

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

## АНТИ-N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТ-РЕЦЕПТОРНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ. РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ

*Шерматюк Е.И., Скулябин Д.И., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Постнов А.А., Черненко М.Г.,  
Медведев В.А., Курасов Е.С., Литвиненко И.В.*

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

### Резюме

*Анти-N-метил-D-аспартат-рецепторный энцефалит (анти-NMDAR-энцефалит) был впервые описан как иммуноопосредованное нарушение поведения и когнитивных функций у пациентов с тератомой яичников. В последующем был признан отдельным типом аутоиммунного энцефалита с характерной клинической картиной и возможностью развития в отсутствие данных об опухолевых образованиях. Течение может иметь как монофазный, так и рецидивирующий варианты, с периодами улучшения или стабилизации состояния и последующим прогрессированием заболевания. В статье представлено клиническое наблюдение пациента с рецидивом заболевания через 2 года. Диагноз анти-NMDAR-энцефалита был установлен на основании наличия у пациента антител к эпитопам NMDA-рецептора в ликворе как в дебюте заболевания, так и при рецидиве. По данным зарубежной литературы, частота встречаемости рецидивирующего варианта анти-NMDAR-энцефалита варьирует от 12% до 24% в зависимости от исследования, что вызывает дополнительную настороженность по отношению к пациентам с данным диагнозом и требует более углубленного изучения.*

**Ключевые слова:** анти-N-метил-D-аспартат-рецепторный энцефалит, анти-NMDAR-энцефалит, рецидив анти-NMDAR-энцефалита, аутоантитела, психотические симптомы, иммуносупрессивная терапия

**Для цитирования:** Шерматюк Е.И., Скулябин Д.И., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Постнов А.А., Черненко М.Г., Медведев В.А., Курасов Е.С., Литвиненко И.В. Анти-N-метил-D-аспартат-рецепторный энцефалит. Рецидивирующее течение. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(5):53–60. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-5-53-60

**Для корреспонденции:** Шерматюк Е.И., e-mail: sherma1@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

### Информация об авторах

Шерматюк Е.И., <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>; e-mail: sherma1@mail.ru

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

Цыган Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>

Голохвастов С.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-5316-4832>

Постнов А.А., <https://orcid.org/0009-0001-1180-4683>

Черненко М.Г., <https://orcid.org/0000-0002-7793-4544>

Медведев В.А., <https://orcid.org/0009-0005-4607-1984>

Курасов Е.С., <https://orcid.org/0000-0003-3616-6574>

Литвиненко И.В., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

### ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS, RECURRENT COURSE

*Shermatyuk E.I., Skulyabin D.I., Golokhvastov S.Yu., Tsygan N.V., Postnov A.D., Chernenok M.G.,  
Medvedev V.A., Kurasov E.S., Litvinenko I.V.*

S.M. Kirov Military medical academy, St. Petersburg, Russia

### Abstract

*Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (anti-NMDAR-encephalitis) was first described as an immune-mediated disorder of behavior and cognitive functions in patients with ovarian teratoma. Subsequently, it was recognized as a separate type of autoimmune encephalitis with a characteristic clinical picture and the possibility of development in the absence of data on tumor formations. The course can have both monophasic and recurrent variants with periods of improvement or stabilization of the condition and subsequent progression of the disease. The article presents a clinical observation of a patient with a relapse of the disease 2 years later. The diagnosis of anti-NMDAR-encephalitis was established based on the presence of antibodies to NMDA receptor epitopes in the patient's cerebrospinal fluid, both at the onset of the disease and during the relapse. According to foreign literature, the incidence of recurrent anti-NMDAR-encephalitis varies from 12% to 24%, depending on the study, which requires additional monitoring of patients with this diagnosis.*

**Key words:** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, anti-NMDAR-encephalitis, relapse of anti-NMDAR encephalitis, autoantibodies, ovarian teratoma, mental symptoms, immunosuppressive therapy

**For citation:** Shermatyuk E.I., Skulyabin D.I., Tsygan N.V., Golokhvastov S.Yu., Postnov A.A., Chernenok M.G., Medvedev V.A., Kurasov E.S., Litvinenko I.V. Anti-N-METHYL-D-aspartate receptor encephalitis, recurrent course. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(5):53–60. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-5-53-60

**For correspondence:** Shermatyuk E.I., e-mail: shermal@mail.ru

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Information about authors**

Shermatyuk E.I., <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>; e-mail: shermal@mail.ru

Skulyabin D.I., <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>

Tsygan N.V., <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>

Golokhvastov S.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5316-4832>

Postnov A.A., <https://orcid.org/0009-0001-1180-4683>

Chernenok M.G., <https://orcid.org/0000-0002-7793-4544>

Medvedev V.A., <https://orcid.org/0009-0005-4607-1984>

Kurasov E.S., <https://orcid.org/0000-0003-3616-6574>

Litvinenko I.V., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Received 06.06.2025

Accepted 11.07.2025

**Сокращения:** анти-NMDAR-энцефалит — Анти-N-метил-D-аспартат-рецепторный энцефалит, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, нРИФ — непрямая иммунофлюоресценция, ЭЭГ — электроэнцефалография, FAB — Frontal Asstssment Battery, MMSE — Mini-Mental State Examination, NMDAR — Анти-N-метил-D-аспартат-рецептор.

