4–6 мес), обеспечивающую подавление активности Т-регуляторных клеток [8, 32]. Последующее назначение пероральных цитостатических препаратов (азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат) до 1 года после терапии 1-й линии позволяет снизить частоту рецидивов заболевания, возникающих в 20–25 % случаев, особенно среди пациентов без тератомы [4]. Также существуют сообщения об эффективности применения при анти-NMDA-энцефалите алемтузумаба, интратекального метотрексата [33] и бортезомиба [34]. Лечение завершают при достижении значительного клинического улучшения, обычно сопровождающегося снижением уровня антител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [4, 8, 10, 11, 13, 35].

Необходимость комбинации средств 1-й и 2-й линии терапии нашла отражение преимущественно в педиатрической практике. Данный подход имеет больший терапевтический потенциал [8] и может быть реализован с учетом особенностей различных фаз течения анти-NMDA-энцефалита. Этот аспект не учитывается в современной тактике терапии, хотя известно, что на поздних стадиях анти-NMDA-энцефалита существенное значение приобретают инфильтраты плазматических клеток и плазмобластов в центральной нервной системе с преобладанием интратекального синтеза антител [10, 26, 36].

**Цель работы** – показать эффективность применения комбинированной патогенетической терапии, включающей методы ТА и средства 2-й линии, на примере пациентки с паранеопластическим анти-NMDA-энцефалитом на поздней стадии заболевания.

Проведено обследование и лечение пациентки 34 лет с установленным диагнозом анти-NMDA-энцефалита с последующим наблюдением в течение 3 лет. Обследование включало клинико-неврологический осмотр и оценку когнитивных функций с помощью специальных опросников (краткий опросник психических функций (MMSE), батарея лобной дисфункции (FAB), Монреальская шкала оценки когнитивных

функций (MoCa)) до начала цикла патогенетической терапии и после. Состояние слуховой памяти, утомляемости и активности внимания изучали с помощью теста запоминания 10 слов (А. Р. Лурия, 1969), проводившегося по стандартной методике не реже 1 раза в 3 дня, с дополнительной попыткой отсроченного воспроизведения слов на утро следующего дня. По результатам теста запоминания 10 слов рассчитывали коэффициент потери информации через час после запоминания по формуле:

$$K = \frac{100 - (V_{д.в.} \times 100)}{V_6},$$

где  $V_{д.в.}$  — объем долговременной памяти (через 1 ч),  $V_6$  — количество воспроизведенных слов в 6-й серии.

Лабораторные методы исследования включали общий, биохимический анализ крови и ликвора, общий анализ мочи, определение уровней IgM, IgG и IgA (турбидиметрическим методом на аппарате BTS-350 (BioSystems, Испания)), циркулирующих иммунных комплексов (нефелометрическим методом), антител к антинуклеарному фактору (методом непрямой реакции иммунофлуоресценции), экстрагируемому нуклеарному антигену (ЭНА), кардиолипину (IgG, IgM), бета-2 гликопротеину (IgG, A, M), аннексину V (IgG, IgM), фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (IgG/IgM) (методом иммуноферментного анализа), CV2, амфифизину (методом вестерн-иммуноблоттинга; непрямой иммунофлуоресценции на комплексе тканевых субстратов: мозжечок, гиппокамп, печень крысы (Euroimmun Ag, Германия)), онконейрональных антител (Yo-1, Hu, Ri, PNMA2 (Ma2/Ta)). Определение антител к ионотропным гетеромерным субъединицам NMDA-глутаматного рецептора проводили при помощи реакции непрямой иммунофлуоресценции на клеточной линии EU-90, трансфицированной геном глутаматного рецептора (Euroimmun Ag, Германия).

Исследование реакций торможения миграции лейкоцитов с неспецифическими митогенами (фитогеммагглютинин и конканавалин А фирмы Sigma-Aldrich (США)) выполнялось по стандартной методике. Количественный состав субпопуляций лимфоцитов периферической крови исследовали с помощью проточного цитометра EPICS XL (Coulter Corp., США).

Инструментальные методы включали ЭЭГ, МРТ головного мозга, малого таза (Philips Ingenia 1,5 T, с применением импульсных последовательностей T1, T1 Gd+, T2, FLAIR), компьютерную томографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, вен нижних конечностей, морфологическое исследование биоптата яичника (окраска гематоксилином и эозином).

Патогенетическое лечение включало 2 цикла по 5 операций среднеобъемного мембранного плазмафереза (ПФ) на аппаратах PCS-2 (Haemonetics

Corporation, США) по стандартной методике с объемом эксфузии 25–30 % ОЦП в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном 1 г № 5 и циклофосфамидом 1 г № 2 на фоне базисной терапии метотрексатом в таблетках в дозе 12,5 мг/нед. Замещение эксфузируемой плазмы проводилось кристаллоидными растворами.

Все исследования выполнялись после подписания пациенткой добровольного информированного согласия.

### Клинический случай

*Заболевание отличалось острым дебютом, начавшимся с повышения температуры тела от субфебрильных до фебрильных значений, подъема артериального давления (160 и 100 мм рт. ст.), появления головной боли диффузного характера, сопровождающейся рвотой и нарушением ночного сна. Развитию заболевания предшествовали длительный психоэмоциональный стресс и физическое переутомление. На 12-е сутки заболевания регресс головной боли сопровождался появлением слуховых галлюцинаций, представленных музыкальными композициями, сменившимися монотонным шумом. Зрительные галлюцинации носили устрашающий характер («желтый дракон, сидящий на шторе») и служили возможной причиной психомоторного возбуждения. Зрительные галлюцинации наблюдались круглосуточно, при этом в дневное время при закрытии глаз и в темных помещениях усиливались. Сон сопровождался постоянными яркими сновидениями, двигательной активностью и вокализацией. Последующее понижение уровня сознания до комы I степени (7 баллов по FOUR) развилось на 17-е сутки заболевания и сопровождалось постоянными оролингвальными автоматизмами (закусывание и облизывание губ, причмокивание), которые можно расценить как проявление бессудорожного эпилептического статуса сложных парциальных эпилептических приступов. При неврологическом осмотре доминировала общемозговая симптоматика (нарушение сознания) при отсутствии признаков очагово-церебрального синдрома (пирамидная недостаточность, локальный миоклонический гиперкинез в ноге, императивные позывы на мочеиспускание). В связи с центральным угнетением дыхания, значимыми гемодинамическими нарушениями пациентка была переведена в реанимационное отделение, ей выполнена трахеостомия и начата искусственная вентиляция легких. У пациентки диагностирован серозный менингоэнцефалит неуточненной этиологии на основании сохраняющейся субфебрильной лихорадки, понижения уровня сознания, психопродуктивной симптоматики и клеточно-белковой диссоциации в ликворе. Проводилась терапия ГК (внутримышечный раствор дексаметазона 48 мг в течение 23 сут с последующим постепенным снижением дозы до 8 мг в течение 14 сут), без значимого клинического эффекта. Только на 51-е сутки заболевания отмечена положительная тенденция в виде появления целенаправленных двигательных реакций на болевые раздражители и зажмуривания при пассивном открытии*

