

АНТИТЕЛА К NMDA-РЕЦЕПТОРАМ: АУТОИММУННЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ И ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

А.А. Мурашко

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

В настоящее время широко признана биопсихосоциальная модель шизофрении и других расстройств психотического спектра. В патогенезе этих расстройств важную роль играют повышенная выработка дофамина в мезолимбическом и мезокортикальном путях и гипофункция N-метил D-аспартат глутаматных (NMDA) рецепторов [18]. Кроме того, ряд мембранных белков и генетических локусов, контролирующих иммунный ответ, ассоциированы с шизофренией, что способствует изучению роли воспаления при психозе и шизофрении [22].

Впервые антитела к NMDA-рецепторам были описаны в 2007 году у пациенток с тератомами яичников, у которых развилась энцефалопатия с психическими нарушениями [8]. Это заболевание, названное анти-NMDA рецепторным энцефалитом, клинически характеризуется неспецифическим гриппоподобным продромом, после которого в части случаев остро развивается нейропсихиатрическая симптоматика. Преимущественно это когнитивные нарушения, судороги и нарушения поведения [46]. После этого развиваются двигательные расстройства, включая кататонию, нарушения вегетативной нервной системы, гиповентиляция, что может привести к коме или смерти [36]. При анти-NMDA рецепторном энцефалите высок удельный вес психопатологических проявлений, а в ряде случаев заболевание может быть представлено исключительно психопатологической симптоматикой, которая сходна с таковой при расстройствах психотического спектра (например, бред, галлюцинации, нарушения поведения, кататонические расстройства) [3, 51]. Высокая распространенность психопатологических симптомов приводит к тому, что до 60% пациентов изначально госпитализируются в психиатрические больницы [29].

Таким образом, некоторые авторы считают, что анти-NMDA рецепторный энцефалит выявляется преимущественно в тяжелых случаях, в то время как более легкие формы, например, представленные исключительно психопатологическими симптомами,

остаются не выявленными [31, 46]. Кроме того, при развернутой картине энцефалопатии, связанной с антителами к NMDA-рецепторам, эффективна иммунотерапия, приводящая к улучшению в 81% случаев [46], а также существуют отдельные доказательства ее эффективности у пациентов с повышенным уровнем антител к NMDA-рецепторам без неврологических проявлений [27].

Указанные факторы обуславливают возрастающий интерес к изучению клинических особенностей психических расстройств при повышенном уровне антител к NMDA-рецепторам, а также интерес к исследованию распространенности данных антител среди пациентов психиатрических учреждений с целью своевременной диагностики и определения возможностей персонализации терапии.

Распространенность

Распространенность энцефалопатии, ассоциированной с антителами к NMDA-рецепторам, до сих пор доподлинно неизвестна, однако это заболевание является наиболее часто встречающимся аутоиммунным энцефалитом. В отдельных исследованиях сообщается, что анти-NMDA рецепторный энцефалит превзошел по частоте выявления любой отдельный вирусный энцефалит [13] или что на долю указанного энцефалита приходится до 1% всех госпитализаций в отделения интенсивной терапии среди молодых [35].

Выявление антител к NMDA-рецепторам считается обязательным для постановки диагноза анти-NMDA рецепторного энцефалита, в связи с чем указанные антитела исследовались в различных популяциях [16]. Наибольшее внимание уделялось психическим расстройствам, а в частности шизофрении и другим расстройствам психотического спектра. В исследованиях сообщается о выявлении антител к NMDA-рецепторам при шизофрении в 10–20% случаев [19, 45] и при первом психотическом эпизоде в 4–5% случаев [12, 20], что подтверждается данными мета-анализа [33]. Есть сообщения о том, что до

7,6% пациентов, госпитализирующихся в острое психиатрическое отделение с различными диагнозами, имеют повышенные уровни данных антител [39]. J.Steiner и соавт. [45] указывают на выявление антител к NMDA-рецепторам у пациентов с большим депрессивным расстройством в 2,8% случаев. Ряд авторов отмечают большую частоту встречаемости данных антител у пациентов с деменцией (до 16%) в сравнении с контрольными группами [4, 10].