**Введение.** Анти-N-метил-D-аспартат-рецепторный энцефалит (анти-NMDAR-энцефалит) — аутоиммунное заболевание, при котором возникает патологическое продуцирование В-лимфоцитами аутоантител, тропных к определенным структурам Анти-N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDAR) [1, 2]. NMDAR состоят из NR1- и NR2- субъединиц, связывающих, соответственно, глицин и глутамат. Активация рецептора происходит при одновременном его связывании с глицином и глутаматом [3]. Основной мишенью аутоантител является N-терминальный домен субъединицы NR1, что приводит к гипофункции NMDAR [4].

NMDAR присутствуют во многих областях головного мозга, включая гиппокамп, ствол и кору, на нейронах, олигодендроцитах и астроцитах. Во многих возбуждаемых глутаматом синапсах NMDAR играют ключевую роль в процессах синаптической пластичности, в частности, в регуляции процессов дифференцировки клеток — предшественников олигодендроцитов и ремиелинизации. Гиперактивация NMDAR индуцирует нейродегенерацию и гибель нейронов, тогда как с гипоактивацией NMDAR связывают развитие психических нарушений [3, 5].

Факторами, которые запускают процесс продукции антител против NMDAR, являются опухоли (чаще всего — тератомы яичников), вирусные инфекции. В некоторых случаях триггерный фактор остается неизвестным. Тесная связь между тератомой яичника и развитием анти-NMDAR-энцефалита также подтверждается тем фактом, что после удаления опухоли у пациентов с энцефалитом

наблюдается значительное улучшение состояния и регресс симптоматики. Данное заболевание также может быть ассоциировано с другими новообразованиями, такими как опухоли легких, поджелудочной железы, матки, яичек, молочных желез и другими. Как правило, развитие анти-NMDAR-энцефалита, который ассоциирован с онкологическими заболеваниями, характерно для пациентов более старшего возраста. По инфекционному фактору, являющемуся триггером развития болезни, больше всего данных накоплено о герпетической инфекции, в частности, энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов [6].

Распространенность анти-NMDAR-энцефалита неизвестна, однако есть данные о высокой заболеваемости среди лиц азиатского или африканского этногенеза. Анти-NMDAR-энцефалит наиболее часто встречается у женщин молодого возраста. Обсервационное когортное исследование М. Titulaer и соавт. [7] показало, что среди 577 пациентов с установленным диагнозом анти-NMDAR-энцефалита 81% составляли женщины. Данное заболевание поражает лиц различного возраста, так, самый ранний возраст пациента, у которого был диагностирован анти-NMDAR-энцефалит, был 2 мес. Однако более характерно развитие болезни у пациентов молодого возраста. Средний возраст среди 577 пациентов, которые были описаны в исследовании, составлял 21 год.

Эпидемиологические исследования показывают, что анти-NMDAR-энцефалит длительное время являлся наиболее распространенным аутоиммунным энцефалитом после острого демиелинизирующего энцефаломиелита [5, 8].

Болезнь развивается остро, иногда на фоне общеинфекционных проявлений с последующим дебютом неврологической и психиатрической симптоматики, требующей мультидисциплинарного подхода для установления диагноза [9, 10]. Ранняя диагностика анти-NMDAR-энцефалита позволяет добиться полного выздоровления и минимальной выраженности остаточных проявлений при своевременном

назначении патогенетической терапии или удалении опухоли [11]. При позднем выявлении, отсутствии соответствующего лечения заболевание прогрессирует вплоть до возможного развития летального исхода [7].

С учетом рекомендаций экспертной комиссии F. Graus и соавт. [12] диагноз «вероятного» анти-NMDAR-энцефалита требует наличия трех критериев:

1. Быстрое развитие (до 3 мес.) с наличием, по крайней мере, 4 из 6 групп симптомов: — психопатологический синдром или нарушение ориентации в пространстве и времени, нарушение кратковременной и долговременной памяти; — нарушение речи в рамках психопатологических нарушений (снижение вербального контакта, мутизм); — эпилептические припадки (чаще генерализованные, серийные); — гиперкинетический синдром, центральные парезы, мышечная ригидность/патологические позы; — нарушения сознания (сопор-кома); — надсегментарные автономные нарушения (изменения сердечного ритма (тахикардия или брадикардия); колебания артериального давления; нарушения терморегуляции; дисфункции желудочно-кишечного тракта; расстройства сна; эмоциональная лабильность) или центральная гиповентиляция.

2. Один из инструментально-лабораторных критериев: — пароксизмальная вторично-генерализованная активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (ЭЭГ-феномен «экстремальных дельта-щеток»); — лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе до 100 клеток/ $\text{mm}^3$  или второй тип олигоклонального синтеза.

3. Исключение других заболеваний при дифференциальной диагностике. Диагноз может быть поставлен также при наличии трех групп симптомов в сочетании с тератомой яичников.

Диагноз «достоверного» анти-NMDAR-энцефалита правомочен при наличии одного или более из шести основных групп симптомов и положительного анализа крови на антитела к гетеромерным NR1-/NR2B- или NR1-/NR2A-/NR2B-эпитомам NMDAR при исключении других возможных патологий [12, 13].

