

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист психиатр
Минздрава России,
член-корр. РАН, профессор, д.м.н.


И. Кекелидзе
«29» декабря 2022 г.

Практические рекомендации
по диагностике и терапии пациентов с шизофренией и другими
расстройствами психотического спектра с повышенным уровнем
сывороточных антител к NMDA-рецепторам

Информационное письмо

Москва, 2022

Информационное письмо посвящено проблеме диагностики и терапии расстройств психотического спектра, обусловленных высоким уровнем антител к NMDA-рецепторам и предназначено для врачей-психиатров, врачей-неврологов и врачей других специальностей, участвующих в оказании помощи пациентам с данной патологией.

Информационное письмо составлено в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Рецензенты:

Бобров А.Е., доктор медицинских наук, профессор

Шаклеин К.Н., доктор медицинских наук

Авторы-составители:

Шмуклер А.Б., доктор медицинских наук, профессор

Мурашко А.А.

Введение

Тяжелые психические нарушения вследствие анти-N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторного аутоиммунного энцефалита впервые были описаны J.Dalmau и соавт. в 2007 году [12], и с тех пор данная проблема находится в фокусе внимания многих исследователей. Интерес к ней обусловлен рядом факторов. С одной стороны, практически впервые при изучении так называемых функциональных психозов удалось установить этиопатогенетический фактор, ответственный за их развитие, что влечет за собой формирование соответствующей терапевтической тактики. С другой стороны, при развитии наиболее тяжелой формы заболевания – анти-NMDA рецепторного энцефалита имеет место чрезвычайно высокая смертность, достигающая 25%, которую можно избежать при назначении адекватной патогенетической (иммуносупрессивной) терапии. И, наоборот, лечение отмечающихся у пациентов в этих случаях психических расстройств антипсихотиками может усугублять проявления заболевания, способствуя неблагоприятному исходу. Таким образом, необходимо отметить не только теоретическую, но огромную практическую значимость оценки уровня антител к NMDA-рецепторам у лиц с психическими расстройствами, особенно в случаях их развития впервые в жизни.

Этиология и патогенез

Повышенный уровень IgG антител к NR1 субъединице NMDA-рецепторов (хотя есть данные о патогенности антител к другим субъединицам – NR1/NR2, NR2) приводит к поражению центральной нервной системы вплоть до развития аутоиммунного энцефалита, в подавляющем большинстве случаев сопровождающегося выраженными психическими нарушениями, зачастую психотического уровня [31]. Связываясь с NMDA-рецепторами IgG антитела приводят к обратимой интернализации рецепторов синаптической и экстраинаптической областей с соответствующим уменьшением других глутаматных рецепторов и структурных белков

возбуждающих синапсов, количество синапсов при этом остается прежним, дендритическая структура и жизнеспособность клеток не нарушается [27]. Интернализация NMDA-рецепторов происходит путем связывания антител, антител-индуцированного кэппинга и перекрестного связывания рецепторов, а уменьшение NMDA-рецепторов на клеточной поверхности коррелирует с титром антител. Снижение синаптических NMDA-рецепторов также приводит к уменьшению синаптической пластичности и блокировке молекулярных механизмов долговременной потенциации [45]. Исследования *in vitro* временных рамок этих клеточных механизмов показали, что в нейронах, постоянно подвергающихся воздействию антител из цереброспинальной жидкости пациентов, процесс интернализации рецепторов становится микроскопически видимым через 2 часа, достижение самого низкого уровня плотности рецепторов наступает через 12 часов, что, по-видимому, определяет стремительность развития симптоматики. В дальнейшем наблюдается устойчивое состояние низкого уровня синаптических NMDA-рецепторов до тех пор, пока нейроны подвергаются воздействию антител пациентов. Более того, в то время как аутоантитела NMDA-рецепторов не вызывали компенсаторных изменений в экспрессии генов глутаматных рецепторов, они вызывали снижение плотности тормозных синапсов на возбуждающих нейронах гиппокампа [47]. В связи с интернализацией NMDA-рецепторов (как на постсинаптической мембране глутаматэргического синапса, так и на синапсах тормозных ГАМКэргических вставочных нейронов) повышается концентрация глутамата в экстрацеллюлярной области, что приводит к глутаматопосредованной эксайтотоксичности нейронов, снижению возбудимости нейронных сетей [44]. Нарастающая дисфункция нейронов в результате воздействия высокой концентрации глутамата и, в конечном счёте, возможная гибель клеток без должного лечения играют важную роль в развитии патологических процессов [39]. Кроме того, данные механизмы могут объяснять возникновение психопатологической симптоматики. В

исследованиях антагонистов NMDA-рецепторов, как фенциклидин, кетамин, отмечались схожие с таковыми при шизофрении, продуктивные и негативные симптомы, когнитивный дефицит [37], что предполагает развитие вторичного нарушения метаболизма дофамина [29].

