

Психические расстройства с уточненным патогенезом: анти-NMDA энцефалит в практике детских и подростковых психиатров

Абрамов А.В.^{1,2}, Макушкин Е.В.³, Чайка Ю.А.², Горюнов А.В.², Гусева Г.Д.⁴, Меньшикова М.А.⁵, Фарносова М.Е.⁵

¹ Научно-практический Центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва, Россия

² Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

³ Центр психического здоровья МЕДСИ, Москва, Россия

⁴ Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

⁵ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой, Москва, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Актуальность изучения психических нарушений при анти-NMDA энцефалите обусловлена рядом аспектов: психопатологические проявления при анти-NMDA энцефалите полиморфны и нередко является манифест в виде острого психотического расстройства резистентного к нейролептической терапии; описаны случаи с приступообразным течением; к развитию заболевания больше предрасположены пациенты детско- подросткового и молодого возраста, качество прогноза ассоциировано с ранним началом патогенетической иммуносупрессивной терапии. **Цель:** описание психопатологических проявлений при аутоиммунном энцефалите у группы пациентов подросткового возраста. **Материалы и методы:** проведено изучение клинικο-динамических особенностей течения аутоиммунного анти-NMDA рецепторного энцефалита в остром и восстановительном периоде у четырех пациентов подросткового возраста. **Заключение:** в исследовании выявлены специфические, характерные для органических психических расстройств нарушения в остром периоде заболевания и симптомокомплексы вероятно обуславливающие прогрессивность заболевания – обратимый регресс психики, нарушения когнитивных функций, моторно-координаторные нарушения.

Ключевые слова: анти-NMDA энцефалит, дети, подростки, психические нарушения, детская психиатрия, психопатология, исходы

Информация об авторах:

Александр Викторович Абрамов* – e-mail: dr.aabramov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2505-741X>

Евгений Вадимович Макушкин – e-mail: evm14@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1937-5908>

Чайка Юлия Александровна – e-mail: berseneva76@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7182-2472>

Горюнов Александр Владимирович – email: alvgor21@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2851-8843>

Гусева Галина Дмитриевна – e-mail: g_d_gala@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5555-3882>

Меньшикова Маргарита Александровна – e-mail: orit-inf@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2142-5641>

Фарносова Марина Евгеньевна – e-mail: m.arina-nik15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7903-3803>

Как цитировать: Абрамов А.В., Макушкин Е.В., Чайка Ю.А. и др. Психические расстройства с уточненным патогенезом: анти-NMDA энцефалит в практике детских и подростковых психиатров

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Psychiatric conditions with a known pathogenesis: anti-NMDAr encephalitis in the field of pediatric and adolescent psychiatry

Aleksandr V. Abramov^{1,2}, Evgenii V. Makushkin³, Yulia A. Chaika², Alexander V. Goryunov², Galina D. Guseva⁴, Margarita A. Menshikova⁵, Marina E. Farnosova⁵

¹ Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva, Moscow, Russia

² Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

³ MEDSI Mental Health Center, Moscow, Russia

⁴ Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

⁵ Children Hospital of Z.A. Bashlyaeva, Moscow, Russia

Abstract. The relevance of studying mental disorders in anti-NMDA encephalitis is due to a number of aspects: psychopathological manifestations in anti-NMDA encephalitis are polymorphic and manifest in the form of an acute psychotic disorder resistant to neuroleptic therapy is not uncommon; cases with periodic course are described; patients of childhood, adolescence and young age are more predisposed to the development of the disease, the quality of prognosis is associated with early the beginning of pathogenetic immunosuppressive therapy.

Objective: to describe psychopathological manifestations in autoimmune encephalitis in a group of adolescent patients. **Material and methods:** the clinical and dynamic features of the course of autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis in the acute and recovery period in four adolescent patients were studied. **Conclusion:** the study revealed specific disorders characteristic of organic mental disorders in the acute period of the disease and symptom complexes that might determine the severity of the disease – reversible regression of the psyche, cognitive impairment, motor coordination disorders.

Key words: anti-NMDAr encephalitis, children, adolescents, mental disorders, child psychiatry, psychopathology, outcome

Information about the authors:

Aleksandr V. Abramov* – e-mail: dr.aabramov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2505-741X>

Evgenii V. Makushkin – e-mail: evm14@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1937-5908>

Yulia A. Chaika – e-mail: berseneva76@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7182-2472>

Alexander V. Goryunov - email: alvgor21@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2851-8843>

Galina D. Guseva – e-mail: g_d_gala@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5555-3882>

Margarita A. Menshikova – e-mail: orit-inf@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2142-5641>

Marina E. Farnosova – e-mail: m.arina-nik15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7903-3803>

To cite this article: Abramov AV, Makushkin EV, Chaika YuA, Guseva GD, Menshikova MA, Farnosova ME. Psychiatric conditions with a known pathogenesis: anti-NMDAr encephalitis in the field of pediatric and adolescent psychiatry...