По данным зарубежных исследований от 18 до 77% пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом изначально госпитализируются в психиатрические стационары, так как симптоматика бывает неотличима от расстройств шизофренического спектра. При наличии неврологических нарушений и плеоцитоза в качестве первого диагноза нередко устанавливается вирусный энцефалит [14].

Полное функциональное восстановление после заболевания может занимать несколько месяцев и даже лет. Кроме того, при анти-NMDAR-энцефалите возможно возникновение рецидивов, что обуславливает необходимость длительного наблюдения таких пациентов с оценкой клинических проявлений и лабораторных анализов (уровня антител к NMDAR) [14]. При повторных обострениях типичные симптомы нередко могут отсутствовать.

Интервал между обострениями может составлять месяцы и годы [3].

В лечении анти-NMDAR-энцефалита с учетом аутоиммунного генеза заболевания используют две линии терапии. В качестве первой линии — внутривенное введение глюкокортикоидов или иммуноглобулинов или применение методов эфферентной терапии, или их сочетание [15]. В качестве второй линии возможно применение цитостатических препаратов, таких как: ритуксимаб, циклофосфамид, азатиоприн [11, 15]. С целью оценки эффективности терапии в лечении анти-NMDAR-энцефалита используется модифицированная шкала Рэнкина (универсальная шкала оценки инвалидности, независимости и исходов реабилитации) [7, 15].

Приводим описание собственного клинического наблюдения, особенностью которого был рецидив анти-NMDAR-энцефалита, достоверного по критериям F. Graus [12] через 2 года после дебюта заболевания.

Пациент В., 33 года, хроническими или наследственными заболеваниями не страдал, анамнез не отягощен. В июле 2020 г. на фоне полного благополучия у пациента развился генерализованный судорожный тонико-клонический припадок, после которого развились нарушения ориентировки во времени, собственной личности, суицидальные мысли. При госпитализации были выполнены общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма — все без особенностей, анализы крови на anti-HCV, HBsAg, ф. 50, RW — отрицательные, токсико-химический анализ мочи и крови — токсические и наркотические вещества не обнаружены. По результатам компьютерной томографии (КТ) головы патологических изменений головного мозга и костей черепа не выявлено. Пациент был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии, где был установлен диагноз: F10.3, состояние после серии повторных генерализованных тонико-клонических судорожных припадков. Назначена ноотропная, метаболическая, гепатопротекторная, антипсихотическая терапия и витаминотерапия.

На следующий день после дебюта симптоматики состояние пациента заметно ухудшилось, развилось психомоторное возбуждение в виде нецеленаправленных действий, аффективных расстройств (агрессивность, раздражительность) с отсутствием критики к своему состоянию. Консультирован психиатром, психический статус на момент осмотра: сознание помрачено по делириозному типу. Верно ориентирован в собственной личности, частично ориентирован в месте и времени (путает дату, сообщает, что находится в «критической больнице»). Выглядит встревоженным, беспокойным. На вопросы отвечал односложно, чаще нецензурно, по существу. Сообщал о необходимости «срочно пойти домой, чтобы искупаться». Фон настроения неустойчивый, эмоционально лабилен. Мышление с элементами разорванности. Проба Рейхардта (проба «чистого листа») положительная. Интеллектуально-мнестическая

сфера без грубых нарушений. Чрезмерная истощаемость внимания. Критика отсутствует. Состояние пациента было расценено как тяжелое, обусловленное прогрессированием делириозного синдрома на фоне вероятной отмены алкоголя и перенесенного генерализованного судорожного припадка.

Неврологический статус: дезориентирован в месте. Фотореакции зрачков вялые. Нистагм в крайних отведениях глазных яблок, D = S. Глубокие рефлексы оживлены справа. Координаторные пробы не проводили (пациент фиксирован в постели). В остальном неврологический статус без особенностей. Предварительный диагноз: энцефалопатия с развитием повторных генерализованных тонико-клонических припадков, делириозное состояние.

Были выполнены диагностическая люмбальная пункция (общий и биохимический анализы ликвора, ликворное давление), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и ЭЭГ. Результаты: ликворное давление 120 мм вод. ст., общий и биохимический анализы ликвора: белок 0,42 г/л, цитоз  $1,3 \times 10^6$ /л, лимфоциты 100%; МРТ головного мозга: данных о наличии объемных образований, очаговых изменений головного мозга, нарушения мозгового кровообращения не получено; ЭЭГ: на фоне замедленного основного ритма (менее 8 Гц) выявляются умеренные диффузные изменения с явлениями дисфункции дизэнцефальных структур со снижением устойчивости общего функционального состояния головного мозга; признаков очаговой патологии, типичной эпилептической активности не зарегистрировано. Выполнен анализ крови на антитела к NMDAR, онкомаркеры и гормоны: раковый эмбриональный антиген, простатический специфический антиген общий, тиреотропный гормон — в пределах референсных значений. Результаты молекулярного исследования природно-очаговых инфекций методом полимеразной цепной реакции в крови: рибонуклеиновая кислота вируса клещевого энцефалита, дезоксирибонуклеиновая кислота боррелий, анаплазм, эрлий *chaffeensis*, *muris* — отрицательно. Анализ крови и ликвора на антитела к NMDAR: в ликворе обнаружены антитела: 1:32 (норма — антитела не обнаруживаются); определение антинейрональных антител методом непрямой иммунофлюоресценции (ИРИФ): 1:100, ядерный нейрональный тип свечения — свечение зернистого слоя мозжечка в нативном ликворе и в титре 1:100 в сыворотке, характерное для анти-NMDAR-энцефалита (норма < 100). По результатам врачебного консилиума в составе психиатра, невролога, анестезиолога-реаниматолога, инфекциониста, нефролога установлен диагноз: «Аутоиммунный анти-NMDAR-энцефалит, достоверный по критериям Graus F. (2016 г.), 1 балл по шкале termed the anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status (NEOS, оценка годичного функционального состояния при энцефалитах против NMDAR) с развитием эпилептического, делириозно-аментивного и вегетативного (диссомнии, эмоциональная лабильность) синдромов, моторной