глаз, что, вероятно, связано с отсроченным эффектом проведенной терапии ГК, несмотря на отсутствие на данном этапе должного объема патогенетической терапии. Совокупность вышеописанных клинических проявлений, а также повышение титра анти-NMDA-антител в ликворе (до 1:320) позволило установить диагноз анти-NMDA-энцефалита к 60-м суткам. К этому времени отмечено повышение уровня сознания до уровня сопора (9 баллов по FOUR), а к 75-м и 79-м суткам — до глубокого (13 баллов по FOUR) и легкого оглушения (14 баллов по FOUR), в связи с чем пациентка была экстубирована. При этом у нее на фоне сохранения дезориентации в пространстве и времени, зрительных, слуховых галлюцинаций наблюдались флуктуирующие аффективные реакции с элементами агрессии и негативизма. С 100-х суток заболевания (25.04.2017) пациентка смогла перемещаться на кресле-коляске, самостоятельно принимать пищу. При этом утреннее пробуждение было затруднено, большую часть дня она проводила во сне (до 6–7 ч), отмечалась быстрая истощаемость, сохранялись императивные позывы на мочеиспускание. Активная устная речь и мотивированная деятельность

отсутствовали, пациентка односложно отвечала на обращаемую речь, а при отсутствии раздражителей засыпала. На этом фоне продолжали сохраняться галлюцинации и яркие сновидения, эпизоды дереализации («попытка собраться в школу вечером») и дезориентировка в месте и времени (рис. 1). В неврологическом статусе выявлялись повышение мышечного тонуса в нижних конечностях по пирамидному типу, оживление всех сухожильных рефлексов и наличие патологических кистевых знаков (Россолимо, Гоффмана).

Первоначальное нейропсихологическое тестирование на 103-и сутки заболевания выявило у исследуемой пациентки клинически значимые отклонения в основных нейропсихологических тестах (MMSE, FAB, MoCA), существенное снижение семантической и фонетической речевой активности, невозможность выполнения теста «10 слов» [37]. Наибольшие затруднения вызывали задания, отражающие пространственно-временную ориентацию (месяц, число, год, место нахождения) и оценивающие прочность слухоречевой памяти (отсроченное воспроизведение). Выявленные нарушения являлись закономерным результатом распространенности патологического

Показатель / Parameter	Продолжительность заболевания, сут / Duration of the disease, days																																	
	1	9	12	13	14	15	17	21	23	35	48	51	60	66	75	79	102	136	163	166	169	172	176	178	182	192	212	227	231	234	238	241		
t° тела / body	37,5–38,1 °C																																	
Головная боль / Headache	[Green bar]																																	
Утомляемость ↑ / Fatiguability	[Green bar]																																	
Слух. галлюцинации / Auditory hallucinations	[Green bar]																																	
Зрит. галлюцинации / Visual hallucinations	+ ПМВ / PMA																																	
Дезориент. во врем. / Time disorientation	[Green bar]																																	
Дезориент. в месте / Disorientation in place	[Green bar]																																	
FOUR (уровень сознания) / FOUR (consciousness)	15	12(сопор / sopor)	7(кома I ст. / coma I st.)					9	13	15																								
Дневной сон / Daytime sleep	[Green bar]																6–7 ч / h		1–2 ч / h		0 ч / h													
Устная речь / Oral speech	N		[Green bar]														Активной нет; односложные ответы / No active speech; simple answers				Актив. нет; разнообр. / No active; varied speech				N									
Основной диагноз / Main diagnosis	Серозный менингоэнцефалит неучтенной этиологии / Serous meningoencephalitis, unspecified etiology												Аутоиммунный энцефалит (анти-NMDA) / Autoimmune encephalitis (anti-NMDA)																					
ИБП (+ трехеостомы) / MV (+ tracheostomy)	PS/CPAP (Vt: 0.45-0.5 л; f:16; MOD: 8 л/мин; PEEP-5 mbar; FIO2-45%; PS-12 mbar; Ppeak-17 см вод. ст.) PS/CPAP (Vt: 0.45-0.5 л; f:16; RMV: 8 л/мин; PEEP-5 mbar; FIO2-45%; PS-12 mbar; Ppeak-17 cm water)																																	
Анти-NMDA, титр / Anti-NMDA, titer													1:320	1:10		1:640	1:80							1:160	1:160	1:80								
Белок, г/л (ЦСЖ) / Protein, g/l (CSF)	0,46		0,65		0,03												0,23																	
Цитоз (ЦСЖ) / Cytosis (CSF)	58/3		21/3		4/3												3/3																	
MoCa / MMSE, балл / MoCa / MMSE, score																	16/20	19/23	20/25							28/30	30/30							
FAB, балл / FAB, score																	12	15	16							18	18							
Объем долг. памяти / Long-term memory																	1 ч / h		1/2 сут/d.		2/3 сут/d.		N											
Метаб. терапия / Metabolic therapy	Этилметилгидроксипиридина сукцинат; Холина альфосцерат; Цитиколин; Пентоксифиллин / Ethylmethylhydroxypyridine succinate; Choline alfoscerate; Citicoline; Pentoxifylline																																	
Ривастигмин 4,6 мг / Rivastigmine 4.6 mg	[Red bar]																																	
Дексаметазон 8–48 мг / Dexamethasone 8–48 mg	48 мг / mg												8 мг / mg																					
Левитирацетам 0,2–51,0 / Levitracetam 0.25–1.0	1000 мг / сут. / mg / day												250 мг / сут. / mg / day																					
ПА / + ПТ-МП (О-ПТ-ЦФ) / PA / + PT-MP (O-PT-CF)																	[Red square]		[Red square]		[Red square]		[Red square]		[Red square]		[Red square]		[Red square]		[Red square]		[Red square]	

**Рис. 1.** Клинические проявления, результаты диагностических тестов и проводимая терапия NMDA-энцефалита пациентки 34 лет на фоне тератомы яичника. ПМВ – психомоторное возбуждение; FOUR – шкала комы FOUR (Full Outline of UnResponsiveness), баллы; N – норма; ПА – плазмаферез (бордовый квадрат); ПТ-МП – пульс-терапия метилпреднизолоном (1,0 г); ПТ-ЦФ – пульс-терапия циклофосфамидом (1,0 г)

**Fig. 1.** Clinical manifestations, diagnostic test results, and therapy of NMDA-encephalitis in patient 34 y.o., associated with ovarian teratoma. ПМВ – psychomotor agitation; N – nominal characteristic; ПА – plasmapheresis (bard square); ПТ-МП – pulse therapy with methylprednisolone (1.0 g); ПТ-ЦФ – pulse therapy cyclophosphamide (1.0 g)

процесса (поражение лимбической системы, коры височных долей, нейродинамические нарушения лобно-подкорковых связей), а острота развития когнитивных расстройств отличала их от ряда хронических нейродегенеративных патологий.

Представленное клиническое описание наблюдаемой нами пациентки наглядно демонстрирует полиморфность клинических проявлений. В частности, обращает на себя внимание сочетание характерных для аутоиммунных энцефалитов синдромов: острого субфебрилитета, психопатологического (эмоционально-аффективная и галлюцинаторно-бредовая симптоматика, кататонический синдром) и неврологического (общемозговой, менингеальный, эпилептический, пирамидный синдромы и когнитивная дисфункция). С клинической точки зрения в структуре психопатологического синдрома у пациентки отмечалась флуктуирующая полиморфность симптомов: аффективных, галлюцинаторных, качественных изменений сознания, которые не укладывались в структуру конкретной эндогенной патологии. Важные клинические маркеры патологии – наличие когнитивных нарушений операционального типа с расстройством кратковременной памяти и дезориентацией в пространстве, времени в сочетании с количественными нарушениями сознания и бессудорожным эпилептическим статусом [12]. При этом выраженность очагово-церебрального синдрома была минимальна, что подтверждается данными нейровизуализации.

