

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb625638>

Позволяют ли новые знания улучшить диагностику психических расстройств: проблема анти-NMDA-рецепторного энцефалита

А.Б. Шмуклер

Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В нарративном обзоре научных исследований рассмотрены вопросы клинической картины, дифференциальной диагностики и лечения анти-NMDA-рецепторного энцефалита. Специальное внимание уделено дискуссионным аспектам этиологии и патогенеза данного заболевания. Подчёркнута необходимость дальнейших исследований роли антител к NMDA-рецепторам в развитии психических расстройств.

Ключевые слова: психоз; аффективные расстройства; антитела; аутоиммунные заболевания; аутоиммунный энцефалит.

Как цитировать:

Шмуклер А.Б. Позволяют ли новые знания улучшить диагностику психических расстройств: проблема анти-NMDA-рецепторного энцефалита // Неврологический вестник. 2024. Т. 56. Вып. 1. С. 95–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb625638>

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb625638>

Does new knowledge allow to improve the diagnosis of mental disorders: the problem of anti-NMDA receptor encephalitis?

Alexander B. Shmukler

Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of the National Medical Research Center of Psychiatry and Addictions named after V.P. Serbsky

ABSTRACT

A narrative review of research studies discusses the clinical features, differential diagnosis, and treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. Special attention is given to the controversial aspects of the etiology and pathogenesis of this disorder. The need for further research into the role of antibodies to NMDA receptors in the development of psychiatric disorders is emphasized.

Keywords: psychosis; affective disorders; antibodies; autoimmune diseases; autoimmune encephalitis.

To cite this article:

Shmukler AB. Does new knowledge allow to improve the diagnosis of mental disorders: the problem of anti-NMDA receptor encephalitis? *Neurology Bulletin*. 2024;56(1):95–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb625638>

Received: 14.01.2024

Accepted: 23.01.2024

Published online: 18.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb625638>

Яңа белемнәр психик тайпылышлар диагностикасын камилләштерергә мөмкинлек бирәме: анти-NMDA-рецептор энцефалиты проблемасы

А. Б. Шмуклер

В. П. Сербский ис. психиатрия һәм наркология милли медицина тикшеренү үзәгенең Мәскәү психиатрия фәнни-тикшеренү институты филиалы, Мәскәү, Рәсәй

Аннотация

Фәнни тикшеренүләргә ясалган әлеге күзәтүдә анти-NMDA-рецептор энцефалитының клиник картинасы, дифференциаль диагностика һәм дөвәләү мәсьәләләре яктыртыла. Әлеге авыруның этиологиясе һәм патогенезының бәхәсләшкән аспектына махсус игътибар бирелә. Психик тайпылышлар үсешендә антитәнчәкләрнең NMDA рецепторларына карата ролен тикшерү кирәклеге асызыклана.

Төп сүзләр: психоз, аффектив тайпылышлар, антитәнчәкләр, аутоиммун авырулары, аутоиммун энцефалит.

Өзгәртүләр ясау өчен:

Шмуклер А.Б. Яңа белемнәр психик тайпылышлар диагностикасын камилләштерергә мөмкинлек бирәме: анти-NMDA-рецептор энцефалиты проблемасы // Неврология хәбәрләре. 2024 Т. 56. Чыг. 1. С. 95–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb625638>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в российской психиатрии наметился кризис в восприятии различными поколениями специалистов подходов к анализу научных данных. Молодые коллеги «заражены вирусом» ложно понимаемой доказательной медицины. Не обладая базовыми знаниями в клинической эпидемиологии, они упрощённо, а иногда и просто неверно интерпретируют результаты рандомизированных контролируемых исследований, систематизированных обзоров, метаанализов, клинических рекомендаций и алгоритмов диагностики и лечения психических расстройств, что при несформированном клиническом мышлении приводит к ухудшению эффективности оказания психиатрической помощи пациентам.

Умудрённые клиническим опытом корифеи, представители «старых школ», зачастую справедливо сетуют на отсутствие у молодых коллег базовых клинических подходов, недооценку особенностей клинической картины у отдельного пациента, неумение проводить дифференциальную диагностику на основе нюансов симптоматики и составлять из отдельных проявлений болезни цельную картину патологического процесса во всем многообразии её деталей. При этом у старшего поколения специалистов нередко имеет место скептическое отношение к исследованиям, базирующимся на принципах доказательной медицины, использованию количественных методов анализа симптоматики на основе применения психометрических инструментов. Даже в тех случаях, когда подходы клинической эпидемиологии используются этими авторами в научных работах, полученные с их помощью результаты, как правило, выглядят как «вишенка на торте», дополнение к «истинно научному», с их точки зрения, клиническому методу.