афазии, мнестических расстройств, без нарушения функции дыхания, среднетяжелое течение, фаза прогрессирования, осложненный повторными генерализованными тонико-клоническими судорожными приступами, постсудорожным острым рабдомиолизом без нарушения функции почек, вторичной кетонурией». Балл по шкале Рэнкин — 5 — определялся течением аутоиммунного анти-NMDAR-энцефалита. Основу терапии составила каскадная плазмофильтрация на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном в курсовой дозе 5000 мг. Проведены 5 процедур каскадной плазмофильтрации с использованием фракционатора плазмы с последующим введением метилпреднизолона в/в капельно в дозировке 1000 мг. Отмечена положительная динамика в виде уменьшения качественных нарушений сознания, фиксации взгляда на окружающих объектах, слежения за молоточком, ответов на простые вопросы, выполнения простых задач.

В рамках онкологического поиска причин развития анти-NMDAR-энцефалита выполнены: ультразвуковое исследование органов мошонки и молочных желез (структурных изменений не выявлено); МРТ малого таза и мошонки с контрастным усилением (данных об объемных образованиях в области малого таза и мошонки не получено); КТ органов грудной клетки, живота и таза (кальцинаты печени и селезенки, неоднородность содержимого желчного пузыря, данных о новообразованиях не получено), фиброгастродуоденоскопия и фиброколоноскопия (данных о новообразованиях не получено).

По завершении курса лечения выполнена контрольная ЭЭГ: ЭЭГ с дезорганизацией доминирующего альфа-ритма, сглаженными зональными различиями, ослабленными ориентировочными реакциями в покое, очагом патологической активности в лобной, височной, центрально-теменной, затылочной областях левой гемисферы в покое и при функциональных пробах, пароксизмальной активностью при гипервентиляции. В связи с сохраняющейся патологической активностью принято решение об инициации терапии второй линии циклофосфамидом в дозировке 1000 мг в сутки (суммарная доза 3000 мг). На фоне проведенной иммуносупрессивной терапии; дезинтоксикационной, антиоксидантной, противосудорожной (леветирацетам 500 мг 2 раза в сутки, вальпроевая кислота 750 мг 2 раза в сутки), антипсихотической (кветиапин 25 мг 2 раза в сутки), ноотропной терапии (холина альфосцерат 500 мг 2 раза в сутки, этилметилгидроксипиридина сукцинат 125 мг 3 раза в сутки) через 1 мес. госпитализации достигнута положительная динамика в виде восстановления уровня сознания, купирования судорожного синдрома, снижения явлений астенизации, улучшения общего состояния.

Через 2 мес. пациент повторно госпитализирован в стационар с целью оценки динамики состояния и коррективы терапии. Неврологический статус при поступлении: поверхностные брюшные рефлексы низкие, быстро истощаются, D = S.

Мелкоразмашистый постуральный тремор в руках одинаковый с обеих сторон. В пробе Ромберга пошатывается без четкой латерализации. В остальном — без особенностей. Психический статус: выглядит астенизированным, уставшим. В ходе беседы быстро утомляется. Фон настроения с оттенком лабильности. Внимание повышено истощаемое в ходе беседы. В остальном без особенностей.

ЭЭГ: в пределах возрастных особенностей; без признаков очаговой и пароксизмальной активности в покое и при функциональных пробах. МРТ головного мозга: без патологии. Результаты экспериментально-психологического исследования: структурных нарушений мышления не обнаружено. Атентивно-мнестические процессы имеют легкие органические изменения церебрального типа, признаков тревоги и депрессии не выявлено. Нейропсихологическое тестирование: Mini-Mental State Examination (MMSE, мини-обследование психического состояния) — 28 баллов, Frontal Assessment Battery (FAB, батарея лобной дисфункции) — 18 баллов.

Проводилась терапия — вальпроевая кислота 600 мг 2 раза в сутки, леветирацетам 750 мг 2 раза в сутки, кветиапин 25 мг 2 раза в сутки.

С конца 2020 по 2022 г. состояние стабильное, жалоб не предъявлял, за медицинской помощью не обращался, противоэпилептическую терапию самостоятельно прервал в августе 2022 г. По результатам контрольной МРТ от октября 2022 г. данных по наличию очаговых изменений и патологических образований вещества головного мозга не получено.

