

АУТОИММУННЫЙ АНТИ-NMDA-ЭНЦЕФАЛИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Панченко Н.И.^{1,2}, Шулешова Н.В.¹, Руденко Д.И.^{1,2}, Скулябин Д.И.³, Колчев С.А.^{4,5}, Перфильев С.В.², Лапин С.В.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Психиатрическая больница № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В статье представлен клинический случай 19-летней пациентки с достоверным аутоиммунным анти-NMDA-энцефалитом на фоне перенесенной коронавирусной инфекции, который сопровождался в дебюте заболевания симптомами кататонии, эпилептическим синдромом и мутизмом. Этот случай дополняет статистику наблюдений данной патологии включением вируса SARS-CoV-2 в список возможных этиологических факторов. Проведен анализ симптомов кататонии, доминирующей в дебюте клинической картины заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный анти-NMDA-энцефалит; коронавирусная инфекция COVID-19; эпилептический синдром; кататония; мутизм.

Для цитирования: Панченко Н.И., Шулешова Н.В., Руденко Д.И., Скулябин Д.И., Колчев С.А., Перфильев С.В., Лапин С.В. Аутоиммунный анти-NMDA-энцефалит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(4):60–67. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-4-60-67

Для корреспонденции: Панченко Никита Игоревич, e-mail: tumblerspb@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Панченко Н.И., <https://orcid.org/0000-0002-7922-5047>; e-mail: tumblerspb@gmail.com

Шулешова Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-1880-3122>

Руденко Д.И., <https://orcid.org/0000-0001-5101-1007>

Скулябин Д.И., <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>

Колчев С.А., <https://orcid.org/0000-0002-9108-2317>

Перфильев С.В., <https://orcid.org/0000-0003-0975-6608>

Лапин С.В., <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

AUTOIMMUNE ANTI-NMDA ENCEPHALITIS ASSOCIATED WITH THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Panchenko N.I.^{1,2}, Shuleshova N.V.¹, Rudenko D.I.^{1,2}, Skulyabin D.I.³, Kolchev S.A.^{4,5}, Perfilov S.V.², Lapin S.V.¹

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Multidisciplinary Hospital № 2, Saint Petersburg, Russia

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

⁴I.I. Skvortsov-Stepanov St. Petersburg Psychiatric Hospital № 3, Saint Petersburg, Russia

⁵I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The article presents a clinical case of a 19-year-old patient with reliable autoimmune anti-NMDA encephalitis, developed after a coronavirus infection, which was accompanied by the signs of catatonia, epilepsy and mutism at the onset of the disease. This case enlarges the statistics of observations of this pathology by including the SARS-COV 2 virus to the list of possible etiological factors. The analysis of the catatonia signs, dominating at the onset of the disease, was carried out.

Key words: autoimmune anti-NMDA encephalitis; coronavirus infection COVID-19; epileptic syndrome; catatonia; mutismus.

For citation: Panchenko N.I., Shuleshova N.V., Rudenko D.I., Skulyabin D.I., Kolchev S.A., Perfilov S.V., Lapin S.V. Autoimmune anti-NMDA encephalitis associated with the new coronavirus infection COVID-19. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(4):60–67. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-4-60-67

For correspondence: Panchenko Nikita I., e-mail: tumblerspb@gmail.com

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authorsPanchenko N.I., <https://orcid.org/0000-0002-7922-5047>; e-mail: tumblerspb@gmail.comShuleshova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-1880-3122>Rudenko D.I., <https://orcid.org/0000-0001-5101-1007>Skulyabin D.I., <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>Kolchev S.A., <https://orcid.org/0000-0002-9108-2317>Perfilev S.V., <https://orcid.org/0000-0003-0975-6608>Lapin S.V., <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Received 10.11.2022

Accepted 27.06.2023

Сокращения: АИЭ — аутоиммунный энцефалит; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; нРИФ — реакция непрямой иммунофлуоресценции; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ПЦР — полимеразная цепная реакция; СКТ — спиральная компьютерная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ЭХО-КГ — эхокардиография; ЭЭГ — электроэнцефалограмма; BFCSI — шкала выявления кататонии Буша–Френсиса (Bush–Francis Catatonia Screening Instrument); EphB2 — подтип B2 семейства тирозинкиназных рецепторов гепатоцеллюлярной карциномы, вырабатывающей эритропоэтин (Ephrin type-B2); FLAIR — МРТ-режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости; mRS — Modified Rankin Scale (модифицированная шкала Рэнкина); NEOS — одногодичный функциональный статус анти-NMDA-энцефалита (anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status); NMDA — N-метил-D-аспарт (N-methyl-D-aspartate); PANDAS — детское аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, связанное со стрептококковой инфекцией (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection).

Введение. Распространенность аутоиммунного энцефалита (АИЭ), по различным оценкам, варьирует от 0,07 до 12,6 на 100 тыс. населения [1].

Анти-N-methyl-D-aspartate (NMDA) энцефалит — наиболее частый клинко-иммунологический вариант АИЭ, характеризующийся наличием острого или подострого воспалительного процесса и аутоантител к субъединице GluN1 NMDA-рецептора с развитием полиморфной клинической картины [2].

