



УДК: 616.89 (616-097.3)

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb624853>

Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам как курабельная причина острого психоза: возможности диагностики. (Комментарий к статье Е.В. Снедкова «Существует ли анти-NMDA-рецепторный энцефалит?»)

Е.Е. Васенина¹, О.С. Левин^{1,2}¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия²Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, РоссияАвтор, ответственный за переписку: Елена Евгеньевна Васенина, hel_vas@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам — одна из форм аутоиммунных энцефалитов, который чаще всего дебютирует с острого психоза. С учётом его курабельности и обратимости, энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам должен быть включён в список дифференциальной диагностики у всех пациентов с первым психотическим эпизодом. Однако для его диагностики необходимо соблюдать пошаговый алгоритм, принимая во внимание как клинические, так и инструментальные и лабораторные данные. Подтверждение анти-NMDA-рецепторного энцефалита только на основании повышенного уровня антител в крови часто приводит к ложноположительным диагнозам и ошибкам в ведении таких пациентов. В статье освещены особенности диагностики как энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам, так и других форм аутоиммунных энцефалитов, которые могут первично дебютировать с острого психоза.

Ключевые слова: энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам, психоз, аутоиммунный энцефалит, тератома.

Для цитирования:

Васенина Е.Е., Левин О.С. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам как курабельная причина острого психоза: возможности диагностики. (Комментарий к статье Е.В. Снедкова «Существует ли анти-NMDA-рецепторный энцефалит?») // Неврологический вестник. 2023. Т. LV. Вып. 4. С. 79–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb624853>.

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb624853>

Anti-NMDA receptor encephalitis as a reversible cause of acute psychoses: Diagnostic possibilities. (Comment on the article by E.V. Snedkov “Is anti-NMDA receptor encephalitis real? I. Diagnostic challenges “)

Elena E. Vasenina¹, Oleg S. Levin^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital n.a. S.P.Botkin, Moscow, Russia

Corresponding author: Elena E. Vasenina, hel_vas@mail.ru

ABSTRACT

Encephalitis with antibodies to NMDA receptors is a form of autoimmune encephalitis that most often debuts as an acute psychosis. Considering its curability and reversibility, encephalitis with antibodies to NMDA receptors must be included into differential diagnostic list for all the patients suffering first psychotic episode. However, to diagnose it, it is necessary to follow a step-by-step algorithm considering both clinical and instrumental and laboratory data. Confirming anti-NMDA-receptor encephalitis based solely on increased blood antibodies level often leads to false-positive diagnostics and errors in treatment of such patients. In this article, we discuss diagnostic features of encephalitis with antibodies to NMDA receptors, as well as other forms of autoimmune encephalitis that can initially manifest as acute psychoses.

Keywords: encephalitis with antibodies to NMDA receptors, psychosis, autoimmune encephalitis, teratoma.

For citation:

Vasenina EE., Levin OS. Anti-NMDA receptor encephalitis as a reversible cause of acute psychoses: Diagnostic possibilities. (Comment on the article by E.V. Snedkov “Is anti-NMDA receptor encephalitis real? I. Diagnostic challenges “). *Neurology Bulletin*. 2023;LV(4):79–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb624853>.

Received: 21.12.2023

Accepted: 22.12.2023

Published: 10.01.2024

ВСТУПЛЕНИЕ

Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам¹ (ЭсАкNMDAr) как отдельная нозологическая форма был представлен относительно недавно, в 2007 г. [1]. Именно тогда впервые были выявлены антитела к NR-1 субъединице NMDA-рецепторов с которыми и связали развитие острого психоза у пациентки с тератомой яичников. Несмотря на то, что схожие психотические эпизоды были описаны значительно раньше, именно J. Dalmau и соавт. впервые предположил аутоиммунную воспалительную природу данного психопатологического состояния [1].

Исходно новый случай энцефалита рассматривали как частный вариант паранеопластических неврологических синдромов с учётом его тесной ассоциации с тератомой яичников [2]. Однако в дальнейшем оказалось, что с данным вариантом «опухоли» связано не более 30% всех случаев и что у мужчин развитие анти-NMDA-рецепторного энцефалита также возможно, хотя и значительно реже [3]. По этой причине в данный момент ЭсАкNMDAr рассматривают скорее как идиопатический аутоиммунный процесс, который может быть ассоциирован с тератомой яичников, однако наличие опухоли не бывает для него строго обязательным [4].