Анализ ЦСЖ выявил признаки умеренного лимфоцитарного плеоцитоза до 80 клеток в  $1 \text{ мм}^3$  при отсутствии маркеров инфекций. Динамический мониторинг показал спонтанное снижение количества клеток до нормы к 35-м суткам заболевания на фоне эмпирически проводимой терапии дексаметазоном (см. рис. 1). Следует отметить, что наличие интраклеточного умеренного лимфоцитарного плеоцитоза в пределах 50–100 клеток в  $1 \text{ мм}^3$  является косвенным признаком возможных аутоиммунных процессов и может служить свидетельством неинфекционного поражения центральной нервной системы, что подтвердилось отрицательными результатами исследования ЦСЖ методом полимеразной цепной реакции на вирусы гриппа, парагриппа, группы герпеса, энтеровирусы, что является патогенетически значимым аспектом, так как в ряде случаев вирус герпеса выступает первичным триггером [12].

Исходный профиль субпопуляционного состава лимфоцитов характеризовался снижением абсолютно и относительного количества истинных натуральных киллеров (NK-клетки, CD3–CD16+CD56+) и NK-клеток, экспрессирующих  $\alpha$ -цепь антигена CD8. При этом в реакции торможения миграции лейкоцитов отмечалось увеличение реактивности лейкоцитов с неспецифическими митогенами (фитогемагглютинин, конканавалин А). Таким образом, изменения носили

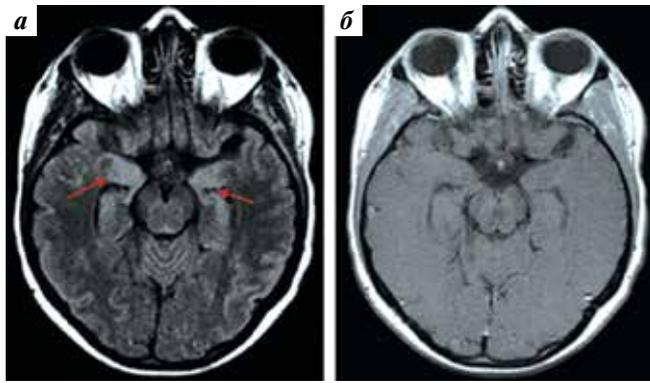
неспецифический характер и были, возможно, обусловлены ограниченностью развития иммунопатологического процесса в пределах центральной нервной системы.

В ходе дифференциально-диагностического поиска специфических и групповых антител не было выявлено антител к антинуклеарному фактору, ENA, онконейрональных антител и спектра антител, характерных для антифосфолипидного синдрома 1-го и 2-го типа. В то же время у пациентки было обнаружено значимое повышение титра аутоантител к гетеромерным субъединицам NMDA-глутаматного рецептора 1:320, с последующим увеличением до 1:640, что требовало не только усиления патогенетической терапии, но и поиска возможного источника антигенной стимуляции.

По данным ЭЭГ у пациентки были выявлены дезорганизация фонового ритма, признаки неспецифической пароксизмальной медленно-волновой активности от лобно-височных отделов обоих полушарий и левой теменно-височной области, что наблюдается у 90 % пациентов с анти-NMDA-энцефалитом [9, 11].

Особенно следует обратить внимание на клинико-нейровизуализационную диссоциацию, выявленную у пациентки и соответствующую данным, описанным в литературе [1, 38]. Полиморфная грубая клиническая симптоматика не имеет нейровизуализационного подтверждения, что связано с характером патологического процесса и особенностями его локализации. В основе перекрестного взаимодействия аутоантител с эпитопами NMDA-рецепторов нейропиля коры головного мозга, лимбической системы лежит их интернализация и генерализованное подавление функции глутаматергической передачи, без структурного повреждения центральной нервной системы [12, 38]. Только 30–50 % пациентов с анти-NMDA-энцефалитом имеют МР-признаки полностью обратимого поражения гиппокампа, мозжечка, коры головного мозга, лобно-базальных, островковых областей, базальных ганглиев, ствола головного мозга или спинного мозга [1, 38, 39]. Единственным МР-доказательством вероятного аутоиммунного воспалительного процесса на 15-е сутки заболевания в представленном случае служил гиперинтенсивный МР-сигнал от области гиппокампа, выявляемый только на T2-FLAIR аксиальной последовательности без признаков накопления контрастного вещества. Выявленные МР-изменения не коррелировали с тяжестью, особенностями клинической картины, как было показано ранее [38], и регрессировали при восстановлении ясного уровня сознания на 102-е сутки (16 баллов по FOUR) (рис. 2).

Таким образом, на основании 6 больших критериев (острое начало психопатологического синдрома, двигательных, когнитивных, речевых расстройств, понижения уровня сознания, гиповентиляции центрального генеза), а также повышения титра анти-NMDA-антител, наличия лимфоцитарного плеоцитоза в ликворе,

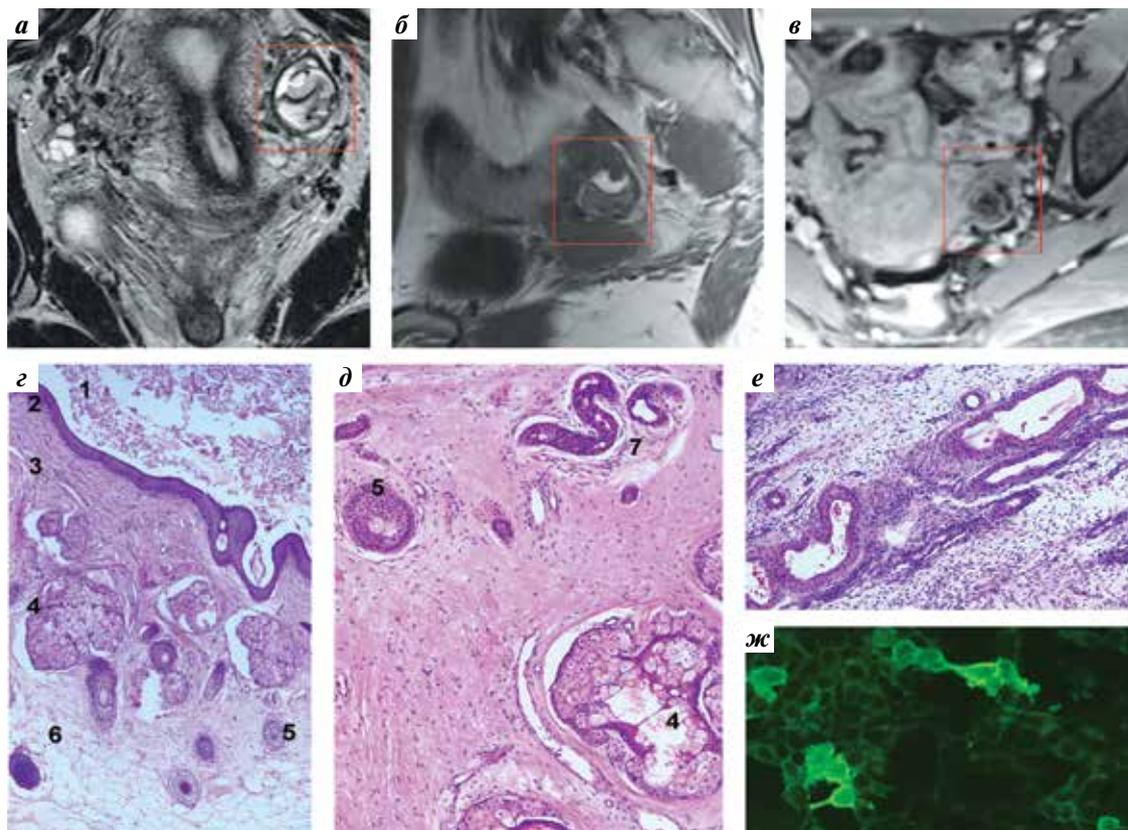


**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография головного мозга, выполненная на 15-е сутки заболевания: а – T2-FLAIR; б – T1-постконтрастные изображения в аксиальной плоскости. Выявляется незначительное диффузное повышение интенсивности сигнала в области гиппокампа на T2-FLAIR (стрелки)

**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging of the brain, performed on day 15 of the disease: а – T2-FLAIR; б – T1-WI axial contrast images. There is a slight diffuse increase in signal intensity in the hippocampus on T2-FLAIR (arrows)

пароксизмальной медленно-волновой биоэлектрической активности на ЭЭГ был установлен точный диагноз анти-NMDA-энцефалита [12].