В ноябре 2022 г. ночью во время сна у пациента развился судорожный приступ, за медицинской помощью не обращался. На утро отметил общее недомогание, после чего развился повторный судорожный приступ. Вызвана бригада скорой медицинской помощи. При госпитализации в стационар выполнены общий анализ крови (лейкоциты  $13,61 \times 10^9/\text{л}$ ), биохимический анализ крови (креатинин 247,0 мкмоль/л, креатинкиназа общая 1702,4 МЕ/л, С-реактивный белок 80,4 мг/л), в остальном без особенностей; токсикологическое исследование крови и мочи: токсические и наркотические вещества не обнаружены. Неврологический статус: астенизирован, внимание истощаемое. На вопросы отвечает с задержкой. Установочный горизонтальный нистагм в обе стороны. Координаторные пробы выполняет с интенционным дрожанием конечностей с обеих сторон. В остальном без особенностей. Психический статус: без особенностей. Результаты нейропсихологического тестирования: MMSE — 25 баллов, FAB — 17 баллов, тест рисования часов — 10 баллов — норма. ЭЭГ: выраженные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с явлениями дисфункции мезодизэнцефальных структур, со снижением устойчивости общего функционального состояния головного мозга. Эпилептическая активность в затылочно-теменных, центральных и лобных отведениях левого полушария головного мозга. Назначена

противоэпилептическая терапия препаратами вальпроевой кислоты — Депакин в дозировке 300 мг 2 раза в сутки.

Вечером того же дня развилось психомоторное возбуждение — агрессия к персоналу, разделся по пояс, стал перемещаться по отделению с неустановленной целью. Консультирован дежурным психиатром — диагноз: синдром спутанности сознания неуточненного генеза, рекомендовано к противоэпилептической терапии добавить кветиапин в дозе 50 мг 2 раза в сутки. Психотическая симптоматика в виде нецеленаправленных действий, аффективных расстройств (агрессивность, раздражительность) сохранялась в течение следующих суток, вследствие чего пациент был переведен в психиатрическое отделение. Выполнено иммунологическое исследование крови (состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета): увеличение процента общих В-лимфоцитов ( $CD19^+CD3^- = 29,6\%$ ). Концентрация иммуноглобулинов классов А, G, М в пределах нормы. Выполнен анализ ликвора на антитела к NMDAR: обнаружены антитела: 1:8 (норма — антитела не обнаруживаются); анализ ликвора на определение антинейрональных антител методом нРИФ:  $< 100$  (норма  $< 100$ ). Повторно осмотрен неврологом — в неврологическом статусе без особенностей. Установлен диагноз «Рецидив аутоиммунного анти-NMDAR-энцефалита, достоверного по критериям Graus F. (2016 г.), 1 балл по шкале NEOS с развитием эпилептического, делириозно-аментивного синдромов, без нарушения функции дыхания, среднетяжелое течение, фаза прогрессирования. Шкала Рэнкин 3 балла». Получал терапию — леветирацетам 1500 мг в сутки, вальпроевая кислота 1200 мг в сутки, кветиапин 50–100 мг в сутки, миртазапин 45 мг в сутки (дополнительная седация с учетом нарушений сна). Была проведена иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом 1000 мг в сутки (суммарная доза 3000 мг) с целью максимально быстрого достижения оптимальной В-клеточной делеции с учетом рецидива заболевания. С целью достижения наиболее быстрого регресса симптоматики проведены 2 сеанса каскадной плазмофильтрации, терапия метилпреднизолоном в дозировке 90 мг в день (суммарная доза 720 мг). При выполнении контрольной иммунограммы отмечается снижение относительного и абсолютного содержания общих В-лимфоцитов ( $CD19^+CD3^- = 13,5\%$  против 29,6%).

На фоне лечения достигнута положительная динамика в виде улучшения общего состояния, концентрации внимания, регресса нистагма, координаторных нарушений, проявлений астенизации. Рекомендовано продолжить терапию азатиоприном 50 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, леветирацетамом 750 мг 2 раза в сутки, кветиапином 25 мг 2 раза в сутки, миртазапином 45 мг 1 раз в сутки. Выписан в удовлетворительном состоянии.

**Обсуждение.** В отечественных публикациях [3, 5, 13, 14] встречаются упоминания о течении анти-NMDAR-энцефалита как в монофазном, так

и ремитирующем вариантах с эпизодами рецидивов и ремиссий.

J. Dalmau и соавт. в 2008 г. [2] впервые проведено когортное исследование пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом, по результатам которого выявлено 15% пациентов (15 из 100) с имеющимися от одного до трех рецидивами заболевания. Это позволило установить наличие не только монофазного течения анти-NMDAR-энцефалита, но и ремитирующего с рецидивами заболевания через разные временные интервалы (от 1 до 84 мес., средний интервал 18 мес.). I. Gabilondo и соавт. [16] были проанализированы 25 пациентов с достоверным анти-NMDAR-энцефалитом, среди которых было выявлено 13 рецидивов у 6 (24%) пациентов. M. Titulaer и соавт. [7] опубликовали более обширное ретроспективное когортное исследование, включившее 577 пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом. Рецидивы в течение 2 лет после начала заболевания наблюдались у 45 (12%) пациентов. В отечественной литературе имеется единичное описание, представленного А.Н. Беловой и соавт. в 2020 г., рецидива анти-NMDAR-энцефалита с поражением зрительных нервов [3].

