

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАССТРОЙСТВ ПСИХОТИЧЕСКОГО СПЕКТРА, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИТЕЛАМИ К NMDA РЕЦЕПТОРАМ: ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Мурашко, Е.М. Кирьянова, Л.И. Сальникова, В.А. Спектор

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

Этиология и патогенез психических и, в частности, психотических расстройств в настоящее время остается предметом активного изучения. Крупномасштабные генетические исследования последних десятилетий не дали однозначного ответа на данный вопрос, выявив более 100 полиморфных локусов, ассоциированных с шизофренией [19]. Одним из значимых исследовательских достижений стало выявление связи шизофрении с полиморфными вариантами генов, ответственных за иммунный ответ [19], что, в совокупности с данными об измененном уровне цитокинов у пациентов с психозом [25], возродило интерес к нейроиммунологическим гипотезам развития психотических расстройств [8]. Отдельное внимание исследователей привлекли такие аутоиммунные факторы, как антитела к нейрональным рецепторам и синаптическим белкам, которые могут быть причиной развития аутоиммунных энцефалитов, протекающих с психическими нарушениями. Антитела к N-метил-D-аспаратным (NMDA) рецепторам считаются наиболее распространенными и релевантными с психиатрической точки зрения [30].

Анти-NMDA рецепторный энцефалит

Анти-NMDA рецепторный энцефалит – заболевание, в патогенезе которого основную роль играют антитела к NR1 субъединице NMDA рецепторов [15]. Он развивается чаще у молодых пациентов (преимущественно женщин), ранее не страдавших психическими расстройствами [50], в значительной части случаев связан с опухолевым процессом (преимущественно тератомы яичников) [16] и характеризуется комплексной нейропсихиатрической симптоматикой, имеющей схожесть с таковой при расстройствах психотического спектра, что может вызывать диагностические ошибки, хотя лечение при анти-NMDA рецепторном энцефалите отличается [14].

Для анти-NMDA рецепторного энцефалита характерно острое начало с неспецифической гриппопод-

обной симптоматикой [28]. Уже в первые недели заболевания у подавляющего большинства пациентов развивается психопатологические расстройства, нередко психотические состояния с персекуторным бредом, слуховыми и/или зрительными галлюцинациями, агитацией, тревогой и различными аффективными нарушениями в сочетании с когнитивными расстройствами, что может служить поводом для госпитализации в психиатрический стационар [5, 14, 20]. На фоне традиционной антипсихотической терапии удается купировать психомоторное возбуждение, однако остальная симптоматика обычно плохо поддается терапии. Более того, назначение антипсихотической терапии при анти-NMDA рецепторном энцефалите сопряжено с более высоким риском развития экстрапирамидных побочных эффектов, а также злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) [32, 54].

У небольшой части пациентов заболевание ограничивается психическими нарушениями [5, 29], но в большинстве случаев прогрессирует с нарастанием кататонических проявлений (с колебаниями состояния от ступора до возбуждения), появлением двигательных расстройств (стереотипии, гиперкинезы) и нарушением вегетативных функций (изменения температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений) [28, 53], что определяет трудности дифференциальной диагностики данного состояния с ЗНС [2, 3]. При угнетении сознания могут нарушаться витальные функции с развитием центральной гиповентиляции, что может приводить к летальным исходам и требует госпитализации в отделения интенсивной терапии [1, 2, 48]. Кроме того, на протяжении всего заболевания возможно развитие труднокурабельных генерализованных и парциальных судорожных приступов (в ряде случаев – эпилептического статуса) [14, 48].

Наиболее важным критерием постановки диагноза считается определение антител к NMDA рецепторам в спинномозговой жидкости. Выявление антител в

сыворотке крови требует проведения подтверждающих тестов из-за большего риска ложно-положительных результатов. При подозрении на анти-NMDA рецепторный энцефалит также важным считается выявление характерных изменений при электроэнцефалографии и/или магнитно-резонансной томографии [14].

Лечение при анти-NMDA рецепторном энцефалите состоит из иммунотерапии и удаления опухоли, в случае выявления. Иммунотерапия первой линии включает в себя применение метилпреднизолона, внутривенного введения иммуноглобулинов и применение плазмафереза как в виде монотерапии, так и в сочетаниях. При неэффективности в течение 10 дней переходят к препаратам второй линии: ритуксимаб, циклофосфамид (при необходимости в сочетании) [43]. На фоне терапии у примерно 80% пациентов достигается значительное улучшение и благоприятный исход [51]. Кроме того, есть данные об эффективности электросудорожной терапии, особенно у пациентов с выраженными кататоническими расстройствами [55].