Наиболее частым вариантом клинической манифестации NMDA-рецепторного энцефалита бывает острый психоз (до 70–75% всех случаев), который появляется после неспецифического продромального периода [5]. Относительно молодой возраст (наиболее «тропный» возрастной диапазон NMDA-рецепторного энцефалита 20–30 лет), женский пол, дебют с психотической симптоматики способствуют тому, что чаще всего первично этих пациентов госпитализируют в психиатрический стационар с диагнозом «экзацербация шизофрении» [6].

И нужно сказать, что на начальном этапе сам психотический эпизод при NMDA-рецепторном энцефалите практически не отличим от такового в рамках эндогенной патологии [4]. Причина этого — тот нейромедиаторный дисбаланс, который лежит в основе развития психоза и при шизофрении, и при аутоиммунном процессе. Антитела к GluN1-субъединице глутаматергического рецептора при анти-NMDA-рецепторном энцефалите выступают как парциальные агонисты, стимулируют постсинаптические рецепторы, удлиняя период открытия ионных каналов, что может «задержи-

вать» период потенциации и усиливать влияние глутамата [7]. Кроме того, потенциация глутаматергического NMDA-рецептора может увеличивать экспрессию D1-рецепторов и усиливать дофаминергические влияния [8].

Значительное усиление возбуждающей нейротрансмиссии, а также формирующееся гипердофаминергическое состояние и приводят к развитию психотического эпизода, очень схожего по своим «фенотипическим» особенностям с эндогенным психозом.

Несмотря на то обстоятельство, что первичные инициирующие причины развития психоза при шизофрении и аутоиммунном энцефалите могут быть разными, общий нейрохимический дисбаланс и единые механизмы его формирования определяют значительные сложности дифференциации психотических расстройств в рамках этих двух состояний [9]. Если рассматривать острый психоз как синдром, которым могут проявляться различные виды патологии, аутоиммунные энцефалиты, как нам кажется, в последние годы значительно укрепили свои позиции в списке тех состояний, которые должны быть включены в список дифференциальной диагностики у пациентов с первым психотическим эпизодом [10, 11].

Однако, как и всё новое, NMDA-рецепторный энцефалит, по сути находящийся на границе компетенций двух специальностей и требующий пересмотра каких-то ранее существующих представлений, вызывает много вопросов, споров и дискуссий.

АНТИТЕЛА К NMDA-РЕЦЕПТОРУ: НОРМА ИЛИ ПАТОЛОГИЯ?

Наиболее частый аргумент, который используют для подтверждения того, что NMDA-рецепторный энцефалит едва ли можно считать самостоятельной нозологической формой, — отсутствие убедительной доказательной базы о первично патогенной роли антител к NMDA-рецепторам. Действительно антитела к GluN1-субъединице глутаматергического рецептора выявляют и у пациентов с длительно текущей психиатрической патологией, без каких-либо признаков энцефалита, и у здоровых людей, правда в этом случае чаще всего есть антитела к другим

¹NMDA (от англ. N-methyl-D-aspartic acid) — N-метил-D-аспарагиновая кислота.

эпитомам [4, 12]. В ряде исследований показан более высокий уровень аутоантител у пациентов с артериальной гипертензией и другими соматическими заболеваниями [13].

В целом по популяции повышение уровня антител к NMDA-рецепторам выявляют, по некоторым данным, в 20% случаев в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний, что значительно увеличивает риск ложноположительных диагнозов анти-NMDA-рецепторного энцефалита, если диагноз будет базироваться только на превышении допустимого титра антител в крови [14].

И действительно доступность лабораторной диагностики и стремление «к новизне» привело к тому, что на основании выявления лабораторных маркёров пациентам стали менять ранее установленные диагнозы, схему терапии, выставлять диагноз аутоиммунного энцефалита там, где никакой клиники поражения центральной нервной системы в принципе нет.

Везде должен быть разумный подход — ЭсАкNMDAr имеет достаточно строгие критерии диагностики, которые включают как клинические симптомы, отражающие острое диффузное нарушение работы головного мозга, так и параклиническое подтверждение органического процесса [15]. Вне клинической картины ЭНЦЕФАЛИТА этого диагноза быть не может.

Современные критерии ЭсАкNMDAr, сформулированные в 2016 г. с незначительной корректировкой в 2019 г., остаются актуальными и на сегодняшний день [4].

Диагностика вероятного ЭсАкNMDAr возможна при соответствии всем трём следующим представленным критериям.

1. Быстрое начало (менее 3 мес), дебютирующее, по меньшей мере, с четырёх из шести следующих основных групп симптомов.

- Аномальное (психическое) поведение или познавательная дисфункция.
- Речевые нарушения (снижение беглости речи, мутизм).
- Эпиприступы.
- Нарушение движения — дискинезии, дистония, ригидность, поздние нарушения (ката-tonия).
- Снижение уровня сознания.
- Вегетативная дисфункция или центральная гиповентиляция.