В ходе выполнения ультразвукового исследования малого таза были выявлены признаки кисты левого яичника (12-е сутки госпитализации в инфекционном стационаре). Проведение МРТ малого таза (22.03.2017, 66-е сутки, рис. 3) позволило выявить в структуре левого яичника кистозное образование округлой формы, с ровными четкими контурами, размером  $2,1 \times 1,8 \times 1,9$  см, характеризующееся неоднородным изо-, гиперинтенсивным МР-сигналом на T2- и T1-взвешенных изображениях с частичным подавлением сигнала от содержимого на программах с жироподавлением (см. рис. 3). Наличие дермоидной кисты левого яичника соответствует данным литературы о коморбидности анти-NMDA-энцефалита с тератомой яичника [3, 6]. Тератомы являются основным триггером синтеза анти-NMDA-аутоантител [10, 38, 40].



**Рис. 3.** МР-признаки и гистологическая характеристика дермоидной кисты левого яичника: а – T2-взвешенные изображения в коронарной плоскости; б – T1-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости; в – T1-взвешенные изображения FatSat в коронарной плоскости; г – срез левого яичника (окраска гематоксилином и эозином), трансформированного в кисту, представленную зрелой тератомой, выстланной многослойным плоским эпителием (2г), с наличием салых (4г), потовых желез (7г), волосяных фолликулов (5г); фолликулярные кисты с гиперплазией клеток тека-интерна (е) (1г – детрит; 3г – васкуляризованная плотная волокнистая соединительная ткань; 6г – жировая ткань); ж – положительный результат выявления антител к NMDA-глутаматным рецепторам, трансфицированная клеточная линия EU-90 (HEK293), непрямая иммунофлуоресценция, титр сыворотки 1:160, флуоресцентная микроскопия высокого разрешения,  $\times 400$

**Fig. 3.** MR signs and histological characteristics of a dermoid cyst of the left ovary: а – T2-weighted images in the sagittal plane; б – T1-weighted images FatSat in the coronal plane); г – е – a section of the left ovary (hematoxylin – eosin stain) transformed into a cyst represented by a mature teratoma lined with stratified squamous epithelium (2г), with sebaceous (4г), sweat glands (7г), hair follicles (5г); follicular cysts with hyperplasia of cells of the theca interna (е) (1г – detritus; 3г – vascular dense fibrous connective tissue; 6г – adipose tissue); ж – positive result of detection of antibodies to NMDA glutamate receptors, transfected cell line EU-90 (HEK293), indirect immunofluorescence, serum titer 1:160, high-resolution fluorescence microscopy,  $\times 400$

На данном этапе лечения наличие патогенетических связей между аутоиммунным энцефалитом и тератомой не было уделено должного внимания ввиду тяжести состояния пациентки, а также редкости описываемого заболевания.

Спустя 2 мес после выписки из стационара (163-и сутки) сохранялись галлюцинаторный синдром, когнитивный дефицит (МоСа – 20 баллов, фонетическая активность и непосредственное воспроизведение в тесте А.Р. Лурия составляли 3–4 слова), нарушение ориентации в месте, времени и собственной личности, а также выраженная сонливость (18–20 ч/сут). Сохраняющиеся клинические проявления с тенденцией к повышению уровня антител к NMDA-рецепторам являлись клинико-лабораторными признаками активности патологического процесса, требовавшего адекватной патогенетической терапии с учетом ее отсроченного начала. Отсутствие в должном объеме патогенетической терапии на предшествующих этапах лечения свидетельствует о недостаточной осведомленности неврологов об особенностях течения и схемах терапии анти-NMDA-энцефалита.

Нами использована методика поэтапной эскалации терапии, включающая 2 цикла. Первый состоял из 5 операций среднеобъемного мембранного ПФ с объемом эксфузии плазмы 25–30 % от ОЦП и начался на 163-и сутки заболевания. Операции ПФ завершались пульс-терапией метилпреднизолоном в разовой дозе 1,0 г внутривенно капельно (№ 4). С целью повышения эффективности и пролонгирования эффектов ПФ, а также устранения феномена «рикошета» в конце 1-го цикла с интервалом в 2 нед проведены 2 пульс-терапии циклофосфамидом в разовой дозе 1,0 г (602 мг/м<sup>2</sup>) внутривенно капельно. Комбинация ПФ с циклофосфамидом обоснована также поздним использованием средств патогенетической терапии, поскольку на этом этапе существенно возрастает интратекальный синтез анти-NMDA-антител, и появляются церебральные периваскулярные инфильтраты из плазматических клеток и плазмобластов [9, 26].

На фоне проведения патогенетической терапии выполнялось мониторинг клинического состояния пациентки (уровня сознания, изменения в неврологическом и психопатологическом статусах, динамике когнитивных нарушений). Так, на следующие сутки после проведения первой операции ПФ дневная сонливость сократилась с 6–7 до 1–2 ч, а после 2-й операции в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (1,0 г) регрессировали слуховые галлюцинации и дезориентировка в месте. Перед выполнением 3-й операции (на 168-е сутки) в сочетании пульс-терапией метилпреднизолоном купировались зрительные галлюцинации, яркие сновидения и появились признаки активной мотивированной деятельности (чтение, пользование смартфоном, просмотр телевизора), восстановилась ориентировка во времени. Титр антител

к NMDA-рецепторам снизился до 1:80 (на 170-е сутки). Достигнутый максимальный клинический эффект после 3-й операции ПФ соответствовал эффекту, полученному при использовании ПО [28, 41]. После проведения 4-й операции ПФ с пульс-терапией метилпреднизолоном дневной сон полностью отсутствовал, пациентка начала активно заниматься со своим ребенком и самостоятельно использовать компьютерные программы реабилитации. Спустя 2 сут после проведения 5-й операции и пульс-терапии метилпреднизолоном произвольная устная речь приобрела активный и разнообразный характер, а результаты когнитивных тестов достигли нормы. Динамика изменений клинического статуса на фоне проведения ПФ соответствовала динамике, полученной при использовании ПО (1,0–1,2 ОЦП) [25].

После проведенного цикла комбинированной терапии, кроме сохраняющегося снижения относительного и абсолютного количества истинных НК-клеток, отмечалось появление признаков активизации аутоиммунного процесса: повышение абсолютного и относительного количества Т-хелперов/индукторов (CD3+CD4+), относительного количества активированных Т-лимфоцитов CD3+HLA – DR+, сопровождающееся повышением иммунорегуляторного индекса. Эффект терапии со стороны гуморального звена иммунитета был представлен снижением уровней IgA, IgG, реакции торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А и реакции торможения миграции лейкоцитов с фитогемагглютинином (см. таблицу).