Процесс восстановления во многом представляет собой обратное развитие симптоматики и требует госпитализации в течение 3–4 месяцев [48]. При этом, около 85% пациентов при выписке из больницы имеют когнитивные (нарушения памяти, исполнительных функций) и поведенческие нарушения, которые требуют дальнейшей реабилитации [28].

Патогенетические механизмы

Кроме возможности анти-NMDA рецепторного энцефалита «мимикрировать» под психотические расстройства, отмечаются аналогии в патогенетических механизмах данных расстройств. Известно, что блокада NMDA рецепторов при приеме антагонистов NMDA рецепторов вызывает развитие позитивной, негативной и нейрокогнитивной симптоматики, сходной с таковой при шизофрении [31]; предполагается, что гипофункция NMDA рецепторов может привести к вторичному нарушению регуляции дофамина [24]. Антитела к NMDA рецепторам вызывают обратимую интернализацию рецепторов, что приводит к уменьшению синаптической пластичности и их гипофункции [37]. Это в целом согласуется с глутаматной теорией развития шизофрении, предполагающей, согласно современным представлениям, скорее гипофункцию NMDA рецепторов, чем снижение продукции глутамата [11, 41].

Исследования антител к NMDA рецепторам при расстройствах психотического спектра

Исследования, посвященные изучению распространенности антител к NMDA рецепторам у пациентов с психотическими расстройствами, имеют неоднородные результаты. В то время как одни авторы сообщают о выявленных антителах у 10–20% таких пациентов [26, 49], другие не находят ни одного пациента с положительным тестом на антитела к NMDA рецепторам [10, 17]. Более того, в некоторых работах антитела к NMDA

рецепторам выявляют у здоровых лиц, иногда с той же распространенностью, что и в группе пациентов [13]. Такие различия могут быть связаны с рядом факторов, например, дизайном исследований, особенностями выборок, методами обнаружения антител и другими.

Среди методов обнаружения антител выделяются исследования с использованием культур клеток (cell-based assays, CBA) и, реже, иммуоферментный анализ (ИФА), результаты которых интерпретируются, соответственно, качественно и количественно. Авторы, изучавшие распространенность антител с помощью живых CBA, чаще сообщали о большем числе положительных случаев, в то время как работы, в которых применялись фиксированные CBA, чаще не обнаруживали положительных результатов. Кроме того, часть исследователей использовали CBA, определяющие антитела к NR1/NR2 субъединицам NMDA рецепторов; в таких случаях процент положительных случаев обычно несколько выше, чем при использовании методов, определяющих антитела исключительно к NR1 субъединице [неопубликованные данные]. С одной стороны, предполагается, что использование живых CBA, определяющих антитела к NR1/NR2 субъединицам NMDA рецепторов, увеличивает риск ложноположительных результатов, в частности из-за возможного обнаружения антител к NR2 субъединице NMDA рецепторов, клиническое значение которых неизвестно [22]. С другой стороны, имеются данные о патогенности антител, обнаруженных при помощи живых CBA, определяющих антитела к NR1/NR2 субъединицам, и которые не выявляются при помощи фиксированных CBA, определяющих антитела исключительно к NR1 субъединице. Более того, J. Jezequel и соавт. [26] установили, что антитела, выявленные таким образом у пациентов (но не у здоровых лиц), вызывали дезорганизацию и гипофункцию NMDA рецепторов. ИФА считается наименее специфичным методом из указанных, но предоставляет количественные результаты, что дает возможности для динамической оценки состояния в связи с уровнем антител [18]. Согласно современным представлениям любой из указанных методов требует подтверждения методами иммуногисто- и иммуноцитохимии, а в случае ИФА и методами CBA [18].

Большинство проведенных исследований были одномоментными, только в редких случаях представлена информация о последующем наблюдении за пациентами, «положительными» на антитела к NMDA рецепторам. Согласно проведенным исследованиям, обнаружение антител к NMDA рецепторам не означает обязательного развития анти-NMDA рецепторного энцефалита; указывается на возможную роль в возникновении заболевания нарушений гематоэнцефалического барьера [21, 40]. При этом, случаи анти-NMDA рецепторного энцефалита отмечаются исключительно в группах пациентов с психотическими расстройствами, положительных на антитела, но не в группах контроля [47, 49].