2. По крайней мере, один из следующих результатов лабораторных исследований.

– Аномальные данные электроэнцефалографии (ЭЭГ).

– Цереброспинальная жидкость с плеоцитозом или олигоклональными антителами

3. Исключение других причин энцефалита.

При выявлении тератомы яичника диагноз вероятного ЭсАкNMDAr может быть установлен при наличии трёх из шести клинических симптомов в 1-м пункте.

И нужно сказать, что у тех пациентов, у которых клинические и параклинические данные соответствовали критериям диагностики ЭсАкNMDAr, а диагноз подтверждался повышенным титром антител к NMDA-рецептору в ликворе (!), всегда выявляли признаки воспаления, соответствующие энцефалиту по данным аутопсии [4, 16].

В России первая волна интереса к аутоиммунным энцефалитам прошла в 2016 г. Тогда у пациентки 28 лет, умершей в психосоматическом отделении многопрофильной больницы, куда её перевели из психиатрического стационара с диагнозом «Фебрильная шизофрения. Злокачественный нейрорепитический синдром», на аутопсии обнаружили признаки провоспалительной активации, выставив итоговым диагнозом «аутоиммунный энцефалит». При том, что лабораторного подтверждения не было, именно наличие воспалительных изменений в мозге позволило сделать заключение о наличии энцефалита и выставить потенциально курабельное заболевание в качестве причины смерти, что вызвало широкий резонанс и активное обсуждение данной проблемы.

Здесь важно не путать: у пациентов с изолированным повышением уровня антител в крови, вне клинической картины ЭсАкNMDAr, часто не удаётся выявить никаких провоспалительных маркёров [17]. Однако никто и не предлагает диагностировать воспалительное поражение головного мозга только по результатам лабораторных анализов.

Непосредственное патогенное действие аутоантител действительно вызывает ряд сомнений, с учётом их выявляемости при различных состояниях, в том числе и у здоровых людей, а также того факта, что риск развития энцефалита и его тяжесть напрямую не связаны с их количеством.

По всей видимости, титр антител к NMDA-рецепторам в крови отражает скорее склонность к более выраженным иммунным реакциям и иммунной аутоагрессии: не зря антитела (АТ) к глутаматергическим рецепторам комбинируются

с другими аутоантителами (АТ к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, GAD-антитела), которые также могут встречаться как в норме, так и при патологии [4].

Вне головного мозга «мишеней» для антител к NMDA-рецепторам практически нет, через гематоэнцефалический барьер в обычных условиях они не проникают, поэтому, по сути, их нахождение в крови не запускает патологическую реакцию, если не создаются специальные условия [18–20]. Одним из таких «условий» и может быть сопутствующая тератома [21].

Тератома яичника представляет собой эмбрионально-клеточное образование, содержащее фрагменты различных тканей, в том числе и нервной. Гистохимические исследования показывают, что в самой тератоме экспрессируется значительное количество NMDA-рецепторов. И у тех пациентов, у которых ЭсАкNMDAr развивается на фоне существующей эпидермоидной кисты яичников, именно в ткани опухоли первично появляются большое количество аутоантител и признаки выраженной воспалительной реакции, причём эти изменения предшествуют изменениям в веществе мозга [22–24]. То есть тератома выступает триггером «патогенности»: именно на неё первично устремляется аутоагрессия, что и запускает общий патологический процесс.

По этой причине удаление тератомы служит важной терапевтической стратегией — ликвидируя первичный источник аутоиммуннизации, удаётся лучше справиться с системным аутоиммунным процессом. Рост тератомы, по всей видимости, определяется уровнем гормонов и различными гинекологическими факторами. Так, у нас под наблюдением были 2 пациентки, у которых дебют ЭсАкNMDAr произошёл на фоне интенсивной гормональной стимуляции при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению.

Вторым наиболее важным «триггером» развития аутоиммунного энцефалита бывают перенесённые инфекции, в первую очередь, вызванная вирусом простого герпеса. В одном исследовании было отмечено, что у 27% пациентов вторая волна ухудшения после перенесённого герпетического энцефалита была связана с присоединившимся аутоиммунным процессом, а именно с ЭсАкNMDAr [4, 20]. По всей видимости, первичный воспалительный процесс также создаёт условия для «патогенности» антител к NMDA-рецепторам: нарушение целостности гематоэнцефалического барьера приводит к их

поступлению в центральную нервную систему, что, в свою очередь, провоцирует иммунный ответ ввиду их чужеродности.