Распространяемая патология относится к группе редких, с встречаемостью от 1 до 5 случаев на миллион в год [1, 3]. Клиническое описание заболевания впервые было дано в 2005 г. [4], а молекулярные аспекты описаны в 2007 г. [5].

Важную роль в развитии заболевания отводят воспалительному процессу, наиболее часто запускаемому инфекцией [6], а также онкологическому процессу — тератоме яичника [5], встречающейся у 7,8–59% пациенток в возрасте от 12 до 45 лет [7]. Вирус SARS-CoV-2 инициирует развитие анти-NMDA-энцефалита у 0,05% пациентов [8]. Согласно анализу

публикаций на конец 2022 г., в России ранее был описан лишь один случай лабораторно подтвержденного анти-NMDA-энцефалита на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 [9].

В научных публикациях приведен анализ клинических наблюдений пациентов с этим заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией с развитием различной психопатологической симптоматики, от эмоционально-аффективной до галлюцинозно-бредовой и кататонической [10–12].

Достижения в области молекулярной нейробиологии открыли новое направление в современной психиатрии — «аутоиммунную психиатрию», указывающее на необходимость исключения аутоиммунной патологии при остром или подостром развитии изолированной психопатологической симптоматики [13].

В дебюте клинической картины анти-NMDA энцефалита во взрослой популяции пациентов в 49,2% случаев диагностировалось психическое заболевание [14]. По данным метаанализа 1100 пациентов с анти-NMDA-энцефалитом, кататония и нарушения поведения с кататонией имелись у 30% из них [15].

Представляем клиническое наблюдение. Пациентка С., 19 лет, диагноз достоверного аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита установлен в соответствии с критериями F. Graus и соавт. [16]. Выполнена оценка состояния пациентки по баллам anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status (NEOS) (одногодичного функционального статуса анти-NMDA-энцефалита) [17], по Modified Rankin Scale (mRS) (модифицированной шкале Рэнкина) [18], выраженности кататонии по Bush–Francis Catatonia Screening Instrument (BFCSI) (шкала выявления кататонии Буша–Френсиса) [19, 20]. Пациентке проведено стационарное обследование, включающее спиральную компьютерную томографию (СКТ) головы и грудной клетки; МРТ головного мозга и малого таза; электроэнцефалограмму (ЭЭГ), ЭХО-КГ; холтеровское мониторирование ЭКГ; фибробронхоскопию. Иммунологическое тестирование сыворотки и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) выполняли с использованием коммерческой тест-системы EUROIMMUN для определения уровня аутоантител к GluN1-субъединице NMDA-рецептора при помощи метода нРИФ на трансфицированных клеточных линиях почки HEK293 с определением

титра антител (референсное значение титра 1:40) и нРИФ на живых клеточных линиях ткани мозжечка и гиппокампа крыс с определением специфического типа свечения [21].

В январе 2022 г. пациентка перенесла коронавирусную инфекцию COVID-19, подтвержденную положительным ПЦР-тестом, с легким течением и симптомами ОРВИ. Лечилась амбулаторно. Выздоровление с полным восстановлением в середине января 2022 г. Кроме хронических запоров, по поводу которых периодически получала слабительные средства, других соматических расстройств не имела. Спустя 3 нед. после регресса симптомов COVID-19 родители отметили тревогу, эпизоды насильственного плача, дочь стала говорить «не своими мыслями», у нее нарушился ночной сон, она повторяла слова окружающих, кричала, гримасничала, каталась по полу. В течение первых 15 дней доминировала эмоционально-аффективная симптоматика с бредовыми включениями с постепенным присоединением и нарастанием выраженности ступора, спонтанного беспокойства, спровоцированного не внешними причинами, мутизма и негативизма.

На 21-й день пациентка была госпитализирована в психиатрический стационар с диагнозом «острое шизофреноподобное психотическое расстройство, кататонно-параноидный синдром». Отмечено преобладание симптомов кататонии на фоне периодического повышения температуры тела до 37,4°C — мутизм, «восковидная гибкость», негативизм, эхолоалия, эхопраксия. Пациентка периодически отказывалась от еды, по несколько раз в сутки после приема пищи отмечалась рвота «фонтаном», ночами она практически не спала, была возбуждена, застывала в вычурных позах. При осмотре на данном этапе по функциональной шкале mRS установлено 4 балла, по BFCSI — 28 баллов. Применение бензодиазепинов, атипичных нейролептиков эффекта не имело. На 39-й день заболевания пациентка переведена в ОРИТ в связи с фармакорезистентностью флуктуирующей фебрильной кататонии. В этот период повторно выявлен положительный ПЦР-тест на COVID-19. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не отмечено, по шкале mRS соответствовала 5 баллам. В ОРИТ проводилась респираторная поддержка, установлен назогастральный зонд. На 45-е сутки у пациентки развился первый генерализованный эпилептический судорожный припадок, который был купирован внутривенным введением 20 мг диазепама. Она была недоступна продуктивному контакту, большую часть времени лежала с закрытыми глазами; иногда садилась на кровати, смотрела в одну точку. На вопросы также не реагировала. На 50-е сутки развился второй генерализованный эпилептический тонико-клонический приступ. В последующем добавились и повторялись частые ежесекундные фокальные, без нарушения сознания орофарингеальные и орофарингомандибулярные приступы. Проведен консилиум, рекомендовано продолжение лечения в условиях неврологического стационара с предварительным диагнозом вероятный

