

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНТИ-NMDA-РЕЦЕПТОРНОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Е.М. Кирьянова, Л.И. Сальникова

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии
им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва*

Анти-NMDA-рецепторный энцефалит – аутоиммунное заболевание, обусловленное увеличением уровня аутоантител IgG к субъединице NR1 рецептора N-метил-D-апатата, преимущественно наблюдающееся у молодых людей (чаще у женщин) до 45 лет и нередко связанное с опухолями (в частности, в 20% – с тератомой яичников) [1–5]. Как зарубежными, так и отечественными исследователями подробно описаны клинические проявления [6], включающие в себя разнообразную симптоматику, затрагивающую многие органы и системы организма, указаны необходимые инструментальные методы обследования и патогенетическая терапия.

В клинической картине анти-NMDA-рецепторного энцефалита наблюдается поражения разного уровня:

- гриппоподобные проявления (повышение температуры, общая слабость, недомогание, боль в мышцах и суставах, головные боли и др.);
- вегетативные симптомы (тахикардия, повышение артериального давления и температуры, саливация, центральная гиповентиляция);
- неврологические нарушения (с постепенным развитием когнитивных нарушений, нарушениями памяти и речи, двигательных расстройств, изменение сознания, стволовой энцефалит, мозжечковая атаксия, «синдром ригидного человека», снижение уровня сознания);
- аффективная симптоматика (как депрессивного, так и маниакального полюсов);
- психопатологические расстройства, которые зачастую неотличимы от симптоматики, наблюдаемой при шизофрении (бредовые идеи персекуторного характера, зрительные и слуховые галлюцинации, кататония);

- нарушения поведения (психомоторное возбуждение, агрессия);
- судороги.

При типичном течении анти-NMDAR энцефалита наблюдается пять основных стадий: продромальная, психотическая, бессознательная, гиперкинетическая и стадия постепенного выздоровления [7, 8].

При классическом варианте развития заболевания дебютирует с симптомов, похожих на грипп, в дальнейшем присоединяется психопатологическая симптоматика, которая включает в себя аффективные и галлюцинаторно-бредовые расстройства, возможны нарушения мышления и поведения, кататония. На любом этапе заболевания часто наблюдаются судорожные приступы. Через несколько недель после манифеста появляются неврологическая и вегетативная симптоматика, которые в ряде случаев требуют госпитализации в реанимационные отделения [7].

Варианты манифестации анти-NMDA-рецепторного энцефалита многообразны: иногда – с неврологических или когнитивных нарушений, но чаще заболевание дебютирует с психотических расстройств, которые наблюдаются у большинства пациентов (до 95%) [9, 10]. Иногда (4–5%) заболевание протекает только в виде психотических нарушений [11], в этом случае пациенты наблюдаются у врача-психиатра, в дальнейшем присоединяется неврологическая и общесоматическая симптоматика.

Неотъемлемой частью диагностики анти-NMDA-рецепторного энцефалита является проведение параклинических исследований [12, 13].

Непременным условием диагностики анти-NMDA-рецепторного энцефалита должно быть

определение в сыворотке крови или ликворе содержания антител, вызвавших заболевание [14]. В спинномозговой жидкости пациентов с аутоантителами к NMDAR может присутствовать повышенный уровень белка, лимфоцитарный плеоцитоз (обычно менее 100 клеток на ммз), олигоклональные иммуноглобулины.

При проведении ЭЭГ могут выявляться эпиплептиформная, медленноволновая активность, в том числе патогномичные «дельта вспышки» (extreme delta brush), фокальные или генерализованные эпи-знаки [15].

При проведении МРТ головного мозга возможна регистрация гиперинтенсивности сигнала, усиление T2 FLAIR сигнала в медиальных частях височных долей, атрофия [13].