Такие исследования нередко страдают тенденциозностью изложения материала, выборочностью ссылок на литературные источники, жонглированием именами классиков и симптомами, приводимым по авторам (нередко сами авторы не подозревают о наличии симптоматики, названной в их честь). Особенность таких «школ» — существование в своём «пузыре» с отрицанием либо игнорированием других точек зрения и концепций. Обсуждение литературных источников в этих случаях носит фрагментарный характер (выбирают лишь работы, подтверждающие основные идеи автора, остальные просто игнорируют); систематический анализ литературы в этих случаях практически не встречается.

Получение новых знаний (что является основной целью науки) в таких условиях весьма проблематично: либо давно известные истины успешно подтверждаются при проведении «доказательных исследований», либо всё

новое сводится к «старым» описаниям, нередко начиная с Гиппократов или классиков второй половины XIX — начала XX века¹. Тем не менее, новые факты появляются и требуют осмысления с учётом как традиционного клинического подхода, так и современных методов доказательной медицины.

К одним из таких новых фактов относится появление данных о связи острой психопатологической симптоматики с повышенным уровнем аутоантител к N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) рецепторам. Дискуссия, которая возникла по этому поводу, характеризуется широким разбросом мнений, носящих отчётливые черты описанных выше противоречий.

С одной стороны, клинические описания данных состояний зачастую носят рудиментарный характер, не позволяющий сделать обоснованные выводы о структуре синдрома, его особенностях и динамике, нередко объединяя в одну группу проявления, сходные лишь по внешним признакам, не учитывая механизмы их развития и отнесённости к различным психопатологическим образованиям (например, «нарушение поведения», «нарушение речи», «нарушение сна» и т.п.).

С другой стороны, среди части российских психиатров существуют отрицание самостоятельности указанных состояний и попытка свести их к уже известным нозологическим единицам со ссылками на клинические описания классиков психиатрии и иммунологические исследования второй половины XX века. Представляется, что и тот, и другой подходы грешат несовершенством, а описанные факты требуют специального анализа.

АНТИ-NMDA-РЕЦЕПТОРНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ

В 2005 г. группа исследователей под руководством J. Dalmau [1] описала 4 случая паранеопластического энцефалита, развившегося у женщин с тератомой яичников, в клинической картине которого преобладали выраженная психопатологическая симптоматика и нарушение дыхания. Через 2 года авторы доказали аутоиммунный характер заболевания, связанный с выработкой аутоантител к NMDA-рецепторам [2].

Согласно систематическому обзору, опубликованному в 2023 г. [3], за период с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2021 г. (то есть за 11 лет) вышло 313 работ на английском и китайских языках, в которых подробно описано 472 случая анти-NMDA-рецепторного энцефалита (ANMDARE)². Таким образом, данное состояние является относительно редким (1,5 случая на 1 млн населения [4]), что не позволяет осуществлять полномасштабные рандомизированные

¹ В этих случаях эрудиция авторов таких публикаций нередко доминирует над содержанием — приводимые факты лишь косвенно связаны с содержанием обсуждаемой проблемы.

² Число публикаций превышало указанное количество, однако случаи с неполными описаниями и описаниями недостаточного качества исключены.

клинические исследования, однако систематический анализ отдельных случаев даёт возможность достаточно подробно рассмотреть клиническую картину, дифференциально-диагностические критерии, терапевтическую тактику и прогноз данного заболевания.

Основываясь на результатах указанного выше систематического обзора [3], а также обзора описаний ANMDARE с преобладанием психопатологической симптоматики без грубых неврологических нарушений (73 англоязычные публикации, включающие 79 случаев заболевания с относительно подробными описаниями состояний пациентов) [5], можно сделать следующие выводы в отношении его клинических проявлений. Более чем в 3/4 случаев данное заболевание развивается у женщин, преимущественно молодого возраста. В большинстве наблюдений дебют расстройств приходится на возраст 18–45 лет, что главным образом справедливо для женщин. У мужчин, согласно данным систематического обзора [3], заболевание чаще развивается до 18 лет.

У половины пациентов была выявлена опухоль (в возрасте 18–45 лет новообразования диагностировали в 2/3 случаев): чаще всего овариальная тератома (96,6%), в единичных наблюдениях — медиастинальная опухоль, нейроэндокринный рак матки, тератома яичка, плазмоцитоидная кистозная тератома, карцинома [3].

У подавляющего большинства больных (около 90%) в течение 2 нед перед острым манифестом возникала продромальная симптоматика, чаще всего (более половины случаев) в виде гриппоподобных проявлений (головная боль, повышение температуры тела, тошнота, рвота и др.) [3, 5].

Клиническая картина после манифеста заболевания (а в части случаев и на продромальной стадии) определялась преимущественно психопатологическими проявлениями, что зачастую приводило к ошибочной диагностике. Этому способствовало также наличие у части пациентов (около 20%) психических расстройств в анамнезе (шизофрения/шизоаффективное расстройство — 5,8%, биполярное аффективное расстройство — 5,0%, депрессивные эпизоды — 3,8% и др.) [5].