Хотя у пациентов с анти-NMDA рецепторным энцефалитом антитела к NMDA-рецепторам практически всегда обнаруживаются в цереброспинальной жидкости, в части случаев (13-15%) их не удается выявить в сыворотке. Изменения титров антител из цереброспинальной жидкости в большей степени коррелируют с клиническим исходом и рецидивами заболевания, чем изменения титров антител сыворотки пациентов [24].

Существуют убедительные доказательства патогенности антител к NMDA-рецепторам *in vitro* и *in vivo* [8, 31], однако обнаружение антител к NMDA рецепторам не означает облигатного развития анти-NMDA рецепторного энцефалита. В возникновении заболевания предполагается возможная роль нарушений проницаемости гемато-энцефалического барьера, которые могут быть связаны как с приобретенными факторами (например, травмы головного мозга, осложнения в родах), так и с генетически обусловленными (например, полиморфизмы гена аполипопротеина E) [25, 51].

Эпидемиология

Анти-NMDA рецепторный энцефалит встречается чаще, чем любой отдельно взятый инфекционный энцефалит [19] и может быть поводом для госпитализации до 1% всех госпитализаций в отделения экстренной помощи [55]. Считается, что заболеваемость анти-NMDA рецепторным энцефалитом составляет 1,5 случая на 1 миллион человек в год [10].

Анти-NMDA рецепторный энцефалит может развиваться в любом возрасте (от нескольких месяцев до 85 лет), но преимущественно поражает людей молодого возраста (до 45 лет), в 4 раза чаще женщин, чем мужчин

[65]. Среди женщин старше 18 лет заболевание в большом числе случаев (до 58%) связано с опухолями (в основном тератомами яичников), в то время как среди мужчин той же возрастной группы опухоли встречаются примерно в 5% случаев [11]. Другим подтвержденным триггером является герпесвирусный энцефалит – аутоиммунные энцефалиты развиваются через 2-16 недель примерно у четверти пациентов после перенесенного герпесвирусного энцефалита [5, 49].

Распространенность антител к NMDA-рецепторам среди пациентов с психическими расстройствами значительно выше. Антитела к NMDA-рецепторам (NR1, NR1/NR2, NR2 субъединицам) встречаются в 10–20% случаев пациентов с шизофренией [30, 64] и 4-5% случаев при первом психотическом эпизоде в [17, 32, 52]. У пациентов с депрессивными расстройствами данные антитела встречаются в 2,8% случаев, с деменцией – до 16% случаев [7, 13, 64]. Есть сообщения о том, что до 7,6% пациентов госпитализирующихся в острое психиатрическое отделение с различными диагнозами имеют повышенные уровни данных антител [61]. Специфичные антитела к NR1 субъединице более редки – до 3% пациентов с психическими расстройствами [2, 9].

Антитела к NMDA-рецепторам (NR1, NR1/NR2, NR2 субъединицам) выявляются не только у пациентов с психическими или неврологическими расстройствами, но и у здоровых лиц, однако частота их выявления не превышает 0,5% у лиц молодого возраста [17]. Распространенность антител к NMDA-рецепторам повышается с возрастом и достигает примерно 7% у здоровых лиц старшей возрастной категории [7, 54].

Диагностика по МКБ-10

В МКБ-10 нет отдельной рубрики для аутоиммунных энцефалитов в целом и анти-NMDA рецепторного энцефалита в частности, используется рубрика G04.8 («Другой энцефалит, миелит и энцефаломиелит») или G05.8 («Энцефалит, миелит и энцефаломиелит при других болезнях,

классифицированных в других рубриках»). При наличии значимых психических нарушений выставляется сопутствующий диагноз преимущественно из рубрики F06 («Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью»).

Клиническая картина заболевания

Заболевание развивается остро и практически всегда требует стационарного лечения (нередко в отделение реанимации и интенсивной терапии); от первых манифестации симптомов до госпитализации проходят от нескольких дней до нескольких недель [10].

В развитии анти-NMDA рецепторного энцефалита выделяют несколько стадий: продромальную, стадию психопатологической симптоматики, стадию неврологических осложнений и стадию пролонгированного дефицита (рисунок).



Рисунок. Динамика клинических проявлений анти-NMDA рецепторного энцефалита.

Продромальная стадия встречается примерно у 70% пациентов (отмечаются симптомы, характерные для вирусных инфекций: сонливость, головные боли, насморк, миалгии, повышение температуры, диарея) [34]. Данные проявления неспецифичны, кратковременны и часто выявляются лишь при сборе анамнеза.

Развернутая психопатологическая симптоматика развивается у большинства пациентов (до 95%) в течение первых трех недель, нередко психотические состояния с персекуторным бредом, слуховыми и/или зрительными галлюцинациями, агитацией, тревогой и различными аффективными нарушениями в сочетании с когнитивными расстройствами [4, 10, 21]. Учитывая большой удельный вес психических нарушений, до 80% пациентов первоначально попадают в поле зрения врачей-психиатров, однако при установке диагноза и, нередко, усугублении состояния переводятся в неврологические или реанимационные отделения [10].