После завершения 1-го цикла патогенетической терапии, включающего 5 операций ПФ, было отмечено восстановление всех когнитивных функций (МоСа – 28 баллов), но мотивированная деятельность была ограниченной, отсутствовала спонтанная речь, сохранялся низкий уровень долгосрочной слухоречевой памяти (рис. 4). Кроме того, необходимо было обеспечить дальнейшее снижение уровня анти-NMDA-антител, титр которых составлял 1:160. Поэтому был начат 2-й цикл патогенетической терапии (227-е сутки). Цикл включал 5 операций среднеобъемного мембранного ПФ, пульс-терапию метилпреднизолоном (№ 3) и повторное введение циклофосфамида в разовой дозе 1,0 г (602 мг/м<sup>2</sup>, через 4 нед от 2-го введения) после оценки гематологических показателей безопасности. Сопутствующее лечение состояло из метаболической (этил-метил-гидроксипиридина сукцинат, цитиколин), ГАМК-ергической (леветирацетам 250–500 мг/сут), антихолинэстеразной (ривастигмин 4,6 мг/сут) терапии, блокады глутаматных NMDA-рецепторов (мемантина гидрохлорид 30 мг/сут).

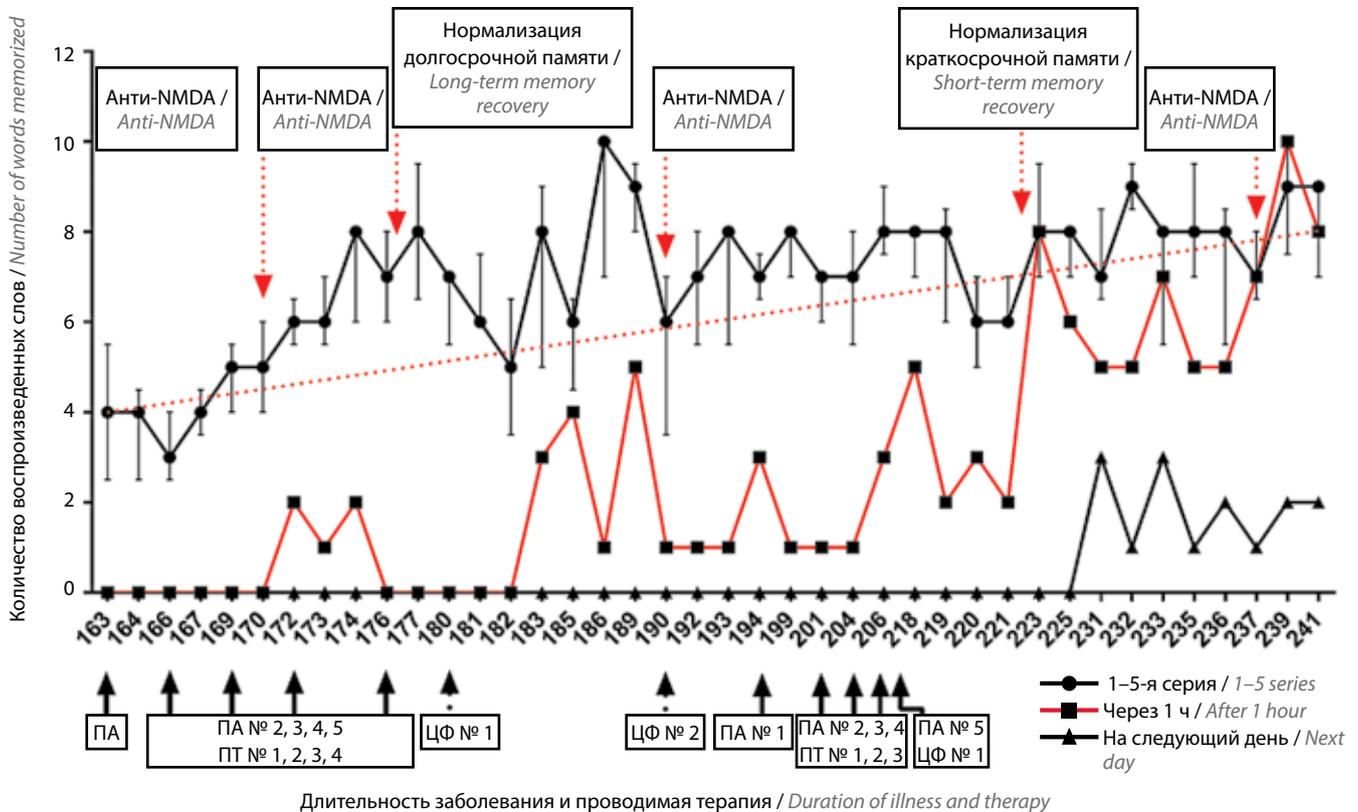
Использование методик нейропсихологического тестирования (MMSE, FAB, МоСа, тест «10 слов») (А.Р. Лурия, 1969) позволило наглядно оценить стадии восстановления различных компонентов

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета до и после 1-го цикла мембранного плазмафереза  
 Indicators of cellular and humoral immunity before and after the first cycle of membrane plasmapheresis

Показатель Parameter	Ед. измерения Unit measurements	Норма Normal range	Результат Result		
			До Before	После After	Δ, %
Количество лейкоцитов Leukocyte count	× 10 <sup>9</sup> /л	4,0–8,8	4,0	5,8	31,0
Количество лимфоцитов Lymphocyte count	%	19–37	31,0	38,0↑	18,4
	× 10 <sup>9</sup> /л	1,2–2,5	1,24	2,2	43,6
CD3+-Т-лимфоциты CD3+-T-lymphocytes	%	60–80	80,0	79,6	0,5
	× 10 <sup>9</sup> /л	0,8–2,2	0,99	1,75	43,4
CD3+CD4+-лимфоциты (хелперы/индукторы) CD3+CD4+-lymphocytes (helpers/inducers)	%	30–50	50,8↑	57,3↑	11,3
	× 10 <sup>9</sup> /л	0,5–1,2	0,63	1,26↑	50,0
CD3+CD8+-Т-лимфоциты (цитотоксические лимфоциты) CD3+CD8+-T-lymphocytes (cytotoxic lymphocytes)	%	20–30	27,9	22,0	21,1
	× 10 <sup>9</sup> /л	0,3–0,9	0,35	0,48	27,1
CD3+CD16+CD56+ (Т-киллеры) – Т-клетки, экспрессирующие маркеры НК-клеток CD3+CD16+CD56+ (killer T cells) – T cells expressing markers of NK cells	%	1,7–8,6	4,6	2,9	37,0
	× 10 <sup>9</sup> /л	0,03–0,25	0,06	0,06	0,0
Индекс CD3+CD4+/CD3+CD8+ CD3+CD4+/CD3+CD8+ index	–	1,2–1,8	1,8	2,6↑	30,8
CD3–CD16+CD56+ – истинные натуральные киллеры (НК-клетки) CD3–CD16+CD56+ – natural killer cells (NK cells)	%	8–18	5,8↓	4,2↓	27,6
	× 10 <sup>9</sup> /л	0,12–0,40	0,07↓	0,09↓	22,2
НК-клетки, экспрессирующие α-цепь антигена CD8 (CD3–CD8+) NK cells expressing the α-chain of the CD8 antigen (CD3–CD8+)	%	2–12	1,83↓	2,0	8,5
	× 10 <sup>9</sup> /л	0,06–0,28	0,02↓	0,04↓	50,0
CD19+-В-лимфоциты CD19+-B-lymphocytes	%	5–19	10,2	14,4	29,2
	× 10 <sup>9</sup> /л	0,1–0,5	0,13	0,32	59,4
CD3+HLA–DR+-активированные Т-лимфоциты CD3+HLA–DR+-activated T-lymphocytes	%	1,3–10	8,1	12,6	35,7
	× 10 <sup>9</sup> /л	0,02–0,3	0,1	0,28	64,3
В-лимфоциты и активированные НК-клетки (CD3–HLA–DR+) B lymphocytes and activated NK cells (CD3–HLA–DR+)	%	5–20	11,4	14,4	20,8
	× 10 <sup>9</sup> /л	0,04–0,50	0,14	0,32	56,3
IgA	г/л	0,7–4,0	1,69	1,06	37,3
IgM	г/л	0,4–2,3	0,62	0,57	8,1
IgG	г/л	7,0–16,0	12,9	9,6	25,6
Циркулирующие иммунные комплексы Circulating immune complexes	отн. ед.	6–66	3	28	89,3
Реакция торможения миграции лейкоцитов с фитогемагглютинином Leukocyte inhibition reaction with phytohemagglutinin	%	20–60	110	92	16,4
Реакция торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А Leukocyte inhibition reaction with concanavalin A	%	40–75	112	85	24,1

