

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНЦЕФАЛИТА С АНТИТЕЛАМИ К NMDA-РЕЦЕПТОРАМ НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Хорева М.А.¹, Серикова И.Ю.^{1,2}, Смагина И.В.¹, Голенко А.А.², Смирнов К.В.², Завьялов А.Е.^{1,2}, Драганик И.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

²КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Барнаул, Россия

Резюме. Во время текущей пандемии коронавирусной инфекции *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* стало очевидным, что ее возбудитель *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* нередко приводит к поражению нервной системы.

В литературе описаны случаи развития энцефалитов у пациентов с COVID-19, что является свидетельством возможного повреждения центральной нервной системы, связанного с SARS-CoV-2-инфекцией. В настоящее время в литературе гораздо выше оценивают вероятность иммуноопосредованных механизмов поражения центральной нервной системы, нежели прямое воздействие вируса SARS-CoV-2. Сообщения о развитии аутоиммунных энцефалитов, в частности энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам у пациентов с COVID-19 в разном возрасте, могут быть подтверждением этих предположений.

Представлен клинический случай развития энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам на фоне SARS-CoV-2-инфекции у 16-летней девушки. Это наблюдение показывает возможную связь между SARS-CoV-2-инфекцией и развитием аутоиммунного энцефалита.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, неврологические осложнения, аутоиммунный энцефалит, энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам

Для цитирования: Хорева М.А., Серикова И.Ю., Смагина И.В., Голенко А.А., Смирнов К.В., Завьялов А.Е., Драганик И.А. Клинический случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):106–112. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-106-112

Для корреспонденции: Хорева Марина Александровна — к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии; e-mail: marinakhoreva@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Хорева М.А., <https://orcid.org/0000-0002-9305-8679>

Серикова И.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-9844-0300>

Смагина И.В., <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>

Голенко А.А., <https://orcid.org/0000-0002-7626-6783>

Смирнов К.В., <https://orcid.org/0000-0002-3435-5331>

Завьялов А.Е., <https://orcid.org/0000-0002-4415-6344>

Драганик И.А., <https://orcid.org/0000-0002-4712-3353>

CLINICAL CASE OF ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS ASSOCIATED WITH NEW CORONAVIRAL INFECTION (COVID-19)

Khoreva M.A.¹, Serikova I.Y.^{1,2}, Smagina I.V.¹, Golenko A.A.², Smirnov K.V.², Zavyalov A.E.^{1,2}, Draganic I.A.¹

¹Altai state medical University, Barnaul, Russia

²Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Barnaul, Russia

Abstract. During the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) clinicians are increasingly involved in the observation of possible neurological complications due to the infection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Some cases of encephalitis following COVID-19 pandemic have been reported in literature that can mean possible damage to the central nervous system related to the SARS-CoV-2 infection. Early on, this was thought to be due to the direct effects of the virus itself, but the possibility of immune system mechanisms being implicated was gradually raised in scientific literature. The reports of anti-NMDA receptor encephalitis among patients with COVID-19 at different ages may be signs of this condition.

We report the case of 16-year teenager with concomitant Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (Anti-NMDAR) encephalitis and COVID-19. This clinical case brings arguments on the possible relationship between SARS-CoV-2 infection and autoimmune encephalitis.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, neurological complications, autoimmune encephalitis, anti-NMDA receptor encephalitis

For citation: Khoreva M.A., Serikova I.Y., Smagina I.V., Golenko A.A., Smirnov K.V., Zavyalov A.E., Draganic I.A. Clinical case of anti-NMDA receptor encephalitis associated with new coronaviral infection (COVID-19). *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(1):106–112. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-106-112

For correspondence: Khoreva Marina Aleksandrovna — candidate of Medical Sciences, docent, Department of neurology and neurosurgery, e-mail: marinakhoreva@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Khoreva M.A., <https://orcid.org/0000-0002-9305-8679>

Serikova I.Y., <https://orcid.org/0000-0001-9844-0300>

Smagina I.V., <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>

Golenko A.A., <https://orcid.org/0000-0002-7626-6783>

Smirnov K.V., <https://orcid.org/0000-0002-3435-5331>

Zavyalov A.E., <https://orcid.org/0000-0002-4415-6344>

Draganic I.A., <https://orcid.org/0000-0002-4712-3353>

Received 25.12.2020

Accepted 13.01.2021

Сокращения: АЭ — аутоиммунный энцефалит; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; ИЛ — интерлейкин; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПНС — периферическая нервная система; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РНК — рибонуклеиновая кислота; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ЦНС — центральная нервная система; NMDA — N-Methyl-D-aspartate.