Психопатологическая симптоматика в развернутой фазе анти-NMDA рецепторного энцефалита полиморфна [4]. На протяжении заболевания наиболее часто встречаются грубые нарушения поведения (ажитация, агрессия), вплоть до его дезорганизации (68% пациентов), галлюцинаторно-бредовые расстройства (67%), аффективная симптоматика (47%), кататония (30-70%) и нарушения сна (21%) [4, 16]. Бредовые идеи по содержанию в основном персекуторного характера, галлюцинации чаще бывают зрительными и слуховыми [57]. Из аффективной симптоматики более характерны лабильность настроения, его сниженный фон и тревога; маниакальная симптоматика наблюдается реже [68]. Для анти-NMDA рецепторного энцефалита также характерен феномен «флюктуации», отражающий как чередующиеся периоды кататонического возбуждения и ступора, так и общие изменения состояния – изменения уровня сознания, смена аффекта, колебания выраженности симптомов в целом [68].

Судорожные приступы являются важным симптомом анти-NMDA рецепторного энцефалита, часто развиваясь уже на ранних сроках заболевания. Встречаются судорожные припадки примерно у 70% пациентов и представлены как тонико-клоническими, так и фокальными припадками, часто рефрактерными к традиционной антиэпилептической терапии с развитием эпилептического статуса у 6 - 35% пациентов [10, 63].

На стадии неврологических осложнений углубляются нарушения сознания, эпизодически с прогрессированием в кататоно-подобные состояния со снижением двигательной активности, развитием мутизма, либо, наоборот, психомоторного возбуждения [35]. Отмечаются нарушения вегетативной нервной системы и двигательные расстройства. Вегетативные нарушения представлены колебаниями артериального давления, температуры тела, бради- или тахикардией, повышенным пото- и слюноотделением, сердечными аритмиями и центральной гиповентиляцией [63]; двигательные расстройства – преимущественно дистонией, стереотипиями, хореей, а также другими гиперкинезами [66].

Процесс восстановления во многом представляет из себя обратное развитие указанных проявлений и требует госпитализации, нередко в течение 3-4 месяцев [63]. При этом, около 85% пациентов при выписке из больницы имеют когнитивные (нарушения памяти, исполнительных функций) и поведенческие нарушения, которые требуют дальнейшей реабилитации [35].

«Стертые» формы анти-NMDA рецепторного энцефалита. В 4-5% случаев анти-NMDA рецепторный энцефалит может протекать в виде изолированных психических нарушений, когда отсутствуют другие проявления анти-NMDA рецепторного энцефалита: болезнь «мимикрирует» под идиопатические психические расстройства [1, 4, 36, 53]. Примерно в половине таких случаев при манифестации заболевания и в дальнейшем преобладает психотическая симптоматика, что позволяет установить один из следующих диагнозов: острое полиморфное психотическое расстройство, послеродовой психоз, шизофрения, шизоаффективное, бредовое

расстройство. В четверти случаев проявления соответствуют биполярному аффективному расстройству, в 8,6% - депрессивному эпизоду и еще в 17,2% - другим расстройствам (злокачественный нейролептический синдром, органическая кататония, деменция, тревожные, конверсионные расстройства) [1].

При стертых формах отмечается высокий удельный вес кататонических проявлений (в 59% случаев) и большая распространенность грубых нарушений памяти (32% – нарушения рабочей памяти, конградная амнезия и др.). В остром периоде распространенность психотических проявлений достигает 91%, аффективных – 53%; последние часто сопровождаются тревогой и ажитацией. Также как и при «классических» формах, при стертых характерно флюктуирующее течение анти-NMDA рецепторного энцефалита (28% случаев).

В большинстве случаев структура расстройств носит полиморфный характер, но у ряда пациентов проявления ограничиваются изолированными галлюцинаторными, бредовыми, маниакальными или депрессивными проявлениями, что еще более усложняет диагностику «стертых», «психиатрических» форм анти-NMDA рецепторного энцефалита и его разграничение с генуинными психическими расстройствами [1].

Диагностические критерии

Диагностические критерии анти-NMDA рецепторного энцефалита были разработаны Graus F. с соавт. (2016) [23] и в дальнейшем модифицированы Dalmau J. с соавт. (2019) [10].

Диагностические критерии “вероятного” анти-NMDA рецепторного энцефалита:

- 1) острое (<3 месяцев) развитие минимум 4 из 6 групп симптомов:
 - а) поведенческие или когнитивные нарушения;
 - б) нарушения речи (речь с напором, обеднение речи или мутизм);
 - в) судорожные припадки;

г) двигательные расстройства, дискинезии, повышенная ригидность или неестественные позы;

д) сниженный уровень сознания;

е) нарушения вегетативной нервной системы или гиповентиляция центрального генеза;

2) хотя бы один положительный результата следующих исследований:

а) нарушения на ЭЭГ (фокальные или диффузные медленные, или дезорганизованная активность, или судорожная активность, или дельта вспышки);

б) плеоцитоз или олигоклональные антитела в ликворе;

или

3) три из вышеперечисленных групп симптомов и выявление тератомы;

4) Исключение перенесенного герпес-вирусного энцефалита, японского энцефалита В.

