

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ИЛИ АУТОИММУННЫЙ ANTI-NMDA РЕЦЕПТОРНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ? Разбор клинического случая с летальным исходом

Д.И. Малин, В.Н. Гладышев

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России,  
Клиническая психиатрическая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗ г. Москвы*

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) является редким, но крайне опасным осложнением нейролептической терапии, протекающим с центральной гипертермией, кататонической симптоматикой с мышечным гипертонусом, нарушением сознания и комплексом соматовегетативных расстройств. Течение ЗНС сопровождается изменениями основных параметров гомеостаза и функции жизненно важных органов и систем организма и может приводить к летальному исходу. Летальность при ЗНС по данным различных публикаций составляет от 5,5 до 10% [5, 9, 13, 29, 34, 37, 43], а частота развития от 2 до 0,01% от всех больных, получающих нейролептики [14, 22, 39, 43]. Наиболее часто ЗНС развивается при проведении нейролептической терапии у больных шизофренией или шизоаффективным расстройством. В мировой литературе описаны случаи развития осложнения у больных аффективными расстройствами, деменцией и органическими психозами [34]. Развитие ЗНС может отмечаться при назначении нейролептиков различных химических групп, вне зависимости от их дозировок. Наиболее часто развитие осложнения отмечено при назначении традиционного антипсихотика – галоперидола [5, 21, 34, 39, 43]. Имеются описания развития ЗНС и при применении атипичных антипсихотиков – клозапина, рисперидона, кветиапина и оланзапина [34, 35, 43], а также на фоне одномоментной отмены психотропных средств [5].

Этиология и патогенез ЗНС остаются до настоящего времени до конца не изученными. Большинство исследователей объясняют развитие ЗНС блокадой дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях и гипоталамусе, а не прямым токсическим действием нейролептиков [13, 29]. У больных ЗНС отмечается подавление дофаминергической и повышение адренергической и серотонинергической активности [40]. Ряд исследователей рассматривает ЗНС как проявление острой нейролептической энцефалопатии [1]. При этом на ЭЭГ выявляются признаки метаболи-

ческой энцефалопатии с генерализованным торможением электрической активности головного мозга [14, 43]. Результаты проведенных клинко-патогенетических исследований установили, что в патогенезе ЗНС и фебрильной шизофрении важную роль играют иммунологические нарушения и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, с нейросенсибилизацией организма и последующим аутоиммунным поражением ЦНС, преимущественно гипоталамуса и висцеральных органов [9, 10]. Доказательством этого является высокая гуморальная сенсibilизация к различным аутоантигенам головного мозга с выявлением антител к лобной доли, зрительному бугру и максимальным количеством (до 66%) к гипоталамусу [9]. Причиной летального исхода являются нарастающие нарушения гомеостаза и, в первую очередь, водно-электролитного баланса и гемодинамики, явления отека мозга.

Анализ патоморфологических изменения у больных ЗНС с летальным исходом в мировой литературе не представлен. Обнаруженные патоморфологические изменения головного мозга при фебрильной (гипертоксической) шизофрении, а ряд исследователей рассматривают ЗНС как вызванную нейролептиками (drug-induced) форму летальной кататонии, не укладываются в какую-либо определенную нозологическую форму и могут быть отнесены к токсико-дистрофическому процессу в сочетании с генерализованными дисциркуляторными нарушениями. В таламо-гипофизарной области мозга у этих больных выявляются следующие изменения: 1) острое набухание, вакуализация, ишемия и гибель нервных клеток; 2) вздутие и набухание миелиновых оболочек ганглиоцитарных волокон; 3) гипертрофия и дистрофические изменения микроглиоцитов [7].

Факторами риска развития ЗНС является наличие у больных резидуальной церебральной органической недостаточности (перенесенные антенатальные и перинатальные вредности, черепно-мозговая травма, инфекции и интоксикации) [5, 9]. Предполагается,

что физическое истощение и дегидратация, возникающие на фоне психомоторного возбуждения, могут приводить к повышению чувствительности к нейролептикам и способствовать развитию ЗНС [21, 43]. К факторам риска ЗНС относится также и наличие кататонических расстройств [43].