Введение. Во время текущей пандемии коронавирусной инфекции Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) стало очевидно, что ее возбудитель Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) не ограничивается поражением дыхательной системы, а оказывает мультисистемное патологическое влияние на организм, проявляя тропность к центральной нервной системе (ЦНС) и периферической нервной системе (ПНС) [1–3].

К настоящему времени рассматриваются несколько потенциальных механизмов поражения нервной системы при COVID-19: прямая вирусная инвазия ЦНС и ПНС, иммуноопосредованные реакции, нарушения со стороны других органов и систем, гипоксия, электролитные нарушения, гиперкоагуляционные осложнения [4]. В тяжелых случаях течения COVID-19 наблюдается высокий уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-18, интерферон- γ , С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , фактор роста колоний гранулоцитов, ферритин и др.). Однако полного понимания патогенеза неврологических нарушений, ассоциированных с SARS-CoV-2, не достигнуто.

За время текущей пандемии все большее число исследований свидетельствует о разнообразном спектре неврологических проявлений COVID-19 [2, 3]. Примерно 36% пациентов с тяжелой формой COVID-19 испытывают те или иные неврологические осложнения. В целом неврологическая симптоматика COVID-19 со стороны нервной системы включает такие проявления, как головная боль, головокружение, энцефалопатия (в том числе некротизирующая геморрагическая энцефалопатия), энцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит,

менингит, ишемический и геморрагический инсульт, эпилептические припадки, синдром Гийена–Барре, нарушения сознания и нервно-психические расстройства (депрессия, делирий и др.) [3].

Важно отметить, что при повреждении гематоэнцефалического барьера у пациентов с COVID-19, подтвержденным ПЦР-тестом на вирус, цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) может быть полностью лишена вирусных частиц. При исследовании ЦСЖ генетический материал SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) был выявлен только у 6% больных (у всех отмечались признаки поражения ЦНС). Примерно у 12% пациентов определялся интратекальный синтез антител к SARS-CoV-2. Чаще в ликворе определяли плеоцитоз (66% случаев), гиперпротеинорахию (40% случаев) [5]. Из 77 пациентов, обследованных на наличие аутоиммунных антител в ликворе, положительный результат был получен в 5% случаев. У 2 пациентов с антителами к NMDA-рецепторам отмечались лихорадка, психотические проявления и дискинезии при нормальной нейровизуализационной картине. В обоих случаях отмечалось выздоровление на фоне иммунотерапии (иммуноглобулины G и кортикостероиды) [6, 7].

В работе U. Ermis основными неврологическими проявлениями госпитализированных пациентов с COVID-19 были расстройства координации (74%), когнитивные нарушения (61,5%), парезы (47%), сенсорный дефицит (45%), мышечная слабость и боль (32%), гипоосмия (26%) и головная боль (21%). Однако ни в одном из исследуемых образцов ЦСЖ методом ПЦР не было получено вирусного материала SARS-CoV-2 [2].

При анализе ЦСЖ 31 пациента с острыми неврологическими проявлениями COVID-19 (энцефалопатия, головная боль, менингеальный синдром, эпилептические припадки, синдром Гийена–Барре) во всех случаях были получены отрицательные результаты ПЦР РНК SARS-CoV-2, а также отсутствие интратекального синтеза анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов G (Ig G) [8].

В другой работе во всех случаях исследования сыворотки и ЦСЖ у 11 больных с неврологическими

осложнениями COVID-19 были выявлены антинейрональные и антиглиальные аутоантитела. При этом генный материал SARS-CoV-2 в ЦСЖ не был получен [9].

Описан случай острого развития мозжечкового синдрома у мужчины 72 лет с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2 во время регресса симптомов инфекции. При анализе ликвора отмечено умеренное повышение уровня белка, отсутствие цитоза и позитивных тестов на вирусные и бактериальные инфекции, в том числе ПЦР РНК SARS-CoV-2. При этом в сыворотке и ЦСЖ были получены высокие титры антинейрональных аутоантител к ядрам клеток Пуркинье, нейронам стриатума и гиппокампа. Патологических изменений головного мозга при МРТ с контрастированием не было получено. Но по результатам позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой выявлен гиперметаболизм в области базальных ядер и мозжечка, ассоциированный с диффузным корковым гипометаболизмом. На фоне терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) в дозе 0,4 гр/кг/сут в течение 5 дней не было отмечено положительной динамики, а при назначении метилпреднизолона (1 гр/сут в течение 5 дней) отмечался частичный регресс неврологической симптоматики [10].