В 2019 г. примерно оценена заболеваемость анти-NMDAR-энцефалитом, которая составила 1,5 случая на 1 млн человек в год [4]. Так, в различных частях Китая (западной, центральной, южной и северо-восточной) были проведены ретроспективные когортные исследования пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом. В Северо-Восточном Китае у 25% (10 из 40 пациентов) был зафиксирован рецидив достоверно подтвержденного анти-NMDAR-энцефалита [17], в Западном Китае у 15,9% (39 из 244 пациентов) [18], в Центральном Китае у 16,8% (19 из 113 пациентов) [19], в Южном Китае у 12,2% (10 из 82 пациентов) [20]. В Италии проведен анализ пациентов педиатрического (< 18 лет) профиля с анти-NMDAR-энцефалитом, по результатам которого у 21% (13 из 62 пациентов) отмечался рецидив заболевания [21]. Также в различных странах (Канада, Индия, Австрия, Япония и др.) описаны единичные клинические наблюдения рецидивов анти-NMDAR-энцефалита, подобно описанного нами [22–25].

Медиана времени возникновения рецидивов, по данным литературы, варьирует в широких диапазонах: средний интервал между рецидивами — 8 мес. (от 3 до 54) [19]; 11 (2–38 мес.) [18];  $18,3 \pm 16,5$  мес. [20]; 31,5 мес. (7–89) [21]; 18–24 мес. [22]; 2 года (от 0,5 до 13 лет) [16]. Возможно множественное рецидивирующее течение у одного пациента [7, 17, 19, 21]. Описанный нами достаточно длительный период от дебюта до рецидива (2 года), вероятно, связан с применением в дебюте заболевания препаратов второй линии терапии (циклофосфамид в суммарной дозировке 3000 мг), что позволило значительно отсрочить рецидив заболевания. Выраженность инвалидизирующей симптоматики в описанном нами случае при рецидиве была ниже (шкала

Рэнкин 3 балла), чем в дебюте заболевания (шкала Рэнкин 5 баллов), также может быть связано с применением второй линии иммунотерапии в дебюте заболевания и соотносится с данными литературы [7, 16–18, 20, 21, 26].

Риск рецидивов анти-NMDAR-энцефалита выше у пациентов без опухоли, чем у пациентов с опухолью [7, 25, 27]. Несмотря на проведенный нами онкологический поиск, получить данные о паранеопластическом процессе не удалось. Вероятно, в нашем случае имел место первичный аутоиммунный патологический процесс с хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию.

Титры антител к NMDAR в ликворе могут коррелировать с активностью заболевания [28]. У пациентов с рецидивом клиническое ухудшение или выздоровление соответствуют титрам антител в ликворе [27–29]. Кроме того, следует отметить, что изменение титра антител в ликворе было более тесно связано с рецидивами, чем изменение титра антител в сыворотке крови [17, 20]. Однако предлагаемое в настоящее время определение клинического рецидива основано не на наличии антител в ликворе, а, скорее, на клинических проявлениях [7, 16, 21, 28, 30]. Возможно, существует необходимость в проведении анализа ликвора на антитела к NMDAR с определенной периодичностью в динамике для лиц, впервые перенесших данное заболевание, с целью пролонгации иммуносупрессивной терапии и нивелирования возможного развития рецидива заболевания.

По данным Е.Н. Полонского и соавт. [13], необходима быстрая фармакологическая эскалация от первой (эфферентная терапия и пульс-дозы кортикостероидов) ко второй линии иммуномодулирующей терапии с использованием цитостатиков (циклофосфамид) для поддержания оптимальной В-клеточной деплеции. С учетом данных литературы [7, 15, 31–36] данная трактовка максимально точно описывает подходы к терапии как первично диагностированного анти-NMDAR-энцефалита (что позволит свести к минимуму риски рецидива), так и рецидива анти-NMDAR-энцефалита.