Диагностика ЗНС основывается на выявлении основных симптомов осложнения: центральной гипертермии, кататонической симптоматики с развитием ступора и мышечной ригидности, нарушения сознания, а также характерных изменений лабораторных показателей (умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига, лейкопения и ускорение СОЭ, резкая активность КФК в плазме крови).

Наиболее ранним признаком развития ЗНС у больных шизофренией и шизоаффективным психозом, важным для диагностики осложнения, является появление экстрапирамидной симптоматики с одновременным обострением психоза и развитием кататонических расстройств в виде ступора с явлениями негативизма и каталепсии [5, 43]. В связи с этим некоторые исследователи рассматривают ЗНС как нейролептический вариант злокачественной или фебрильной кататонии, относя их к заболеваниям одного спектра [3, 31, 30]. Это подтверждается как общностью клинических проявлений фебрильной шизофрении и ЗНС [7, 8, 41], так и сходностью биохимических и иммунологических нарушений [9], а также общими принципами терапии. Они включают отмену нейролептиков, назначение транквилизаторов, проведение инфузионной терапии и ЭСТ [5, 9, 14, 19, 36, 43, 45]. Эффективность агониста дофаминовых рецепторов бромкриптина и миорелаксанта дантролена при ЗНС не подтверждены доказательными исследованиями [6, 37, 38]. Имеются данные об эффективности плазмафереза и гемосорбции [3, 5]. Прогноз течения ЗНС зависит от того, насколько быстро отменяется нейролептическая терапия и назначается интенсивная инфузионная терапия, корригирующая гомеостаз. При своевременной отмене нейролептиков, адекватности проведения инфузионной терапии, дифференцированного применения методов ЭСТ удается в течение первых 3–7 дней добиться терапевтического эффекта у большинства больных [5], в соответствии с рекомендациями DSM-5 ЗНС необходимо дифференцировать с такими заболеваниями как вирусный энцефалит, объемные, сосудистые и аутоиммунные поражения ЦНС, а также с состояниями связанными с употреблением других лекарственных средств (амфетамины, фенциклидин, ингибиторы моноаминоксидазы, серотонинергические антидепрессанты и рядом других препаратов).

В 2007 году были впервые описаны серии случаев, аутоиммунного NMDA рецепторного энцефалита, протекающего с психотическими симптомами и кататонией, вегетативными нарушениями и гипертермией, и риском развития летального исхода [16]. Симпто-

матика этого заболевания схожа с ЗНС и фебрильной кататонией и вызывает трудности дифференциальной диагностики [15, 23]. Заболевание вызывается антителами к NR1 и NR2-субъединицами глутаматного NMDA-рецептора. Первоначально анти-NMDA рецепторный энцефалит был описан у молодых женщин с тератомами яичников [16]. В последующем вне связи с опухолевым процессом у лиц обоего пола и разных возрастов [26]. Диагностика анти-NMDA рецепторного энцефалита основывается на выявлении в плазме крови и спинномозговой жидкости аутоантител к NR1 и NR2-субъединицами глутаматного NMDA рецептора [17, 18, 20]. В последние годы случаи аутоиммунного энцефалита были выявлены у больных психиатрических стационаров с первоначальными диагнозами шизофрения, шизоаффективное расстройство, нарколепсия и большое депрессивное расстройство [42, 46]. Лечение заболевания предусматривает проведение иммунотерапии с назначением иммуноглобулина и метилпреднизолона. Препаратами второй линии, которые используют при отсутствии эффекта, является ритуксимаб в сочетании с циклофосфамидом. Для купирования психомоторного возбуждения могут использоваться транквилизаторы, атипичные антипсихотики или хлопромазин [25, 44]. Имеется положительный опыт применения ЭСТ [12, 24, 27, 29, 32] и плазмафереза [11, 33].