Помимо вируса герпеса, отмечена тесная связь развития энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам при COVID-19², гриппе, различных вариантах вакцинации, где опять же создаются дополнительные условия для иммунной активации [25–27].

Таким образом, в развитии ЭсАкNMDAr играет роль целый комплекс причин: это и врождённые особенности иммунной реакции (по некоторым данным, у пациентов с аутоиммунными энцефалитами отмечен генетический полиморфизм в группе генов гистосовместимости), наличие антител к NMDA-рецепторам и сочетание с провоцирующими факторами в виде тератомы яичников или дополнительного воспалительного процесса, который может способствовать их нейроинвазии. *В свете этого более информативно, чтобы избежать ложноположительных результатов, для подтверждения ЭсАкNMDAr использовать определение титра АТ не в крови, а в ликворе* [16].

Однако отрицать возможность того, что аутоиммунный энцефалит может лежать в основе развития психоза у некоторых пациентов, хотя бы с позиции его курабельности, нам видится не совсем корректным. 75% пациентов при своевременном начале иммуносупрессивной терапии полностью восстанавливаются, ещё 25% имеют частичный резидуальный дефект [4].

Следует отметить, что в отсутствие соответствующего лечения большинство пациентов погибают от прогрессирующей вегетативной недостаточности. Часть случаев «злокачественной фебрильной шизофрении», отличающейся крайне высокой летальностью, вполне соответствует критериям ЭсАкNMDAr, так почему бы не дать этим пациентам шанс, попробовав рассмотреть в качестве диагноза альтернативное потенциально обратимое состояние.

Под нашим наблюдением находились 11 человек с подтверждённым диагнозом ЭсАкNMDAr. 2 пациентки 26 и 28 лет погибли, так как были переведены из психиатрического стационара практически в терминальной стадии с грубой вегетативной недостаточностью, 1 после остановки сердечной деятельности, когда сделать

²COVID-19 (от англ. COronaVIrus Disease 2019) — коронавирусная инфекция 2019 г.

уже было что-либо невозможно [28]. Ещё 3 пациентки впервые поступили в психиатрический стационар с клиникой острого психоза и какое-то время находились там с первичным диагнозом «шизофрения». Они были консультированы в условиях психиатрического стационара раньше, по подозрению на возможное течение аутоиммунного энцефалита, когда наряду с психотической симптоматикой возникли и начали прогрессировать расстройства движений, кататония, в 1 случае развился генерализованный судорожный приступ [29].

Несмотря на то обстоятельство, что при дальнейшем наблюдении во всех 3 случаях нарастала вегетативная недостаточность до комы и потребности в искусственной вентиляции лёгких, на фоне иммуносупрессивной пульс-терапии глюкокортикоидами в сочетании с моноклональными антителами (ритуксимабом) состояние удалось стабилизировать, и пациентки вернулись к полноценной жизни абсолютно без дефекта. Это также может быть дополнительным подтверждением того, что аутоиммунный анти-NMDA-рецепторный энцефалит вполне можно рассматривать как курабельную причину острого психоза.

Во всех представленных случаях диагноз устанавливали согласно критериям, был выявлен умеренный лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе, а титр антител к NMDA-рецепторам подтверждался в ликворе.

Возможно, ещё одной проблемой «принятия» диагноза аутоиммунных энцефалитов, ЭсАкNMDAr в частности, бывает не совсем типичное течение самого патологического процесса. Мы привыкли к тому, что под термином «энцефалит» подразумеваем воспалительный процесс, приводящий к гибели нервных клеток. Что должно находить подтверждение как постмортально, так и по данным прижизненных исследований, например в виде выявления очагов некроза с диффузным отёком по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Иммуногистохимические исследования при ЭсАкNMDAr выявляют преимущественную инфильтрацию ткани мозга В-клетками, плазматическими клетками, клетками CD4, а также воспалительную активацию микроглии [30, 31].

В отличие от других форм энцефалитов, при которых чаще всего в качестве основного патогена выступают Т-лимфоциты CD8, обладающие прямым цитотоксическим действием, при ЭсАкNMDAr клетки CD8 практически не встре-

чаются, с чем, по всей видимости, и связана относительная сохранность нейронов [31].

При условной жизнеспособности нервных клеток аутоиммунный процесс, вовлекая NMDA-рецепторы, приводит к грубым электролитным, нейротрансмиттерным расстройствам, нарушению потенциации и синаптической передачи, что и провоцирует клиническую симптоматику. Основные «скопления» NMDA-рецепторов в головном мозге находятся в гиппокампе, таламусе, стриатуме и других стволовых структурах что и провоцирует типичную нейропсихиатрическую манифестацию в сочетании с экстрапирамидными расстройствами и вегетативной дисфункцией [32].