**Заключение.** Своевременная диагностика и раннее начало активной патогенетической терапии в дебюте анти-NMDAR-энцефалита могут уменьшить тяжесть симптомов при последующем рецидиве у большинства пациентов. В настоящее время антитела к NMDAR хорошо охарактеризованы и широко используются в практике, что позволяет диагностировать заболевание на ранних этапах. Вероятность развития рецидива анти-NMDAR-энцефалита относительно высока, что важно учитывать в неврологической и психиатрической практике. Поскольку у пациентов с рецидивирующим анти-NMDAR-энцефалитом наблюдается течение с множественными рецидивами, необходимо продолжительное динамическое наблюдение.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 Cotzias Lecture. *Neurology*. 2016 Dec 6;87(23):2471–2482. doi: 10.1212/WNL.0000000000003414.
2. Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1091–8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
3. Белова А.Н., Григорьева В.Н., Растеряева М.В., Руина Е.А., Белова Е.М., Соловьева В.С., Бойко А.Н. Анти-NMDAR энцефалит с рецидивирующим поражением зрительных нервов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):105–113. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061105>  
Belova AN, Grygorieva VN, Rasteryaeva MV, Ruina EA, Belova EM, Solovieva VS, Boyko AN. Anti-NMDAR encephalitis associated with relapsing optic neuritis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):105–113. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061105>
4. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer M J, Rosenfeld M R, & Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1045–1057. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
5. 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. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2014-59-6-120-124>  
Surovtseva A.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Pulman N.F., Konev A.I. Anti-NMDA receptor encephalitis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2014;59(6):103–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2014-59-6-120-124>
6. Пашковский В.И., Макаров С.А., Кальбус А.И., Андрейченко Д.И., Жогалева О.В., Гришин В.И., Енотова Н.В. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит: актуальные литературные данные, разбор и анализ клинического случая. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2021;11(2):234–244. <http://doi.org/10.34883/PI.2021.11.2.038>  
Pashkovsky V.I., Makarov S.A., Kalbus A.I., Andreychenko D.I., Zhogaleva O.V., Grishin V.I., Enotova N.V. Anti-NMDA-receptor Encephalitis: Current Literature Data, Analysis of Clinical Cases. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*. 2021;11(2):234–244. <http://doi.org/10.34883/PI.2021.11.2.038>
7. Titulaer M. J., McCracken L., Gabilondo I., Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig L. S., Benseler S. M., Kawachi I, Martinez-Hernandez E., Aguilar E., Gresa-Arribas N., Ryan-Flourance N., Torrents A., Saiz A., Rosenfeld M. R., Balice-Gordon R., Graus F., & Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):157–65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
8. Liu CY, Zhu J, Zheng XY, Ma C, Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6361479. doi: 10.1155/2017/6361479.
9. Espinola-Nadurille M, Flores-Rivera J, Rivas-Alonso V, Vargas-Cañas S, Frichione GL, Bayliss L, Martinez-Juarez IE, Hernandez-Vanegas LE, Martinez-Hernandez R, Bautista-Gomez P, Solis-Vivanco R, Perez-Esparza R, Bustamante-Gomez PA, Restrepo-Martinez M, Ramirez-Bermudez J. Catatonia in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Sep;73(9):574–580. doi: 10.1111/pcn.12867.
10. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN, Roslin K, Gleichman AJ, Panzer JA. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical Features and Basic Mechanisms. *Adv Pharmacol*. 2018;82:235–260. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.005.
11. Wang H. Efficacies of treatments for anti-NMDA receptor encephalitis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jan 1;21(3):651–63. doi: 10.2741/4412.
12. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandering KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391–404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
13. Полонский Е.Л., Скулябин Д.И., Лапин С.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Назаров В.Д., Мошникова А.Н., Литвиненко И.В., Слащёва И.М., Маматова Н.Т., Захарова Н.И., Соколова Н.А., Мазинг А.В., Лямина А.В., Белозёрлова Ю.Б. Полиморфизм аутоиммунного энцефалита. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(2):79–91. <http://doi.org/10.25692/ACEN.2019.2.9>  
Polonsky E.L., Skulyabin D.I., Lapin S.V., Krasakov I.V., Tikhomirova O.V., Nazarov V.D., Moshnikova A.N., Litvinenko I.V., Slashcheva I.M., Mamatova N.T., Zakharova N.I., Sokolova N.A., Mazing A.V., Lyamina A.V., Belozerova I.B. [Polymorphism of autoimmune encephalitis]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(2):79–91. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.9
14. Мурашко А.А., Ипатова С.Л., Фалькович С.П. Павлов К.А., Павлова О.В., Гурина О.И., Шмуклер А.Б. Сложности дифференциальной диагностики: случай анти-nmda рецепторного энцефалита. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(4):57–61. <https://cyberleninka.ru/article/n/slozhnosti-differentsialnoy-diagnostiki-sluchay-anti-nmda-retseptornogo-entsefalita>  
Murashko A.A., Ipatova S.L., Falkovich S.P. Pavlov K.A., Pavlova O.V., Gurina O.I., Shmukler A.B. Difficulties in Differential Diagnosis: A Case of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(4):57–61. <https://cyberleninka.ru/article/n/slozhnosti-differentsialnoy-diagnostiki-sluchay-anti-nmda-retseptornogo-entsefalita>
15. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12):1391–419. doi: 10.1586/14737175.2015.1115720.
16. Gabilondo I, Saiz A, Galán L, González V, Jdraque R, Sabater L, Sans A, Sempere A, Vela A, Villalobos F, Viñals M, Villoslada P, Graus F. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2011 Sep 6;77(10):996–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc6b.
17. Zhong R, Chen Q, Zhang X, Zhang H, Lin W. Relapses of Anti-NMDAR, Anti-GABABR and Anti-LGI1 Encephalitis: A Retrospective Cohort Study. *Front Immunol*. 2022 Jun 9;13:918396. doi: 10.3389/fimmu.2022.918396.
18. Gong X, Chen C, Liu X, Lin J, Li A, Guo K, Zhou D, Hong Z. Long-term Functional Outcomes and Relapse of Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Cohort Study in Western China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Feb 15;8(2):e958. doi: 10.1212/NXI.0000000000000958.
19. Feng J, Yang M, Cui D, Huang Z, Ji T, Lian Y. Recurrence of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Cohort Study in Central China. *Front Neurol*. 2022 Mar 7;13:832634. doi: 10.3389/fneur.2022.832634.
20. Zeng W, Cao L, Zheng J, Yu L. Clinical characteristics and long-term prognosis of relapsing anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a retrospective, multicenter, self-controlled study. *Neurol Sci*. 2021 Jan;42(1):199–207. doi: 10.1007/s10072-020-04482-7.