Особенности клинических характеристик пациентов, положительных на антитела, но без признаков анти-NMDA рецепторного энцефалита, в сравнении с пациентами без антител к NMDA рецепторам изучались в единичных исследованиях с неоднозначными результатами [33, 46, 52]. Отдельные данные позволяют предполагать связь уровня антител с остротой психотических расстройств по аналогии с увеличением уровня антител при обострении анти-NMDA рецепторного энцефалита и его снижением в ремиссии, что также может повлиять на показатели распространенности [45]. К сожалению, многие исследования не предоставляют информацию о клинических особенностях пациентов на момент взятия биоматериала для анализа на антитела, что определяет необходимость более детального изучения связи клинической картины психотических расстройств с антителами к NMDA рецепторам.

В лечении пациентов с психотическими расстройствами с антителами к NMDA рецепторам без клинических признаков энцефалита в основном используется традиционная антипсихотическая терапия, что подтверждается рядом исследований [45, 55], хотя риск возникновения экстрапирамидных побочных эффектов может возрасти [7]. Однако в отдельных случаях (чаще при неэффективности антипсихотической терапии) описано применение иммунотерапии у таких пациентов, на фоне которой наблюдалось значительное улучшение состояния [34, 57]. Данных о применении иммунотерапии у пациентов с психотическими расстройствами с антителами к NMDA рецепторам, конечно, недостаточно на настоящий момент, однако ее назначение может рассматриваться в случаях резистентности к антипсихотической терапии [12].

Истинная распространенность антител к NMDA рецепторам среди пациентов с психотическими расстройствами остается неизвестной, также как и особенности клинической картины и течения психотических расстройств у пациентов с антителами в связи с особенностями дизайна, выборки, методов проведенных исследований, хотя выявление таких пациентов и верная терапевтическая тактика в случае развития анти-NMDA рецепторного энцефалита повысит качество оказания медицинской помощи и может спасти жизни пациентов.

Цель исследования: определение клинико-психопатологических особенностей и эпидемиологических характеристик психотических расстройств, ассоциированных с антителами к NMDA рецепторам

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости антител к NMDA рецепторам и их уровень в крови у пациентов с расстройствами психотического спектра (шизофрения и расстройства шизофренического спектра, аффективные психозы), а также у здоровых лиц.

2. Установить особенности клинических проявлений и течения психотических расстройств в зави-

симости от наличия и уровня антител к NMDA рецепторам в крови.

3. Соотнести клинические характеристики расстройств с уровнем антител к NMDA рецепторам в крови.

4. Разработать алгоритм для дифференциальной диагностики психотических расстройств, ассоциированных с антителами к NMDA рецепторам.

Материал исследования

В исследование планируется включить не менее 96 пациентов (достаточный размер выборки при уровне значимости 5% и доверительном интервале 10%), проходящих стационарное лечение на базе отделений Московского НИИ психиатрии и психиатрической клинической больницы №4 им. П.Б.Ганнушкина.

В контрольную группу включаются здоровые испытуемые (не менее 96 чел.), сопоставимые с группой пациентов по полу и возрасту.

Перед проведением процедур исследования каждому из потенциальных участников предлагается подписать добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Форма информированного согласия утверждена этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского». Исследование проводится в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP), утвержденных Национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52379–2005).

Критерии включения пациентов:

а) возраст: 18–40 лет;

б) первая госпитализация в психиатрический стационар;

в) длительность (суб)психотических симптомов не более 5 лет;

г) пациенты с диагнозами F2x, F30.2, F32.3;

д) суммарный балл по PANSS ≥ 60 .

Критерии исключения пациентов:

а) невозможность дать информированное согласие;

б) недобровольная госпитализация;

в) отказ пациента от участия в исследовании;

г) выявление наркотических веществ в моче;

д) тяжелое соматическое заболевание.

Критерии включения здоровых испытуемых:

а) возраст: 18–40 лет;

б) отсутствие психических расстройств на момент осмотра;

в) меньше 6 баллов по шкалам PQ-16, QIDS-SR;

г) отсутствие тяжелых неврологических заболеваний;

д) отсутствие тяжелых соматических заболеваний.

Методы исследования

Будут использоваться клинико-психопатологический, психометрический, иммунологический и статистический методы.