Антитела к NMDA-рецепторам выявляются не только у пациентов с психическими или неврологическими расстройствами, но и у здоровых лиц, однако согласно большинству исследований, частота их выявления не превышает 0,5% у молодых [12]. При этом С.Hammer и соавт. [17] сообщают о наличии данных антител у 10% здоровых лиц, что может быть связано с особенностями проведения иммунологических тестов или большим средним возрастом выборки, так как распространенность антител к NMDA-рецепторам повышается с возрастом и достигает примерно 7% у здоровых лиц старшей возрастной категории [4, 34].

Стоит отметить, что при развернутой картине энцефалопатии, ассоциированной с антителами к NMDA-рецепторам, высока частота выявления опухолей у женщин □ до 50% (в основном тератомы яичников), в то время как у мужчин опухоли обнаруживаются не более чем в 5% случаев [7]. В связи с этим, несколько авторов пытались оценить распространенность антител к NMDA-рецепторам среди пациенток с тератомами яичников без сопутствующих неврологических проявлений. Согласно результатам исследований, ни у одной из 126 пациенток данных антител выявить не удалось. Таким образом, исследователи сходятся во мнении, что проводить скрининг на антитела к NMDA-рецепторам среди таких пациенток нецелесообразно [15, 30, 48].

Некоторые авторы считают, что клиническая значимость выявления антител к NMDA-рецепторам в крови зависит от проницаемости гематоэнцефалического барьера, которая может определяться как приобретенными факторами (например, травмы головного мозга, осложнения в родах), так и генетически обусловленными (например, полиморфизмы гена апополипротеина E) [4, 17]. При этом описаны убедительные доказательства патогенности антител к NMDA-рецепторам *in vitro* и *in vivo*, что позволяет предположить, что эти антитела могут быть причиной психоза [5, 21].

Клинические характеристики развернутой энцефалопатии и психотических расстройств у пациентов с антителами к NMDA-рецепторам

Клиническая картина энцефалопатии, ассоциированной с антителами к NMDA-рецепторам, может быть представлена разнообразной симптоматикой, в которой высок удельный вес психопатологических проявлений – до 95% случаев, а в 4–5% случаев

заболевание представлено исключительно психопатологической симптоматикой [3, 51].

N.Warren и соавт. [51] в систематическом обзоре указывают, что в дебюте заболевания в 309 из 633 случаев (49,0%) наблюдались расстройства поведения, в 112 случаях (17,8%) – судороги, в 105 случаях (16,7%) – психоз, в 65 случаях (10,3%) – неврологические проявления, в 38 случаях (6%) – когнитивные нарушения и в одном случае – вегетативные нарушения. В дальнейшем на протяжении заболевания расстройства поведения наблюдались в 508 случаях (80,3%), неврологические проявления в 478 (75,5%), судороги в 400 (63,2%), вегетативные нарушения в 325 (51,3%), психоз в 290 (45,8%) и когнитивные нарушения в 278 случаях (43,9%).

С целью уточнения характера и распространенности психопатологической симптоматики при анти-NMDA рецепторном энцефалите A.Al-Diwani и соавт. провели систематический обзор и анализ по индивидуальным данным пациентов. Они выявили 464 случая, в которых психопатологическая симптоматика описана достаточно развернуто, что позволило выделить 5 категорий расстройств, которые в большом числе случаев наблюдаются одновременно у одних и тех же пациентов: расстройства поведения (68%; n=316), психоз (67%; n=310), аффективная симптоматика (47%; n=219), кататония (30%; n=137) и нарушения сна (21%; n=97). Исходя из результатов полученных авторами, анти-NMDA рецепторный энцефалит – полиморфное расстройство, которое нельзя описать исключительно аффективными или психотическими симптомами, а скорее их комбинацией, в том числе в сочетании с другими проявлениями [3].

Кроме того, в одном исследовании отмечается гораздо более высокая (70,6%) частота развития кататонии при энцефалопатии, ассоциированной с антителами к NMDA-рецепторам. Авторы указывают, что наиболее частыми кататоническими признаками по шкале кататонии Bush-Francis были: обездвиженность, застывший взгляд, мутизм и застывание в позах [11].