**Примечание.** ↑, ↓ – повышение и снижение показателя относительно референсных значений. CD – от англ. “cluster of differentiation” – кластер дифференцировки.

**Note.** ↑, ↓ – increase and decrease of values relative to reference values. CD – cluster of differentiation.



**Рис. 4.** Изменение краткосрочной и долговременной слуховой памяти на фоне проводимой комплексной патогенетической терапии. ПА – операция плазмафереза; ЦФ – пульс-терапия 1,0 г циклофосфамида; ПТ – пульс-терапия 1,0 г метилпреднизолона. 1–5-я серии воспроизведения 10 слов (черная линия с точками); воспроизведение 10 слов через 1 ч (красная линия); воспроизведение 10 слов на следующий день (черная линия с треугольниками)

**Fig. 4.** Change in short-term and long-term auditory memory against the background of complex pathogenetic therapy. ПА – plasmapheresis; ЦФ – pulse therapy 1.0 g cyclophosphamide; ПТ – pulse therapy 1.0 g methylprednisolone. 1–5 series of 10 memorized words (black line with dots); reproduction of 10 words in 1 hour (red line); reproduction of 10 words the next day (black line with triangles)

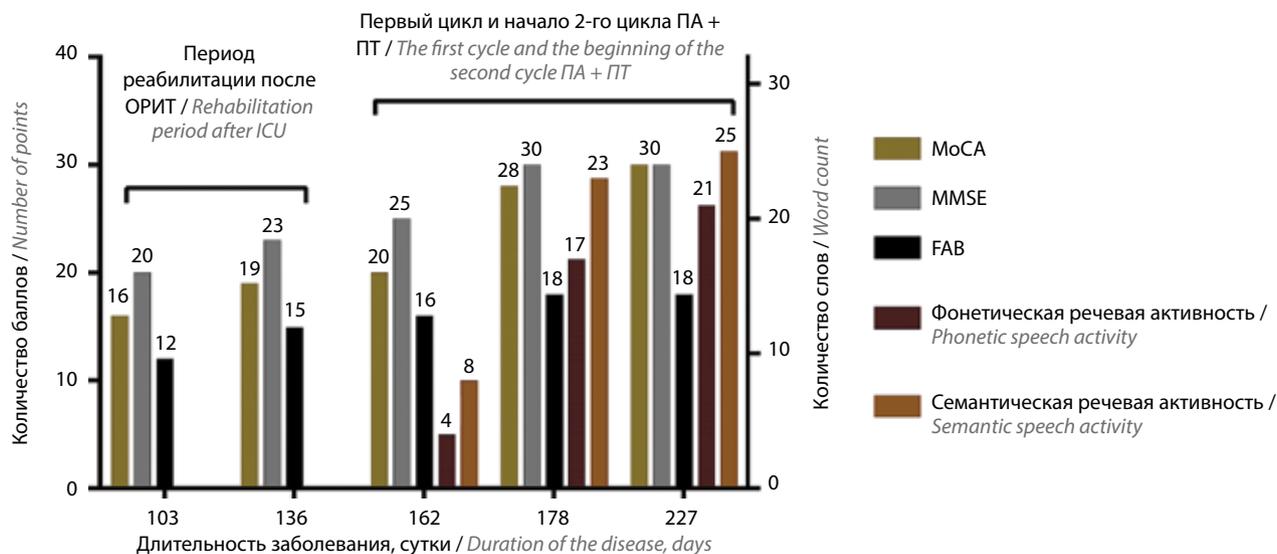
памяти, несмотря на то, что данный аспект не входит в диагностические критерии NMDA-энцефалита [12] (рис. 5).

Спустя 6 сут от начала лечения наблюдалось восстановление краткосрочной слуховой памяти (после операции ПФ № 3 с пульс-терапией метилпреднизолоном № 2). С 10-х суток после операции ПФ № 4 отмечено статистически значимое повышение воспроизведения слов (рангово-знаковый критерий Уилкоксона,  $p = 0,04$ ). Улучшение краткосрочной памяти сопровождалось снижением титра анти-NMDA-антител с 1:640 до 1:80. Тенденция к восстановлению долговременной памяти отмечена с 7–10-х суток проведения патогенетической терапии, с более выраженной динамикой к 20-м суткам. Расчет коэффициента потери информации ( $K$ ) через 1 ч после запоминания в течение 1-го месяца проводимой терапии составил  $_{66,7}100,0_{100,0} \%$ , в течение 2-го месяца –  $_{42,6}62,1_{80,9} \%$ , в течение 3-го месяца –  $_{13,5}26,5_{38,9} \%$ . Восстановление долговременной памяти с возможностью воспроизведения слов на следующее утро наблюдалось только спустя 2 мес от начала терапии, демонстрируя длительность процессов восстановления, на фоне проведения комбинирован-

ной эскалационной схемы патогенетической терапии (см. рис. 5).