Диагностические критерии “подтвержденного” анти-NMDA рецепторного энцефалита:

1) симптомы из одной или более указанных выше 6 групп и антитела к GluN1 субъединице класса IgG (антитела должны быть выявлены в ликворе); если доступна только сыворотка, должны быть проведены подтверждающие тесты;

2) исключение перенесенного герпес-вирусного энцефалита, японского энцефалита В.

Диагноз негативного по антителам, но вероятно аутоиммунного энцефалита может быть установлен при наличии 4 приведенных ниже критериев:

1) быстрое прогрессирование (менее 3 месяцев) снижение рабочей памяти (краткосрочной памяти), изменение психического состояния или появление психопатологической симптоматики;

2) исключение других энцефалитов (например, типичного лимбического энцефалита или острого диссеминированного энцефаломиелита);

3) отсутствие характерных антител в крови или спинномозговой жидкости при наличии не менее 2 из следующих критериев:

3.1) изменения на МРТ;

3.2) плеоцитоз в спинномозговой жидкости (СМЖ), зоны олигоклональных иммуноглобулинов или повышение индекса IgG в СМЖ;

3.3) биопсия мозга показывает воспалительные инфильтраты;

4) исключение других причин имеющейся симптоматики.

Дебют анти-NMDA рецепторного энцефалита может «маскироваться» под психические расстройства. Предположить наличие аутоиммунной патологии может позволить ряд проявлений («красных флагов»):

- отсутствие нарушений развития и указаний на психопатологическую симптоматику в анамнезе;
- стертые аффективные расстройства за несколько месяцев до дебюта;
- инициальная симптоматика в виде гриппоподобного синдрома;
- когнитивные нарушения (диссоциация мышления, нарушения речи, письма, счета);
- острое развитие психопатологической симптоматики;
- угнетение сознания;
- кататоническая симптоматика;
- недостаточный ответ на антипсихотическую терапию;
- плохая переносимость антипсихотиков;
- двигательные расстройства (дискинезии);
- впервые возникшие судороги;
- рассеянная неврологическая симптоматика;
- вегетативные нарушения.

Выявление «стертых» форм, представленных изолированной психопатологической симптоматикой, более сложная задача. Дифференциально-диагностическое значение имеют вышеуказанные

«красные флаги», среди которых наиболее частые: острое развитие заболевания (менее 1 мес.) на фоне отсутствия продромальных нарушений, характерных для первых психотических эпизодов в рамках расстройств шизофренического спектра и аффективных расстройств, а также быстрое присоединение кататонической симптоматики, нарушений памяти, преходящий или флюктуирующий характер симптоматики и отсутствие эффекта психофармакотерапии [2]. Сочетание 2 из указанных характеристик встречается у 91% пациентов, а 3 и более – у 44% [1].

Лабораторно-инструментальные методы обследования

При анти-NMDA рецепторном энцефалите диагностическое значение имеет проведение тестов (ликвора, крови) на антитела к NMDA-рецепторам, МРТ головного мозга, ЭЭГ, люмбальной пункции, а также онкопоиска, в первую очередь скрининга пациенток женского пола на наличие тератомы яичника. Лабораторно-инструментальные методы обследования – МРТ, ЭЭГ, анализ ликвора (кроме непосредственного анализа на антитела к NMDA-рецепторам) имеют вспомогательное значение, но не позволяют полностью исключить анти-NMDA рецепторный энцефалит.

Изменения на МРТ встречаются у 36%–50% пациентов и представлены неяркими очагами гиперинтенсивного сигнала в T2 или Flair режиме различной локализации (гиппокамп, мозжечок, кора головного мозга, базальные отделы лобной доли, височная и островковая доли, базальные ганглии, ствол головного мозга и, нечасто, спинной мозг) [12].

ЭЭГ выявляет изменения у большинства пациентов (84% случаев), большая часть из которых неспецифические – дезорганизация биоэлектрической активности, усиление бета-активности, появление медленных ритмов [11]. Реже, у 15% пациентов, наблюдается эпилептиформная активность (15% случаев). В 7% случаев встречается специфичный для анти-NMDA рецепторного энцефалита паттерн дельта вспышек [20].

Патологические изменения ликвора выявляются у 77% пациентов и представлены неярким лимфоцитарным плеоцитозом, повышением уровня белка или появлением олигоклональных IgG [20]. По некоторым данным на ранних стадиях чаще обнаруживается лимфоцитарный плеоцитоз, а в дальнейшем – олигоклональные антитела [28].