### Клинический случай

Больная Ш., 1988 года рождения, поступила на лечение в клиническую психиатрическую больницу №4 им. П.Б.Ганнушкина 18.06.2015 г. с диагнозом острое полиморфное психотическое расстройство.

*Анамнез.* Наследственность психопатологией не отягощена. Беременность и роды у матери больной протекали без патологии. Родилась в срок. Старшая из 2-х детей. Имеет младшую сестру. Ранее развитие правильное. По характеру была спокойной, уравновешенной, общительной и активной. Переболела детскими инфекционными заболеваниями без осложнений. В школу пошла с 7 лет. Училась хорошо. Окончила 9 классов общеобразовательной средней школы, затем педагогический колледж и педагогический институт. В возрасте 22 лет вышла замуж. Проживала с мужем, от брака ребенок 3-х лет, отношения в семье хорошие. Работает в школе учителем младших классов. Вредных привычек не имеет. Со слов мужа, психическое состояние больной впервые изменилось с начала июня 2015 года. Стала рассеянной, забывчивой, тревожной. Постоянно переспрашивала близких: «покормила ли она ребенка?», «сходила ли в туалет», говорила, что у нее как будто «голова находится отдельно от тела», временами неожиданно падала на пол, но сразу вставала. 16.06.2015 обратилась для обследования в ФГНБНУ Национального центра неврологии. На МРТ головного мозга выявлены признаки

участка глиоза в правой теменной доле (8 мм–13 мм–18 мм), которые необходимо дифференцировать с ишемическим и демиелинизирующим или объемным процессом. Данных за наличие аневризм, артериовенозных мальформаций на изученных уровнях не получено. Вечером этого же дня стала тревожной, беспокойной, растерянной, спрашивала «что происходит вокруг?». Отмечался подъем систолического АД до 180 мм.рт.ст. Ночью была беспокойной. На следующий день стала высказывать нелепые идеи, считала, что ее «укусил клещ», что она беременна. Утверждала, что у нее в голове звучат песни. Периодически испытывала страх, тревогу, была обеспокоена тем, что не сможет работать, считала, что у нее «отберут ребенка», говорила «я умру», отмечала, что как будто ею кто-то управляет, движения происходят помимо ее воли. 18.06.2015 г. повторно обратилась в центр неврологии. На приеме была возбужденной, кричала «где моя мамочка?», разговаривала сама с собой, хаотично размахивала руками, рычала, плевалась. В связи с неадекватным поведением была осмотрена дежурным психиатром и госпитализирована в ПКБ №4 в недобровольном порядке.

*Психическое состояние* при поступлении. В отделение доставлена в сопровождении санитаров с мерами физического стеснения. Осмотрена в пределах постели. Продуктивному контакту мало доступна. Напряжена, тревожна, прислушивается к чему-то, озирается по сторонам. Отвечает только на шепотную речь. Ответы тихим голосом, краткие, чаще кивает или качает головой. Из беседы удается выявить, что не спала несколько ночей, испытывает наплывы мыслей в голове, «звучание мыслей». Не отрицает наличие «голосов», которые мешают спать и запрещают отвечать на вопросы. Отвечает преимущественно «не знаю». Временами громко кричит, извивается, плюётся.

*Соматическое состояние:* высокого роста, правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. На правом локтевом сгибе следы от инъекций. На лице единичные красные высыпания. Температура тела в норме. Зев спокоен. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС 82 уд/мин. АД 130/80 мм.рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

*Неврологический статус:* лицо симметричное, зрачки D=S, фотореакция сохранена. Отмечается повышение сухожильных рефлексов. Мышечный тонус не повышен. Менингеальных знаков нет, очаговая неврологическая симптоматика отсутствует.

*Данные лабораторного обследования.* Исследование общего клинического и биохимического анализов крови и мочи значимых патологических изменений не выявили, RW, ВИЧ, HBSAg, HCV –

отрицательные, VD, VL – не выявлены. РПГА – столбняк – 0,77, дифтерия – 0,17. ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС 55–62 в минуту. Нормальная ЭОС.