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests

***Автор, ответственный за переписку:** Александр Викторович Абрамов,
dr.aabramov@gmail.com

Corresponding author: Aleksandr V. Abramov, dr.aabramov@gmail.com

Введение. Аутоиммунный энцефалит с антителами к N-метил-D-аспартат рецепторам (анти-NMDA энцефалит) впервые идентифицирован и описан J. Dalmau в 2007 году [8]. Предполагаемая распространенность анти-NMDA энцефалита составляет около 1.5 на 1 млн. человек в год, что соответствует критериям орфанных заболеваний согласно Федеральному Закону №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором граница редких заболеваний проходит на уровне 10 на 100 тыс. населения. Согласно современным представлениям о патогенезе заболевания, после иммунной реакции антител с GluN1 субъединицей NMDA-рецепторов происходит их обратимое погружение под цитоплазматическую мембрану, не приводящее к гибели клеток, но существенно нарушающие нейротрансмиссию в широком объеме нейронных сетей. Ведущие исследователи сходятся во мнении о более высоких рисках развития анти-NMDA энцефалита у пациентов детского, подросткового, юношеского и молодого возраста [9]. На начальном этапе изучения этиологии заболевания была обнаружена ассоциация с тератомами яичников, в связи с чем ведущей предполагалась паранеопластическая этиология и большая предрасположенность к развитию у пациенток женского пола. Дальнейшие работы показали риски развития анти-NMDA энцефалита в связи с иными опухолями (мелкоклеточный рак легких, нейроэндокринные опухоли), инфекционной патологией (японский и герпес вирусный энцефалит, Sars-Cov-2), описаны единичные случаи, развившиеся после вакцинопрофилактики столбняка, коклюша, дифтерии, гриппа H1N1 и японского энцефалита, а также идиопатические формы [4, 5, 15, 17, 19, 21 - 23]. Психопатологические проявления нередко первыми оформляют клиническую манифестацию анти-NMDA энцефалита, в связи с чем они включены в сформулированные экспертами диагностические критерии (см. табл.1) [2, 9].

Табл. 1. Экспертные диагностические критерии анти-NMDA энцефалита

Tab.1 Expert diagnostic criteria for anti-NMDAr encephalitis

Вероятный диагноз	Развитие как минимум 4 из 6 групп клинических симптомов в течение 3 месяцев	Как минимум 1 положительный результат следующих инструментальных обследований
	1) Неадекватное поведение, обусловленное психопатологией или когнитивной дисфункцией.	А. Нарушения на ЭЭГ (фокальные или диффузные медленные

	2) Нарушения речи (речевой напор, обеднение речи до мутизма).	волны;
	3) Судорожные припадки.	дезорганизованная активность;
	4) Двигательные расстройства, дискинезии, мышечная ригидность или неестественные позы.	эпилептическая активность; дельта вспышки)
	5) Сниженный уровень сознания.	В. Плеоцитоз или
	6) Нарушения вегетативной нервной системы или гиповентиляция центрального генеза.	олигоклональные антитела IgG в ликворе
	ИЛИ	
	А. Три из вышеперечисленных групп симптомов и выявление тератомы	
	В. Выявление перенесенных герпес-вирусного или японского энцефалита В, которые могут проводить к возникновению иммунно-опосредованных неврологических симптомов.	
Подтвержденный диагноз	1) Одна и более группа клинических симптомов и выявленные при исследовании ликвора антитела IgG к GluN1 субъединице NMDA-рецептора. Если доступна только сыворотка, должны быть проведены подтверждающие тесты – иммунногистохимия живых нейронов и тканей в дополнение к методам cell-based assay. 2) Выявление перенесенных герпес-вирусного или японского энцефалита В, которые могут проводить к возникновению иммунно-опосредованных неврологических симптомов.	