Почти половину пациентов госпитализировали в течение 1-й недели, а 3/4 — в течение 1 мес после манифестации заболевания. Чаще всего при поступлении диагностировали острое полиморфное психотическое расстройство, послеродовой психоз, шизофрению, шизоаффективное, бредовое расстройство, а также биполярное аффективное расстройство и депрессивный эпизод. Более чем в 90% случаев была психотическая симптоматика (бредовая, галлюцинаторная, галлюцинаторно-бредовая), почти у 60% больных — кататонические проявления, более чем у половины — аффективные расстройства обоих полюсов, у трети — грубые нарушения памяти вплоть до конградной амнезии, выраженные (иногда достигающие полной дезинтеграции) нарушения мышления и речи [5]. При этом следует учитывать, что, помимо развёрнутой картины болезни, возможны её «стёртые» формы.

В целом рекомендуют осуществлять дифференциальную диагностику ANMDARE у пациентов с впервые развившейся психотической симптоматикой даже при отсутствии неврологических знаков [3, 5]. Последние чаще всего проявляются дискинезиями и судорожными приступами, которые могут развиваться на любом этапе заболевания.

При магнитно-резонансной томографии изменения выявляют не менее чем у трети (по некоторым данным, половины) пациентов [3, 6]. Они представлены неяркими очагами гиперинтенсивного сигнала различной локализации (гиппокамп, мозжечок, кора головного мозга, базальные отделы лобной доли, височная и островковая доли, базальные ганглии, ствол головного мозга и, нечасто, спинной мозг) [3].

Патологические знаки на электроэнцефалограмме обнаруживают у большинства пациентов (более 80% случаев). Большая часть из них носит неспецифический характер: дезорганизация биоэлектрической активности, усиление бета-активности, появление медленных ритмов. Реже (у 15% пациентов) присутствует эпилептиформная активность, иногда (7% случаев) встречается характерный для ANMDARE паттерн дельта-высышек [6, 7]. Почти у 80% пациентов обнаруживают патологические изменения спинномозговой жидкости (СМЖ), представленные нерезко выраженным лимфоцитарным плеоцитозом, повышением уровня белка или появлением олигоклональных иммуноглобулинов класса G.

Верифицированный прижизненный диагноз ANMDARE устанавливают по наличию аутоантител к NMDA-рецепторам в биологических жидкостях (СМЖ, сыворотке крови). Систематический обзор и метаанализ, посвящённый клинической значимости определения аутоантител в биологических средах, продемонстрировал, что только в 42% случаев их обнаруживают как в СМЖ, так и в крови, а в остальных наблюдениях — только в одной из них: в 13% случаев в СМЖ, в 45% случаев в сыворотке крови [8]. Таким образом, вопреки распространённому мнению о большей информативности исследования уровня аутоантител к NMDA-рецепторам в СМЖ, при использовании в качестве биологического материала сыворотки крови аутоантитела выявляют в 87% наблюдений по сравнению со 55% в СМЖ.

Основным методом лечения ANMDARE служит иммуносупрессивная терапия, а также внутривенное введение глюкокортикоидов и иммуноглобулинов, плазмаферез [3]. Как правило, характерна плохая переносимость антипсихотического лечения с высоким риском развития экстрапирамидных побочных эффектов и злокачественного нейрорептического синдрома. При необходимости купирования психомоторного возбуждения либо сохраняющейся психотической симптоматики считают допустимым назначение антипсихотиков с седативным действием и низким риском развития экстрапирамидной симптоматики [6]. При наличии кататонической симптоматики возможно применение бензодиазепиновых транквилизаторов.

По данным систематического анализа клинических наблюдений [3], в 35% случаев ANMDARE происходит полное выздоровление, ещё у 50% больных регистрируют «значительное улучшение». Однако у 10,6% пациентов улучшение носит «ограниченный характер», а в 4,4% случаев заболевание заканчивается летальным исходом. Систематический обзор клинических наблюдений с преобладанием психопатологической симптоматики без грубых неврологических нарушений и судорожных приступов [5] ожидаемо выявил более благоприятный прогноз: 61% больных достигли полного или практически полного выздоровления, то есть вернулись к прежнему уровню функционирования, продолжили работу или учёбу, хотя иногда это потребовало длительного периода восстановления, занимавшего до года. У 30,6% пациентов сохранялись остаточные проявления: когнитивные нарушения, аффективные колебания, подозрительность, отрывочные идеи отношения.

Несмотря на многочисленные указания на когнитивные нарушения у пациентов после перенесённого ANMDARE, систематический анализ в базах PubMed, MEDLINE, Scopus и Web of Science по ключевым словам «anti-NMDA» и «cognition» позволил выявить лишь 15 публикаций, описывающих состояние 151 пациента с использованием стандартного набора методик для оценки когнитивных функций [9].