В настоящее время в литературе гораздо выше оценивают вероятность иммуноопосредованных механизмов поражения ЦНС, нежели прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 [6, 7, 11].

А. Panariello и соавт. сообщили о случае аутоиммунного энцефалита (АЭ) с антителами к NMDA-рецепторам у 23-летнего мужчины, проявлявшегося психомоторным возбуждением, бредом, слуховыми повелительными галлюцинациями, развившимися в течение 3 сут. По результатам компьютерной томографии (КТ) головы патологические изменения отсутствовали. Позже на фоне терапии психотропными препаратами появились гипертермия, одышка, двусторонние изменения в легких по типу «матового стекла», нарушилась речь. Исследование ЦСЖ не выявило признаков инфекционного поражения нервной системы. Пациенту была назначена антибактериальная терапия, гидроксихлорохин, а антипсихотические препараты отменены ввиду их неэффективности. В последующие 3 нед. состояние пациента ухудшалось: появились дисфагия, дискинезии, автономные расстройства в виде лабильности температуры тела, артериального давления и сердечного ритма. При повторном исследовании ЦСЖ выявлены антитела к анти-NMDA-рецепторам. На фоне терапии глюкокортикоидами, ВВИГ отмечена положительная динамика в виде регресса неврологической и психотической симптоматики [6].

G. Monti и соавт. описали клинический случай COVID-19 у 50-летнего пациента с острым развитием в дебюте фебрильной лихорадки и психопатологической симптоматики (конфабуляции, делирий) без респираторных симптомов и изменений в общем анализе крови. На 4-е сутки болезни у пациента впервые развились фокальные моторные эпилептические

приступы и орофациальные гиперкинезы, а затем на фоне противосудорожной терапии — рефрактерный эпилептический статус. По результатам МРТ головного мозга патологических изменений не было выявлено. В ЦСЖ были обнаружены антитела к NMDA-рецепторам. Пациенту назначена иммуномодулирующая (метилпреднизолон, ВВИГ, плазмаферез), противосудорожная терапия и эмпирические методы лечения COVID-19. При исследовании панели цитокинов в ЦСЖ выявлено повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8. На 47-е сутки от развития эпилептического статуса на фоне завершения первого цикла плазмафереза и второго цикла ВВИГ стал возможен контроль эпилептических припадков. Онкопоиск не дал положительного результата. Через 4 мес. у пациента наблюдался полный регресс неврологической симптоматики, и он восстановил автономность в быту [7].

Первое сообщение о случае АЭ с антителами к NMDA-рецепторам у ребенка опубликовано Т. Вигг и соавт. [11]. Спустя неделю после появления у девочки 23 месяцев лихорадки, психомоторного возбуждения, нарушения сна, запоров, отсутствия аппетита, родители обратились за медицинской помощью. При объективном обследовании у пациентки были выявлены обезвоживание, гипертермия до 38,3 °С, психомоторное возбуждение, гиперкинезы рук и ног (пинающие и толкающие движения), отсутствие речевого контакта. Скрининг ПЦР на SARS-CoV-2 был положительным. В последующие дни у пациентки впервые развилась серия эпилептических приступов, которые купировали лоразепамом и леветирацетамом. При исследовании ЦСЖ отмечался легкий лимфоцитарный плеоцитоз и единичные эритроциты в полях зрения; при ПЦР-исследованиях ликвора на бактериальные и вирусные нейроинфекции, в том числе SARS-CoV-2, были получены отрицательные результаты. МРТ-исследование головного мозга с контрастированием и без не выявило патологических изменений. При исследовании сыворотки крови и ЦСЖ были выявлены NMDAR-IgG (1:640 и 1:40 соответственно). На фоне лечения метилпреднизолоном (30 мг/кг/сут), ВВИГ (2 гр/кг) неврологическая симптоматика регрессировала. Полное выздоровление было достигнуто спустя 2 нед. после выписки пациентки.