*Динамика состояния и проводимая терапия.* С первого дня поступления больной был назначен галоперидол 15 мг/сут в/м, тригексифенидил 6 мг/сут, тиаприд 400 мг/сут в/м, хлорпромазин 25 мг/сут в/м. Психомоторное возбуждение было купировано только к вечеру. В первые дни состояние больной оставалось неустойчивым, отмечались эпизоды психомоторного возбуждения с наплывом галлюцинаторных переживаний, выкрикивала бессвязные фразы, разговаривала сама с собой, лежа в постели накрывалась одеялом с головой. Лечение принимала с принуждением, ела очень мало с уговорами. Продуктивному контакту оставалась недоступной. Постепенно на терапии психомоторное возбуждение было полностью купировано. Однако стала нарастать заторможенность с повышением мышечного тонуса. Больная все время неподвижно лежала в постели, временами шевелила губами. Отвечала только на шепотную речь. Появились симптомы «восковой гибкости» и «воздушной подушки». В связи с отказом от еды с 23.06.2015 г. была назначена инфузионная терапия солевыми растворами и растворами глюкозы до 800 мл в сутки. Однако добиться улучшения в состоянии больной не удалось. С 01.07.2015 г. галоперидол и тиаприд были отменены и назначен оланзапин в дозе 20 мг/сут, феназепам 1 мг на ночь на фоне инфузионной терапии. После относительно короткого периода улучшения состояния, когда больная начала самостоятельно передвигаться по отделению, и принимать пищу, произошло ухудшение. С 06.07.2015 г. стали отмечаться повышение температуры тела до 38,5°C, тахикардия до 110 уд. в мин, ригидность мышц нижних и верхних конечностей, вновь появились явления каталепсии с симптомом «воздушной подушки». В крови обнаружены высокие цифры КФК (2 427 ед/л) в биохимическом анализе крови, незначительный лейкоцитоз (8,4 тыс.), СОЭ 15 мм в час. С целью исключения соматической патологии больная неоднократно осматривалась терапевтом: данных за соматическую патологию не выявлено. На рентгенографии легких от 14.07.2015 г. – патологических теней не выявлено. С целью профилактики пневмонии назначена антибактериальная терапия – цефтриаксон по 1,0 в/м 2 раз в день. С 13.07.2015 г. был отменен оланзапин и усилена инфузионная терапия до 1 200 мл/сут. Несмотря на проводимые терапевтические мероприятия, состояние оставалось тяжелым. Больная все время лежала в постели, отказывалась от еды, практически не реагировала на обращение, иногда отвечала только на шепотную речь, отмечались симптомы «восковой гибкости», сохранялись гипертермия и мышечная ригидность. 15.07.2015 г. была осмотрена дежурным неврологом скорой медицинской помощи.

*Заключение:* явления отека головного мозга на фоне интоксикационного синдрома. Рекомендовано проведение КТ головного мозга, МРТ с контрастом, перевод в стационар с реанимационным отделением. В 19:50 в сопровождении реанимационной бригады больная переведена в ПСО ГКБ им. С.П.Боткина для продолжения лечения и проведения обследования. При поступлении состояние было расценено как тяжелое. Сохранялась заторможенность с элементами оглушения, не реагировала на обращенную речь, слабо реагировала на болевые раздражители. Отмечалось повышение тонуса в мышцах конечностей и шеи. Заторможенность, которая периодически сменялось возбуждением, ограниченными пределами постели, с повторением отдельных слов по типу речевых стереотипий. В соматическом статусе отмечались бледность кожных покровов, тахикардия до 110 уд. в мин., гипертермия. С целью дифференциальной диагностики демиелинизирующего заболевания и энцефалита проведена люмбальная пункция – цитоз 40 в 3мл, белок 0,33, лимфоциты 37, нейтрофилы 3. Антитела к вирусу Эпштейн-барра, вирус герпеса, микобактерии туберкулеза и к *treropema pallidum* в ликворе не обнаружены. После осмотра инфекциониста диагноз вирусного энцефалита был снят. На МРТ головного мозга с контрастированием от 21.07.2015 г. выявлялась зона острого отека в семиовальных центрах справа, которое следует дифференцировать с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу, опухолевым, демиелинизирующим и аутоиммунным заболеванием. Полученные результаты иммунотипирования лимфоцитов ликвора лимфопрлиферативное заболевание не подтвердили. В отделении реанимации проводилась инфузионная терапия до 2 л. в сутки под контролем диуреза, дезинтоксикационная терапия, антибактериальная терапия (цефтриаксон, амоксициклин). С 24.07.2015 в схему лечения добавлен дексаметазон 12 мг/сут в/в капельно. Несмотря на проводимую терапию состояние больной оставалось тяжелым отмечалось повышение температуры тела до 40° С, падение артериального давления.