При своевременной диагностике, удалении опухоли (в случае выявления) и вовремя начатой адекватной иммуносупрессивной терапии (пульс-терапии стероидными гормонами, плазмаферезе, внутривенном введении иммуноглобулинов, а также при назначении ритуксимаба или циклофосфамида в качестве второй линии терапии) в подавляющем большинстве случаев наблюдается значительное улучшение или полное выздоровление (до 94%) [16, 17].

В данной статье рассматривается клинический случай пациента Ш., 34 лет, перенесшего ранее NMDAR-энцефалит, который был госпитализирован в инфекционную больницу, в дальнейшем переведен в неврологическое отделение, в реанимационный блок с диагнозом «Острый менингоэнцефалит неуточненной этиологии; психотические расстройства смешанного генеза, судорожная симптоматика». И лишь позднее был установлен диагноз «Аутоиммунный менингоэнцефалит».

Клинический случай

Анамнез. Наследственность психическими заболеваниями неотягощена. Беременность и роды у матери протекали без особенностей. Пациент рос и развивался нормально. В возрасте 7 месяцев перенес острый пиелонефрит, лечился в стационаре около 3 недель, получал лечение антибиотиками, состояние нормализовалось. По характеру рос спокойным, общительным, доброжелательным, имел близких друзей. В школу пошел своевременно. Учился посредственно, поскольку особого интереса к учебе не проявлял.

В 3-м классе у пациента беспричинно возникли подъемы артериального давления, ухудшились сон, зрение, расплывались строки. Специального обследования и лечения не проводилось, состоя-

ние постепенно нормализовалось самостоятельно. В 6-м классе жаловался на головные боли. При обследовании был выявлен сколиоз в шейногрудном отделе позвоночника, с чем связывались боли. Лечения по этому поводу не получал. Головные боли постепенно прошли. В подростковом возрасте у пациента отмечался период нарушения поведения (злоупотреблял алкоголем, отмечалась повышенная сексуальная активность), в дальнейшем поведение выровнялось, по характеру не менялся.

Окончил 9 классов, колледж. В колледже успеваемость улучшилась, после его окончания по специальности не работал. В 2009–2010 гг. проходил срочную службу в рядах российской армии, проблем с адаптацией не испытывал, отношения с сослуживцами были хорошие. По возвращении из армии устроился на работу продавцом-консультантом. В дальнейшем менял места работы в основном по материальным соображениям, в коллективе адаптировался нормально. Работал по разным специальностям: инженером по установке оборудования, IT-специалистом, инспектором налоговой службы.

В 2014 г. поступил на платное отделение вуза, получил инженерную специальность, по специальности не работал. В 2020 г. женился, имеет от брака дочь 2 лет, испытывает к ней привязанность. После начала психического заболевания пациента жена настояла на разводе, к настоящему времени отношения восстановились, хотя проживают раздельно. Пациент помогает в воспитании дочери.

Заболел остро (10.09.20 г.), когда внезапно появились головные боли, стойкое повышение температуры тела до 39°C. К врачам обратился позднее на фоне сохранения вышеописанных жалоб. Физическое и психическое состояние продолжали постепенно утяжеляться. Нарастали нарушения ориентации, мыслительной деятельности, растерянность, появились афазия, загруженность. Был госпитализирован в инфекционную больницу с подозрением на вирусную инфекцию, где проходил лечение с 10.10.20 г. по 03.11.20 г. По данным КТ головного мозга (ГМ) от 12.10.20 г.: признаки отека ГМ. Анализ ликвора от 29.10.20 г.: цитоз 246/3, белок 0,5 мг, глюкоза 3,2 ммоль/л, лейкоциты 3-5-8, эритроциты – 15-18, бактерии – много. Несмотря на проводимое противовоспалительное, симптоматическое лечение состояние пациента продолжало утяжеляться, появились судороги, нарастали психические нарушения с признаками помрачения сознания. Был осмотрен неврологом и в связи с тяжестью состояния переведен в отделение реанимации с диагнозом «Острый менингоэнцефалит неуточненной этиологии. Психотические расстрой-