Полученные данные неоднозначны, однако в большинстве случаев после выздоровления пациентов их когнитивное функционирование восстанавливалось до нормального уровня, хотя некоторые функции (в первую очередь, рабочая память и внимание) оказывались более уязвимыми, чем другие, обнаруживая некоторый дефицит у пациентов с уже купированной неврологической и психопатологической симптоматикой. Отмечено, что в активной фазе болезни происходило тотальное нарушение психической деятельности с вовлечением всех отделов головного мозга, однако в наибольшей степени страдало функционирование лобных отделов, в первую очередь, отвечающих за рабочую память.

В систематическом обзоре 2018 г., при подготовке которого использовали более широкие критерии включения (оценка на начальных этапах выздоровления, применение единичных неспецифических тестов, таких как тест на коэффициент интеллекта — IQ), был проведён анализ когнитивного статуса 109 пациентов из 16 стран (44 публикации) [10]. Для оценки нейрокогнитивного дефицита использовали количественные методы, без попыток объединить их в нейропсихологический синдром³. Ухудшение хотя бы одной когнитивной функции было выявлено у 76,5% обследованных, причём ключевым дефицитом

было нарушение эпизодической памяти и исполнительной функции, а также, в несколько меньшей степени, страдали внимание и скорость обработки информации.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время описано значительное количество аутоиммунных энцефалитов (АЭ), обусловленных наличием аутоантител к внутри- и внеклеточным агентам (синаптическим рецепторам, ионным каналам и другим поверхностным белкам клеток головного мозга) [11]. АЭ с антителами к внутриклеточным агентам в подавляющем большинстве случаев (кроме GAD6⁴-антител) связаны с новообразованиями. АЭ с антителами к внеклеточным агентам реже обусловлены онкологическими заболеваниями, хотя и в данных случаях новообразования выявляют с достаточной регулярностью. Среди АЭ, обусловленных наличием антител к внеклеточным агентам, выделяется ANMDARE, связанный с наличием антител к NR1/NR2-субъединицам NMDA-рецепторов, — один из наиболее изученных и часто встречающихся АЭ.

Нередко симптоматика АЭ дебютирует и/или протекает, в том числе, в виде психических нарушений, и, соответственно, пациентов с данными заболеваниями направляют для наблюдения и лечения к врачу-психиатру [11]. При ANMDARE психопатологическая (в том числе психотическая) симптоматика, регистрируемая, как правило, ещё в дебюте заболевания, возникает у подавляющего большинства пациентов [12, 13]. В 4–5% случаев заболевание может протекать в виде «изолированного психотического эпизода» [14]. В связи с этим встаёт вопрос о возможности разграничения «первичных» психопатологических расстройств с феноменологически сходными состояниями, в патогенезе которых играют роль антитела к NMDA-рецепторам [15, 16].

Как было отмечено выше, клиническая картина ANMDARE достаточно полиморфна и нередко напоминает циклоидные психозы Карла Леонгарда (Karl Leonhard), который, продолжая научное направление С. Wernike⁵ и К. Kleist, в своей систематике эндогенных психозов помещал их между маниакально-депрессивным психозом и несистемной шизофренией [17]. Описывая возбуждённо-заторможенный психоз спутанности, К. Леонгард указывал на нарушение мышления как основное расстройство при данном состоянии: на высоте возбуждения мышление становится инкогерентным, как и речевой поток; в «фазе торможения» (ступора) — «останавливается», сопровождаясь мутизмом; возможны ложные узнавания, бредовые идеи значения, отношения, галлюцинации.

³ В цитируемой выше работе отечественных авторов [9] была предпринята попытка синдромологического анализа выявленных нарушений.

⁴ GAD — глутаматдекарбоксилаза.

⁵ С. Wernike был одним из самых непримиримых критиков концепции Э. Крепелина, построившего систематику психических заболеваний на линейной дихотомии двух полярных, с его точки зрения, болезней: шизофрении, характеризующейся ослабляющим прогрессирующим течением, и маниакально-депрессивного психоза с периодическим течением, не приводящим к слабоумию.

Данные состояния К. Леонгард дифференцировал от другого варианта циклоидного психоза — гиперкинетически-акинетического двигательного психоза, в рамках которого возникали нарушения экспрессивных и реактивных движений («психомоторная форма возбуждения и торможения с циркулярными колебаниями между обоими полюсами»).

Японские авторы в середине XX века выделяли сходные состояния как «атипичный психоз», особенности которого — острое начало (зачастую сопровождающееся повышением температуры тела), монофазное или полифазное течение, нарушение сознания с психомоторными расстройствами [18–20].

Как видно, представленные описания весьма сходны с теми, которые возможны при психозах в рамках ANMDARE. В то же время, с точки зрения К. Леонгарда, циклоидные психозы проходят спонтанно и не оставляют после себя изменений личности. Именно этот факт указывает на существенные отличия циклоидных психозов в понимании Карла Леонгарда от клинической картины при ANMDARE с высокой смертностью, возможностью остаточной симптоматики и, особенно, когнитивных нарушений. Ряд современных авторов, основываясь на систематическом анализе литературных данных, указывают, что при наличии у пациентов психотической симптоматики, феноменологически сходной с циклоидными психозами, необходимо проведение дифференциальной диагностики с ANMDARE, включая определение титра антител к NMDA-рецепторам [18, 21].