*Заключение консилиума врачей от 29.07.2015.* Состояние больной тяжелое, сохраняется фебрильная лихорадка и кататоническая симптоматика. Наиболее вероятным представляется наличие у больной фебрильной шизофрении. Выявленные на МРТ-исследовании изменения, учитывая их несоответствие клинической симптоматики, по всей видимости, является случайной находкой и могут быть последствием перенесенного ранее нарушения мозгового кровообращения.

29.07.2015 г. произошла остановка дыхания и сердечной деятельности. Начатые реанимационные мероприятия к восстановлению дыхания и сердечной деятельности не привели. В 22 ч. 15 мин констатируется биологическая смерть.

*На вскрытии.* Аутоиммунный энцефалит с преимущественным поражением подкорковых структур головного мозга: гиппокампа, таламуса, гипоталамуса. Периваскулярные лимфоплазмозитарные инфильтраты с выходом иммунокомпетентных клеток в вещество подкорковых структур головного мозга; периваскулярный и перичеллюлярный отек; дистрофия ганглиоцитов с частичным цитозом и реактивным глиозом с формированием глиомезодермальных очагов. Причина смерти: смерть больной (первичная причина) наступила от аутоиммунного энцефалита, осложнившимся отеком головного мозга с дислокацией его ствола в большое затылочное отверстие (непосредственная причина смерти).

**Разбор.** Данный клинический случай демонстрирует сложности дифференциальной диагностики и терапии ЗНС. У больной в возрасте 26 лет развился острый психотический приступ полиморфной психопатологической структуры с острым чувственным бредом, вербальными псевдогаллюцинациями и психическими автоматизмами. С первых дней манифестации в структуре приступа отмечались кататонические расстройства в виде импульсивности, негативизма (отвечала только на шепотную речь), и элементов гебефренического возбуждения (рычала, плевалась). Таким образом, структура психоза была характерной для манифестных приступов традиционно описываемых при шизофрении и шизоаффективном психозе. На фоне нейролептической терапии галоперидолом и тиапридом, происходит нарастание заторможенности с повышением мышечного тонуса, появляется каталепсия с симптомами «восковой гибкости» и «воздушной подушки». Указанная трансформация психоза характерна для начальной стадии развития ЗНС. Отмена галоперидола и тиаприда и назначение атипичного антипсихотика оланзапина на фоне инфузионной терапии лишь на короткое время привело к улучшению состояния больной. В дальнейшем происходит нарастание кататонических расстройств – ступора, сменяющегося возбуждением, появляются соматические нарушения в виде гипертермии, тахикардии, нестабильности артериального давления, характерные изменения лабораторных показателей (незначительный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига, ускорение СОЭ и резкое (в 10 раз) повышение активности КФК в сыворотке крови). Тщательное соматическое, лабораторное и инструментальное обследование, в том числе исследование спинномозговой жидкости и МРТ головного мозга с контрастированием, установить причину, которая бы могла лежать в основе развития тяжелого психического и соматического состояния больной не смогло. Смерть больной наступила на фоне гипертермии и нарастающих явлениях отека мозга, несмотря на отмену нейролептиков, проведение интенсивной терапии и назначения дексаметазона. Данные патологоанатомического исследования выявили у больной проявление аутоиммунного энцефалита с поражением