Однако формирующиеся функциональные нарушения не очень легко подтвердить параклиническими данными. Именно поэтому МРТ у половины больных не выявляет каких-то значительных отклонений, а у оставшихся 50% пациентов найденные неспецифические изменения никак не связаны с клинической симптоматикой [4].

По данным ЭЭГ долго обсуждали достаточно характерный паттерн изменений в виде экстремальной дельта-кисти (delta-brush), однако и он отражает скорее грубые дисфункциональные изменения, чем первичную гибель нейронов [33, 34]. В последующем при анализе более крупных выборок пациентов оказалось, что дельта-кисть выявляется не более чем в 20% случаев и не является специфичной для ЭсАкNMDAr. Однако, в отличие от данных МРТ, изменения по результатам ЭЭГ удаётся выявить почти у всех больных (98,1%): диффузное замедление ритма (40,3%); эпилептиформная активность (17,7%); экстремальная дельта-кисть (16,1%); полиморфный дельта-ритм (9,7%); фокальное замедление активности (8,1%), диффузная бета-активность (6,5%) [4, 35, 36]. По всей видимости, столь высокая частота ЭЭГ-изменений связана с тем, что *в отсутствие первичного повреждения структуры, отклонения нейрофизиологических параметров более ценно для подтверждения ЭсАкNMDAr.*

Таким образом, особенности патологического процесса в рамках ЭсАкNMDAr приводят не к очаговому повреждению мозга, а к грубой диффузной дезорганизации в его работе, что и даёт специфику клинической картины в виде психозов, эписиндрома, когнитивной дисфункции и расстройств поведения без классических «неврологических» симптомов.

ЭсАкNMDAr — не единственная форма, которая может в дебюте проявляться острым психотическим эпизодом и вызывать сложности дифференциальной диагностики между первично эндогенной патологией и аутоиммунным энцефалитом. На данный момент описано более 300 потенциальных антител, которые, имея тропность к рецепторам, ионным каналам, при определённых условиях могут запускать схожую клиническую симптоматику. Однако доступность их определения во всём мире достаточно низка, да и чёткой специфики для каких-то очень узких форм нет.

В 2020 г. международным консенсусом была предложена общая дефиниция аутоиммунного психоза, которая не подразумевает определение какой-то отдельной нозологической формы. В неё были включены как случаи психотических расстройств при паранеопластических процессах, так и идиопатические формы аутоиммунных энцефалитов [37].

Подозрение на возможный аутоиммунный генез должно возникнуть при наличии психотических симптомов с острым началом и быстрым прогрессированием (в течение <3 мес) в сочетании, как минимум, с одним из следующих.

- Наличие опухоли, онкологического заболевания.
- Двигательные расстройства (кататония или дискинезия).
- Негативный «ответ» на нейролептики, возможно, диагноз злокачественного нейролептического синдрома (ригидность, увеличение активности креатинфосфокиназы, гипертермия).
- Когнитивная дисфункция.
- Нарушение сознания.
- Эпиприступы.
- Клинически значимая вегетативная дисфункция (колебания артериального давления, температуры тела, частоты сердечных сокращений).

При соответствии клиническим критериям (клинически возможный аутоиммунный психоз) проводят обязательное дополнительное обследование: МРТ, ЭЭГ, люмбальная пункция (общий анализ ликвора, а также уровень олигоклональных АТ), АТ на аутоиммунные энцефалиты в крови и ликворе (по доступности).

Диагноз вероятного аутоиммунного психоза устанавливают при сочетании клинической картины со следующими параметрами.

- Минимум с 1 из перечисленных ниже.
- Плеоцитоз в ликворе >5 клеток в 1 мкл.
- Двусторонние изменения височной доли по данным МРТ, гиперинтенсивные во flair.
- Или минимум с 2 из перечисленных ниже.
- ЭЭГ-изменения (острые волны / замедление активности / фокальные изменения / экстремальная дельта-кисть и др.).
- Олигоклональные антитела в ликворе или повышенный индекс иммуноглобулинов G.
- Наличие повышенного уровня антител в крови.

Подтверждённый диагноз может быть установлен только при выявлении специфических антител в ликворе.

Несмотря на то обстоятельство, что итоговое подтверждение уровнем АТ не всегда доступно, такой пошаговый алгоритм позволит врачам-психиатрам, с одной стороны, быть более настороженными в плане возможной аутоиммунной природы состояния пациента, а с другой стороны — позволит избежать ложноположительных диагнозов вне клинического контекста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с учётом клинических, лабораторных, иммуногистохимических исследований энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам вполне доказанно можно считать отдельной нозологической формой и рассматривать в качестве альтернативного диагноза при дифференциальной диагностике пациентов с первым психотическим эпизодом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. *Vasenina E.E.* — анализ литературных данных, обобщение материала, сопоставление с собственными данными, подготовка предварительной версии статьи; *Levin O.S.* — анализ и редактирование статьи, подготовка окончательного варианта для публикации.