Анализируя представленные выше данные, следует иметь в виду ряд существенных аспектов. Антитела к NMDA-рецепторам могут присутствовать у людей, не имеющих актуальных психических расстройств [22, 23], и их наличие, как следует из результатов обследования 7000 человек, не является однозначным предиктором развития заболевания [23]. В ряде случаев у людей, перенёсших ANMDARE, повышенный титр антител к NMDA-рецепторам определялся (хотя и в меньшем титре, чем в острой фазе болезни) и после купирования симптоматики, в период ремиссии [24, 25].

Подобные «парадоксы» — не редкость в медицине. К примеру, в настоящее время твёрдо установлено, что в этиологии язвенной болезни желудка существенную роль играет *Helicobacter pylori*, однако у подавляющего большинства (до 90%) носителей данной бактерии не обнаруживают никаких проявлений заболевания. Причины этого явления подробно рассмотрены в работах И.В. Давыдовского [26].

Итак, только наличия повышенного титра антител в крови недостаточно для развития ANMDARE. Однако из этого не следует вывод о данном заболевании как

артефакте научных исследований. Авторы упомянутого выше крупного исследования, в котором получены результаты, свидетельствующие о возможности выявления титров антител к NMDA-рецепторам без клинических признаков психической патологии [23], указывают на их большое диагностическое и терапевтическое значение в случаях уже развившегося заболевания.

Какие же дополнительные условия необходимы для возникновения ANMDARE? В ряде публикаций указывают на роль в патогенезе заболевания повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [27–29]. Однако следует иметь в виду, что ANMDARE может развиваться и при неповреждённом ГЭБ (нарушение проницаемости ГЭБ было выявлено лишь в 27,4% случаев госпитализаций по поводу ANMDARE, но у 24,5% пациентов с интактным ГЭБ были обнаружены антитела к NMDA-рецепторам в СМЖ) [27, 29]. В то же время, отмечено, что при нарушении целостности ГЭБ заболевания протекает, как правило, более тяжело и сопровождается нарушением сознания.

Влияние антител, циркулирующих в периферической кровеносной системе, на центральную нервную систему при интактном ГЭБ остаётся не вполне ясным. Наличие антител в крови само по себе не способствует повреждению ГЭБ. Предполагают существование дополнительных механизмов, включая другие пути проникновения антител в центральную нервную систему, и влияние провоспалительных каскадов [29]. Указывают на возможность непрямого воздействия на головной мозг, например за счёт изменения экспрессии периферических медиаторов воспаления и регуляции гомеостаза, играющих важную роль в сигнальном пути TNF⁶, у пациентов с ANMDARE [29]. Систематический обзор и метаанализ, опубликованный в 2023 г., убедительно показали, что центральный иммунный ответ при ANMDARE — процесс, в который вовлечены многочисленные взаимодействия иммунных клеток, опосредованные цитокинами/хемокинами [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В завершении данной статьи следует отметить, что в настоящее время наличие такого заболевания, как ANMDARE, — установленный факт (хотя это признают не все психиатры, ряд из которых пытаются свести все описанные случаи к старым диагностическим единицам). Вместе с тем, клиническая практика и научные исследования ставят перед специалистами ряд вопросов, окончательного ответа на которые у нас сегодня нет.

Скорее всего, те состояния, которые мы сегодня называем ANMDARE, представляет собой группу заболеваний с общими патогенетическими механизмами, приводящими к нарушению нормального функционирования

⁶ TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли, цитокин, вырабатываемый преимущественно моноцитами и макрофагами и осуществляющий регуляцию межклеточных взаимодействий при иммунном ответе.

NMDA-рецепторов и развитию психопатологической симптоматики, требующей дифференциальной диагностики с «первичными» психическими/психотическими расстройствами.

Этиологические факторы, играющие роль в развитии ANMDARE, могут различаться (опухоли, в первую очередь тератомы, вирусные заболевания, включая коронавирусную инфекцию COVID-19 и герпес, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, а также «первичный» (идиопатический) аутоиммунный процесс в отношении NMDA-рецепторов) [31–34].

Вместе с тем характерная особенность во всех указанных случаях — превалирование в клинической картине заболевания психических расстройств, зачастую острой (острейшей) психотической симптоматики. Традиционное антипсихотическое лечение у этих пациентов, как правило, приводит к выраженным побочным эффектам, осложняя и без того тяжёлый сомато-неврологический статус

больных, без улучшения их психического состояния. Эффективной в этих случаях оказывается иммуносупрессивная терапия.