Все авторы указывают на необходимость интерпретировать полученные данные с осторожностью, так как многие клинические случаи описаны не психиатрами. Тем не менее, предпринимаются попытки выделить особенности симптоматики при анти-NMDA рецепторном энцефалите. Так, бредовые идеи по содержанию в основном персекуторного характера, галлюцинации чаще бывают зрительными и слуховыми [37]. Нарушения поведения преимущественно представлены ажитацией или агрессивным поведением. Из аффективной симптоматики более характерны лабильность настроения, сниженный фон настроения и тревога, тогда как маниакальная симптоматика наблюдается реже [51]. Двигательные расстройства чаще представлены дистонией, хореей и стереотипиями, при относительно редком выяв-

лении тремора, тиков и миоклонуса [50]. L.L.Gibson и соавт. [14] считают выраженные когнитивные нарушения важной фенотипической характеристикой, которая может помочь при диагностике. N.Warpen и соавт. [51] акцентируют внимание на феномене флюктуации, который описан на примере кататонии, проявления которой неоднократно меняются от двигательного возбуждения до отстраненности и мутизма. Флюктуация при анти-NMDA рецепторном энцефалите также отмечается в колебаниях уровня сознания и выраженности двигательных расстройств.

В небольшом числе исследований предпринимались попытки выявить особенности симптоматики у пациентов с расстройствами психотического спектра с антителами NMDA-рецепторам без клинической картины энцефалопатии. В.R.Lennox и соавт. [26] сообщают, что в среднем пациенты с первым психотическим эпизодом с циркулирующими антителами в крови получали незначительно меньший бал по психометрическим шкалам (шкала позитивных и негативных симптомов (PANSS), шкала кататонии Bush-Francis). С.Hammer и соавт. [17] не нашли каких-либо различий у пациентов с шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия антител к NMDA-рецепторам в крови при оценке по шкалам PANSS и GAF (глобальная оценка функционирования). M.B.Schou и соавт. [40] ретроспективно оценивали частоту выявления отдельных симптомов (например, галлюцинации, бред, сниженное или повышенное настроение) у пациентов, госпитализированных в острое психиатрическое отделение, с положительным и отрицательным результатом анализа на антитела к NMDA-рецепторам и пришли к выводу, что данные группы не отличаются по психопатологическим проявлениям. Авторы исследования, включавшего как пациентов с первым психотическим эпизодом, так и с шизофренией выявили, что у пациентов положительных на антитела, большая выраженность психотических симптомов по PANSS [19]. Однако в указанных исследованиях пациенты делились на группы по наличию или отсутствию антител, вне зависимости от их титров. Так, в недавнем исследовании J.Tong и соавт. [47] установили, что подшкалы позитивных и негативных симптомов, также как шкала общей психопатологии PANSS, положительно коррелируют с уровнем антител в крови. Кроме того, была выявлена негативная корреляция между несколькими пунктами и общим баллом батареи когнитивных тестов (MATRICS Consensus Cognitive Battery) и титрами антител в крови у пациентов с шизофренией, в то время как в контрольной группе эти связи были незначительны.

Лечение энцефалопатии и психотических расстройств, ассоциированных с антителами к NMDA-рецепторам

Для лечения развернутой энцефалопатии, ассоциированной с антителами к NMDA-рецепторам,

применяют иммунотерапию и проводят резекцию опухоли (в случае выявления). Первую линию иммунотерапии представляют стероиды, иммуноглобулины внутривенно или плазмаферез, при неэффективности которых переходят ко второй линии терапии: ритуксимаб или циклофосфамид [32]. Как следует из крупного когортного исследования, применение указанной терапии приводит к улучшению в 81% случаев анти-NMDA рецепторного энцефалита. Так, у 251 из 472 (53%) пациентов улучшение наблюдалось в течение 4-х недель после начала терапии первой линии или удаления опухоли. Из 221 (47%) пациента, которым не помогла терапия первой линии, 125 (57%) получали терапию второй линии, и 96 (43%) пациентам продолжали проводить терапию первой линии или прекратили иммунотерапию. Клиническое улучшение отмечалось у 84 из 125 пациентов, получавших терапию второй линии, в течение 24 месяцев наблюдения, и у 49 из 96 пациентов, не получавших терапию второй линии [46]. В качестве терапии третьей линии были предложены бортезомиб, тоцилизумаб, а также ряд других препаратов, однако исследования, посвященные данным препаратам, имеют небольшие выборки и противоречивые результаты [24, 38, 44].