Ввиду относительно недавнего открытия патогенеза заболевания, анти-NMDA энцефалит выделяется в отдельный раздел лишь в 11 версии Международной классификации болезней, в разделах 8E4A.0 – Паранеопластические или аутоиммунные поражения нервной системы, головного или спинного мозга и 8D82 Аутоиммунные расстройства с поражением вегетативной нервной системы [13]. В настоящий момент не существует однозначного мнения об алгоритмах лечения анти-NMDA энцефалита, но накоплено достаточно данных о рисках ухудшения состояния на фоне нейролептической терапии и важности как можно более раннего начала патогенетической терапии [9, 14, 16, 20]. Патогенетическая терапия включает иммуносупрессивные лекарственные средства. Согласно мета-анализу 1550 случаев анти-NMDA энцефалита, направленному на

определение наиболее эффективных стратегий лечения, выделяется две линии терапии. Первая включает в себя плазмаферез (ПФ) или его сочетание с глюкокортикостероидами (ГКС) и внутривенным введением иммуноглобулина (ВВИГ). Вторая линия включает ритуксимаб (РМБ) и/или циклофосфамид. В результатах работы лучший прогноз связывался с началом патогенетической терапии в первые 30 дней заболевания и своевременным переходом на препараты второй линии [16].

Целью настоящего исследования является описание психопатологических проявлений при аутоиммунном энцефалите у группы пациентов подросткового возраста.

Материалы и методы: проведено изучение клинко-психопатологической картины нарушений при анти-NMDA энцефалите в остром и восстановительном периоде при помощи клинко-психопатологического и катamnестического методов на выборке из 4-х пациентов подросткового возраста, получавших лечение в ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ», «ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ», ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ». В настоящем исследовании острый и восстановительный период разделяются началом отчетливой положительной динамики в клинической картине на фоне специфической патогенетической терапии. Оценка состояния проводилась через 1, 6 и 9 месяцев соответственно, за исключением 4-го случая, у которого период наблюдения составил 6 мес. Сводная информация по пациентам представлена в табл. 2.

Табл.2 Сводная информация по исследуемым пациентам

Tab. 1 Summary information on the studied cases

Возраст начала заболевания	16л.11мес.	15л.9мес.	16л.7мес.	14л.3мес.
Пол	Женский	Женский	Мужской	Мужской
Титр антител в ликворе, на каком сроке выявлены	1:250, девятая нед.	1:320, четвёртая нед.	1 эпизод – не проводилось, 2 эпизод - 1:160 на третьей нед.	1:80, вторая нед.
Госпитализация в психиатрический стационар (дни)	Состоялась (17 дн.)	Не состоялась	Состоялась (4 дн.)	Не состоялась
Интолерантность к нейролептикам (НЛ)	Да, дистония на фоне приема	НЛ не назначались	Да, ухудшение поведения, ажитация на	НЛ не назначались

	рисперидона 3 мг/сут.		начальных дозах хлорпромазина, галоперидола	
Рецидивирующее течение	Нет	Нет	Да	Нет
Сопутствующие заболевания (включая опухоли)	Герпетический энцефалит, антитела к GAD	Нет	Эпилепсия	Нет
Начало специфической терапии (ГКС, ПФ, ВВИГ, РТМ)*	ГКС через 5 нед. ПФ через 6-7 нед. РТМ через 7,5 нед.	ВВИГ через 1 нед. (не эффективно) ВВИГ, ГКС через 12 нед. РТМ через 14 нед.	1 эпизод: ГКС через 4 нед. с положительным эффектом. 2 эпизод: ГКС, ПФ через 2 недели, РТМ через 4 нед.	ГКС через 1 нед. ВВИГ, ПФ через 2 нед. РТМ через 2 нед.
ПЭТ (ТПМ, ЛР, ВК, ОКБ)**	ОКБ, ТПМ, ЛР	ВК	ЛР, ТПМ	ЛР
Клиническая картина, выявленные психопатологические проявления				
Период	острый	восстановительный		
		1 мес.	6 мес.	9 мес.
Психосенсорные расстройства	3 (4)	0	0	0
Галлюцинации	1 (4)	0	0	0
Бред	2 (4)	0	0	0
Делирий	2 (4)	0	0	0
Кататония	3 (4)	1 (4)	0	0
Аменция	2 (4)	0	0	0
Помрачение сознания (сумерки)	1 (4)	0	0	0
Нарушение памяти	4 (4)	3 (4)	3 (4)	2 (3)
Нарушение внимания	4 (4)	3 (4)	3 (4)	1 (3)
Нарушения сна	4 (4)	2 (4)	0	0

Снижение речевой продукции или мутизм	4 (4)	3 (4)	1 (4)	0
Аффективная лабильность	3 (4)	2 (4)	0	0
Дизонтогения (обратимый регресс)	0	3 (4)	2 (4)	1 (3)
Гипомимия	3 (4)	2 (4)	2 (4)	0
Агрессия	3 (4)	0	0	0
Импульсивность	4 (4)	2 (4)	1 (4)	1 (3)
Энурез, энкопрез, утрата навыков самообслуживания	4 (4)	3 (4)	1 (4)	1 (3)
Судороги, припадки	4 (4)	0	0	0

* ГКС – глюкокортикостероиды, ВВИГ – внутривенно иммуноглобулин, ПФ – плазмаферез, РТМ – ритуксимаб; ** - противоэпилептическая терапия (топирамат, леветирацетам, вальпроевая кислота, окскарбазепин).