АИЭ, начата терапия препаратом вальпроевой кислоты с повышением суточной дозы от 600 до 1500 мг, а с 56-х суток — снижением дозы (из-за выраженной сонливости) и переходом на леветирacetам в суточной дозе 1500 мг. При спиральной компьютерной томографии (СКТ) головы и органов грудной клетки патологии не выявлено. Повторно проведен врачебный консилиум, установлен диагноз «вероятный аутоиммунный анти-NMDA-энцефалит». На 52-е сутки выполнен анализ ЦСЖ: белок 0,3 г/л, глюкоза 3,9 ммоль/л, лимфоцитарный плеоцитоз 15/3. Анализ ЦСЖ в непрямой реакции иммунофлуоресценции (нРИФ) на фиксированных клеточных линиях на уровень аутоантител IgG к GluN1 субъединице NMDA-рецептора обнаружил положительный титр 1:80; в нРИФ на живых клеточных линиях — рецепторный тип свечения нейронов. Определен поликлональный 1-й тип синтеза IgG в ликворе и сыворотке крови.

На серии МР-томограмм головного мозга в стандартных проекциях (T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП), в субкортикальных отделах белого вещества правой лобно-теменной области визуализируется единичный очаг глиоза, с четкими и ровными контурами, без перифокального отека, размерами 5 × 2,5 мм. Между медиальными стенками боковых желудочков отмечается киста прозрачной перегородки максимальной ширины 7 мм. III и IV желудочки не деформированы, проходимы. Незначительно расширены

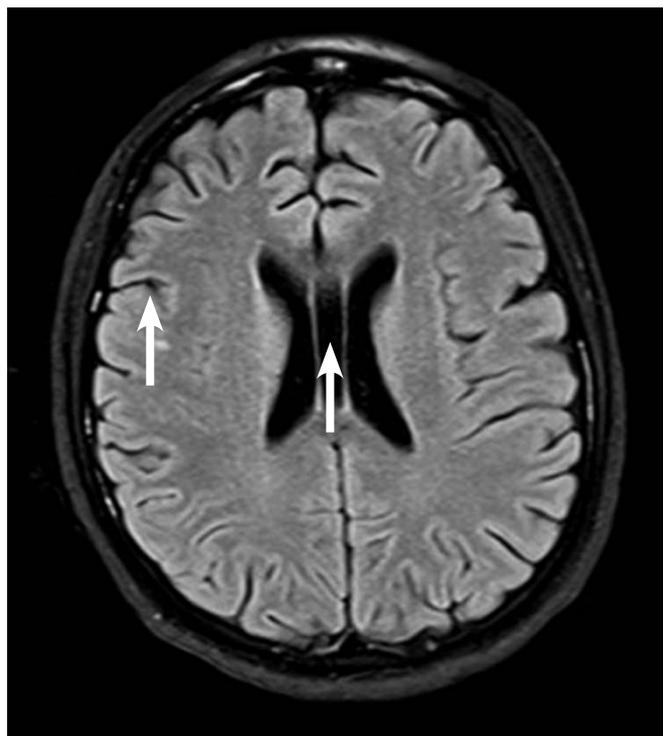


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки С., аксиальная проекция, FLAIR: визуализируется мелкий очаг глиоза в правой лобно-теменной области и киста прозрачной перегородки (указано стрелками)

Fig. 1. Brain MRI of the patient S., axial option, FLAIR: a small focus of gliosis is visualized in the right frontal-parietal region as well as a cyst of the septum pellucidum (indicated by arrows)

периваскулярные пространства по ходу пенетрирующих сосудов в области лентикулярных ядер с обеих сторон. На серии постконтрастных томограмм (в/в кларискан) зон патологического накопления парамагнетика в зоне сканирования не отмечается (рис. 1).