Однако на продромальном этапе ANMDARE, когда проявления заболевания исчерпываются аффективной или подострой галлюцинаторно-бредовой симптоматикой без кататонических проявлений и признаков помрачения сознания, стандартные подходы к купированию депрессивных, маниакальных и/или галлюцинаторно-бредовых расстройств могут оказаться эффективными. В части этих случаев титр антител к NMDA-рецепторам остаётся повышенным, хотя и ниже, чем в острый период ANMDARE, и его динамика у отдельного пациента (в отличие от средних показателей для группы больных) может служить индикатором тяжести состояния.

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для оценки роли антител к NMDA-рецепторам в развитии психических расстройств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Изучение аффективных расстройств и расстройств психотического спектра у пациентов с различным уровнем антител к NMDA-рецепторам» (регистрационный номер 123022000057-4).

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The work was carried out within the framework of the state assignment “Study of affective disorders and psychotic spectrum disorders in patients with different levels of antibodies to NMDA receptors” (registration number 123022000057-4).

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vitaliani R., Mason V., Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 5. N. 4. P. 594–604. doi: 10.1002/ana.20614
- Dalmau J., Tuzun E., Wu H. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate encephalitis associated with ovarian teratoma // *Ann. Neurol.* 2007. Vol. 61. N. 1. P. 25–36. doi: 10.1002/ana.21050
- Zhao X., Teng Y., Ni J. et al. Systematic review: Clinical characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis // *Front. Hum. Neurosci.* 2023. Vol. 17. P. 1261638. doi: 10.3389/fnhum.2023.1261638
- Dalmau J., Armangué T., Planagumà J. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 11. N. 18. P. 1045–1057. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3
- Мурашко А.А. Мимикрия: анти-NMDA-рецепторный энцефалит и психические расстройства // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2022. Т. 32. №4. С. 59–67.
- Шмуклер А.Б., Мурашко А.А. Практические рекомендации по диагностике и терапии пациентов с шизофренией и другими расстройствами психотического спектра с повышенным уровнем сывороточных антител к NMDA-рецепторам / Информационное письмо. М.: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 2022. 26 с.
- Gillinder L., Warren N., Hartel G. et al. EEG findings in NMDA encephalitis — A systematic review // *Seizure.* 2019. Vol. 65. P. 20–24. doi: 10.1016/j.seizure.2018.12.015
- Blackman G., Lim M.F., Pollak Th. et al. The clinical relevance of serum versus CSF NMDAR autoantibodies associated exclusively with psychiatric features: A systematic review and meta-analysis of individual patient data // *J. Neurol.* 2022. Vol. 269. P. 5302–5311. doi: 10.1007/s00415-022-11224-6
- Карякина М.В., Мурашко А.А. Когнитивные нарушения у пациентов с анти-NMDA-рецепторным энцефалитом // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2022. Т. 32. №1. С. 82–88.
- McKeon G.L., Robinson G.A., Ryan A.E. et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review // *J. Clin. Exper. Neuropsychol.* 2018. Vol. 40. N. 3. P. 234–252. doi: 10.1080/13803395.2017.1329408
- Мурашко А.А. Психические нарушения при аутоиммунных энцефалитах // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2021. Т. 31. №1. С. 74–79.
- Al-Diwani A., Handel A., Townsend L. et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: A systematic review and phenotypic analysis of individual patient data // *Lancet. Psychiatry.* 2019. Vol. 3. N. 6. P. 235–246. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30001-X
- Wang W., Zhang L., Chi X.-S. et al. Psychiatric symptoms of patients with anti-NMDA receptor encephalitis // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 10. Art. 1330. doi: 10.3389/fneur.2019.01330
- Kayser M.S., Titulaer M.J., Gresa-Arribas N., Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis // *JAMA Neurol.* 2013. Vol. 70. N. 9. P. 1133–1139. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3216