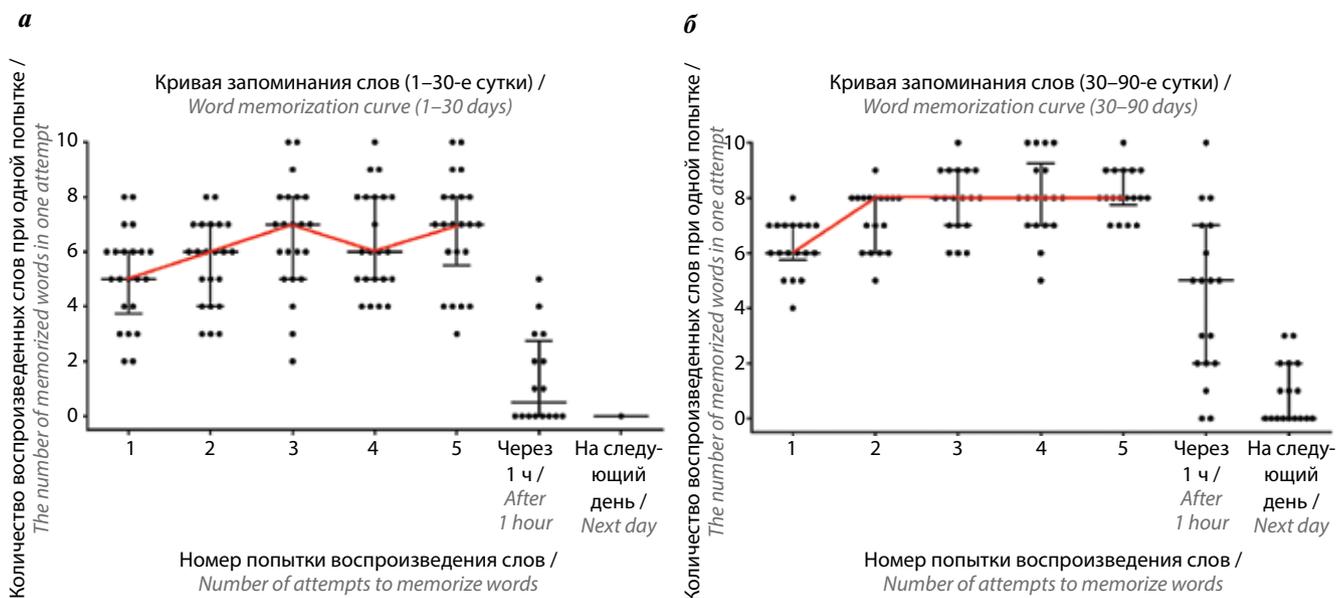
Кривые запоминания отличались по своей структуре в 1-й и в последующие 2 мес терапии (рис. 6). Зигзагообразный характер кривой, наблюдавшийся в первые 30 сут терапии, свидетельствует о неустойчивости внимания и дисфункции нейродинамического комплекса (постоянная сонливость, трудное пробуждение). В последующие 2 мес на фоне прогрессирующего улучшения кратковременной памяти кривая запоминания имела форму высокого плато, что не только свидетельствует о неполном восстановлении объема кратковременной памяти, но и отражает эмоциональную вялость. Данный аспект подтверждается появлением первой мотивированной умственной деятельности (занятия с дочерью, книги, смартфон) в начале 2-го месяца и эмоциональных реакций на неудачи в выполнении тестов и упражнений только спустя 45 сут от начала терапии.

Перед началом цикла патогенетической терапии при оценке когнитивных функций наибольшее затруднение вызывали задания, отражающие пространственно-временную ориентацию (месяц, число, год, место



**Рис. 5.** Изменение когнитивных функций на фоне лечения. Норма: MoCA 26–30 баллов; MMSE 28–30 баллов; FAB 17–18 баллов; фонетическая речевая активность – 12–16 слов; семантическая речевая активность – 15–22 слов. ПА – плазмаферез; ПТ – пульс-терапия

**Fig. 5.** Change in cognitive function during treatment. Norm: MoCA 26–30 b.; MMSE 28–30 b.; FAB 17–18 b.; phonetic speech activity – 12–16 words; semantic speech activity – 15–22 words. ПА – plasmapheresis; ПТ – pulse therapy



**Рис. 6.** Кривая запоминания 10 слов (по А.Р. Лурия, 1969) в первые 30 сут терапии (а) и в период 30–90 сут (б). Центральные тенденции и вариационные ряды представлены в виде Me [Q25; Q75]

**Fig. 6.** Curve of memorization of 10 words (according to A.R. Luria, 1969) in the first 30 days of therapy (a) and in the period 30–90 days (b). Central trends and variation series are presented in the form of Me [Q25; Q75]

нахождения), оценивающие прочность слухоречевой памяти (отсроченное воспроизведение). По окончании 1-го цикла ПФ в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном когнитивный дефицит выражался лишь в затруднении отсроченного воспроизведения слов.

Только после завершения цикла патогенетической терапии пациентке проведена операция левосторонней аднексэктомии по поводу тератомы яичника (08.12.2017) на фоне продолжающейся базисной

терапии в течение года метотрексатом в таблетках (12 мг/нед), начатой после завершения 2-го цикла терапевтического афереза. Задержка в проведении аднексэктомии была связана с несогласием профильных специалистов в вопросе первоочередности и патогенетической целесообразности оперативного лечения. Применение длительной иммуносупрессивной терапии было обосновано наличием аутоиммунного триггера – тератомы яичника [40]. В течение последующих 3 лет нейропсихологический статус пациентки

соответствовал норме, при этом отмечалось снижение титра антител к NMDA-рецепторам (с 1:40 до 1:20) в течение 11 мес. Полная лабораторная ремиссия (1:10) была достигнута через 18 мес от начала заболевания.

Представленный клинический случай иллюстрирует ряд ключевых аспектов диагностики и терапии анти-NMDA-энцефалита:

1. Клиническая гетерогенность и высокая частота паранеопластической ассоциации требует мультидисциплинарного подхода (с участием неврологов, психиатров, гинекологов, реаниматологов, трансфузиологов и онкологов) для достижения оптимальных терапевтических результатов.
2. Выбор стратегии терапии должен учитывать возраст пациента, фазу заболевания, наличие ассоциации с новообразованием, преобладание определенных клинических проявлений анти-NMDA-энцефалита, сопутствующие заболевания и осложнения.
3. Эффективность тактики определяется рациональным комбинированием, а не последовательным применением средств патогенетической терапии 1-й и 2-й линии, поскольку каждое из них не является самодостаточным [8, 35, 42]. В частности, необходимо раннее снижение уровня антител к NMDA-рецепторам в ликворе путем рациональ-

ного выбора средств терапевтического афереза с расчетом достаточного объема и кратности проводимых процедур. После снижения уровня IgG в периферической крови наблюдается снижение антител к NMDA-рецепторам в ликворе из-за их перераспределения между внутрисосудистым и интратекальным компартментами. При выборе оптимального метода ТА предпочтение отдается высокообъемным, полу- или селективным процедурам (ИС → каскадная плазмофильтрация → ПО). Одновременно необходимо использовать средства иммуносупрессии, выбор которых зависит от фазы заболевания, обеспечивающие блокирование ре-синтеза патогенных антител. При наличии сопутствующих инфекционных процессов целесообразно завершать комбинацию проведением терапии ВВИГ.

В представленном клиническом примере вышеизложенный подход реализован на амбулаторном этапе с использованием среднеобъемного мембранного ПФ за счет увеличения кратности операций. Причиной позднего удаления тератомы являлась первоначальная несогласованность с профильными специалистами в вопросе правомерности диагноза новообразования, рассматриваемого ими исходно как киста яичника.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vitaliani R., Mason W., Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005;58:594–604. DOI: 10.1002/ana.20614.
2. Bloch M.H., Hwang W.C., Baehring J.M., Chambers S.K. Paraneoplastic limbic encephalitis: ovarian cancer presenting as an amnesic syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;104:1174–7. DOI: 10.1097/01.AOG.0000128110.31784.c8.
3. Dalmau J., Tuzun E., Wu H.Y. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25–36. DOI: 10.1002/ana.21050.
4. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63–74. DOI: 10.1016/s1474-4422(10)70253-2.
5. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013;81:1058–63. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a49c.
6. Day G.S., Laiq S., Tang-Wai D.F., Munoz D.G. Abnormal neurons in teratomas in NMDAR encephalitis. *JAMA Neurol* 2014;71:717–24. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.488.
7. Zhang L., Liu X., Jiang X.Y. et al. Late-onset anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in China. *Epilepsy Behav* 2018;84:22–8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.02.025.
8. Bartolini L. Practice current: How do you treat anti-NMDA receptor encephalitis? *Neurol Clin Pract* 2016;6:69–72. DOI: 10.1212/cpj.0000000000000219.
9. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8. DOI: 10.1016/s1474-4422(08)70224-2.
10. Scotton W.J., Karim A., Jacob S. Glutamate receptor antibodies in autoimmune central nervous system disease: Basic mechanisms, clinical features, and antibody detection. *Methods Mol Biol (Clifton, NJ)* 2019;1941:225–55. DOI: 10.1007/978-1-4939-9077-1\_15.
11. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157–65. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70310-1.
12. Graus F., Titulaer M.J., Balu R. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391–404. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00401-9.
13. Gresa-Arribas N., Titulaer M.J., Torrents A. et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014;13:167–77. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70282-5.
14. Finke C., Kopp U.A., Pruss H. et al. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2012;83:195–8. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300411.
15. Reeves H.M., Winters J.L. The mechanisms of action of plasma exchange. *Brit J Haematol* 2014;164:342–51. DOI: 10.1111/bjh.12629.
16. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apheresis* 2019;34:171–354. DOI: 10.1002/jca.21705.
17. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*