* GCS – steroids, IVIG – intravenous immunoglobulin, PF – plasmapheresis, RTM – rituximab; ** - antiepileptic drugs (topiramate, levetiracetam, valproic acid, oxcarbazepine)

Результаты и обсуждение.

1. Острый период.

Нарушения когнитивных функций, речи.

Во всех случаях были выраженными прогрессирующие нарушения внимания и памяти. В первые недели заболевания отмечалась остро прогрессирующая амнезия, в течение 7-14 дней утрачивалась память на текущие события. В первом случае в пробе десять слов, проведенной на фоне слабой доступности контакту, выраженной отвлекаемости была выявлена следующая кривая запоминания: 2-3-2-3-2. По мере развития острого периода заболевания, присоединения нарушений сознания, оценка памяти становилась все более затруднительной ввиду нарастания импульсивности, нарушений внимания в виде отвлекаемости. Последние носили быстро прогрессирующий характер и сохранялись наиболее продолжительное время в восстановительном периоде: в трёх случаях отмечалась истощаемость внимания»

Изменения речи чаще выражались в снижении речевой продукции, снижении громкости, неразборчивости, малой интонированности голоса, утраты инициативы к общению и невозможность выполнения простых команд, копролалии, бессвязности речи, бездумности, импульсивности в ответах.

Расстройства сознания

В первом и третьем случае в остром периоде отмечены преходящие нарушения сознания и поведения, напоминающие профессиональный делирий у взрослых. Отмечалась дезориентировка во времени и пространстве, в то время как поступки, мимика и речь соответствовали учебной и игровой деятельности – стремление идти в школу в летний каникулярный период, разговор о заданных уроках и предстоящих контрольных работах или представление игры в любимую компьютерную игру с друзьями в больничной палате. В тоже время, с учетом интенсивности нарастания мнестических нарушений нельзя исключить и другой механизм этого состояния - конфабуляторная спутанность с экмнезиями. Во всех наблюдениях в течение первых 2-х месяцев нарастало снижение уровня сознания, доступности контакту, дезориентировки во времени и месте. В первом случае был более выражен кататонический синдром с каталепсией, импульсивностью, во втором и четвертом случае угнетение достигало степени аменции, в третьем отмечено сумеречное помрачение сознания. Во всех случаях отмечались устойчивые к терапии нарушения сна – бессонница или беспокойный сон с частыми пробуждения. Во всех случаях отмечалось нарушение самообслуживания, утрата контроля тазовых функций, невозможность самостоятельного питания.

Эпилептический синдром и психомоторные нарушения.

Несмотря на отсутствие типичной эпилептиформной активности или характерных для NMDA-энцефалита паттернов на ЭЭГ (фокальные или диффузные медленные волны, или дезорганизованная активность, или судорожная активность, или дельта вспышки), во всех описанных наблюдениях имели место судорожные припадки (миоклонические, фокальные) в первом и четвертом случае развившиеся спустя 3 недели от начала заболевания, во втором и третьем на первой неделе болезни. В третьем случае, осложненном верифицированной в преморбидный период эпилепсией, несмотря на принимаемую противоэпилептическую терапию уже на первой неделе заболевания развился рефрактерный эпилептический статус. При рецидиве заболевания у этого больного клиническая картина в остром периоде соответствовала осложненному психотической симптоматикой варианту сумеречного помрачения сознания с выраженной гетероагрессией в адрес медицинского персонала.