Приводим собственное наблюдение. Пациентка Э., 16 лет, заболела на фоне полного здоровья 02.09.2020 г. — возникла гипертермия до 38 °С, которая снижалась после приема нестероидных противовоспалительных препаратов. 06.09.2020 г. самочувствие ухудшилось: температура тела повысилась до 39 °С, появилась интенсивная головная боль, тошнота, возникли изменения в поведении (на вопросы матери отвечала грубо, односложно, что ранее не было характерно для нее). В течение нескольких последующих дней были отмечены нарушения памяти (не могла вспомнить вчерашние события), зрительные галлюцинации. При обращении в лечебное учреждение была проведена мультиспиральная КТ головы и органов грудной клетки. Патологических

изменений выявлено не было. Пациентка была осмотрена психиатром. С диагнозом «Острое полиморфное психотическое расстройство» госпитализирована в психиатрическую больницу, где на фоне противовирусной, антибактериальной (арбидол, амоксициллин) и психотропной (диазепам, хлорпирамин) терапии улучшения состояния не отмечалось. 12.09.2020 г. были получены положительные результаты ПЦР РНК SARS-CoV-2. Повторная КТ органов грудной клетки вновь патологии не обнаружила. Пациентка была переведена в инфекционное отделение городской больницы. Во время транспортировки случился билатеральный синхронный эпилептический приступ со статусным течением. При поступлении отмечалось угнетение сознания до уровня комы. Госпитализирована в реанимационное отделение с диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция, ПЦР подтвержденная, тяжелое течение. Острый менингоэнцефалит. Эписиндром. Кома I степени». Результаты исследования ЦСЖ: ликвор прозрачный, цитоз — 220/3, нейтрофилы — 34/3, лимфоциты — 186/3, белок — 0,38 г/л, реакция Панди отрицательная, глюкоза — 4,5 ммоль/л, натрий — 161,8 ммоль/л, калий — 2,45 ммоль/л, хлор — 132,6 ммоль/л. Получены отрицательные результаты исследования ликвора на вирусы герпеса, группу энтеровирусов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр. Исследование ЦСЖ на SARS-CoV-2 не проводилось. Неоднократно проводилась МРТ головного мозга — клинически значимых патологических изменений не выявлено. Пациентка была интубирована, получала антибактериальную терапию (цефтриаксон), противовирусные препараты (арбидол, ацикловир), противосудорожную терапию. На фоне лечения сохранялись угнетение сознания до уровня комы, тонико-клонические судорожные припадки со статусным течением.

06.10.2020 г. переведена в реанимационное отделение Алтайского краевого клинического центра охраны материнства и детства. Эпилептические приступы купированы на комбинации леветирацетама и топирамата, пациентка была экстубирована, находилась на дыхании через трахеостомическую канюлю. С 05.11.2020 г. стали появляться эпизоды психомоторного возбуждения, проявлявшиеся криком, ажитацией, хаотичными движениями в конечностях, тахикардией до 200 ударов в минуту, тахипноэ, лихорадкой до фебрильных цифр. Эти эпизоды сменялись стереотипиями с дистоническими проявлениями, кататонией и не купировались введением сибазона. Психиатром был назначен аминазин, на фоне введения которого отмечался временный положительный эффект. В дальнейшем подобные эпизоды стали ежедневными и более продолжительными, перестал отмечаться эффект от введения аминазина. За период госпитализации пациентка получала антибактериальные, противовирусные, противосудорожные препараты, кортикостероиды, нейролептики и симптоматическую терапию. Однако течение заболевания было резистентным, сохранялись нарушение сознания, продолжительные приступы дистонических

гиперкинезов и психомоторного возбуждения. В декабре 2020 г. при исследовании ЦСЖ воспалительных изменений не было выявлено, однако при проведении иммунологического исследования на антитела к NMDA-рецепторам получен положительный результат (титр 1:32). После верификации диагноза АЭ с антителами к NMDA-рецепторам был продолжен диагностический поиск. При проведении УЗИ органов малого таза выявлено образование левого яичника, предположена взаимосвязь образования с развитием АЭ. Проведена диагностическая лапароскопия с удалением образования левого яичника. Согласно заключению гистологического исследования образование соответствовало фиброме яичника. Скорректирован диагноз: «Энцефалопатия тяжелой степени тяжести вследствие энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам». Пациентке назначена терапия метилпреднизолоном 1000 мг/сут. В связи с отсутствием положительной динамики пациентка была переведена для дальнейшего лечения в детскую больницу имени В.Ф. Войно-Ясенецкого г. Москвы.