Клинические характеристики будут оцениваться с помощью клинико-психопатологического метода

с выделением ведущих характеристик и признаков психопатологических симптомов и синдромов, а также психометрического метода с использованием следующих инструментов: шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS) [27]; краткая шкала негативных симптомов (BNSS) [38]; шкалы оценки аффективной симптоматики: шкала депрессии Калгари (CDSS) [1], шкала мании Янга (YMRS) [56]; шкалы, предназначенные для оценки нейролептических побочных эффектов: шкала Симпсона-Ангуса (SAS) [23], шкала акатизии Барнеса (BARS) [6], шкала патологических непроизвольных движений (AIMS) [39]; шкала кататонии Bush-Francis (BFCRS) [9] с целью скрининга на наличие кататонических симптомов и оценки их выраженности; клиническая оценочная шкала при аутоиммунных энцефалитах (CASE) [35] – для оценки тяжести симптомов наиболее характерных для аутоиммунных энцефалитов.

Верификация отсутствия психических расстройств у контрольной группы осуществляется подготовленным специалистом с помощью беседы с испытуемым, а также с использованием скрининговых психометрических шкал: «Краткого опросника для оценки депрессивной симптоматики для самостоятельного заполнения» (Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Reported Version; QIDS-SR) [42] и «Продромального опросника-16» (Prodromal Questionnaire-16; PQ-16) [36], регистрирующих наличие пограничных психических расстройств.

Иммунологический анализ крови на антитела к NMDA рецепторам будет проводиться на базе отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ как методами СВА, так и ИФА с подтверждением результатов методами нейрогисто- и/или нейроцитохимии.

Статистический анализ будет проведен с использованием программного обеспечения Statistica для Windows.

Процедуры исследования

Исследуемая группа. Процедуры исследования для группы пациентов можно разделить на 4 этапа: прескрининг, скрининг, «День 1», «День 21». Исследование будет носить сплошной характер, то есть на этапе прескрининга все пациенты, госпитализированные в отделения Московского НИИ психиатрии и психиатрической клинической больницы №4 им. П.Б.Ганнушкина, будут оцениваться по критериям включения/исключения на основе медицинской документации. На этапе скрининга пациенты будут подробно ознакомлены со всеми особенностями и этапами исследования, после чего им будет предложено подписать информированное согласие на участие в исследовании, утвержденное этическим комитетом учреждения. В случае согласия пациента, на данном этапе будет проводиться оценка клинического статуса, установление диагноза, забор мочи для анализа на наркотические вещества

и окончательная оценка на соответствие критериям включения/исключения. При соответствии критериям отбора (этап «День 1») каждому из пациентов будет присвоен индивидуальный регистрационный номер, после чего им будет произведен забор крови для анализа на антитела к NMDA рецепторам, а также развернутый сбор анамнестических данных и оценка по указанным психометрическим шкалам. Этапы прескрининга, скрининга и «День 1» будут проводиться в пределах одной недели от момента госпитализации. Лечение пациентов будет осуществляться в натуралистических условиях, то есть выбор терапевтической тактики не будет отличаться от принятого в повседневной психиатрической практике. С целью оценки динамики состояния и его соотношения с уровнями антител на 21 день (± 3 дня) от момента включения в исследование будет произведен повторный визит (этап «День 21»): будут проведены повторный забор крови для анализа на антитела к NMDA рецепторам и повторная оценка по психометрическим шкалам, а также изучена медицинская документация, собраны данные о проведенной фармакотерапии, данные неврологического и гинекологического (для женщин) осмотров. В связи с невозможностью проведения анализа крови на антитела к NMDA рецепторам в срок между первым и повторным визитом, повторное взятие крови будет проводиться всем пациентам, подтвердившим свое участие в исследовании.

Контрольная группа. Процедуры исследования для контрольной группы будут проводиться в 3 этапа: прескрининг, скрининг, «День 1», которые могут быть проведены в течении одного дня. Потенциальные участники исследования для включения в контрольные группы здоровых лиц будут набираться случайным образом. На этапе прескрининга они также будут подробно ознакомлены со всеми особенностями и этапами исследования, после чего им будет предложено подписать информированное согласие на участие, утвержденное этическим комитетом учреждения. В случае подписания согласия, участники контрольных групп будут оценены по скрининговым психометрическим шкалам, при соответствии критериям отбора (этап «День 1»), им будет произведен забор венозной крови для анализа на антитела к NMDA рецепторам.