Клиническое описание: юноша внезапно начал стучать в окно палаты кулаком, говорил: «не хочу здесь оставаться», удерживался матерью, стремился встать, затем вновь ложился, просился в туалет. Стал спрашивать у матери нож, объяснял – «хочу разрезать яблоко», потом начал требовать. Агрессия нарастала - стал кричать на мать, «глаза стали

стеклянные». В этот момент в палату вошла медсестра, пациент внезапно схватил пластиковый чайник и со всей силы без причины ударил вошедшую в висок. Женщина упала, потеряла сознание, мать, пыталась успокоить сына, который продолжал наносить удары в область головы и туловища головы, руками и ногами. Стал агрессивен к матери, при попытке той убежать - бежал за ней по коридору отделения. В ответ на слова «я твоя мама», кричал – «ты не моя мама». Маме удалось спрятаться в кабинет, в это время пациент ушел в палату, разделся до трусов, лег в постель. При возвращении матери в палату спокойно лежал в постели. На ее вопрос о том, что случилось – «был удивлен», «предложил ей лечь отдохнуть, спросил звонила ли она отцу?», вел себя спокойно, не помнил происходящего. В дальнейшем при транспортировке в психиатрическую клинику, эпизоды возбуждения с подозрительностью и вербальной агрессией сменялись растерянным состоянием и плаксивостью.

Все пациенты получали противоэпилептическую терапию не менее 6 месяцев с момента верификации заболевания.

Моторные нарушения: в остром периоде отмечались несимметричные экстрапирамидные проявления в виде тремора, перебирающих, перекатывающих ритмических движений пальцами рук, дистонических нарушений мимической мускулатуры (оробуккальные дистонии). Выявлялось оживление патологических рефлексов, повышение тонуса мышц по пластическому типу, несимметричное и неустойчивое в течение дня. В первом и четвертом случае были отчетливы проявления кататонического синдрома, неустойчивые во времени, в виде ступора с мутизмом, каталепсией. При этом сложно судить однозначно, обусловлен ли был ряд изменений в поведении характерным для кататонии негативизмом или явлениями апраксии.

Галлюцинаторные, психосенсорные и бредовые расстройства.

Обманы восприятия отмечались только в остром периоде, были представлены элементарными, кратковременными зрительными или слуховыми истинными галлюцинациями, больше выраженными в ночное время (в 3-х случаях из 4-х), не складывались в картину классических психопатологических синдромов характерных для шизофрении.

В первом случае на фоне выраженной дезорганизации поведения и мышления, импульсивности, кататонических явлений отмечались эпизодические кратковременные истинные зрительные и слуховые обманы восприятия. Бредовые проявления во втором случае отмечены не были. В третьем случае, сумеречное расстройство сознания было

осложнено чувственным бредом преследования, отношения с проявлениями упредительной агрессии, бегством от преследователей, синдромом Капгра сочетающимся с психосенсорными расстройствами в отношении матери: говорил, что «мама расплывается, стала большая, толстая», «морщинистая», называл ее «клоном, роботом, не мамой». В четвертом случае, протекавшем с наиболее выраженными неврологическими и вегетативными нарушениями, в первые 5 дней госпитализации отмечался синдром Капгра в отношении матери, сочетавшийся с психосенсорными расстройствами. При поступлении пациент высказывался, что мама «монстр», пощипывал ее, отвечал на речь матери «я не знаю, что ты мне говоришь», при этом понимал, что произносит отец; тогда же говорил матери: «я вижу, как твое лицо стареет, у тебя борода... время ускорилося»; отцу говорил – «ты единственный, кто меня может спасти», «мама монстр, потому что она всё знает», спрашивал у матери «как проверить, что ты настоящая?»; ударил врача-невролога, т.к. тот «не хотел делать как я сказал, скорее пропустить отца в отделение». Также отмечалось чувство потери равновесия, чувство падения. На 5-й день и в дальнейшем был недоступен контакту в связи с нарушениями сознания (амения) и кататоническими явлениями. В 3-х случаях отмечены нарушения восприятия времени (тахихрония). В первом и третьем случае отмечалась интолерантность к нейролептической терапии.

Аффективные нарушения.

В 1-м случае на доманифестном этапе отмечались признаки тревожно-депрессивного синдрома, по-видимому не связанного с инициальным этапом анти-NMDA энцефалита, но осложнившего дифференциальную диагностику с манифестацией шизофренического процесса. В 4-м случае пациент за 3 дня до госпитализации пожаловался матери, «мне стало всё безразлично», но поведение в целом существенно не менялось. В остром периоде во всех наблюдениях имела место выраженная лабильность аффекта: от умеренной тревоги к ажитации и панике, от раздражительности к гневливости и кратковременным неуместным подъемам настроения. Мимические проявления в трёх случаях утратили выразительность и пластику, искажались дистоническими явлениями.

2. Восстановительный период

Длительность катанетического наблюдения составила от 6-ти месяцев (четвертый случай) до 1 года 2-х месяцев. Оценка состояния проводилась через 1, 6 и 9 месяцев соответственно.