Поступила в сопровождении реанимационной бригады медицины катастроф на самостоятельном дыхании через трахеостомическую трубку. При поступлении 21.12.2020 г. уровень сознания — оглушение, на осмотр реагировала усилением гиперкинезов в лице и слезотечением. Взор не фиксировала, отмечалось слюнотечение, нарушение глотания, поза декортикации — руки согнуты в локтевых суставах, приведены к груди, ноги вытянуты. Целенаправленная двигательная активность отсутствовала. Мышечный тонус повышен по пластическому типу. МРТ головного мозга обнаружила глиозно-атрофические изменения лобно-теменно-затылочных областей больших полушарий.

Пациентке была продолжена гормонотерапия — метилпреднизолон 1 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы по 2,5 мг через день. Проведены два курса терапии внутривенным человеческим иммуноглобулином в суммарной дозе 4 г/кг. Получена положительная динамика: на осмотр реагировала мимикой, фиксацией взора, в ограниченном объеме начала понимать обращенную речь, по заданию стала выполнять ряд простых действий: приоткрыть рот, улыбнуться, сжать кисть в кулак, открывать/закрывать глаза в ответ на простые вопросы. Девочка стала самостоятельно садиться без поддержки, переворачиваться в кровати, брать и удерживать предметы. Уменьшились спастичность, тремор и дистонические атаки. Сохранялись повышение глубоких рефлексов с расширением рефлексогенных зон, положительный симптом Бабинского с обеих сторон, отсутствие брюшных рефлексов. В связи с бульбарными нарушениями пациентке была проведена гастростомия.

09.03.2021 г. пациентка была выписана в стабильном состоянии для дальнейшей реабилитации, рекомендовано продолжить противосудорожную терапию, прием метилпреднизолона с дальнейшим постепенным снижением его дозы.

На фоне проводимых реабилитационных мероприятий и медикаментозной терапии отмечался полный регресс двигательных нарушений и улучшение когнитивных функций. Сохранялись нарушения кратковременной и оперативной памяти. С сентября 2021 г. девушка возобновила обучение в школе. При плановом ультразвуковом обследовании органов малого таза в январе 2021 г. у пациентки было обнаружено новообразование правого яичника, в связи с чем выполнена его резекция. По результатам морфологического исследования образование соответствовало тератоме. В настоящее время пациентка находится под наблюдением невролога, продолжает противосудорожную терапию (леветирацетам) и реабилитацию.

Обсуждение. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам является одним из основных представителей АЭ. Известно, что он встречается преимущественно у молодых людей (95% больных моложе 45 лет, 37% — моложе 18 лет), с преобладанием лиц женского пола 4:1. Наиболее часто данный тип энцефалита сочетается с тератомой яичников, однако возможно его развитие и на фоне других опухолей (не более 2% случаев).

По результатам исследования, проведенного в США, заболеваемость и распространенность АЭ приближается к инфекционным на популяционном уровне. Частота диагностики АЭ в последние годы увеличивается, что отчасти связано с изучением нейрональных аутоантител в качестве биомаркеров их аутоиммунной этиологии [12].

Достижения в исследовании АЭ в последние годы привели к выявлению новых лабораторных маркеров, которые изменили диагностический подход к этим расстройствам. Существующие диагностические критерии АЭ включают тестирование на антитела и ответ на иммунотерапию [13]. Однако лабораторное определение нейрональных аутоантител недоступно во многих лечебных учреждениях, и для получения результатов может потребоваться несколько недель. Кроме того, их отсутствие не исключает возможности того, что расстройство является иммуноопосредованным, а положительный тест не всегда подразумевает точный диагноз. Использование ответа на иммунотерапию как диагностический критерий также имеет некоторые ограничения при клинической оценке. Некоторые пациенты с АЭ могут не реагировать на иммунотерапию или нуждаться в интенсивной и длительной терапии, которая недоступна в большинстве систем здравоохранения при отсутствии предварительно установленного достоверного диагноза. И наоборот, пациенты с другими расстройствами могут реагировать на иммунотерапию (например, при первичной лимфоме ЦНС).

В настоящее время общепринятыми являются следующие критерии вероятного АЭ с антителами к NMDA-рецепторам [13].