После забора венозной крови (у участников обеих групп) на базе Московского НИИ психиатрии будет выделяться сыворотка, образцы будут храниться до 7 дней при температуре -40°C , после чего будут транспортироваться на базу отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ с дальнейшим хранением при температуре -80°C до момента проведения анализов.

Оценка по психометрическим шкалам и анализ на антитела к NMDA рецепторам будут осуществляться «вслепую», то есть разными специалистами, которые не будут ознакомлены с результатами полученными

каждым из них (будут предоставлены образцы крови с номерами соответствующих участников). После набора достаточного количества участников будет произведен статистический анализ полученных данных.

Заключение

Таким образом, впервые будет проведено сплошное исследование распространенности антител к NMDA рецепторам при расстройствах психотического спектра и изучена эпидемиологическая структура внутри группы пациентов с психическими расстройствами в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. Продольный дизайн исследования позволит

оценить влияние уровня антител в крови на течение расстройства (обострение, ремиссию), что ранее не исследовалось в больших выборках. Учитывая применение клинко-психопатологического метода и набора психометрических методик, будет детально изучена связь между клиническими особенностями психотических расстройств и уровнем антител в крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра и аффективными психозами, что, вероятно, позволит разработать алгоритм дифференциальной диагностики, а также будет способствовать более раннему выявлению таких пациентов и выбору адекватной терапевтической тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васенина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А., Чигагомедова А.Ш., Левиков Д.И. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017. Т. 117. № 2. С. 110–116.
2. Малин Д.И., Гладышев В.Н., Равилов Р.С. Клинико-психопатологические проявления при аутоиммунном NMDA-рецепторном энцефалите // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30. № 2. С. 71–79.
3. Малин Д.И., Малина Д.Д. Синдром фебрильной кататонии при критических состояниях в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29. № 1. С. 82–89.
4. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrénics // Schizophr. Res. 1990. Vol. 3. P. 247–251.
5. Al-Diwani A., Handel A., Townsend L., Pollak T., Leite M.I. 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.
6. Barnes T.R.E. A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia // Br. J. Psychiatry. 1989. Vol. 154. P. 672–676.
7. Bergink V., Armangue T., Titulaer M.J., Markx S., Dalmau J., Kushner S.A. Autoimmune Encephalitis in Postpartum Psychosis // Am. J. Psychiatry. 2015. Vol. 172. P. 901–908.
8. Buckley P.F. Neuroinflammation and Schizophrenia // Curr. Psychiatry. 2019. Vol. 21. N 72. С. 19–205.
9. Bush G., Fink M., Petrides G., Dowling F., Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination // Acta Psychiatr Scand. 1996. Vol. 93. P. 129–136. doi:10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x
10. Chen C.H., Cheng M.C., Liu C.M., Liu C.C., Lin K.H., Hwu H.G. Seroprevalence survey of selective anti-neuronal autoantibodies in patients with first-episode schizophrenia and chronic schizophrenia // Schizophr Res. 2017. Vol. 190. P. 28–31. doi:10.1016/j.schres.2017.03.012
11. Chiu P.W., Lui S.S.Y., Hung K.S.Y., Chan R.C.K., Chan Q. et al. In vivo gamma-aminobutyric acid and glutamate levels in people with first-episode schizophrenia: A proton magnetic resonance spectroscopy study // Schizophr Res. 2018. Vol. 193. P. 295–303. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.021
12. Colijn M.A., Ismail Z. Clinically Relevant Anti-Neuronal Cell Surface Antibodies in Schizophrenia Spectrum Disorders // Neuropsychobiology 2019. Vol. 78. P. 70–78. doi: 10.1159/000499714
13. Dahm L., Ott C., Steiner J., Stepniak B., Teegen B. et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease // Annals of Neurology. 2014. Vol. 76. P. 82–94. doi:10.1002/ana.24189
14. Dalmau J., Armangue T., Planaguma J., Radosevic M., Mannara F. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models // Lancet Neurol. 2019. Vol. 18. P. 1045–1057. doi:10.1016/S1474-4422(19)30244-3
15. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., Rossi J.E., Peng X. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7. P. 1091–8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
16. 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
17. De Witte L.D., Hoffmann C., van Mierlo H.C., Titulaer M.J., Kahn R.S., Martinez-Martinez P. Absence of N-Methyl-D-Aspartate Receptor IgG Autoantibodies in Schizophrenia // JAMA Psychiatry. 2015. Vol. 72. P. 731. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0526
18. Ehrenreich H. Autoantibodies against N-methyl-d-aspartate receptor 1 in health and disease // Curr Opin Neurol. 2018. Vol. 31. P. 306–312. doi:10.1097/WCO.0000000000000546
19. Foley C., Corvin A., Nakagome S. Genetics of Schizophrenia: Ready to Translate? // Current Psychiatry Reports. 2017. Vol. 19. №9. doi:10.1007/s11920-017-0807-5
20. Gine Servén E., Boix Quintana E., Guanyabens Busca N. et al. Considerations of psychotic symptomatology in anti-NMDA encephalitis: Similarity to cycloid psychosis // Clin Case Rep. 2019. Vol. 7. P. 2456–2461. doi:10.1002/ccr3.2522
21. Hammer C., Stepniak B., Schneider A., Papiol S., Tantra 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
22. Hara M., Martinez-Hernandez E., Arino H., Armangue T., Spatola M. et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor // Neurology. 2018. Vol. 90. P. e1386–e1394. doi:10.1212/wnl.0000000000005329
23. Hawley C., Fineberg N., Roberts Ag., Baldwin D., Sahadevan A., Sharman V. The use of the Simpson Angus Scale for the assessment of movement disorder: A training guide // Inter. J. Psychiatr. Clin. Practice. 2003. Vol. 7. P. 349–2257.
24. Javitt D.C. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions // Int Rev Neurobiol. 2007. Vol. 78. P. 69–108
25. Jeppesen R., Benros M.E. Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders // Front Psychiatry. 2019. Vol. 10. №131. doi:10.3389/fpsy.2019.00131
26. Jezequel J., Johansson E.M., Dupuis J.P., Rogemond V., Grea H., Kellermayer B. et al. Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients // Nat Commun. 2017. Vol. 8 №1791. doi:10.1038/s41467-017-01700-3
27. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia // Schizophr. Bull. 1987. Vol. 13. P. 261–276
28. Kayser M.S., Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry // Curr Psychiatry Rev. 2011. Vol. 7. P. 189–193. doi:10.2174/157340011797183184
29. Kayser M.S., Titulaer M.J., Gresa-Arribas N., Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis // JAMA Neurol. 2013. Vol. 70. P. 1133–1139. doi:10.1001/jamaneurol.2013.3216
30. Kelleher E., Barry H., Cotter D.R., Corvin A., Murphy K.C. Autoantibodies and Psychosis // Current Topics in Behavioral Neurosciences. 2019. Vol. 44. doi:10.1007/7854_2019_90
31. Krystal J.H., Karper L.P., Seibyl J.P., Freeman G.K., Delaney R. et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses // Arch Gen Psychiatry. 1994. Vol. 51. P. 199–214
32. Lejoste F., Thomas L., Picard G., Desestret V., Ducray F. et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016. Vol. 3. P. e280. doi:10.1212/wni.0000000000000280
33. Lennox B.R., Palmer-Cooper E.C., Pollak T., Hainsworth J., Marks J. 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.
34. 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