15. Kawai H., Takaki M., Sakamoto S. et al. Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019. Vol. 29. N. 9. P. 1041–1050. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.137
16. Спектор В.А. Роль антител к NMDA-рецепторам в развитии аффективных расстройств // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2023. Т. 33. №2. С. 82–90.
17. Леонгард К. Систематика эндогенных психозов и их дифференцированная этиология. М.: Практическая медицина; 2010. 456 с.
18. Komagamine T., Kanbayashi T., Suzuki K. et al. "Atypical psychoses" and anti-NMDA receptor encephalitis: A review of literature in the mid-twentieth century // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022. Vol. 76. N. 2. P. 62–63. doi: 10.1111/pcn.13317
19. Mitsuda H. Klinisch-erbbiologische Untersuchung der Schizophrenie // *Psychiatr. Neurol. Jap.* 1942. Vol. 46. S. 297–362. (In Japanese; quoted by Komagamine T. et al., 2022.)
20. Hatotani N., Ishida C., Yura R. et al. Psychophysiological studies of atypical psychoses-endocrinological aspect of periodic psychoses // *Folia Psychiatr. Neurol. Jap.* 1962. Vol. 16. P. 248–292. (Цит. по Komagamine T. et al., 2022.)
21. Servén G.E., Quintana B.E., Ramírez M.M. 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. Vol. 11. P. e01980. doi: 10.1002/brb3.198
22. Ehrenreich H. Autoantibodies against N-methyl-D-aspartate receptor 1 in health and disease // *Curr. Opin. Neurol.* 2018. Vol. 31. N. 3. P. 306–312. doi: 10.1097/WCO.0000000000000546
23. Gastaldi V.D., Wilke J.B.H., Weidinger C.A. Factors predisposing to humoral autoimmunity against brain-antigens in health and disease: Analysis of 49 autoantibodies in over 7000 subjects // *Brain. Behav. Immunity.* 2023. Vol. 108. P. 135–147. doi: 10.1016/j.bbi.2022.10.016
24. Шмуклер А.Б., Ивашкина А.А., Мурашко А.А. Случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита с клинической картиной фебрильной кататонии // *Бюллетень сибирской медицины.* 2019. Т. 18. №4. С. 266–272. doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-266-272
25. Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И. Клинический случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2023. Т. 33. №4. С. 81–89. doi: 10.34757/0869-4893.2023.33.4.010
26. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). М.: Медгиз; 1962. 130 с.
27. Yu Y., Wu Y., Cao X. et al. The clinical features and prognosis of anti-NMDAR encephalitis depends on blood brain barrier integrity // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021. Art. 102604. doi: 10.1016/j.msard.2020.102604
28. Endres D., Meixensberger S., Dersch R. et al. Cerebrospinal fluid, antineuronal autoantibody, EEG, and MRI findings from 992 patients with schizophreniform and affective psychosis // *Transl. Psychiatry.* 2020. Vol. 10. N. 1. P. 279. doi: 10.1038/s41398-020-00967-3
29. Барканова В., Шмуклер А.Б. Роль нарушения целостности гематоэнцефалического барьера в развитии двигательных нарушений при аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся психопатологической симптоматикой // *Российский психиатрический журнал.* 2023. №3. С. 91–103.
30. Ma Y., Wang J., Guo S. et al. Cytokine/chemokine levels in the CSF and serum of anti-NMDAR encephalitis: A systematic review and meta-analysis // *Front. Immunol.* 2023. Vol. 13. Art. 1064007. doi: 10.3389/fimmu.2022.1064007
31. Nabizadeh F., Balabandian M., Sodeifian F. et al. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022. Vol. 62. Art. 103795. doi: 10.1016/j.msard.2022.103795
32. Swayne A., Warren N., Prain K. et al. Analysing triggers for anti-NMDA-receptor encephalitis including herpes simplex virus encephalitis and ovarian teratoma: Results from the Queensland Autoimmune Encephalitis cohort // *Intern. Med. J.* 2022. Vol. 52. N. 11. P. 1943–1949. doi: 10.1111/imj.15472
33. 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, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke // *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2014. Vol. 121. N. 8. P. 1029–1075. doi: 10.1007/s00702-014-1193-3
34. Gerosa M., Poletti B., Pregnotato F. et al. Antiglutamate receptor antibodies and cognitive impairment in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus // *Front. Immunol.* 2016. Vol. 7. Art. 5. doi: 10.3389/fimmu.2016.00005

REFERENCES

1. Vitaliani R, Mason V, Ances B et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2005;5(4):594–604. doi: 10.1002/ana.20614
2. Dalmau J, Tuzun E, Wu H et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61(1):25–36. doi: 10.1002/ana.21050
3. Zhao X, Teng Y, Ni J et al. Systematic review: Clinical characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Front Hum Neurosci.* 2023;17:1261638. doi: 10.3389/fnhum.2023.1261638
4. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;11(18):1045–1057. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3
5. Murashko AA. Anti-NMDA receptor encephalitis mimic psychiatric disorders. *Social and Clinical Psychiatry.* 2022;32(4):59–67. (In Russ.)
6. Shmukler AB, Murashko AA. *Practical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with schizophrenia and other psychotic spectrum disorders with elevated levels of serum antibodies to NMDA receptors.* Information letter. M.: National Research Center for Psychiatry and Narcology; 2022. 26 p. (In Russ.)
7. Gillinder L, Warren N, Hartel G et al. EEG findings in NMDA encephalitis — A systematic review. *Seizure.* 2019;65:20–24. doi: 10.1016/j.seizure.2018.12.015
8. Blackman G, Lim MF, Pollak Th et al. The clinical relevance of serum versus CSF NMDAR autoantibodies associated exclusively with psychiatric features: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *J Neurol.* 2022;269:5302–5311. doi: 10.1007/s00415-022-11224-6
9. Karyakina MV, Murashko AA. Cognitive impairment in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Social and Clinical Psychiatry.* 2022;32(1):82–88. (In Russ.)