Funding. This publication was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors. *E.E. Vasenina* — analysis of available literature data, synthesis of material, comparison with own data, preparation of a preliminary version of the article; *O.S. Levin* — analysis and editing of the article, preparation of the final version for publication.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. 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. Vol. 7. P. 1091–1098.
2. Dalmau J., Tuzun E., Wu H.Y. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // *Ann. Neurol.* 2007. Vol. 61. P. 25–36.
3. Dalmau J., Graus F. Antibody-mediated encephalitis // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. P. 840–851.
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. Vol. 18. N. 11. P. 1045–1057. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3. PMID: 31326280.
5. Kayser M.S., Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry // *Curr. Psychiatry Rev.* 2011. Vol. 7. P. 189–193.
6. 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. P. 1133–1139.
7. Mannara F., Radosevic M., Planagumà J. et al. Allosteric modulation of NMDA receptors prevents the antibody effects of patients with anti-NMDAR encephalitis // *Brain.* 2020. Vol. 143. N. 9. P. 2709–2720. DOI: 10.1093/brain/awaa195. PMID: 32830245.
8. Aperia A., Greengard P. Dopamine receptor response to NMDA stimulation // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. N. 10. P. 1682. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.10.1682. PMID: 17012674.
9. David A.S. The psychiatric phenotype of anti-NMDA receptor encephalitis // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2019. Vol. 31. P. 70–79.
10. Sarkis R.A., Coffey M.J., Cooper J.J. 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 // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2019. Vol. 31. P. 137–142.
11. 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. 6. P. 235–246.
12. Cullen A.E., Palmer-Cooper E.C., Hardwick M. et al. Influence of methodological and patient factors on serum NMDAR IgG antibody detection in psychotic disorders: A meta-analysis of cross-sectional and case-control studies // *Lancet Psychiatry.* 2021. Vol. 8. N. 2. P. 109–120. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30432-6. PMID: 33357497.
13. González-García S., González-Quevedo A., Hernández-Díaz Z. et al. Circulating autoantibodies against the NR2 peptide of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hypertensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk // *J. Neurol. Sci.* 2017. Vol. 375. P. 324–330. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.028. PMID: 28320161.
14. 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. PMID: 29474316. PMID: PMC5959203.
15. Venkatesan A., Tunkel A.R., Bloch K.C. et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium // *Clin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 57. N. 8. P. 1114–1128. DOI: 10.1093/cid/cit458. PMID: 23861361. PMID: PMC3783060.
16. Blackman G., Lim M.F., Pollak T. 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. N. 10. P. 5302–5311. DOI: 10.1007/s00415-022-11224-6. PMID: 35790561. PMID: PMC9467941.
17. Dahm L., Ott C., Steiner J. et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease // *Annals of Neurology.* 2014. Vol. 76. N. 1. P. 82–94. DOI: 10.1002/ana.24189.
18. Seery N., Butzkueven H., O'Brien T.J., Monif M. Contemporary advances in anti-NMDAR antibody (Ab)-mediated encephalitis // *Autoimmun. Rev.* 2022. Vol. 21. N. 4. P. 103057. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103057. PMID: 35092831.
19. Platt M.P., Agalliu D., Cutforth T. Hello from the other side: How autoantibodies circumvent the blood-brain barrier in autoimmune encephalitis // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 442. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00442. PMID: 28484451. PMID: PMC5399040.
20. 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. PMID: 34339078.
21. Jang Y., Lee K., Lee C. et al. Teratoma pathology and genomics in anti-NMDA receptor encephalitis // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2023. DOI: 10.1002/acn3.51948. Epub ahead of print. PMID: 37986706.
22. Al-Diwani A., Theorell J., Damato V. et al. Cervical lymph nodes and ovarian teratomas as germinal centres in NMDA receptor-antibody encephalitis // *Brain.* 2022. Vol. 145. N. 8. P. 2742–2754. DOI: 10.1093/brain/awac088. PMID: 35680425. PMID: PMC9486890.
23. Makuch M., Wilson R., Al-Diwani A. et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody production from germinal center reactions: Therapeutic implications // *Ann. Neurol.* 2018. Vol. 83. N. 3. P. 553–561. DOI: 10.1002/ana.25173. PMID: 29406578. PMID: PMC5925521.
24. Sancho-Saúco J., Corraliza-Galán V., Lázaro-Carrasco de la Fuente J. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: Two case reports associated with ovarian teratoma and a literature review // *J. Obstet. Gynaecol.* 2019. Vol. 39. N. 6. P. 864–865. DOI: 10.1080/01443615.2019.1579175. PMID: 31017481.
25. Armangué T., Spatola M., Vlaga A. 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. Vol. 17. N. 9. P. 760–772. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8. PMID: 30049614. PMID: PMC6128696.
26. Nosadini M., Mohammad S.S., Corazza F. et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic literature review with analysis of 43 cases // *Dev. Med. Child Neurol.* 2017. Vol. 59. N. 8. P. 796–805. DOI: 10.1111/dmcn.13448. PMID: 28439890.
27. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: Manifestations in children and adults // *Curr. Opin. Neurol.* 2017. Vol. 30. N. 3. P. 327–333. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000445. PMID: 28234798.
28. Васенина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А. и др. Аутоиммунный энцефалит с антителами к Nmda рецепторам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. №2: 110–116. DOI: 10.17116/jnevro201711721110-116. EDN: YHEQKX.

29. Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Левин О.С. и др. Аутоиммунный энцефалит с антителами к рецепторам N-метил-D-аспартата и тератомами яичников: существует ли взаимосвязь? // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19. №5. С. 124–131. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-124-131.

30. 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. Vol. 77. P. 589–593.

31. Bien C.G., Vincent A., Barnett M.H. et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: Clues for pathogenesis // *Brain*. 2012. Vol. 135. P. 1622–1638.

32. Nissen M.S., Ryding M., Meyer M., Blaabjerg M. Autoimmune encephalitis: Current knowledge on subtypes, disease mechanisms and treatment // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2020. Vol. 19. N. 8. P. 584–598. DOI: 10.2174/18715273196666200708133103. PMID: 32640967.

33. Parwani J., Ortiz J.F., Alli A. et al. Understanding seizures and prognosis of the extreme delta brush pattern in anti-N-

methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: A systematic review // *Cureus*. 2021. Vol. 13. N. 9. P. e18154. DOI: 10.7759/cureus.18154. PMID: 34589370. PMCID: PMC8460549.

34. Castellano J., Glover R., Robinson J. Extreme delta brush in NMDA receptor encephalitis // *Neurohospitalist*. 2017. Vol. 7. N. 3. P. NP3–NP4. DOI: 10.1177/1941874416673191. PMID: 28634511. PMCID: PMC5467816.

35. 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. PMID: 30597400.

36. Freund B., Ritzl E.K. A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis // *J. Neuroimmunol.* 2019. Vol. 332. P. 64–68. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.010. PMID: 30959339.

37. Pollak T.A., Lennox B.R., Müller S. et al. Autoimmune psychosis: An international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin // *Lancet Psychiatry*. 2020. Vol. 7. N. 1. P. 93–108. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30290-1. PMID: 31669058.

REFERENCES

1. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7:1091–1098.

2. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25–36.

3. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378:840–851.

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;18(11):1045–1057. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3. PMID: 31326280.

5. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev*. 2011;7:189–193.

6. 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;70:1133–1139.

7. Mannara F, Radosevic M, Planagumà J et al. Allosteric modulation of NMDA receptors prevents the antibody effects of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Brain*. 2020;143(9):2709–2720. DOI: 10.1093/brain/awaa195. PMID: 32830245.

8. Aperia A, Greengard P. Dopamine receptor response to NMDA stimulation. *Am J Psychiatry*. 2006;163(10):1682. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.10.1682. PMID: 17012674.

9. David AS. The psychiatric phenotype of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019;31:70–79.

10. Sarkis RA, Coffey MJ, Cooper JJ 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. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019;31:137–142.

11. 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;6:235–246.

12. Cullen AE, Palmer-Cooper EC, Hardwick M et al. Influence of methodological and patient factors on serum NMDAR IgG antibody detection in psychotic disorders: A meta-analysis

of cross-sectional and case-control studies. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):109–120. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30432-6. PMID: 33357497.

13. González-García S, González-Quevedo A, Hernandez-Diaz Z et al. Circulating autoantibodies against the NR2 peptide of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hypertensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk. *J Neurol Sci*. 2017;375:324–330. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.028. PMID: 28320161.

14. 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. PMID: 29474316. PMCID: PMC5959203.

15. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114–1128. DOI: 10.1093/cid/cit458. PMID: 23861361. PMCID: PMC3783060.