Важно отметить, что с 2011 года появились описания клинических случаев, свидетельствующие об эффективности иммунотерапии у пациентов с антителами к NMDA-рецепторам, клиническая картина которых характеризуется исключительно психопатологической симптоматикой [42, 43, 54]. В некоторых случаях улучшение наблюдалось на фоне иммунотерапии без применения антипсихотиков, в связи с ухудшением состояния при их назначении [1, 23]. M.S.Zandi и соавт. [53] сообщают о 9 пациентах с психотическими проявлениями, у которых были неэффективны до 3-х курсов антипсихотиков. После выявления анти-NMDA рецепторных антител антипсихотическая терапия была аугментирована кортикостероидами в сочетании с плазмаферезом или иммуноглобулином внутривенно с положительным эффектом у 8 пациентов, что сопровождалось снижением титров антител. В другом исследовании [27] приводятся аналогичные данные: иммунотерапия применялась у 5 пациентов, и во всех случаях отмечалось улучшение состояния. Авторы акцентируют внимание на отсутствии каких-либо побочных эффектов и случаев ухудшения психического состояния в связи с применением иммунотерапии. Они указывают на возможность быстрого и безопасного добавления иммунотерапии у пациентов с психозом в условиях острого отделения [27]. В настоящее время В.R.Lennox и соавт. [28] проводят двойное слепое РКИ с целью оценки эффективности терапии иммуноглобулином внутривенно и ритуксимабом в сравнении с плацебо без кортикостероидов у пациентов с психозом, ассоциированным с антинейрональными антителами.

Существующие исследования применения антипсихотиков при развернутой картине энцефалопатии, ассоциированной с антителами к NMDA-рецепторам, указывают на повышенный риск развития экстрапирамидных побочных эффектов и злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) и отмечают большую частоту резистентности к антипсихотической терапии [51]. Насколько нам известно, на настоящий момент исследований о рисках и эффективности применения антипсихотической терапии у пациентов с повышенным титром антител без проявлений энцефалопатии нет. N. Warren и соавт. [51] в систематическом обзоре сообщают, что применение антипсихотиков описано в 159 случаях анти-NMDA рецепторного энцефалита. В 62 случаях (39%) указывается на применение более чем одного антипсихотика, что, вероятно, отражает резистентность психопатологической симптоматики к терапии. Антипсихотическая терапия была прекращена в 42 случаях в связи с подозрением на развитие ЗНС [51]. Однако, симптомы, характерные для ЗНС (ригидность, лихорадка, снижение уровня сознания), могут быть проявлением прогрессирования анти-NMDA рецепторного энцефалита, что отмечается у пациентов, не получающих антипсихотическую терапию, что вызывает сложности дифференциальной диагностики [1, 25]. Аналогичным образом появление дискинезий в клинической картине заболевания может приводить к отмене антипсихотиков, из-за сложности их отграничения от экстрапирамидной симптоматики [41]. Авторы рекомендуют применение средне- и низкопотентных антипсихотиков второго поколения, в частности кветиапина, так как его применение ни в одном из описанных случаев не было связано с развитием симптомов ЗНС [41, 51].