подкорковых структур мозга, что явилось основанием для расхождения диагноза. В то же время у больной не проводились исследования крови и спинномозговой жидкости на выявление аутоантител к NMDA-рецепторам на основании которых диагностируется аутоиммунный энцефалит. Кроме того результаты патоморфологического исследования не противоречат диагнозу ЗНС, поскольку в проведенных клинико-патогенетических исследованиях была доказана важная роль аутоиммунной патологии с преимущественным поражением гипоталамуса в патогенезе развития фебрильных приступов шизофрении [9]. Известно, что нейролептики соединяясь с белками плазмы крови приобретают свойства гаптеннов к которым начинают образовываться антитела, блокирующие их антипсихотическое действие [3]. Они же при определенных условиях, по всей видимости, способны спровоцировать развитие аутоиммунного процесса и вызвать развитие ЗНС. Следует отметить,

что алгоритм диагностики ЗНС до последнего времени не предполагал исследование крови и спинномозговой жидкости на наличие аутоантител к NMDA-рецепторам. При этом в мировой литературе имеются описания случаев, когда первоначально выставленный диагноз ЗНС пересматривался после обнаружения в крови и ликворе аутоантител к NMDA-рецепторам [23]. Можно предположить, что ранняя диагностика ЗНС с отменой нейролептиков, назначения адекватной инфузионной терапии и проведение ЭСТ позволило бы предотвратить летальный исход. Однако особенностью данного случая явилось то, еще до момента манифестации психоза у больной выявлялись изменения на МРТ мозга в виде участка глиоза, что не позволяло полностью исключить наличие текущего органического заболевания ЦНС и поставить диагноз эндогенного заболевания – шизофрении или шизоаффективного психоза опираясь на структуру психопатологических расстройств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я. Райский В. А. Цыганков Б. Д. Клиника и течение злокачественного нейролептического синдрома (острой фебрильной нейролептической энцефалопатии) // Журн. невропатол. и психиатр. 1987. Вып. 9. С. 1391–1396.
2. Говорин Н.В., Ложкина А.Н. Антитела к нейролептикам и их роль в механизмах формирования терапевтической резистентности при психофармакотерапии больных параноидной шизофренией // Журн. невропатол. и психиатрии. 1991. Вып. 7. Т. 91. С. 117–121.
3. Кекелидзе З.И. Чехонин В. П. Критические состояния в психиатрии. М.: ГНЦССП им. В.П.Сербского, 1997. 362 с.
4. Малин Д.И. Эффективность применения плазмафереза в лечении побочных эффектов и осложнений нейролептической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. 1993. № 4. С. 82–84.
5. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000. 207 с.
6. Малин Д.И., Равилов Р.С., Козырев В.Н. Эффективность бромкриптина и дантролена в комплексной терапии злокачественного нейролептического синдрома // Российский психиатрический журнал. 2008. № 5. С. 75–81.
7. Ромасенко В.А. Гипертоксическая шизофрения. М.: Медицина, 1967. 240 с.
8. Тиганов А.С. Фебрильная шизофрения: клиника, патогенез, лечение. М.: Медицина, 1982. 128 с.
9. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. - М.; - 1997.- 232с.
10. Чехонин В.П., Морозов Г.В., Морковкин В.М., Кекелидзе З.И. Иммунохимическое изучение проницаемости гематоэнцефалического барьера при критических состояниях, обусловленных фебрильной шизофренией и острыми алкогольными энцефалопатиями // Мат. 8 съезда невропат. и психиатр. М., 1988. Т 3. С. 132–134.
11. Agrawal S., Vincent A., Jacobson L. et al. Successful treatment of anti-N-methyl-d-aspartate receptor limbic encephalitis in a 22-monthold child with plasmapheresis and pharmacological immunomodulation // Arch. Dis. Child. 2009. Vol. 95. P. 312.
12. Braakman H.M., Moers-Hornikx V.M., Arts B.M. et al. Pearls and oysters: electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis // Neurology. 2010. Vol. 75. P. 44–46.