21. Nosadini M, Granata T, Matricardi S, Freri E, Ragona F, Papetti L, Suppiej A, Valeriani M, Sartori S. Italian Working Group on Paediatric Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. Relapse risk factors in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Sep;61(9):1101–1107. doi: 10.1111/dmcn.14267.
22. AlShimemeri S, Alsaeed M, Lai J, Uy C, Javidan M. Delayed N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Relapse. *Can J Neurol Sci*. 2020 Mar;47(2):264–266. doi: 10.1017/cjn.2019.332.
23. Kayal AK, Das M, Bhowmick S, Synmon B. Relapsing Anti-NMDAR Encephalitis after a gap of eight years in a girl from North-East India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Jul;17(3):349–51. doi: 10.4103/0972-2327.138526.
24. Caravias G., Stefflbauer M., Vosko M.R., Janko O., Guger M., Ransmayr G., Gruber F. (2013). Immunoabsorption and cyclophosphamide in a relapse of an anti-NMDA-receptor-encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences*. (2013). Immunoabsorption and cyclophosphamide in a relapse of an anti-NMDA-receptor-encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences*. 333, e52. doi:10.1016/j.jns.2013.07.186
25. Nakajima H, Unoda K, Hara M. Severe relapse of anti-NMDA receptor encephalitis 5 years after initial symptom onset. *eNeurological Sci*. 2019 Jul 19;16:100199. doi: 10.1016/j.en.2019.100199.
26. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, Dale RC, Lim M. International NMDAR Antibody Encephalitis Consensus Group; Anlar B, Armangue T, Benseler S, Cellucci T, Deiva K, Gallentine W, Gombolay G, Gorman MP, Hacoheh Y, Ji-ang Y, Lim BC, Muscal E, Ndong A, Neuteboom R, Rostásy K, Sakuma H, Sartori S, Sharma S, Tenembaum SN, Van Mater HA, Wells E, Wickstrom R, Yeshokumar AK. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021 Nov 1;78(11):1333–1344. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3188.
27. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011 Jan;10(1):63–74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
28. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman AJ, Balice-Gordon R, Rosenfeld MR, Lynch D, Graus F, Dalmau J. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):167–77. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
29. Hongzhi G, Weize K, Bin P, Yan H, Qiang L, Yuan J, Qing L, Hang S, Haitao R, Yicheng Z, Dawei S, Liying C. Clinical analysis of relapsing anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015 Apr 7;95(13):996–1001. Chinese. PMID: 26506710.
30. Xu X, Lu Q, Huang Y, Fan S, Zhou L, Yuan J, Yang X, Ren H, Sun D, Dai Y, Zhu H, Jiang Y, Zhu Y, Peng B, Cui L, Guan H. Anti-NMDAR encephalitis: A single-center, longitudinal study in China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Oct 16;7(1):e633. doi: 10.1212/NXI.0000000000000633.
31. Yuan J, Peng B, Guan HZ, Huang Y, Lu Q, Ren HT, Yang XZ, Jiang N, Zhu YC, Cui LY. Immunotherapy strategy for 35 cases of severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Apr 5;96(13):1035–9. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.13.011.
32. Li Y, Zhang M, Liu D, Wei M, Sheng J, Wang Z, Xue S, Yu T, Xue W, Zhu B and He J (2018) The report of 7 cases of recurrence in autoimmune encephalitis and literature review. *J Aplex Nerv Dis*. 35:220–225
33. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, Friese MA, Galea I, Kullmann DM, Beeson D, Lang B, Bien CG, Vincent A. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010 Jun;133(Pt 6):1655–67. doi: 10.1093/brain/awq113.
34. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, Muscal E, Deiva K, Andersen E, Eyre MR, Eleftheriou D, Brogan PA, Kneen R, Alper G, Anlar B, Wassmer E, Heineman K, Hemingway C, Riney CJ, Kornberg A, Tardieu M, Stocco A, Banwell B, Gorman MP, Benseler SM, Lim M. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014 Jul 8;83(2):142–50. doi: 10.1212/WNL.0000000000000570. Epub 2014 Jun 11.
35. Hacoheh Y, Absoud M, Hemingway C, Jacobson L, Lin JP, Pike M, Pullaperuma S, Siddiqui A, Wassmer E, Waters P, Irani SR, Buckley C, Vincent A, Lim M. NMDA receptor antibodies associated with distinct white matter syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014 Apr 24;1(1):e2. doi: 10.1212/NXI.0000000000000002.
36. Chiang S, Garg T, Hu A, Amin H, Davalos-Balderas A, Alfradique-Dunham I, Goldsmith CE. Pearls & Oysters: Relapse of anti-NMDA receptor encephalitis after prior first- and second-line immunotherapy. *Neurology*. 2018 May 15;90(20):936–939. doi: 10.1212/WNL.0000000000000517.