Скрининг на тератому яичника требует проведения МРТ, КТ и УЗИ малого таза. Анализы крови на онкомаркеры (СА125, β -ХГЧ, α -фетопротеин) оказываются отрицательными у многих пациенток [11].

Основной метод подтверждения анти-NMDA рецепторного энцефалита – выявление антител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови или, предпочтительно, в спинномозговой жидкости. В отношении методов обнаружения антител применяются исследования с использованием живых или фиксированных культур клеток (cell-based assays, CBA) и иммуноферментный анализ (ИФА), результаты которых интерпретируются качественно и количественно соответственно. Использование живых CBA сопряжено с большим риском ложноположительных результатов из-за содержания большого спектра антигенных эпитопов, а также сложностей стандартизации результатов [48]. В целом сравнении с ИФА методы CBA более дорогостоящи, длительны в выполнении (5-7 суток против 5 часов при ИФА), требуют специализированного оборудования и высококвалифицированных кадров [2]. Количественные результаты, полученные при ИФА, также позволяют оценивать динамику состояния.

Согласно современным представлениям желательно подтверждение любого из указанных методов методами иммуногисто- и иммуноцитохимии [15].

Лечение

Патогенетическая терапия. Своевременное назначение патогенетической (иммуносупрессивной) терапии позволяет достичь выздоровления или полных ремиссий. Иммуноterapia первой линии

включает в себя пульс терапию глюкокортикостероидами, внутривенное введение иммуноглобулинов и применение плазмафереза как в виде монотерапии, так и в сочетаниях. В случае выявления новообразований необходимо удаление опухоли. При отсутствии положительной динамики в течение 10 дней переходят к препаратам второй линии: например, ритуксимаб, циклофосфамид (при необходимости в сочетании) [50, 56]. Согласно крупным исследованиям, указанная терапия позволяет достичь значительного улучшения или выздоровления более чем в 80% случаев.

Значимое улучшение наблюдается в течение 4-х недель после начала терапии первой линии или удаления опухоли у 53% пациентов и у 64% пациентов в течение 24 месяцев (при отсутствии терапии второй линии). Среди пациентов, применение терапии первой линии у которых не принесло результатов, в 57% случаев достигается улучшение при добавлении препаратов второй линии [65]. Примерно 10% случаев резистентны к препаратам первой и второй линии [10]. В качестве терапии третьей линии предложены бортезомиб, тоцилизумаб, а также ряд других препаратов, однако исследования, посвященные данным препаратам, имеют небольшие выборки и противоречивые результаты [40, 59].

Психофармакотерапия. Психотическая симптоматика при анти-NMDA рецепторном энцефалите купируется на фоне основной иммуносупрессивной терапии и плохо поддается лечению антипсихотиками, назначение которых связано с высоким риском развития экстрапирамидных побочных эффектов (ЭПС), а также злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) [41, 68]. Кроме того, на этой стадии развиваются когнитивные нарушения, преимущественно в виде нарушений памяти и исполнительных функций [57].

При необходимости купирования психомоторного возбуждения, либо сохраняющейся остаточной психотической симптоматике допустимо назначение антипсихотиков с седативным действием и низким риском развития ЭПС (например, оланзапин, кветиапин) [35, 62].

Для купирования маниакальной симптоматики предпочтительны препараты лития и вальпроевая кислота с возможной аугментацией бензодиазепинами [58].

Терапия нарушений сна при анти-NMDA рецепторном энцефалите зависит от тяжести состояния, в некоторых случаях достаточно применения мелатонина, trazодона, в других – необходимо применение бензодиазепинов [38].

Препараты бензодиазепинового ряда являются первой линией терапии при кататонической симптоматике [18]. Кроме того, есть данные об эффективности электросудорожной терапии у пациентов с выраженными кататоническими расстройствами [67], хотя ее применение связано с риском ухудшения состояния [10].

Данные о применении иммуносупрессивной и антипсихотической терапии при «стертых» формах анти-NMDA рецепторного энцефалита неоднозначны. В некоторых исследованиях отмечается возможность применения психотерапии [60, 69], но с большим риском ЭПС [6]. Иммуносупрессивная терапия назначается в случаях отсутствия эффекта от антипсихотической терапии, в том числе резистентности, развития побочных эффектов, усугублении состояния, позволяя достичь улучшения у подавляющего большинства пациентов [1, 3, 42, 70]

Симптоматическое лечение дискинезий и других двигательных расстройств включает применение центральных антихолинэргических препаратов, амантадина, бромокриптина, вальпроевой кислоты [46, 58].

Судорожные приступы при анти-NMDA рецепторном энцефалите труднокурабельны; используются ламотриджин, вальпроевая кислота, карбамазепин, топирамат, фенобарбитал, а в случаях развития эпилептического статуса – пропофол, мидазолам [33].