13. Caroff S.N. The neuroleptic malignant syndrome // J. Clin. Psychiat. 1980. Vol. 41, N 3. P. 1–26.
14. Caroff S.N., Mann S.C. Neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol. Bull. 1988. Vol. 24. P.25–29.
15. Consoli A., Ronen K., An-Gourfinkel I. et al. Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 17-year-old girl: case report // Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health. 2011. Vol. 5. P. 15.
16. Dalmau J., Tuzun E., Wu H.Y., Masjuan J. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // Ann. Neurol. 2007. Vol. 61. P. 25–36.
17. Dalmau J., Gleichman A. J., Hughes E.G. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // Lancet Neurology. 2008. Vol. 7, N. 12. P. 1091–1098.
18. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez, M. R. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // Lancet Neurology. 2011. Vol. 10, N 1. P. 63–74.
19. Ghaziuddin N., Alkhoury I., Champine D. et al. ECT treatment of malignant catatonia/NMS in an adolescent: a useful lesson in delayed diagnosis and treatment // J. ECT. 2002. Vol. 18, N 2. P. 95–98.
20. Gonzalez-Valcarcel J., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Differential diagnosis of encephalitis due to anti-NMDA receptor antibodies // Neurologia. 2010. Vol. 25. P. 409–413.
21. Keck P.E., Pope H.G., Cohen B.M., McElroy S.L., Nierenberg A.A. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study // Arch. Gen. Psychiatry. 1989. Vol. 46. P. 914–918.
22. Keck P.E., Pope H.G., McElroy S.L. Declining Frequency of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Hospital Population // Amer. J. Psychiatry. 1991. Vol. 148, N 7. P. 880–882.
23. Kiani R., Lawden, M., Eames P. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism // Br. J. Psych. Bull. 2015. Vol. 39. P. 32–35.
24. Kruse J.L., Jeffrey J.K., Davis M.C. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a targeted review of clinical presentation, diagnosis, and approaches to psychopharmacologic management // Ann. Clin. Psychiatry. 2014. Vol. 26. P. 111–119.
25. Kuppaswamy P.S., Takala C.R., Sola C.L. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions // Gen. Hospital Psychiatry. 2014. P. 1–4.
26. Lancaster E., Dalmau J. Neuronal autoantigens – pathogenesis, associated disorders and antibody testing // Nature Reviews Neurology. 2012. Vol. 8, N 7. P. 380–390.
27. Lee A., Glick D., Dinwiddie S. Electroconvulsive therapy in a pediatric patient with malignant catatonia and paraneoplastic limbic encephalitis // J. ECT. 2006. Vol. 22. P. 267–270.
28. Lee E.M., Kang J.K., Oh J.S. et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography Findings with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis that Showed Variable Degrees of Catatonia: Three Cases Report // J. Epilepsy Res. 2014. Vol. 4, N. 2. P. 69–73.
29. Levenson J.L. Neuroleptic malignant syndrome // Am. J. Psychiatry. 1985. Vol. 142, N 10. P. 1137–1145.
30. Luchini F., Lattanzi L., Bartolommei N. et al. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: Two disorders of the same spectrum? Four case reports // J. Nerv. Ment. Dis. 2013. Vol. P. 36–42.
31. Mann S.C., Auriacombe M., Macfadden W. et al. Lethal catatonia: clinical aspects and therapeutic intervention. A review of the literature [in French] // Encephale. 2001. Vol. 27. P. 213–216.
32. Matsumoto T., Matsumoto K., Kobayashi T., Kato S. Electroconvulsive therapy can improve psychotic symptoms in anti-NMDA-receptor encephalitis // Psychiatry Clin. Neurosci. 2012. Vol. 66, N 3. P. 242–243.
33. Mirza M.R., Pogoriler J., Paral K. et al. Therapeutic Plasma Exchange For Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Case Report and Review of Literature // J. Clin. Apheresis. 2011. Vol. 26. P. 362–365.
34. Moscovich M., Novak F., Fernandes A. et al. Neuroleptic malignant syndrome // Arq. Neuropsiquiatr. 2011. N 5. P. 751–755.