В связи с резистентностью к антипсихотической терапии, повышенным риском развития экстрапирамидных побочных эффектов, злокачественного нейролептического синдрома для лечения психопатологических проявлений (в частности кататонии) при анти-NMDA рецепторном энцефалите может быть использована электросудорожная терапия (ЭСТ). В систематическом обзоре [52] 30 случаев проведения ЭСТ у пациентов с антителами к NMDA-рецепторам кататония отмечалась у 26 (86,7%) пациентов, при этом у 21 (70%) пациента ЭСТ была проведена

до установки диагноза анти-NMDA рецепторного энцефалита. В 23 случаях была доступна информация об эффективности процедуры, из которых у 15 (65,2%) пациентов отмечалось улучшение психического состояния (в 9 случаях до назначения иммунотерапии). В 26 из 30 случаев (86,7%) не было вопросов относительно безопасности процедуры, однако в 4 случаях (13,3%) ЭСТ была прекращена (в связи с развитием судорог в 2 случаях и развитием дистонии и орофасциальной дискинезии также в 2 случаях) [52].

Заключение

Развернутая энцефалопатия, ассоциированная с антителами к NMDA-рецепторам, представляет из себя достаточно новое и активно исследуемое заболевание, для которого представлены диагностические критерии, описаны некоторые клинические характеристики и варианты терапевтической тактики. При этом информации о случаях психотических расстройств, ассоциированных с данными антителами, без неврологической симптоматики гораздо меньше. На настоящий момент не выявлено достоверных клинических различий между пациентами с психотическими расстройствами с положительным и отрицательным результатом на антитела к NMDA-рецепторам. Однако в исследованиях были довольно маленькие выборки (особенно исследуемых групп); оценка проводилась преимущественно по одной психометрической шкале (PANSS); практически не изучалась связь между уровнем антител и клиническими особенностями и течением расстройств. В будущем целесообразно провести более детализированный анализ симптоматики у таких пациентов с оценкой как анамнестических данных, так и применением более широкого спектра инструментов для оценки психопатологической симптоматики в больших выборках. Небольшое количество исследований об эффективности иммунотерапии при психотических расстройствах, ассоциированных с антителами к NMDA-рецепторам, без неврологической симптоматики не дают достаточных доказательств для внедрения иммунотерапии в повседневную практику, но указывают на ее потенциал и открывают возможности для активного исследования данной области в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малин Д.И., Гладышев В.Н. Злокачественный нейролептический синдром или аутоиммунный анти-NMDA рецепторный энцефалит? Разбор клинического случая с летальным исходом // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. № 1. С. 62–67.
2. Шмуклер А.Б., Ивашкина А.А., Мурашко А.А. Случай анти-NMDA рецепторного энцефалита с клинической картиной фебрильной кататонии // Бюллетень сибирской медицины. 2019. № 4 (в печати)
3. Al-Diwani A., Handel A., Townsend L., Pollak T. et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data // *Lancet Psychiatry*. 2019. Vol. 6. P. 235–246. doi:10.1016/S2215-0366(19)30001-X
4. Busse S., Busse M., Brix B., Probst C. et al. Seroprevalence of n-methyl-d-aspartate glutamate receptor (NMDA-R) autoantibodies in aging subjects without neuropsychiatric disorders and in dementia patients // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2014. Vol. 264. P. 545–550. doi:10.1007/s00406-014-0493-9
5. Castillo-Gomez E., Oliveira B., Tapken D., Bertrand S., Klein-Schmidt C., Pan H. et al. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class // *Mol Psychiatry*. 2017. Vol. 22. P.1776–84
6. Chefdeville A., Treilleux I., Mayeur M.E., Couillault C., Picard G., Bost C. et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis //

- Acta Neuropathol. Comm. 2019. Vol. 7. P. 38. doi: 10.1186/s40478-019-0693-7.
7. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // *Lancet Neurol.* 2011. Vol. 10. P. 63–74. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2
 8. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // *Ann. Neurol.* 2007. Vol. 61. P. 25–36. doi: 10.1002/ana.21050
 9. 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 // *Lancet Neurol.* 2019. doi:10.1016/s1474-4422(19)30244-3
 10. Doss S., Wandinger K.P., Hyman B.T., Panzer J.A., Synofzik M., Dickerson B. et al. High prevalence of NMDA receptor IgA/IgM antibodies in different dementia types // *Ann Clin Transl Neurol.* 2014. Vol. 1. P. 822–832. doi: 10.1002/acn3.120
 11. Espinola-Nadurille M., Flores-Rivera J., Rivas-Alonso V., Vargas-Cañas S., Fricchione Gregory, L., Bayliss, L. et al. Catatonia in Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis // *Psychiatry and Clin. Neurosci.* 2019. Vol. 73. P. 574–580. doi:10.1111/pcn.12867
 12. Ezeoke A., Mellor A., Buckley P., Miller B. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 150. P. 245–251. doi:10.1016/j.schres.2013.07.029
 13. Gable M.S., Sheriff H., Dalmau J., Tilley D.H., Glaser C.A. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project // *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 54. P. 899–904.
 14. Gibson L.L., Pollak T.A., Blackman G., Thornton M., Moran N., David A.S. The Psychiatric Phenotype of Anti-NMDA Receptor Encephalitis // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2018. Vol. 31. P. 70–79. doi:10.1176/appi.neuropsych.17120343
 15. Gong S., Zhou M., Shi G., Guo J., Chen N., Yang R. et al. Absence of NMDA receptor antibodies in patients with ovarian teratoma without encephalitis // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2017. Vol. 4. P. e344.
 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 // *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 15. P. 391–404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
 17. Hammer C., Stepniak B., Schneider A., Papiol S., Tantra M., Begemann M. et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood–brain barrier integrity // *Mol. Psychiatry.* 2013. Vol. 19. P. 1143–1149. doi:10.1038/mp.2013.110
 18. Howes O., McCutcheon R., Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century // *J. Psychopharmacol.* 2015. Vol. 29. P. 97–115
 19. Jézéquel J., Johansson E.M., Dupuis J.P., Rogemond V., Gréa H., Kellermayer B. et al. Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients // *Nat. Comm.* 2017. Vol. 8. P. 1791. doi:10.1038/s41467-017-01700-3
 20. Jézéquel J., Rogemond V., Pollak T., Lepleux M., Jacobson L., Gréa H. et al. Cell- and Single Molecule-Based Methods to Detect Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Autoantibodies in Patients With First-Episode Psychosis From the OPTiMiSE Project // *Biol Psychiatry.* 2017. Vol. 82. P. 766–772. doi:10.1016/j.biopsych.2017.06.015
 21. Jézéquel J., Lepleux M., Kahn R.S., Honnorat J., Leboyer M., Groc L. Molecular Pathogenicity of Anti-NMDA Receptor Autoantibody From Patients With First-Episode Psychosis // *Am. J. Psychiatry.* 2018. Vol. 175. P. 382–383. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17091053
 22. Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J., Lennox B.R., Yolken R., Jones P.B. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment // *Lancet Psychiatry.* 2015. Vol. 2. P. 258–270. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9
 23. Kuppawamy 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. Hosp. Psychiatry.* 2014. Vol. 36. P. 388–391.
 24. Lee W.J., Lee S.T., Moon J., Sunwoo J.S., Byun J.I., Lim J.A. et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study // *Neurotherapeutics.* 2016. Vol. 13. P. 824–832.
 25. Lejoste F., Thomas L., Picard G., Desestret V., Ducray F., Rogemond V. et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016. Vol. 3. P. e280.
 26. Lennox B.R., Palmer-Cooper E.C., Pollak T., Hainsworth J., Marks J., Jacobson L. et al. Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: a case-control study // *Lancet Psychiatry.* 2017. Vol. 4. P. 42–48. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30375-3.
 27. Lennox B.R., Tomei G., Vincent S.A., Yeeles K., Pollard R., Palmer-Cooper E. et al. Study of immunotherapy in antibody positive psychosis: feasibility and acceptability (SINAPPS1) // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019. Vol. 90. P. 365–367. doi:10.1136/jnnp-2018-318124
 28. Lennox B., Yeeles K., Jones P.B., Zandi M., Joyce E., Yu L.M. et al. Intravenous immunoglobulin and rituximab versus placebo treatment of antibody-associated psychosis: study protocol of a randomised phase IIa double-blinded placebo-controlled trial (SINAPPS2) // *Trials.* 2019. Vol. 20. P. 331. doi:10.1186/s13063-019-3336-1
 29. Maat P., de Graaff E., van Beveren N.M., Hulsenboom E., Verdijk R.M., Koorengevel K. et al. Psychiatric phenomena as initial manifestation of encephalitis by anti-NMDAR antibodies // *Acta Neuropsychiatr.* 2013. Vol. 25. P. 128–136.
 30. Mangler M., Trebesch de Perez I., Teegen B., Stocker W., Pruss H., Meisel A. et al. Seroprevalence of anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibodies in women with ovarian teratoma // *J. Neurol.* 2013. Vol. 260. P. 2831–2835.
 31. Masdeu J.C., Dalmau J., Berman K.F. NMDA Receptor Internalization by Autoantibodies: A Reversible Mechanism Underlying Psychosis? // *Trends Neurosci.* 2016. Vol. 39. P. 300–310. doi:10.1016/j.tins.2016.02.006
 32. Nosadini M., Mohammad S.S., Ramanathan S., Brilot F., Dale R.C. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review // *Expert Rev. Neurother.* 2015. Vol. 15. P. 1391–1419. doi:10.1586/14737175.2015.1115720
 33. Pearlman D.M., Najjar S. Meta-analysis of the association between N-methyl-d-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 157. P. 249–258. doi:10.1016/j.schres.2014.05.001
 34. Pollak T.A., McCormack R., Peakman M., Nicholson T.R., David A.S. Prevalence of anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis // *Psychol. Med.* 2013. Vol. 44. P. 2475–2487. doi:10.1017/s003329171300295x
 35. Prüss H., Dalmau J., Harms L., Hölte M., Ahnert-Hilger G., Borowski K. et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin // *Neurol.* 2010. Vol. 75. P. 1735–1739.
 36. Sakamoto S., Kawai H., Okahisa Y., Tsutsui K., Kanbayashi T., Tanaka K. et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry // *Acta Med Okayama.* 2019. Vol. 73. P. 189–195. doi: 10.18926/AMO/56860
 37. Sarkis R.A., Coffey M.J., Cooper J.J., Hassan I., Lennox B. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review of Psychiatric Phenotypes and Management Considerations: A Report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2019. Vol. 31. P. 137–142. doi:10.1176/appi.neuropsych.18010005
 38. Scheibe F., Pruss H., Mengel A.M., Kohler S., Nümann A., Köhnlein M. et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis // *Neurol.* 2017. Vol. 88. P. 366–370.
 39. Schou M., Saether S.G., Borowski K., Teegen B., Kondziella D., Stoecker W. et al. Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care // *Psychol. Med.* 2016. Vol. 46. P. 3303–3313.
 40. Schou M.B., Saether S.G., Drange O.K., Krane-Gartiser K., Reitan S.K., Vaaler A.E., Kondziella D. The significance of anti-neuronal antibodies for acute psychiatric disorders: a retrospective case-controlled study // *BMC Neurosci.* 2018. Vol. 19. P. 68. doi: 10.1186/s12868-018-0471-7
 41. Schumacher L.T., Mann A.P., MacKenzie J.G. Agitation Management in Pediatric Males with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2016. Vol. 26. P. 939–943. doi:10.1089/cap.2016.0102
 42. Scott J.G., Gillis D., Ryan A.E., Hargovan H., Gundarpi N., McKeon G. et al. The prevalence and treatment outcomes of antineuronal antibody-positive patients admitted with first episode of psychosis // *Br. J. Psych. Open.* 2018. Vol. 4. P. 69–74. doi:10.1192/bjo.2018.8
 43. Senda M., Bessho K., Oshima E., Sakamoto S., Tanaka K., Tsutsui K. et al. Anti-inflammatory therapy and immunotherapy were partially effective in a patient with anti-NMDAR antibodies and a special subgroup of treatment-resistant schizophrenia // *Psychopharmacol.* 2016. Vol. 36. P. 2015–2016.
 44. Shin Y.W., Lee S.T., Kim T.J., Jun J.S., Chu K. Bortezomib treatment for severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2018. Vol. 5. P. 598–605.
 45. Steiner J., Walter M., Glanz W., Sarnyai Z., Bernstein H.G., Vielhaber S. 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.