Развитие расстройств со стороны вегетативной нервной системы с нарушением частоты сердечных сокращений, колебаниями артериального

давления и последующим угнетением дыхания требует перевода в реанимационные отделения [65].

Исход заболевания, рецидивы

В долгосрочной перспективе у 27% - 83% пациентов могут сохраняться разной выраженности когнитивные и другие психопатологические нарушения. Выраженный когнитивный дефицит чаще развивается при позднем начале патогенетической терапии, наличии невыявленной опухоли или рецидивировании опухолевого процесса [26].

Среди пациентов со «стертыми» манифестациями до 2/3 пациентов выздоравливают с восстановлением прежнего уровня функционирования. В 30% случаев сохраняются остаточные проявления – когнитивные, мнестические нарушения, колебания настроения, подозрительность, отдельные идеи отношения. Таким пациентам может потребоваться длительная поддерживающая терапия иммуносупрессорами и психотропными средствами. Решение о продолжительности и повторных курсах иммуносупрессивной терапии принимается, исходя из лабораторных анализов на антитела к NMDA-рецепторам [1].

Рецидивы выявляются в 12% - 29% случаев. Частота рецидивов несколько выше у пациентов без новообразований. Рецидивы заболевания обычно протекают в более легкой форме, с меньшей вариабельностью симптоматики и лучше поддаются терапии. Для предупреждения рецидивов возможно проведение поддерживающей иммуносупрессивной терапии [26, 65].

Используемые источники

1. Мурашко А. А. Мимикрия: анти-NMDA рецепторный энцефалит и психические расстройства // Социальная и клиническая психиатрия. 2022. Т.32, № 4. С. 59–67.
2. Павлова О. В., Мурашко А. А., Морозова А. Ю., Павлов К. А., et al. Метод иммуноферментного анализа для количественного определения аутоантител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови // Социальная и клиническая психиатрия. 2022. Т.32, № 4. С. 5–13.
3. Шмуклер А. Б., Ивашкина А. А., Мурашко А. А. Случай анти-NMDA рецепторного энцефалита с клинической картиной фебрильной шизофрении // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т.18, № 4. С. 266–272.
4. Al-Diwani A., Handel A., Townsend L., Pollak T., et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data // Lancet Psychiatry. 2019. № 3 (6). P. 235–246.
5. Armangue T., Spatola M., Vlagea A., Mattozzi S., et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis // Lancet Neurol. 2018. № 9 (17). P. 760–772.
6. Bergink V., Armangue T., Titulaer M. J., Markx S., et al. Autoimmune Encephalitis in Postpartum Psychosis. // Am J Psychiatry. 2015. № 9 (172). P. 901–908.
7. Busse S., Busse M., Brix B., Probst C., et al. Seroprevalence of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor (NMDA-R) autoantibodies in aging subjects without neuropsychiatric disorders and in dementia patients. // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2014. № 6 (264). P. 545–550.
8. Castillo-Gomez E., Oliveira B., Tapken D., Bertrand S., et al. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have

pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class // *Mol Psychiatry*. 2017. № 12 (22). P. 1776–1784.

9. Dahm L., Ott C., Steiner J., Stepniak B., et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. // *Ann Neurol*. 2014. № 1 (76). P. 82–94.

10. Dalmau J., Armangué T., Planagumà J., Radošević M., et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. // *Lancet Neurol*. 2019. № 11 (18). P. 1045–1057.

11. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M. R., et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. // *Lancet Neurol*. 2011. № 1 (10). P. 63–74.

12. Dalmau J., Tuzun E., Wu H., Masjuan J., et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. // *Ann Neurol*. 2007. № 1 (61). P. 25–36.

13. Doss S., Wandinger K. P., Hyman B. T., Panzer J. A., et al. High prevalence of NMDA receptor IgA/IgM antibodies in different dementia types // *Ann Clin Transl Neurol*. 2014. № 10 (1). P. 822–832.

14. Dubey D., Pittock S. J., Kelly C. R., McKeon A., et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis // *Ann Neurol*. 2018. № 1 (83). P. 166–177.

15. Ehrenreich H. Autoantibodies against N-methyl-d-aspartate receptor 1 in health and disease. // *Curr Opin Neurol*. 2018. № 3 (31). P. 306–312.

16. Espinola-Nadurille M., Flores-Rivera J., Rivas-Alonso V., Vargas-Canas S., et al. Catatonia in Patients With Anti-Nmda Receptor Encephalitis. // *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019.