Контроль над крупной и мелкой моторикой, восстановление равновесия происходило интенсивно в первые недели специфического лечения, однако во всех случаях сохранялись те или иные моторно-координаторные нарушения спустя 6 месяцев наблюдения. При

анализе восстановительного периода были выявлены закономерности клинико-психопатологической картины заболевания, которые проявляются феноменом обратимого регресса психических функций. Клиническая картина регресса разворачивалась в период от 1,5 до 6 месяцев. В 2-х случаях отмечалась детская наивность (увлеченное слушание сказок о колобке, желание написать письмо деду Морозу), отсутствие стеснения перед родителями при гигиенических процедурах. Игровые интересы соответствовали реально имевшимся в детстве, в связи с чем допустимо предположить дисмнестический механизм регресса, при котором поведение восстанавливается одновременно с памятью в порядке от воспоминаний детства к более поздним. В случае с эпизодическим течением, отмечено клишированное повторение регресса после обоих эпизодов. Инфантильное поведение в первом и третьем случае существенно нивелировалось через 1-2 месяца и полностью разрешалось к 1 году от начала болезни, во втором случае сохранялось спустя 9 месяцев наблюдения. В первом случае в первые 2 месяца восстановительного периода отмечались проявления растормаживания влечений (усиление аппетита), не критичности к поведению, нарушении границ в общении с незнакомыми людьми. Со слов законного представителя: «вела себя как трехлетний ребенок». Через 2,5 месяца поведение скорее соответствовало подростковому возрасту, отмечалось стремление к общению со сверстниками, игровые интересы, протестность. Полное восстановление когнитивных функций состоялось спустя год от начала заболевания, однако функционирование было нарушено ввиду сохранения черт волевой неустойчивости, сниженной мотивации к обучению. Во втором случае спустя 9 месяцев от перенесенного заболевания сохраняются умеренные когнитивные нарушения в виде повышенной истощаемости внимания, утомляемости при интеллектуальной нагрузке, гипомнезии. В поведении сохранялись инфантильные черты, чрезмерная привязанность к близким.

Восстановление функций внимания и памяти до преморбидного уровня варьировало от 1 до 9 месяцев, в 1-м случае полного восстановления не произошло, что может быть объяснено комплексностью поражения - сочетанием герпетического и аутоиммунного энцефалита. Восстановление памяти на текущие события занимало 2-3 недели восстановительного периода. Так же интересно, что в первом случае в 1-й месяц восстановительного периода была отмечена разница в артикуляции, громкости и содержании речи во время сна и бодрствования — во сне пациентка говорила распространенными предложениями, четко, без нарушения звукопроизношения, в то время как в бодрствовании ответы носили краткий характер, давались тихим голосом, ускоренно, неразборчиво, с явными признаками утомления через несколько минут общения.

Возникновение рецидива заболевания в третьем случае, предположительно, можно связать с мягкой терапевтической тактикой – терапия ГКС, препаратами первой линии. В четвертом случае, протекавшем с угнетением сознания, доминирующей картиной моторных нарушений и жизнеугрожающей вегетативной дисфункцией, отмечено резкое разрешение симптоматики через 8 недель, восстановление когнитивных функций до преморбидного уровня через 6 недель от завершения специфического лечения, при сохранении легких координаторных нарушений в виде неустойчивости походки, что, предположительно, можно связать с наиболее ранним началом патогенетической терапии.

Результаты исследования отчасти согласуются с имеющимися в литературе попытками описания психопатологических проявлений при анти-NMDA энцефалите у детей и на малых выборках [3, 6, 18]. С учетом редкости заболевания, исследования на больших выборках чаще всего являются лонгитюдными и многоцентровыми, в ряде стран (напр. США, Испания) формируются реестры пациентов с аутоиммунными энцефалитами и банки хранения биологического материала (кровь, цереброспинальная жидкость) с целью дальнейшего изучения. Так, результаты исследования Chen с соавт, проведенного в Испании с января 2011 по апрель 2022 года, включившего в лабораторную диагностику 2750 детей с подозрением на аутоиммунные энцефалиты, показали подтверждающие иммунные реакции в 542 случаях. Более чем в 90% случаев выявлялись антитела к поверхностным клеточным антигенам, из которых в 76% мишенью иммунной атаки были NMDA-рецепторы [7]. Многоцентровое ретроспективное когортное исследование Gombalay с соавт, проведенное на базе 14 научных и медицинских организаций в США и включившее 249 детей показало, что случаи с изолированными психопатологическими проявлениями составили лишь 5% от всей выборки [11]. В систематическом обзоре опубликованных с 2013 по 2019 год клинических случаев, Giri с соавт. приводят следующие психопатологические нарушения – потеря памяти, дезорганизованное или странное поведение, психоз, галлюцинации, бред, агрессия, кататония, нарушения сна. При этом следует отметить, что судороги и экстрапирамидные симптомы отмечались лишь в 63% случаев, орофациальные дискинезии в 44,5%, нарушения вегетативной регуляции в 33% случаев [10]. Наличие в клинической картине экстрапирамидной симптоматики до начала нейролептической терапии наряду с интолерантностью к нейролептикам может иметь значение в процессе дифференциальной диагностики заболевания. В обзоре опубликованных случаев Gurrera с соавт. предпринята попытка анализа патокинетики психических и неврологических нарушений у пациентов детского возраста с анти-NMDA энцефалитом. Среди результатов большое внимание уделяется необходимости выявления атипичных для психических расстройств клинических симптомов