1. Быстрое развитие (менее 3 мес.) не менее четырех из следующих шести групп симптомов:
 - поведенческие и когнитивные нарушения;

- нарушения речи (дизартрия, логопения, муттизм);
 - эпилептические приступы;
 - экстрапирамидные нарушения (дискинезии, ригидность, патологические позы);
 - угнетение сознания;
 - автономная дисфункция или гиповентиляция.
2. По меньшей мере один из следующих признаков:
 - изменения ЭЭГ (фокальная или диффузная медленная или дезорганизованная активность, эпилептическая активность, вспышки δ -волн);
 - плеоцитоз или олигоклональные антитела в ЦСЖ.

3. Исключение других заболеваний.

Диагноз также может быть установлен при наличии трех из перечисленных групп симптомов при наличии тератомы яичника.

Достоверный АЭ с антителами к NMDA-рецепторам может быть верифицирован при наличии хотя бы одной из вышеперечисленных шести групп симптомов; наличие антител (IgG) к GluN1 NMDA-рецепторов (исследование должно проводиться в крови и ликворе) при исключении других заболеваний.

Известно, что развитию АЭ с антителами к NMDA-рецепторам у детей и подростков часто предшествует острое или субклиническое течение инфекции верхних дыхательных путей. Клинические проявления часто манифестируют развитием поведенческих и психических расстройств, что нередко приводит к неверной трактовке диагноза. Ранними симптомами также часто являются нарушения речи, эпилептические приступы и гиперкинезы. У 25% детей старше 10 лет обнаруживают тератомы, реже другие опухоли. Назначение иммуносупрессивной терапии улучшает прогноз на восстановление, которое нередко занимает несколько лет. Вероятность рецидива энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам у детей составляет 20–25% [14, 15].

Лечение энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам основывается на различных методах иммуносупрессивной терапии, а также выявлении и удалении тератомы. Ступенчатая эскалация иммунотерапии включает терапию первой линии (кортикостероиды, ВВИГ и/или плазмаферез) с последующим назначением терапии второй линии (ритуксимаб или циклофосфамид) при отсутствии клинического ответа на препараты первой линии [13, 16].

В представленном нами наблюдении дифференцировать этиологию развития неврологических и психиатрических нарушений в дебюте заболевания было крайне сложно в связи с их острым развитием на фоне SARS-CoV-2-инфекции. Однако в дальнейшем при динамическом наблюдении и анализе клинической картины стало очевидным, что заболевание проявлялось классическими симптомами АЭ: острое появление и прогрессирование поведенческих и когнитивных нарушений с дальнейшим присоединением экстрапирамидных расстройств, эпилептических приступов со статусным течением, наличием лимфоцитарного плеоцитоза в ЦСЖ.

Отсутствие изменений при нейровизуализации в остром периоде болезни согласуется с данными литературы об отсутствии специфических изменений при энцефалите с антителами к NMDA-рецепторам [17]. Однако при МРТ в режимах T2, FLAIR или DWI может отмечаться гиперинтенсивный сигнал от гиппокампов и медиальных отделов височных долей, чаще эти изменения бывают умеренными и, как правило, не коррелируют с тяжестью состояния пациента [13–15, 18, 19].

Заключение. При анализе нашего наблюдения, а также представленных в литературе клинических случаев энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам, ассоциированного с COVID-19, следует отметить отсутствие специфических клинических симптомов, особенностей течения заболевания или ответа на иммунотерапию. Вероятно, SARS-CoV-2-инфекция служит триггером для развития АЭ, при появлении характерных клинических черт которого необходимо безотлагательно проводить общепринятые диагностические и лечебные мероприятия.