16. Blackman G, Lim MF, Pollak T 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(10):5302–5311. DOI: 10.1007/s00415-022-11224-6. PMID: 35790561. PMCID: PMC9467941.

17. Dahm L, Ott C, Steiner J et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Annals of Neurology*. 2014;76(1):82–94. DOI: 10.1002/ana.24189.

18. Seery N, Butzkueven H, O'Brien TJ, Monif M. Contemporary advances in anti-NMDAR antibody (Ab)-mediated encephalitis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(4):103057. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103057. PMID: 35092831.

19. Platt MP, Agalliu D, Cutforth T. Hello from the other side: How autoantibodies circumvent the blood-brain barrier in autoimmune encephalitis. *Front Immunol*. 2017;8:442. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00442. PMID: 28484451. PMCID: PMC5399040.

20. 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. PMID: 34339078.
21. Jang Y, Lee K, Lee C et al. Teratoma pathology and genomics in anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023. DOI: 10.1002/acn3.51948. Epub ahead of print. PMID: 37986706.
22. Al-Diwani A, Theorell J, Damato V et al. Cervical lymph nodes and ovarian teratomas as germinal centres in NMDA receptor-antibody encephalitis. *Brain*. 2022;145(8):2742–2754. DOI: 10.1093/brain/awac088. PMID: 35680425. PMCID: PMC9486890.
23. Makuch M, Wilson R, Al-Diwani A et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody production from germinal center reactions: Therapeutic implications. *Ann Neurol*. 2018;83(3):553–561. DOI: 10.1002/ana.25173. PMID: 29406578. PMCID: PMC5925521.
24. Sancho-Saúco J, Corraliza-Galán V, Lázaro-Carrasco de la Fuente J et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: Two case reports associated with ovarian teratoma and a literature review. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(6):864–865. DOI: 10.1080/01443615.2019.1579175. PMID: 31017481.
25. Armangue T, Spatola M, Vlagea A 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;17(9):760–772. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8. PMID: 30049614. PMCID: PMC6128696.
26. Nosadini M, Mohammad SS, Corazza F et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(8):796–805. DOI: 10.1111/dmcn.13448. PMID: 28439890.
27. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):327–333. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000445. PMID: 28234798.
28. Vasenina EE, Levin OS, Gan'kina OA et al. Autoimmune anti-NMDA-R encephalitis. *Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova*. 2017;117(2):110–116. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201711721110-116. PMID: 28374703.
29. Podzolkova NM, Korennaya VV, Levin OS et al. Autoimmunnyĭ e'ncefalit s antitelami k receptoram N-metil-D-aspartata i teratomy` yaichnikov: sushhestvuet li vzaimosvyaz'? *Voprosy` ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020;19(5):124–131. (In Russ.) DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-124-131.
30. 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;77:589–593.
31. Bien CG, Vincent A, Barnett MH et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: Clues for pathogenesis. *Brain*. 2012;135:1622–1638.
32. Nissen MS, Ryding M, Meyer M, Blaabjerg M. Autoimmune encephalitis: Current knowledge on subtypes, disease mechanisms and treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2020;19(8):584–598. DOI: 10.2174/1871527319666200708133103. PMID: 32640967.
33. Parwani J, Ortiz JF, Alli A et al. Understanding seizures and prognosis of the extreme delta brush pattern in anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: A systematic review. *Cureus*. 2021;13(9):e18154. DOI: 10.7759/cureus.18154. PMID: 34589370. PMCID: PMC8460549.
34. Castellano J, Glover R, Robinson J. Extreme delta brush in NMDA receptor encephalitis. *Neurohospitalist*. 2017;7(3):NP3–NP4. DOI: 10.1177/1941874416673191. PMID: 28634511. PMCID: PMC5467816.
35. 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. PMID: 30597400.
36. Freund B, Ritzl EK. A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2019;332:64–68. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.010. PMID: 30959339.
37. Pollak TA, Lennox BR, Müller S et al. Autoimmune psychosis: An international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):93–108. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30290-1. PMID: 31669058.

ОБ АВТОРАХ

Васенина Елена Евгеньевна, докт. мед. наук, доц.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2600-0573>;
eLibrary SPIN: 5345-0214;
e-mail: hel_vas@mail.ru

Левин Олег Семёнович, докт. мед. наук, проф.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3872-5923>;
eLibrary SPIN: 5342-1373;
e-mail: neurolev@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Elena E. Vasenina, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2600-0573>;
eLibrary SPIN: 5345-0214;
e-mail: hel_vas@mail.ru

Oleg S. Levin, M.D., D. Sci. (Med.), Prof.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3872-5923>;
eLibrary SPIN: 5342-1373;
e-mail: neurolev@mail.ru