(неврологических, соматических), без попытки выделения таковых в структуре психопатологических нарушений [12]. Следует отметить преобладающий количественный подход в оценках зарубежных авторов, упор на фиксацию психопатологических феноменов, реже синдромов без выделения клинико-нозологической специфики.

Выявленный в трёх случаях обратимый регресс психики представляет определенный интерес в контексте осмысления роли NMDA-рецепторов в психическом онтогенезе, принимая во внимание глобальные нарушения развития и эпилепсию, ассоциированные с генетическими дефектами их структуры [1]. Остаются открытыми ряд вопросов - является ли такая динамика восстановительного периода характерной чертой течения заболевания в подростковом возрасте, обусловлена ли она сроками и видом проводимой патогенетической терапии, есть ли взаимосвязь между степенью когнитивных нарушений и структурой регресса и между топической локализацией иммунной атаки и качеством ремиссии.

Заключение. Полученные в настоящем исследовании клинические данные о течении острого периода: мозаичность, динамично меняющееся сочетание психосенсорных расстройств, проявлений экзогенного типа реакций по К. Бонгёфферу (эпилептиформных явлений, делирия, аменции, галлюциноза, количественных нарушений внимания и остро прогрессирующей амнезии, аффективной лабильности), позволяет рассматривать психопатологические проявления в вышеописанных случаях как острые полиморфные органические психические расстройства с вероятным приступообразным течением, прогрессивность которых выражается в устойчивости когнитивной дисфункции, дизонтогении (регресса) и моторно-координаторных нарушений. Наибольшую диагностическую сложность представляют пациенты с ведущим кататоническим синдромом. Для обоснованной верификации расстройства в период проведения комплексной клинической оценки диагностически сложного состояния в детском возрасте целесообразно проведение консилиума специалистов (323 Федеральный закон РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», ст.48, п3., п4.): психиатра, невролога, инфекциониста, реаниматолога, онколога.

Литература / References

1. Абрамов А.В., Макушкин Е.В. Нарушения нейropsychического развития, обусловленные генетическими дефектами структуры рецепторов глутаматергической системы. Психиатрия. 2024;22(1):90-98.

Abramov AV, Makushkin EV. Neurodevelopmental Disorders Caused by Genetic Defects in Structure of Glutamatergic Receptors. *Psikhiatriya*. 2024;22(1):90-98. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-90-98>

2. Шмуклер А.Б. Практические рекомендации по диагностике и терапии пациентов с шизофренией и другими расстройствами психотического спектра с повышенным уровнем сывороточных антител к NMDA-рецепторам. Москва: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 2022.
Shmukler A.B. Prakticheskie rekomendacii po diagnostike i terapii pacientov s shizofreniej i drugimi rasstrojstvami psikhoticheskogo spektra s povyshennym urovnem syvorotochnykh antitel k NMDA-receptoram. Moskva: Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr psikhiatrii i narkologii imeni V.P. Serbskogo; 2022. (In Russ.).
3. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013;162:850–6.e852. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.011>
4. Bravo GA, Torrenta LRI. Anti-NMDA Receptor Encephalitis Secondary to SARS-CoV-2 Infection. *Neurologia*. 2020;35(9):699–700. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.013>
5. Burr T, Barton C, Doll E, Lakhotia A, Sweeney M. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler. *Pediatr Neurol*. 2021;114:75–6. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.002>
6. Chakrabarty B, Tripathi M, Gulati S, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: experience of a tertiary care teaching center from north India. *J Child Neurol*. 2014;29(11):1453-1459. <https://doi.org/10.1177/0883073813494474>
7. Chen LW, Guasp M, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez E, Ruiz García R, Naranjo L, Saiz A, Armangue T, Dalmau J. Antibody Investigations in 2,750 Children With Suspected Autoimmune Encephalitis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2023;11(1):e200182. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200182>
8. Dalmau J, Tüzün E, Wu H-Y, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25–36

9. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology*. 2019;18(11):1045-1057 [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30244-3)
10. Giri YR, Parrill A, Damodar S, Fogel J, Ayed N, Syed M, Korie I, Ayyanar S, Typhair C, Hashmi S. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents: A Systematic Review and Quantitative Analysis of Reported Cases. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(4):236-248.
11. Gombolay G, Brenton JN, Yang JH, Stredny CM, Kammeyer R, Fisher KS, Sandweiss AJ, Erickson TA, Kannan V, Otten C, Steriade C, Vu N, Santoro JD, Robles-Lopez K, Goodrich R, Otallah S, Arellano J, Christiana A, Morris M, Gorman MP, Kornbluh AB, Kahn I, Sepeta L, Jiang Y, Muscal E, Murray KO, Moodley M, Hardy D. Isolated Psychiatric Symptoms in Children With Anti-N-Methyl-d Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatr Neurol*. 2024;159:12-15. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.07.009>.
12. Gurrera RJ. Recognizing psychiatric presentations of anti-NMDA receptor encephalitis in children and adolescents: A synthesis of published reports. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(5):262-268. <https://doi.org/10.1111/pcn.12821>.
13. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11) [who.int]. who; 2019/2021. Available at: <https://icd.who.int/browse11>
14. Lejuste F, Thomas L, Picard G et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti NMDAR encephalitis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2016;3:e280
15. McHattie AW, Coebergh J, Khan F, Morgante F. Palilalia as a Prominent Feature of Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Woman With COVID-19. *J Neurol*. 2021;268(11):3995–7. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10542-5>
16. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(11):1333-1344. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3188>
17. Panariello A, Bassetti R, Radice A, Rossotti R, Puoti M, Corradin M, et al.. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Psychiatric Covid-19 Patient: A Case Report. *Brain Behav Immun* 2020;87:179–81. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.054>
18. Salvucci A, Devine IM, Hammond D, et al. Pediatric anti-NMDA (N-methyl-d-aspartate) receptor encephalitis. *Pediatr Neurol*. 2014;50(5):507-510. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.012>

19. Sarigecili E, Arslan I, Ucar HK, Celik U. Pediatric Anti-NMDA Receptor Encephalitis Associated With COVID-19. Childs Nerv Syst. 2021;37:3919–22. <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05155-2>
20. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. Lancet Neurol. 2013;12:157–165.
21. Wang H. Anti-NMDA Receptor Encephalitis and Vaccination. Int J Mol Sci. 2017;18(1):193. <https://doi.org/10.3390/ijms18010193>
22. Wang H. Phylogenetic Analysis to Explore the Association Between Anti-NMDA Receptor Encephalitis and Tumors Based on microRNA Biomarkers. Biomolecules. 2019;9(10):572. <https://doi.org/10.3390/biom9100572>
23. Wang Y, Zhang W, Yin J et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children of central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes. J. Neuroimmunol. 2017;312:59–65.

Сведения об авторах:

Александр Викторович Абрамов, врач-психиатр, младший научный сотрудник научно-организационного отдела, преподаватель учебно-методического отдела ГБУЗ "НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ", 119334, г. Москва 5-й Донской проезд 21А; младший научный сотрудник отдела психиатрии детского возраста института детской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия 115901, Каширское ш., 34. E-mail: dr.aabramov@gmail.com.

Евгений Вадимович Макушкин – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный детский специалист психиатр Министерства Здравоохранения Российской Федерации; заместитель генерального директора по научной работе Центра психического здоровья МЕДСИ, «Гриндвуд», Московская область, городской округ Красногорск, МКАД, 69-й километр, корп. 11. E-mail: evm14@list.ru

Чайка Юлия Александровна – доктор медицинских наук, директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья, Москва, Россия. E-mail: berseneva76@yandex.ru

Горюнов Александр Владимирович – доктор медицинских наук, руководитель отдела детской психиатрии института детской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия 115901, Каширское ш., 34. E-mail: alvgor21@yandex.ru

Гусева Галина Дмитриевна – кандидат медицинских наук, заведующая 11 отделением для детей с нейроинфекциями и менингитом Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Волоколамское ш., 63, стр. 2. E-mail: g_d_gala@mail.ru

Меньшикова Маргарита Александровна – заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии №2, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28. E-mail: orit-inf@mail.ru

Фарносова Марина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующая неврологическим отделением ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28. E-mail: m.arina-nik15@mail.ru