46. 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 // *Lancet Neurol.* 2013. Vol. 12. P. 157–165.
47. Tong J., Huang J., Luo X., Chen S., Cui Y., An H. et al. Elevated serum anti-NMDA receptor antibody levels in first-episode patients with schizophrenia // *Brain Behav. Immun.* 2019. Vol. 81. P. 213–219. doi:10.1016/j.bbi.2019.06.017
48. Trillsch F., Eichhorn P., Oliveira-Ferrer L., Kuempfel T., Burges A., Mahner S., Havla J. No need for NMDA receptor antibody screening in neurologically asymptomatic patients with ovarian teratomas // *J. Neurol.* 2017. Vol. 265. P. 431–432. doi:10.1007/s00415-017-8717-3
49. Tüzün E., Zhou L., Baehring J.M., Bannykh S., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma // *Acta Neuropathol.* 2009. Vol. 118. P. 737–43. doi:10.1007/s00401-009-0582-4.
50. Varley J.A., Webb A.J.S., Balint B., Fung V.S.C., Sethi K.D., Tijssen M.A.J. et al. The Movement disorder associated with NMDAR antibody-encephalitis is complex and characteristic: an expert video-rating study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019. Vol. 90. P. 724–726. doi:10.1136/jnnp-2018-318584
51. Warren N., Siskind D., O’Gorman C. Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis // *Acta Psychiatr. Scand.* 2018. Vol. 138. P. 401–408. doi:10.1111/acps.12941
52. Warren N., Grote V., O’Gorman C., Siskind D. Electroconvulsive therapy for anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: A systematic review of cases // *Brain Stimul.* 2019. Vol. 12. P. 329–34. doi:10.1016/j.brs.2018.11.016
53. Zandi M.S., Deakin J.B., Morris K., Buckley C., Jacobson L., Scoriels L. et al. Immunotherapy for patients with acute psychosis and serum N-Methyl DAspartate receptor (NMDAR) antibodies: a description of a treated case series // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 160. P. 193–195.
54. Zandi M.S., Irani S.R., Lang B., Waters P., Jones P.B., McKenna P., Coles A.J. et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia // *J. Neurol.* 2011. Vol. 258. P. 686–688.