35. Lim J.A., Lee S.T., Moon J. et al. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis // *Ann Neurol*. 2019. Vol. 85. P. 352-358. doi:10.1002/ana.25421
36. Loewy R.L., Bearden C.E., Johnson J.K., Raine A., Cannon T.D. The prodromal questionnaire (PQ): Preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 79. P. 117-125.
37. Moscato E.H., Peng X., Jain A., Parsons T.D., Dalmau J., Balice-Gordon R.J. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis // *Ann Neurol*. 2014. Vol. 76. P. 108-19. doi: 10.1002/ana.24195
38. Mucci A., Vignapiano A., Bitter I. et al. A large European, multicenter, multinational validation study of the Brief Negative Symptom Scale // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019. Vol. 29. P. 947-959. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.05.006
39. Munetz M.R., Benjamin S. How to Examine Patients Using the Abnormal Involuntary Movement Scale // *Psychiatr. Serv.* 1988. Vol. 39. P. 1172-1177.
40. Pan H., Oliveira B., Saher G. et al. Uncoupling the widespread occurrence of anti-NMDAR1 autoantibodies from neuropsychiatric disease in a novel autoimmune model // *Mol Psychiatry*. 2019. Vol. 24. P. 1489-1501.
41. Poels E.M., Kegeles L.S., Kantrowitz J.T., Slifstein M., Javitt D.C. et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery // *Mol. Psychiatry*. 2014. Vol. 19. P.20-29.
42. Rush A.J., Trivedi M.H., Ibrahim H.M., Carmody T.J., Arnow B. et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression // *Biol. Psychiatr.* 2003. Vol. 54. P. 573-583.
43. Sakamoto S., Kawai H., Okahisa Y., Tsutsui K., Kanbayashi T. et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry // *Acta Med. Okayama*. 2019. Vol. 73. P. 189-195.
44. 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.
45. Schou M.B., Saether S.G., Drange O.K., Brenner E., Crespi J. et al. A prospective three-year follow-up study on the clinical significance of anti-neuronal antibodies in acute psychiatric disorders // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 10. N 35.
46. 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.
47. Scott J.G., Gillis D., Ryan A.E., Hargovan H., Gundarpi N. 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.
48. Staley E.M., Jamy R., Phan A.Q., Figge D.A., Pham H. N-methyl D-aspartate receptor antibody encephalitis: A Concise Review of the Disorder, Diagnosis and Management // *ACS Chem. Neurosci.* 2019. Vol. 10. P. 132-142.
49. Steiner J., Walter M., Glanz W., Sarnyai Z., Bernstein H.G. 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.
50. Tanguturi Y.C., Cundiff A.W., Fuchs C. Anti-N-Methyl d-Aspartate Receptor Encephalitis and Electroconvulsive Therapy: Literature Review and Future Directions. // *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N Am.* 2019. Vol. 28. P. 79-89.
51. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Armangue T., Glaser C. 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.
52. Tong J., Huang J., Luo X., Chen S., Cui Y. et al. Elevated serum anti-NMDA receptor antibody levels in first-episode patients with schizophrenia // *Brain Behav. Immun.* 2019. Vol. 81. P. 213-219.
53. 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.
54. 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.
55. Warren N., Swayne A., Siskind D., O'Gorman C., Prain K. et al. Serum and CSF Anti-NMDAR Antibody Testing in Psychiatry // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 32. P. 154-160.
56. Young R.C., Biggs J.T., Ziegler V.E., Meyer. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity // *Brit. J. Psychiatr.* 1978. Vol. 133. P. 429-435.
57. 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.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАССТРОЙСТВ ПСИХОТИЧЕСКОГО СПЕКТРА, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИТЕЛАМИ К NMDA РЕЦЕПТОРАМ: ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Мурашко, Е.М. Кирьянова, Л.И. Сальникова, В.А. Спектор