Клинически важным является наблюдение, что при инфицировании SARS-CoV-2 у детей достаточно часто отмечается острое развитие неврологической патологии (синдром Гийена–Барре, оптический неврит, мозжечковая атаксия, ишемический инсульт, АЭ) даже при отсутствии респираторных симптомов COVID-19. В связи с этим SARS-CoV-2-инфекция должна рассматриваться как возможный этиологический фактор острого развития у пациентов различных неврологических расстройств с предшествующими респираторными проявлениями или без них, особенно у детей и подростков [17, 20, 21]. Это будет способствовать более быстрой и точной диагностике и оптимальной терапии в таких случаях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020;92(6):552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Ermis U., Rust M.I., Bungenberg J., Costa A., Dreher M., Balfanz P. et al. Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. *Neurological Research and Practice.* 2021;3(1):17. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00116-1>
- Yassin A., Nawaiseh M., Shaban A., Alsherbini K., El-Salem K., Soudah O., Abu-Rub M. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):138. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02161-4>
- Jha N.K., Ojha S., Jha S.K., Dureja H., Singh S.K., Shukla S.D. et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J. Mol. Neurosci.* 2021:1–18. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>
- Lewis A., Frontera J., Placantonakis D.G., Lighter J., Galetta S., Balcer L., Melmed K.R. Cerebrospinal fluid in COVID-19: A systematic review of the literature. *J. Neurol. Sci.* 2021;421:117316. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117316>
- 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;87:179–181. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.054>
- Monti G., Giovannini G., Marudi A., Bedin R., Melegari A., Simone A.M. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure.* 2020;81:18–20. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.006>
- Bellon M., Schweblin C., Lambeng N., Cherpillod P., Vazquez J., Lalive P.H. et al. Cerebrospinal fluid features in SARS-CoV-2 RT-PCR positive patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020;Aug 8:ciaa1165. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1165>
- Franke C., Ferse C., Kreye J., Reincke S.M., Sanchez-Sendin E., Rocco A. et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav. Immun.* 2021;93:415–419. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022>
- Grimaldi S., Lagarde S., Harlé J.R., Boucraut J., Guedj E. Autoimmune Encephalitis Concomitant with SARS-CoV-2 Infection: Insight from ¹⁸F-FDG PET Imaging and Neuronal Autoantibodies. *J. Nucl. Med.* 2020;61(12):1726–1729. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.249292>
- 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;114:75–76. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.002>
- Dubey D., Pittock S.J., Kelly C.R., McKeon A., Lopez-Chiriboga A.S., Lennon V.A. et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol.* 2018;83(1):166–177. <https://doi.org/10.1002/ana.25131>
- Graus F., Titulaer M.J., Balu R., Benseler S., Bien C.G., Cellucci T. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391–404. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00401-9)
- Peery H.E., Day G.S., Doja A., Xia C., Fritzler M.J., Foster W.G. Anti-NMDA receptor encephalitis in children: the disorder, its diagnosis, and treatment. *Handb. Clin. Neurol.* 2013;112:1229–1233. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52910-7.00045-3>
- Florance N.R., Davis R.L., Lam C., Szperka C., Zhou L., Ahmad S. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann. Neurol.* 2009;66(1):11–18. <https://doi.org/10.1002/ana.21756>
- Bartolini L., Muscal E. Differences in treatment of anti-NMDA receptor encephalitis: results of a worldwide survey. *J. Neurol.* 2017;264(4):647–653. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8407-1>
- Суровцева А.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Пульман Н.Ф., Конев А.И. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(6):103–105. [Surovceva A.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Pul'man N.F., Konev A.I. Encephalitis with antibodies to NMDA receptors. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014;59(6):103–105 (In Russian).] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2014-59-6-120-124>
- Васенина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А., Чимагомедова А.Ш., Левиков Д.И. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):110–116. [Vasenina E.E., Levin O.S., Gan'kina O.A., Chimagomedova A.Sh., Levikov D.I. Autoimmune encephalitis with antibodies to NMDA receptors. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(2):110–116. (In Russian).] <https://doi.org/10.17116/jnevro201711721110-116>
- Половский Е.Л., Скулябин Д.И., Лапин С.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Назаров В.Д. и др. Полиморфизм аутоиммунного энцефалита. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019;13(2):79–91. [Polonskij E.L., Skulyabin D.I., Lapin S.V., Krasakov I.V., Tihomirova O.V., Nazarov V.D. et al. Polymorphism of autoimmune encephalitis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2019;13(2):79–91.]

- Nazarov V.D. et al. Polymorphism of autoimmune encephalitis. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2019;13(2):79–91. (In Russian)]. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.2.9>
20. Guilmot A., Maldonado S., Sellimi A., Bronchain M., Hanseeuw B., Belkhir L. et al. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J. Neurol.* 2021;268(3):751–757. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>
21. Sánchez-Morales A.E., Urrutia-Osorio M., Camacho-Mendoza E., Rosales-Pedraza G., Dávila-Maldonado L., González-Duarte A. et al. Neurological manifestations temporally associated with SARS-CoV-2 infection in pediatric patients in Mexico. *Childs Nerv. Syst.* 2021;37(7):2305–2312. <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05104-z>

Поступила 25.12.2020
Принята к печати 13.01.2021