При выполнении МРТ органов малого таза признаков тератомы яичников не выявлено. На ЭЭГ выявлены эпизоды дезорганизованной альфа-активности в левой височной области, вспышки заостренных волн в правой височной и левой лобной областях. При ритмической фотостимуляции — вспышки острых волн, инициированные из правой височной области с распространением на контралатеральные отведения. Пристальный анализ ЭЭГ не выявил феномена «крайних дельта-щеток» [3]. На 55-е сутки установлен диагноз «достоверный аутоиммунный анти-NMDA энцефалит (2 балла по NEOS)», начата кортикостероидная терапия в пульс-режиме — метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно в течение 5 дней. В крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз (до $17,6 \times 10^9/\text{л}$), С-реактивный белок (до 1,63 мг/дл) (норма 0–5 мг/дл), прокальцитонин (до 0,12 нг/мл) (норма 0,05 нг/мл), в мазке из зева обнаружены *Klebsiella pneumoniae* MDR и *Corynebacterium striatum*; контрольный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 отрицательный. Начата антибиотикотерапия (полимиксин-В 50 мг и ванкомицин 1000 мг 2 раза в сутки), коррекция водно-электролитных, белковых нарушений и анемии. В связи с низкой эффективностью первой линии иммунотерапии, сохранением флуктуирующей кататонической симптоматики, персистированием генерализованных и фокальных эпилептических приступов, надсегментарных вегетативных нарушений (колебание цифр артериального давления и пульса, гипергидроз), принято решение об эскалации иммуномодулирующей терапии с переходом на циклофосфамид 1000 мг внутривенно капельно №2 (введения на 60-е и 69-е сутки заболевания). Симптоматика регрессировала на 65-е сутки при оценке по шкале mRS до 3 баллов. Повторный анализ ЦСЖ на 61-е сутки показал нормализацию клеточного состава. На 74-е сутки пациентка переведена из ОРИТ в неврологическое отделение с сохранением функционального статуса по шкале mRS на уровне 3 баллов: постепенно становилась контактной, частично отвечала на вопросы, самостоятельно садилась, принимала пищу, передвигалась с опорой на ходунки. С помощью родителей занималась когнитивным тренингом (слушала любимую музыку, читала литературу, писала, считала, вспоминала английский язык, которым до болезни владела в совершенстве, в последующем стала общаться со сверстниками в социальной сети, используя телефон и компьютер). С 94-го дня начата поддерживающая иммуномодулирующая терапия препаратом азатиоприн в суточной дозе 100 мг. На 100-й день пациентка была переведена в отделение медицинской реабилитации с последующей выпиской из стационара с функциональным статусом по шкале mRS 2 балла на 121-й день с полным

функциональным восстановлением, под фармакологическим прикрытием противоэпилептической терапии.

Обсуждение. Описанный случай отражает типичную для анти-NMDA-энцефалита этапность развития заболевания: инфекционный триггер в преморбидном периоде, развитие психопатологических симптомов полиморфного характера, когнитивных нарушений, генерализованных и фокальных эпилептических припадков, автономных нарушений [2, 5, 22].

Анализ, накопленный за 15 лет наблюдений аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита, позволил выделить его характерные особенности: полиморфность клинической картины с сочетанием в дебюте заболевания различной степени выраженности и различных комбинаций психопатологических симптомов с неврологическими нарушениями, витально опасными для пациента.

Инфекционный фактор в инициации патологического процесса является приоритетным и рассматривается в большом количестве публикаций. Современная концепция иммунопатогенеза анти-NMDA-энцефалита основана на образовании аутореактивных антител к эпитопу NMDA-рецептора, нарушению связи с рецептором тирозинкиназы (EphB2), связанным с фосфорилированием трех остатков тирозина GluN2B-субъединицы, его интернализацией и уменьшением количества NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране. Фосфорилирование, вызванное EphB2-рецептором, необходимо для синаптического группирования и сохранения NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране [23–25].

Рассматривается ряд возможных способов поддержания пула аутореактивных антител, например гипотеза о физиологической роли «врожденных антител» к NMDA-рецепторам с целью быстрого удаления рецепторных белков из апоптозных нейронов. Данный процесс может быть ограничен периодом нейрогенеза или нейродегенерации. Установлено, что аутоантитела к NMDA-рецепторам могут выступать в качестве их эндогенных антагонистов, снижая стрессовую реакцию, вызванную депрессией и тревогой. С другой стороны, «врожденные антинейрональные антитела» должны вступать в перекрестную реактивность с множеством патогенов или опухолевых клеток. Наличие у пациентов с анти-NMDA-энцефалитом частых сочетаний с вирусной инфекцией и тератомой яичников может подтверждать данную гипотезу [26].

Калифорнийский проект «Энцефалит» выявил более частое диагностирование анти-NMDA-энцефалита, по сравнению с энцефалитами вирусной этиологии [27–29]. Встречаются публикации, анализирующие вклад вируса герпеса 1-го, 6-го, 7-го типов, ветряной оспы, Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вируса гриппа А и В, ВИЧ, энтеровирусов, парамиксовируса (кори), флавивирусов (японский энцефалит), тогавирусов, буньявивирусов [6, 30–32], а также бактериальных (*Mycobacterium tuberculosis*,

Borrelia burgdorferi, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniiae*, *Campylobacter jejuni*, *Toxoplasma gondii*) возбудителей [33–36]. Изучается участие реактивации герпес-вирусной инфекции 1-го типа в запуске аутоиммунного процесса при анти-NMDA-энцефалите, но без развития клинической картины герпетического энцефалита [37].

Что касается участия новой коронавирусной инфекции, обладающей большей по сравнению с другими видами коронавируса иммуногенностью, то анализ крупной выборки пациентов клиники Мейо в США показал низкую частоту (0.05%) встречаемости развития АИЭ после COVID-19, который представлен чаще серонегативным вероятным аутоиммунным энцефалитом. Среди выбранной группы пациентов диагноз достоверного лимбического энцефалита был установлен только у одного пациента (0,009%) [8].