В статье отражена актуальность изучения антител к NMDA рецепторам, вызывающих тяжелое заболевание – анти-NMDA рецепторный энцефалит, в рамках психиатрической практики. Представлен дизайн исследования, позволяющий оценить распространенность антител к NMDA рецепторам у пациентов с расстройствами психотического спектра, а также всесторонне изучить их связь с особенностями клини-

ческой картины и течения данных расстройств. Результаты исследования будут способствовать разработке тактики ведения пациентов с психотическими расстройствами, ассоциированными с антителами к NMDA рецепторам.

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

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF PSYCHOTIC SPECTRUM DISORDERS ASSOCIATED WITH NMDA RECEPTOR ANTIBODIES: STUDY PROTOCOL

A.A. Murashko, E.M. Kiryanova, L.I. Salnikova, V.A. Spektor

The article reflects the relevance of investigating NMDA receptor antibodies that cause severe disease - anti-NMDA receptor encephalitis, from the psychiatric perspective. The study design that allows to assess the prevalence of NMDA receptor antibodies among patients with psychotic spectrum disorders, as well as to examine a link between antibodies and

clinical features and course of these disorders is presented. The results of the study will contribute to the development of management strategies for patients with psychotic disorders associated with NMDA receptor antibodies.

Key words: antibodies, NMDA receptor, schizophrenia, psychosis, anti-NMDA receptor encephalitis.

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

Кирьянова Елена Михайловна – старший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ; e-mail:

Сальникова Людмила Ивановна – старший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ; e-mail:salnikova.l@serbsky.ru

Спектор Валерий Андреевич – младший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ; e-mail: spektor.v@serbsky.ru