35. Norgard N.B., Stark J.E. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome // *Pharmacotherapy*. 2006. Vol. 26. P. 1180–1182.
36. Patel A.L., Shaikh W.A., Khobragade A.K. Et al. Electroconvulsive Therapy in Drug Resistant Neuroleptic Malignant Syndrome // *JAPI*. 2008. Vol. 56. P. 49–50.
37. Reulbach U., Dutsch C., Biermann T. et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome // *Critical Care*. 2007. Vol. 11. P. 4–10.
38. Sakkas P.I., Davis J.M., Janicak P.G., Wang Z.Y. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome // *Psychopharmacol. Bull.* 1991. Vol. 27. P. 381–384.
39. Spivak B., Malin D., Kozirev V. et al. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow // *Eur. Psychiatry*. 2000. Vol. 15. P. 330–333.
40. Spivak B., Malin D., Vered Y. et al. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome // *Acta Psychiatr. Scand.* 2000. Vol. 101. P. 226–230.
41. Stauder K.N. Die todliche Katatonie // *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1934. Bd. 102. S. 614–634.
42. Steiner J., Walter M., Glanz W. et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis // *JAMA Psychiatry*. 2013. Vol. 70. P. 271–278.
43. Strawn J.R., Keck P.E., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164. P. 870–876.
44. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al., Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study // *Lancet Neurology*. 2013. Vol. 12, N 2. P. 157–165.
45. Trollor J.N., Sachdev P.S. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases // *Aust. NZ J. Psychiatry*. 1999. Vol. 33. P. 650–659.
46. Tsutsui K., Kanbayashi T., Tanaka K. et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features // *BMC Psychiatry*. 2012. Vol. 12. P. 37.

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ИЛИ АУТОИММУННЫЙ АНТИ-NMDA РЕЦЕПТОРНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ?

**Разбор клинического случая с летальным исходом**

**Д.И. Малин, В.Н. Гладышев**

Статья посвящена разбору клинического случая, закончившегося летальным исходом, с расхождением клинического диагноза с данными патологоанатомического исследования. В ней освещена проблема сложности диагностики и дифференциальной диагностики злокачественного нейролептического синдрома и так называемого аутоиммун-

ного NMDA-рецепторного энцефалита. Дано подробное освещение состояния изучаемой проблемы с анализом современных публикаций.

**Ключевые слова:** летальная (фебрильная) кататония, злокачественный нейролептический синдром, аутоиммунный NMDA-рецепторный энцефалит, ЭСТ, плазмаферез, иммунотерапия.

## NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME OR AUTOIMMUNE ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS? Analysis of a fatal clinical case

**D.I. Malin, V.N. Gladyshev**

The authors analyze a fatal clinical case, when the pathologist's investigation questioned the clinical diagnosis. The article discusses difficulties in diagnosis as well as differential diagnosis between neuroleptic malignant syndrome and the so called autoimmune NMDA receptor

encephalitis. The authors provide a state-of-the art description and a review of recent literature on the subject.

**Key words:** lethal (febrile) catatonia, neuroleptic malignant syndrome, autoimmune NMDA receptor encephalitis, ECT, plasmapheresis, immunotherapy

---

**Малин Дмитрий Иванович** – главный научный сотрудник отдела терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: doctormalin@gmail.com.

**Гладышев Виталий Николаевич** – заместитель главного врача Клинической психиатрической больницы №4 им. П.Б.Ганнушкина 43 г. Москвы