Наибольший интерес представляет поиск факторов, определяющих орфанность патологии и облегчающих развитие иммунопатологического процесса. Прежде всего, это более высокая сцепленность анти-NMDA-энцефалита с белком HLA DRB1*16:02. В исследовании T.J. Kim и соавт. [38] установлены молекулярные эпитопы в структуре NR1 субъединицы, которые распознаются белком HLA DRB1*16:02 и соответствуют внутриклеточному C-концевому домену, содержащему Т-клеточные эпитопы, обеспечивающие синаптическую пластичность, в то время как на внеклеточных доменах расположены патогенные В-клеточные эпитопы. В исследовании Y. Shu и соавт. [39] установлена связь между геном — регулятором интерферонов I типа IRF7 и анти-NMDA-энцефалитом, определяющим направление иммунного ответа при вирусной инфекции. На низкую частоту встречаемости патологии может оказывать влияние феномен избегания некоторыми В-лимфоцитами этапа селекции аутореактивных клонов [40] в сочетании с повышением, на фоне развития иммуновоспалительного процесса, уровней растворимых форм ICAM-1, VCAM-1, L-селектина [41], изменяющих проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и обеспечивающих переход к этапу интратектального иммунного воспаления [42].

Погружение в рассмотрение сложного процесса патогенеза АИЭ открывает все новые аспекты. Так, на основании результатов исследования J.V.H. Wilke и соавт. [43] на экспериментальных моделях высказано предположение, что антитела класса IgG1 к GluN1 NMDA-рецептору не вносят вклад в развитие воспалительного процесса и могут вызывать энцефалит либо на фоне коморбидного нейроинфекционного процесса, либо при нарушении ГЭБ с переносом достаточного количества реактивного профиля антител в головной мозг.

В определенной мере это подтверждается исследованием B. Jurek и соавт. [44], в котором обнаружено, что здоровые матери, дети которых страдали психическими заболеваниями, могут иметь более высокие сывороточные титры IgG1 — GluN1

по сравнению с контрольной группой. С этих позиций анти-NMDA-энцефалит можно рассматривать как постинфекционное аутоиммунное заболевание, по типу хорей Сиденгама или PANDAS (детского аутоиммунного нейропсихиатрического расстройства, связанного со стрептококковой инфекцией) [45] в сочетании с наличием большого количества аутореактивных клонов В-клеток, продуцирующих аутоантитела подкласса IgG1 к внеклеточному эпитопу NR1 субъединицы в области G369I (аминокислоты 369 с мутацией на изолейцин) NMDA-рецептора [43, 46].

Развитие генерализованного нейровоспалительного и иммуноопосредованного патологического процесса в области нейропилия приводит к разобщению нейросетей, прежде всего лимбического круга, что может являться причиной полиморфной клинической картины.

Клиническая полиморфность анти-NMDA-энцефалита требует своевременного ее распознавания на этапе психопатологической симптоматики [13, 47–49]. В нашем случае — это эмоционально-аффективные расстройства с включением бредовой симптоматики и появлением к 15-му дню заболевания симптомов кататонии.

В исследовании N. Warren и соавт. [50] в 31,3% случаев кататония встречалась в дебюте заболевания со средним баллом по шкале BFCSI — 4,3 (при стандартном отклонении 3,4). Обращает внимание соотношение встречаемости кататонии при эндогенных заболеваниях (13%) по сравнению с анти-NMDA-энцефалитом (45–67%) [51]. Анализ симптомов кататонии по шкале BFCSI в нашем случае выявил первоначальное нарастание до 28 баллов с последующим снижением до 14 баллов и полным регрессом после инициации патогенетической терапии.

По данным M. Espinola-Nadurille и соавт. [51], наиболее частыми симптомами кататонии у пациентов с анти-NMDA-энцефалитом были ригидность, каталепсия, мутизм, неподвижность, застывание, отказ от приема воды и пищи, негативизм, восковая гибкость, стереотипии. Авторы отметили, что у пациентов без кататонии наблюдалась большая смертность. Кататония изолированно и в структуре других психопатологических синдромов рассматривается в качестве одного из специфичных симптомов анти-NMDA-энцефалита как отражение диффузного и микроструктурного поражения головного мозга [52].

В исследовании A.D. DeSena и соавт. [54] на основе анализа педиатрической когорты пациентов с анти-NMDA-энцефалитом выделены 3 клинических фенотипа, по-разному отвечающие на иммунотерапию: «классический» — кататоническое или ступорозное состояние менее чем 60 дней; более эффективная агрессивная иммунотерапия; с доминированием психопатологической галлюциаторно-бредовой и эмоционально-аффективной симптоматики, при отсутствии клинических симптомов кататонии — хороший ответ на первую линию терапии, а в случае доминирования кататонической

симптоматики более 60 дней — резистентность к любой линии терапии. Эти результаты подтверждаются и в нашем случае, поскольку симптомы кататонии сохранялись в течение 34 дней до начала иммунотерапии и быстро регрессировали только при эскалации терапии препаратом циклофосфамид.