- (Clin Res Edn) 2008;336:924–6.  
DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
18. Heine J., Ly L.T., Lieker I. et al. Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol* 2016;263:2395–402.  
DOI: 10.1007/s00415-016-8277-y.
  19. Kohler W., Ehrlich S., Dohmen C. et al. Tryptophan immunoabsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. *Eur J Neurol* 2015;22:203–6.  
DOI: 10.1111/ene.12389.
  20. Dogan Onugoren M., Golombek K.S., Bien C. et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e207.  
DOI: 10.1212/wnxi.0000000000000207.
  21. Ehrlich S., Fassbender C.M., Blaes C. et al. [Therapeutic apheresis for autoimmune encephalitis: a nationwide data collection]. *Der Nervenarzt* 2013;84:498–507.  
DOI: 10.1007/s00115-012-3710-7.
  22. Zhang Y., Liu G., Jiang M. et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in patients with severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurotherapeutics* 2019;16:828–37.  
DOI: 10.1007/s13311-019-00725-4.
  23. Pham H.P., Daniel-Johnson J.A., Stotler B.A. et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apheresis* 2011;26:320–25.  
DOI: 10.1002/jca.20311.
  24. Suppiej A., Nosadini M., Zuliani L. et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review. *Brain Dev* 2016;38:613–22.  
DOI: 10.1016/j.braindev.2016.01.009.
  25. DeSena A.D., Noland D.K., Matevosyan K. et al. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: A retrospective review. *J Clin Apheresis* 2015;30:212–6.  
DOI: 10.1002/jca.21363.
  26. Martinez-Hernandez E., Horvath J., Shiloh-Malawsky Y. et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011;77:589–93.  
DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228c136.
  27. Nunez-Enamorado N., Camacho-Salas A., Belda-Hofheinz S. et al. Fast and spectacular clinical response to plasmapheresis in a paediatric case of anti-NMDA encephalitis. *Revista De Neurologia* 2012;54:420–4.
  28. Smith J.H., Dhamija R., Moseley B.D. et al. N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myoclonus: treatment response to plasmapheresis. *Arch Neurol* 2011;68:1069–72.  
DOI: 10.1001/archneurol.2011.166.
  29. Hermans T., Santens P., Matton C. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: still unknown and underdiagnosed by physicians and especially by psychiatrists? *Acta Clin Belgica* 2018;73:364–7.  
DOI: 10.1080/17843286.2017.1392077.
  30. Zhang L., Wu M.Q., Hao Z.L. et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav* 2017;68:57–65.  
DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.12.019.
  31. Rypulak E., Borys M., Piwowarczyk P. et al. Successful treatment of anti-NMDA receptor encephalitis with a prompt ovarian tumour removal and prolonged course of plasmapheresis: A case report. *Mol Clin Oncol* 2016;5:845–9.  
DOI: 10.3892/mco.2016.1054.
  32. Bartolini L., Muscal E. Differences in treatment of anti-NMDA receptor encephalitis: results of a worldwide survey. *J Neurol* 2017;264:647–53.  
DOI: 10.1007/s00415-017-8407-1.
  33. Liba Z., Sebronova V., Komarek V. et al. Prevalence and treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *Lancet Neurol* 2013;12:424, 425.  
DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70070-x.
  34. Lee W.J., Lee S.T., Moon J. et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics* 2016;13:824–32.  
DOI: 10.1007/s13311-016-0442-6.
  35. Irani S.R., Bera K., Waters P. et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655–67.  
DOI: 10.1093/brain/awq113.
  36. Dalmau J., Geis C., Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiological Rev* 2017;97:839–87.  
DOI: 10.1152/physrev.00010.2016.
  37. Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. Москва: Изд-во МГУ, 1969. [Luriya A.R. Higher cortical functions in man and their impairment caused by local brain damage. Moscow: Moscow State University Publishing House, 1969. (In Russ.)].
  38. Venkatesan A., Adatia K. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic. *ACS Chem Neurosci* 2017;8:2586–95.  
DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00319.
  39. Bacchi S., Franke K., Wewegama D. et al. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Neurosci* 2018;52:54–9.  
DOI: 10.1016/j.jocn.2018.03.026.
  40. Dai Y., Zhang J., Ren H. et al. Surgical outcomes in patients with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis with ovarian teratoma. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:485.e481–485.e410.  
DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.026.
  41. Schimmel M., Bien C.G., Vincent A. et al. Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonia. *Arch Dis Childhood* 2009;94:314–6.  
DOI: 10.1136/adc.2008.149021.
  42. Byrne S., McCoy B., Lynch B. et al. Does early treatment improve outcomes in N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis? *Devel Med Child Neurol* 2014;56:794–6.  
DOI: 10.1111/dmcn.12411.

#### Вклад авторов

С.Н. Бардаков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 Д.И. Скулябин, А.А. Соколов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 Т.В. Булгакова, С.В. Лапин, Е.А. Кондратьева: анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 М.В. Захаров, А.Н. Мошникова, А.Н. Бельских: обзор публикаций по теме статьи;  
 А.С. Мануилов, В.А. Царгуш, Р.В. Деев: получение данных для анализа.

#### Authors' contributions

S.N. Bardakov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the text article;  
 D.I. Skulyabin, A.A. Sokolov: development of research design, analysis of the data obtained, writing the article nuscrypt;  
 T.V. Bulgakova, S.V. Lapin, E.A. Kondratyeva: analysis of the data obtained, writing the article;  
 M.V. Zakharov, A.N. Moshnikova, A.N. Belskikh: a review of publications on the topic of the article;  
 A.S. Manuilov, V.A. Tsargush, R.V. Deev: obtaining data for analysis.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.Н. Бардаков / S.N. Bardakov: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>

Д.И. Скулябин / D.I. Skulyabin: <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>

А.Н. Мошникова / A.N. Moshnikova: <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>

С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

А.А. Соколов / A.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0001-7004-0903>

Е.А. Кондратьева / E.A. Kondratyeva: <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>

Т.В. Булгакова / T.V. Bulgakova: <https://orcid.org/0000-0002-4513-7364>

А.С. Мануилов / A.S. Manuilov: <https://orcid.org/0000-0003-4627-4974>

А.Н. Бельских / A.N. Belskikh: <https://orcid.org/0000-0002-0421-379>

Р.В. Деев / R.V. Deev: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациентка подписала информированное согласие на проведение исследований и публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patient signed an informed consent to conduct the studies and publish her data.