10. McKeon GL, Robinson GA, Ryan AE et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Exper Neuropsychol*. 2018;40(3):234–252. doi: 10.1080/13803395.2017.1329408
11. Murashko AA. Mental disorders in autoimmune encephalitis. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(1):74–79. (In Russ.)
12. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: A systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet. Psychiatry*. 2019;6(3):235–246. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30001-X
13. Wang W, Zhang L, Chi X-S et al. Psychiatric symptoms of patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Front Neurol*. 2020;10:1330. doi: 10.3389/fneur.2019.01330
14. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol*. 2013;70(9):1133–1139. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3216
15. Kawai H, Takaki M, Sakamoto S et al. Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(9):1041–1050. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.137
16. Spektor VA. The role of antibodies to NMDA-receptors in the development of affective disorders. *Social and Clinical Psychiatry*. 2023;33(2):82–90. (In Russ.)
17. Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Aetiologie*. M.: Prakticheskaya medicina; 2010. 456 p. (In Russ.)
18. Komagamine T, Kanbayashi T, Suzuki K et al. “Atypical psychoses” and anti-NMDA receptor encephalitis: A review of literature in the mid-twentieth century. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;76(2):62–63. doi: 10.1111/pcn.13317
19. Mitsuda H. Klinisch-erbbiologische Untersuchung der Schizophrenie. *Psychiatr Neurol Jap*. 1942;46: 297–362. (In Japanese; quoted by Komagamine T et al., 2022.)
20. Hatotani N, Ishida C, Yura R et al. Psychophysiological studies of atypical psychoses-endocrinological aspect of periodic psychoses. *Folia Psychiatr Neurol Jap*. 1962;16:248–292. (Quoted by Komagamine T et al., 2022.)
21. Servén GE, Quintana BE, Ramírez MM 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;11:e01980. doi: 10.1002/brb3.198
22. Ehrenreich H. Autoantibodies against N-methyl-D-aspartate receptor 1 in health and disease. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):306–312. doi: 10.1097/WCO.0000000000000546
23. Gastaldi VD, Wilke JBH, Weidinger CA. Factors predisposing to humoral autoimmunity against brain-antigens in health and disease: Analysis of 49 autoantibodies in over 7000 subjects. *Brain Behav Immunity*. 2023;108:135–147. doi: 10.1016/j.bbi.2022.10.016
24. Shmukler AB, Ivashkina AA, Murashko AA. A case of anti-NMDA-receptor encephalitis presenting as febrile catatonia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(4):266–272. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-266-272
25. Kiryanova EM, Salnikova LI. Clinical case anti-NMDA receptor encephalitis. *Social and Clinical Psychiatry*. 2023;33(4):81–89. (In Russ.) doi: 10.34757/0869-4893.2023.33.4.010
26. Davydovsky IV. *The problem of causation in medicine (etiology)*. M.: Medgiz; 1962. 130 p. (In Russ.)
27. Yu Y, Wu Y, Cao X et al. The clinical features and prognosis of anti-NMDAR encephalitis depends on blood brain barrier integrity. *Mult Scler Relat Disord*. 2021. Art. 102604. doi: 10.1016/j.msard.2020.102604
28. Endres D, Meixensberger S, Dersch R et al. Cerebrospinal fluid, antineuronal autoantibody, EEG, and MRI findings from 992 patients with schizophreniform and affective psychosis. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):279. doi: 10.1038/s41398-020-00967-3
29. Barkanova V, Shmukler AB. Disruption of the blood-brain barrier integrity and the development of movement disorders in patients with autoimmune diseases, characterized by the presence of psychopathological symptoms. *Russian Psychiatric Journal*. 2023;(3):91–103. (In Russ.)
30. Ma Y, Wang J, Guo S et al. Cytokine/chemokine levels in the CSF and serum of anti-NMDAR encephalitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023;13:1064007. doi: 10.3389/fimmu.2022.1064007
31. Nabizadeh F, Balabandian M, Sodeifian F et al. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;62:103795. doi: 10.1016/j.msard.2022.103795
32. Swayne A, Warren N, Prain K et al. Analysing triggers for anti-NMDA-receptor encephalitis including herpes simplex virus encephalitis and ovarian teratoma: Results from the Queensland Autoimmune Encephalitis cohort. *Intern Med J*. 2022;52(11):1943–1949. doi: 10.1111/imj.15472
33. 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, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121(8):1029–1075. doi: 10.1007/s00702-014-1193-3
34. Gerosa M, Poletti B, Pregnotato F et al. Antiglutamate receptor antibodies and cognitive impairment in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2016;7:5. doi: 10.3389/fimmu.2016.00005

ОБ АВТОРЕ

Шмуклер Александр Борисович, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 119034, Москва, Кропоткинский пер., 23;
ORCID: 0000-0002-7187-9361;
eLibrary SPIN: 4932-7980;
e-mail: ashmukler@yandex.ru

AUTHOR INFO

Alexander B. Shmukler, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof.;
address: 23 Kropotkinsky lane, 119034, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-7187-9361;
eLibrary SPIN: 4932-7980;
e-mail: ashmukler@yandex.ru