Клинические параметры оценки статуса пациентки отражали агрессивность патологического процесса — через 39 дней от начала заболевания выраженность достигла субмаксимальных 5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина.

Интегративным показателем прогноза заболевания является балл по критериям NEOS. В исследовании R. Valu и соавт. [17] были выделены статистически достоверные клинические параметры, отражающие течение заболевания. В нашем случае — это задержка с началом иммунотерапии более чем на 28 дней (у пациентки С. — 55 дней) и госпитализация в ОРИТ (пациентка госпитализирована на 21-е сутки). Быстрый ответ на терапию с улучшением через 14 дней, невысокий лимфоцитарный плеоцитоз — меньше 20 клеток и отсутствие структурных изменений на МРТ предполагает у более чем 80% пациентов хороший прогноз восстановления в течение 1 года.

Эпилептический синдром у пациентки С. был представлен двумя генерализованными и частыми фокальными эпилептическими приступами, без феномена «дельта-щеток» [3], а также появлением на ЭЭГ в височных отведениях специфических эпилептических комплексов «острая–медленная волна», что отражало нарастание выраженности патологического процесса, а когнитивные нарушения были замаскированы симптомами кататонии.

Эпилептические приступы (в среднем у 70% больных), встречаются чаще у детей и молодых людей мужского пола. По мнению исследователей, диагноз «эпилепсия» устанавливается только после сохранения приступов, несмотря на медикаментозное лечение пациента на протяжении не менее 1 года [2].

Доказано, что при паранеопластическом анти-NMDA-энцефалите тератома яичника является источником ectopic экспрессии NMDA-рецепторов, плотной инфильтрации в опухоли Т-, В-лимфоцитов, макрофагов и комплемента [5, 55].

Совокупный клинический анализ позволяет относить анти-NMDA-энцефалит к промежуточному онкологическому риску, поскольку связь с онкологическим процессом зависит от возраста и пола. У детей и мужчин редко выявляется онкология, а у женщин с 18 до 35 лет, в 35–50% случаев верифицируют тератому яичника. В большинстве случаев тератома является зрелой, доброкачественной, содержит нейрональные ткани, экспрессирующие NMDA-рецепторы и ectopic центры созревания В-лимфоцитов, что доказывает ее вклад в развитие аутоиммунного паранеопластического процесса [56–58].

При обязательном (при анти-NMDA-энцефалите) онкологическом поиске у пациентки не выявлено признаков тератомы яичника или онкологического

заболевания другой локализации, что требует динамического наблюдения за пациенткой.

Заключение. Острый или подострый дебют с индивидуальным многообразием общеинфекционных, психопатологических или неврологических клинических симптомов является особенностью аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита. В представленном клиническом наблюдении новая коронавирусная инфекция COVID-19 предполагалась как возможный пусковой механизм развития иммунопатологического процесса с доминирующим клиническим сочетанием симптомов фебрильной кататонии и эпилептических приступов.

Проведенный анализ клинического наблюдения позволит повысить уровень осведомленности не только неврологов, но и специалистов смежных дисциплин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kolls B.J., O'Keefe Y.A., Sahgal A.K. Autoimmune Encephalitis: NMDA Receptor Encephalitis as an Example of Translational Neuroscience. *Neurotherapeutics*. 2020;17(2):404–413. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00861-2>
2. Dalmau J., Armangué T., Planagumà J., Radosevic M., Mannara F., Leypoldt F. et al. 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)
3. Schmitt S.E., Pargeon K., Frechette E.S., Hirsch L.J., Dalmau J., Friedman D. Extreme delta brush; A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094–1100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182698cd8>
4. Vitaliani R., Mason W., Ances B., Zwerdling T., Jiang Z., Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Annals of Neurology*. 2005;58(4):594–604. <https://doi.org/10.1002/ana.20614>
5. Dalmau J., Tüzün E., Wu H., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*. 2007;61(1):25–36. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ana.21050>
6. Armangué T., Leypoldt F., Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Current Opinion in Neurology*. 2014;27(3):361–368. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000087>
7. Huang Q., Xie Y., Hu Z., Tang X. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis. *Brain Research*. 2020;1727(June2019):146549. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146549>
8. Valencia Sanchez C., Theel E., Binnicker M., Toledano M., McKeon A. Autoimmune Encephalitis After SARS-CoV-2 Infection. *Neurology*. 2021;97(23):e2262 LP–e2268. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012931>
9. 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. [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 coro-