АНТИТЕЛА К NMDA-РЕЦЕПТОРАМ: АУТОИММУННЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ И ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

А.А. Мурашко

Антитела к NMDA-рецепторам являются ключевым патогенетическим фактором при анти-NMDA рецепторном энцефалите, при котором часто встречаются различные психические нарушения. Указанные антитела также выявляются в крови у части пациентов с психической патологией, предполагая их возможную роль в развитии и течении психических расстройств. В статье рассмотрена распространенность антител к NMDA-рецепторам при различной

патологии и в норме, описаны клинические особенности развернутой энцефалопатии и психических расстройств у пациентов с антителами к NMDA-рецепторам. Также проанализированы возможности терапии данных расстройств и указаны направления для дальнейших исследований.

Ключевые слова: анти-NMDA рецепторный энцефалит, NMDA-рецепторы, антитела, шизофрения, психотические расстройства.

ANTI-NMDA RECEPTOR ANTIBODIES: AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS AND PSYCHOTIC DISORDERS

A. Murashko

Antibodies against NMDA receptors are key pathogenetic factor in anti-NMDA receptor encephalitis, that is often presented with psychiatric symptoms. These antibodies are also detected in blood of some patients with mental pathology, suggesting their possible role in the development and course of mental disorders. Prevalence of anti-NMDA receptor antibodies in individuals with different disorders and healthy people

is reported. Clinical features of enthephalopathy and mental disorders associated with antibodies against NMDA receptors are described. Pharmacotherapy of these disorders is discussed and directions for further research are indicated.

Key words: anti-NMDA receptor encephalitis, NMDA-receptors, antibodies, schizophrenia, psychotic disorders.

Мурашко Алексей Андреевич – младший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ; e-mail: murashko.a@serbsky.ru