17. Ezeoke A., Mellor A., Buckley P., Miller B. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia // *Schizophr Res.* 2013. № 1 (150). P. 245–251.
18. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome // *Acta Psychiatr Scand.* 2013. (127). P. 1–47.
19. Gable M. S., Sheriff H., Dalmau J., Tilley D. H., et al. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project // *Clinical infectious diseases.* 2012. № 7 (54). P. 899–904.
20. Gillinder L., Warren N., Hartel G., Dionisio S., et al. EEG findings in NMDA encephalitis – A systematic review // *Seizure.* 2019. (65). P. 20–24.
21. Giné Servén E., Boix Quintana E., Guanyabens Buscà N., Casado Ruiz V., et al. Considerations of psychotic symptomatology in anti-NMDA encephalitis: Similarity to cycloid psychosis // *Clin Case Rep.* 2019. № 12 (7). P. 2456–2461.
22. Giné Servén E., Boix Quintana E., Martínez Ramírez M., Guanyabens Buscà N., et al. Cycloid psychosis as a psychiatric expression of anti-NMDAR encephalitis. A systematic review of case reports accomplished with the authors' cooperation // *Brain Behav.* 2021. № 2 (11).
23. Graus F., Titulaer M. J., Balu R., Benseler S., et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis // *Lancet Neurol.* 2016. № 4 (15). P. 391–404.
24. Gresa-Arribas N., Titulaer M. J., Torrents A., Aguilar E., et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study // *Lancet Neurology.* 2014. № 2 (13). P. 167–177.
25. Hammer C., Stepniak B., Schneider A., Papiol S., et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. // *Mol Psychiatry.* 2014. № 10 (19). P. 1143–1149.

26. Huang Q., Xie Y., Hu Z., Tang X. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis // *Brain Res.* 2020. (1727). P. 146549.
27. Hughes E. G., Peng X., Gleichman A. J., Lai M., et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis // *J. Neurosci.* 2010. № 17 (30). P. 5866–5875.
28. Irani S. R., Bera K., Waters P., Zuliani L., 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. № 6 (133). P. 1655–1667.
29. Javitt D. C. Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-Methyl-d-Aspartate Receptors, and Dopamine-Glutamate Interactions // *Int Rev Neurobiol.* 2007. (78). P. 69–108.
30. Jézéquel J., Johansson E. M., Dupuis J. P., Rogemond V., et al. Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients // *Nat Commun.* 2017. № 1 (8). P. 1791.
31. Jezequel J., Lepleux M., Kahn R. S., Honnorat J., et al. Molecular pathogenicity of anti-NMDA receptor autoantibody from patients with first-episode psychosis // *Am J Psychiatry.* 2018. № 4 (175). P. 382–383.
32. Jezequel J., Rogemond V., Pollak T., Lepleux M., et al. Cell- and Single Molecule-Based Methods to Detect Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Autoantibodies in Patients With First-Episode Psychosis From the OPTiMiSE Project // *Biol Psychiatry.* 2017. № 10 (82). P. 766–772.
33. Kadoya M., Onoue H., Kadoya A., Ikewaki K., et al. Refractory Status Epilepticus Caused by Anti-NMDA Receptor Encephalitis that Markedly Improved Following Combination Therapy with Rituximab and Cyclophosphamide // *Internal Medicine.* 2015. № 2 (54). P. 209–213.

34. Kayser M. S., Dalmau J. The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2011. № 1 (23). P. 90–97.
35. Kayser M. S., Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. // *Curr Psychiatry Rev*. 2011. № 3 (7). P. 189–193.
36. Kayser M., Titulaer M., Gresa-Arribas N., Dalmau J. Frequency and Characteristics of Isolated Psychiatric Episodes in Anti-NMDA Receptor Encephalitis // *Neuropsychopharmacology*. 2013. № 2 (38). P. S401.
37. Krystal J. H., Karper L. P., Seibyl J. P., Freeman G. K., et al. Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans: Psychotomimetic, Perceptual, Cognitive, and Neuroendocrine Responses // *Arch Gen Psychiatry*. 1994. № 3 (51). P. 199–214.
38. Kuppaswamy P. S., Takala C. R., Sola C. L. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. // *Gen Hosp Psychiatry*. 2014. № 4 (36). P. 388–391.
39. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration // *Pflugers Arch*. 2010. № 2 (460). P. 525–542.
40. Lee W.-J., Lee S.-T., Moon J., Sunwoo J.-S., et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study // *Neurotherapeutics*. 2016. № 4 (13). P. 824–832.
41. Lejuste F., Thomas L., Picard G., Desestret V., et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis // *Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2016. № 5 (3).
42. Lennox B. R., Tomei G., Vincent S.-A., Yeeles K., et al. Study of immunotherapy in antibody positive psychosis: feasibility and acceptability (SINAPPS1). // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019. № 3 (90). P. 365–367.

43. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, e // *J Neural Transm (Vienna)*. 2014. № 8 (121). P. 1029–1075.
44. Manto M., Dalmau J., Didelot A., Rogemond V., et al. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: Further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction // *Orphanet J Rare Dis*. 2010.
45. Mikasova L., Rossi P. de, Bouchet D., Georges F., et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. // *Brain*. 2012. № Pt 5 (135). P. 1606–1621.
46. Mohammad S. S., Jones H., Hong M., Nosadini M., et al. Symptomatic treatment of children with anti-NMDAR encephalitis // *Dev Med Child Neurol*. 2016. № 4 (58). P. 376–384.
47. Moscato E. H., Peng X., Jain A., Parsons T. D., et al. Acute Mechanisms Underlying Antibody Effects in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis // *Ann Neurol*. 2014. № 1 (76). P. 108–119.
48. Murashko A. A., Pavlov K. A., Pavlova O. v., Gurina O. I., et al. Antibodies against N-Methyl D-Aspartate Receptor in Psychotic Disorders: A Systematic Review // *Neuropsychobiology*. 2022. T. 81. № 1.
49. Nosadini M., Mohammad S. S., Corazza F., Ruga E. M., et al. Herpes simplex virus-induced anti- N -methyl- <scp>d</scp> -aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases // *Dev Med Child Neurol*. 2017. № 8 (59). P. 796–805.
50. Nosadini M., Mohammad S. S., Ramanathan S., Brilot F., et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review // *Expert Rev Neurother*. 2015. № 12 (15). P. 1391–1419.

51. Pan H., Oliveira B., Saher G., Dere E., et al. Uncoupling the widespread occurrence of anti-NMDAR1 autoantibodies from neuropsychiatric disease in a novel autoimmune model. // *Mol Psychiatry*. 2019. № 10 (24). P. 1489–1501.
52. Pearlman D. M., Najjar S. Meta-analysis of the association between N-methyl-D-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. // *Schizophr Res*. 2014. № 1–3 (157). P. 249–258.
53. Pollak T. A., Lennox B. R., Müller S., Benros M. E., et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin // *Lancet Psychiatry*. 2020. № 1 (7). P. 93–108.
54. Pollak T. A., McCormack R., Peakman M., Nicholson T. R., et al. Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [corrected] antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. // *Psychol Med*. 2014. № 12 (44). P. 2475–2487.
55. Pruss H., Dalmau J., Harms L., Holtje M., et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin // *Neurology*. 2010. № 19 (75). P. 1735–1739.
56. Sakamoto S., Kawai H., Okahisa Y., Tsutsui K., et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry // *Acta Med Okayama*. 2019. № 3 (73). P. 189–195.
57. Sarkis R. A., Coffey M. J., Cooper J. J., Hassan I., et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review of Psychiatric Phenotypes and Management Considerations: A Report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research // *Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2019. № 2 (31). P. 137–142.

58. Scharko A. M., Panzer J., McIntyre C. M. Treatment of Delirium in the Context of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015. № 3 (54). P. 233–234.
59. Scheibe F., Prüss H., Mengel A. M., Kohler S., et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis // *Neurology*. 2017. № 4 (88). P. 366–370.
60. Schou M. B., Sæther S. G., Drange O. K., Brenner E., et al. A prospective three-year follow-up study on the clinical significance of anti-neuronal antibodies in acute psychiatric disorders // *Sci Rep*. 2020. № 1 (10). P. 35.
61. Schou M., Saether S. G., Borowski K., Teegen B., et al. Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care. // *Psychol Med*. 2016. № 16 (46). P. 3303–3313.
62. Schumacher L. T., Mann A. P., MacKenzie J. G. Agitation Management in Pediatric Males with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016. № 10 (26). P. 939–943.
63. Staley E. M., Jamy R., Phan A. Q., Figge D. A., et al. N-Methyl- d -aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Concise Review of the Disorder, Diagnosis, and Management // *ACS Chem Neurosci*. 2019. № 1 (10). P. 132–142.
64. Steiner J., Walter M., Glanz W., Sarnyai Z., et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. // *JAMA Psychiatry*. 2013. № 3 (70). P. 271–278.
65. Titulaer M. J., McCracken L., Gabilondo I., Armangué T., et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study // *Lancet Neurol*. 2013. № 2 (12). P. 157–165.

66. Varley J., Taylor J., Irani S. R. Autoantibody-mediated diseases of the CNS: Structure, dysfunction and therapy // *Neuropharmacology*. 2018. (132). P. 71–82.
67. Warren N., Grote V., O’Gorman C., Siskind D. Electroconvulsive therapy for anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: A systematic review of cases. // *Brain Stimul*. 2019. № 2 (12). P. 329–334.
68. Warren N., Siskind D., O’Gorman C. Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. // *Acta Psychiatr Scand*. 2018. № 5 (138). P. 401–408.
69. Warren N., Swayne A., Siskind D., O’Gorman C., et al. Serum and CSF Anti-NMDAR Antibody Testing in Psychiatry. // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2020. № 2 (32). P. 154–160.
70. Zandi M. S., Deakin J. B., Morris K., Buckley C., et al. Immunotherapy for patients with acute psychosis and serum N-Methyl D-Aspartate receptor (NMDAR) antibodies: a description of a treated case series. // *Schizophrenia research*. 2014. T. 160. № 1–3. P. 193–195.