- naviral infection (COVID-19). *Russian neurological journal*. 2022;27(1):106–112. (In Russ.]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-106-112>
10. Gouse B.M., Spears W.E., Nieves Archibald A., Montalvo C. Catatonia in a hospitalized patient with COVID-19 and proposed immune-mediated mechanism. *Brain Behav Immun*. 2020;89:529–530. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.08.007>
 11. Vazquez-Guevara D., Badial-Ochoa S., Caceres-Rajo K.M., Rodriguez-Leyva I. Catatonic syndrome as the presentation of encephalitis in association with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e240550. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240550>
 12. Fusunyan M., Praschan N., Fricchione G., Beach S. Akinetic Mutism and Coronavirus Disease 2019: A Narrative Review. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2021;62(6):625–633. <https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2021.08.009>
 13. Pollak T.A., Lennox B.R., Müller S., Benros M.E., Prüss H., Tebartz van Elst L. et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):93–108. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30290-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30290-1)
 14. Blum R.A., Tomlinson A.R., Jetté N., Kwon C.S., Easton A., Yeshokumar A. K. Assessment of long-term psychosocial outcomes in anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy and Behavior*. 2020;108:107088. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107088>
 15. Al-Diwani A., Handel A., Townsend L., Pollak T., Leite M. I., Harrison P.J. et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6(3):235–246. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30001-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30001-X)
 16. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., Benseler S., Bien C. G., Cellucci T. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*. 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)
 17. Balu R., McCracken L., Lancaster E., Graus F., Dalmau J., Titulaer M.J. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2019;92(3):E244–E252. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006783>
 18. Quinn T., Dawson J., Walters M. Dr John Rankin; His Life, Legacy and the 50th Anniversary of the Rankin Stroke Scale. *Scottish Medical Journal*. 2008;53(1):44–47. <https://doi.org/10.1258/RSMJM.53.1.44>
 19. Bush G., Fink M., Petrides G., Dowling F., Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1996;93(2):129–136. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x>
 20. Tandon R., Heckers S., Bustillo J., Barch D.M., Gaebel W., Gur R.E. et al. Catatonia in DSM-5. *Schizophrenia Research*. 2013;150(1):26–30. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.03>
 21. Fraune J., Gerlach S., Rentzsch K., Teegen B., Lederer S., Afeldt K. et al. Multiparametric serological testing in autoimmune encephalitis using computer-aided immunofluorescence microscopy (CAIFM). *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(10):937–942. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.024>
 22. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Armangué T., Glaser C., Iizuka T. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):157–165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
 23. Planagumà J., Haselmann H., Mannara F., Petit-Pedrol M., Grünewald B., Aguilar E. et al. Ephrin-B2 prevents N-methyl-D-aspartate receptor antibody effects on memory and neuroplasticity. *Annals of Neurology*. 2016;80(3):388–400. <https://doi.org/10.1002/ana.24721>
 24. Takahashi Y., Nishimura S., Takao E., Kasai R., Enokida K., Ida K. et al. Characteristics of internalization of NMDA-type GluRs with antibodies to GluN1 and GluN2B. *Journal of Neuroimmunology*. 2020;349:577427. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577427>
 25. Sell J., Haselmann H., Hallermann S., Hust M., Geis C. Auto-immune encephalitis: novel therapeutic targets at the preclinical level. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2021;25(1):37–47. <https://doi.org/10.1080/14728222.2021.1856370>
 26. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(12):798–813. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00543-w>
 27. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2011;10(1):63–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
 28. Mann A.P., Grebenciucova E., Lukas R.V. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: Diagnosis, optimal management, and challenges. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014;10(1):517–524. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S61967>
 29. Ciano-Petersen N.L., Cabezudo-García P., Muñiz-Castrillo S., Honnorat J., Serrano-Castro P.J., Oliver-Martos B. Current status of biomarkers in anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms222313127>
 30. Derksen S.J., Goraj B., Molenaar J.P., Van der Hoeven J.G. Severe anti NMDA encephalitis and EBV infection. *Netherlandes Journal of Critical Care*. 2013;17(5):19–21.
 31. Solís N., Salazar L., Hasbun R. Anti-NMDA Receptor antibody encephalitis with concomitant detection of Varicella zoster virus. *Journal of Clinical Virology*. 2016;83:26–28. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.08.292>
 32. Onpoaree N., Veeravigrom M., Sanpavat A., Suratannon N., Sintusek P. Unremitting diarrhoea in a girl diagnosed anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: A case report. *World Journal of Clinical Cases*. 2020;8(20):4866–4875. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i20.4866>
 33. Gable M.S., Gavali S., Radner A., Tilley D.H., Lee B., Dwyer L. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: Report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2009;28(12):1421–1429. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0799-0>
 34. Nóbrega P.R., Morais N.M. de M., Braga-Neto P., da Silva Barros L.S., Honório F.P.P., Dellavance A. et al. NMDAR Encephalitis Associated With Acute Chikungunya Virus Infection: A New Trigger? *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8(April):8–11. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00176>
 35. Martinez H.R., Olguin-Ramirez L.A., Camara-Lemarroy C.R. Lyme borreliosis as a trigger for NMDA receptor encephalitis? *Neurological Sciences*. 2018;39(10):1815–1817. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3497-9>
 36. Predkele N., Mednieks J. Lyme disease and associated nmdar encephalitis: A case report and literature review. *Neurology International*. 2021;13(4):487–496. <https://doi.org/10.3390/neuroint13040048>
 37. Salovin A., Glanzman J., Roslin K., Armangue T., Lynch D.R., Panzer J.A. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. *Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation*. 2018;5(4):4–9. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000458>
 38. Kim T.J., Lee S.T., Moon J., Sunwoo J.S., Byun J.I., Lim J.A. et al. Anti-LGII encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Annals of Neurology*. 2017;81(2):183–192. <https://doi.org/10.1002/ana.24860>
 39. Shu Y., Guo J., Ma X., Yan Y., Wang Y., Chen C. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is associated with IRF7, BANK1 and TBX21 polymorphisms in two populations. *European Journal of Neurology*. 2021;28(2):595–601. <https://doi.org/10.1111/ene.14596>
 40. Wenke N.K., Kreye J., Andrzejak E., van Casteren A., Leubner J., Murgueitio M.S. et al. N-methyl-D-aspartate receptor dysfunction by unmutated human antibodies against the NR1 subunit. *An-*

- nals of Neurology*. 2019;85(5):771–776. <https://doi.org/10.1002/ana.25460>
41. Ding Y., Yang C., Zhou Z., Peng Y., Chen J., Pan S. et al. Clinical significance of soluble adhesion molecules in anti-NMDAR encephalitis patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019;6(5):945–953. <https://doi.org/10.1002/acn3.740>
 42. Räuber S., Heming M., Repple J., Ruland T., Kuelby R., Schulte-Mecklenbeck A. et al. Cerebrospinal fluid flow cytometry distinguishes psychosis spectrum disorders from differential diagnoses. *Molecular Psychiatry*. 2021;November:1–10. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01244-5>
 43. Wilke J.B.H., Hindermann M., Berghoff S.A., Zihlsler S., Arinrad S., Ronnenberg A. et al. Autoantibodies against NMDA receptor 1 modify rather than cause encephalitis. *Molecular Psychiatry*. 2021;26:7746–7759. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01238-3>
 44. Jurek B., Chayka M., Kreye J., Lang K., Kraus L., Fidzinski P. et al. Human gestational N-methyl-d-aspartate receptor autoantibodies impair neonatal murine brain function. *Annals of Neurology*. 2019;86(5):656–670. <https://doi.org/10.1002/ana.25552>
 45. Pröbstel A.K., Zamvil S.S. Do maternal anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies promote development of neuropsychiatric disease in children? *Annals of Neurology*. 2019;86(5):653–655. <https://doi.org/10.1002/ana.25584>
 46. Gresa-Arribas N., Titulaer M. J., Torrents A., Aguilar E., McCracken L., Leypoldt F. et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *The Lancet Neurology*. 2014;13(2):167–177. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70282-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70282-5)
 47. Herken J., Prüss H. Red flags: Clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Frontiers in Psychiatry*. 2017;8(FEB):1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00025>
 48. Scott J.G., Gillis D., Swayne A., Blum S. Testing for antibodies to N-methyl-d-aspartate receptor and other neuronal cell surface antigens in patients with early psychosis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2018;52(8):727–729. <https://doi.org/10.1177/0004867418782421>
 49. Engen K., Wortinger L.A., Jorgensen K.N., Lundberg M., Bohman H., Smelror R.E. et al. Autoantibodies to the N-Methyl-D-Aspartate Receptor in Adolescents with Early Onset Psychosis and Healthy Controls. *MedRxiv*. 2020;01.06.20016626. <https://doi.org/10.1101/2020.01.06.20016626>
 50. Warren N., Swayne A., Siskind D., O’gorman C., Prain K., Gillis D., Blum S. Serum and CSF anti-nmdar antibody testing in psychiatry. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2020;32(2):154–160. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.19030079>
 51. Warren N., Flavell J., O’Gorman C., Swayne A., Blum S., Kisely S., Siskind D. Screening for anti-NMDAR encephalitis in psychiatry. *Journal of Psychiatric Research*. 2020;125(March):28–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsy.2020.03.007>
 52. Espinola-Nadurille M., Flores-Rivera J., Rivas-Alonso V., Vargas-Cañas S., Fricchione G.L., Bayliss L., et al. Catatonia in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2019;73(9):574–580. <https://doi.org/10.1111/pcn.12867>
 53. Marques Macedo I., Gama Marques J. Catatonia secondary to anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis: a review. *CNS Spectrums*. 2019;1–18. <https://doi.org/10.1017/s1092852919001573>
 54. DeSena A.D., Greenberg B.M., Graves D. Three Phenotypes of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis in Children: Prevalence of Symptoms and Prognosis. *Pediatric Neurology*. 2014;51(4):542–549. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.030>
 55. Ludwig R.J., Vanhoorelbeke K., Leypoldt F., Kaya Z., Bieber K., McLachlan S.M. et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Frontiers in Immunology*. 2017;8(05). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00603>
 56. Day G.S., High S.M., Cot B., Tang-Wai D.F. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case report and literature review of an under-recognized condition. *Journal of General Internal Medicine*. 2011;26(7):811–816. <https://doi.org/10.1007/s11606-011-1641-9>
 57. Graus F., Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(6):795–801. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328359da15>
 58. Graus F., Vogrig A., Muñoz-Castrillo S., Antoine J. C. G., Desestret V., Dubey D. et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2021;8(4):e1014. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001014>