ства смешанного генеза, судорожная симптоматика», в котором находился на лечении 2 дня (с 03 по 04.11.2020 г.). На момент госпитализации состояние пациента оценивалось как тяжелое (2 балла по трехбалльной оценке тяжести реанимационного больного), оценка физического статуса по шкале ASA – CLASS 3. Продуктивному контакту был недоступен. Отмечались нарушение сознания по типу сопора (оценка уровня сознания по шкале комы Глазго – 12 баллов), периодическое психомоторное возбуждение. Обращенную речь не понимал, вербальный контакт отсутствовал. При осмотре: зрачки S=D, узкие, фотореакция живая. Лицо симметричное, язык по средней линии. Движение в конечностях S=D, гипертонус в конечностях. Менингеальные знаки сомнительные. По витальным функциям компенсирован, дефицит веса более 20%, истощен. Кожные покровы бледные, теплые на ощупь. Грубых микроциркуляторных нарушений нет. Температура – 38,0 °С. В левой подмышечной области пролежень 5x5 см. Дыхание самостоятельное, ритмичное, ЧДД (частота дыхательных движений) – 22 в мин. При аускультации в легких жестковатое дыхание, ослабленное в нижних отделах, хрипов нет. Sp O₂ (сатурация) – 94% на атмосферном воздухе. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс слабого наполнения и напряжения. ЧСС (частота сердечных сокращений) – 94 в мин., АД – 108/67 мм.рт.ст. Со стороны желудочно-кишечного тракта без особенностей. Мочевыведение осуществлялось по уретральному катетеру. Периферические отеки не выражены. Тяжесть состояния связывалась с гиповолемией, энцефалопатией на фоне перенесенного менингоэнцефалита. Лечение: с седативной целью в/в 20% раствор оксибута натрия 10 мл, с противосудорожной целью – фенорелаксан 1 мг–1 мл, магния сульфат 25% в/в струйно, антипиретики, дезагреганты, ванкомицин 1 г 2 раза в сутки, флуконазол. Анализ крови: немоглобин – 98 г/л, НСТ (гематокрит) 29,5%, эритроциты – 3,6x 10¹²/л, цветной показатель – 0,82, ВСК (время свертываемости крови) – 6 мин 10 сек, сахар крови – 5,4 ммоль/л, ПТИ (протромбиновый индекс) – 60%, МНО (международное нормализованное отношение) – 2,09.

В связи с продолжающимся ухудшением состояния и трудностями диагностики и лечения спустя 2 дня (04.11.20 г.) пациент был переведен в реанимационное отделение Московской клинической больницы с диагнозом «Острый менингоэнцефалит неуточненной этиологии. Психотические расстройства смешанного генеза, судорожный синдром», где находился на лечении с 05.11.20 по 26.11.20 г.

При поступлении из-за тяжести состояния жалоб не высказывал, был недоступен контакту, двигательного беспокойного, фиксирован в пределах каталки. Состояние оценивалось как тяжелое. Кожные покровы и видимые слизистые бледноватые. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах. Хрипов нет. Язык влажный, тоны сердца приглушены, АД – 110/70 мм.рт.ст., ЧСС – 94 уд/мин. Живот правильной формы, не увеличен. Язык влажный, чистый. Мочейспускание по уретральному каналу.

Неврологический статус: состояние сопора. Отмечается аксиальная ригидность. Лицо симметричное, четких парезов нет. Сухожильные периферические рефлексы с рук и ног D=S, снижены. Мышечный тонус изменен по смешанному типу, патологических стопных знаков нет, четких парезов нет. Координационные и чувствительные сферы не оценивались из-за отсутствия контакта.

Психическое состояние: контакту недоступен. Глаза не открывает, сопротивляется. Инструкции не выполняет. Речевой продукции нет. Двигательно беспокойного, фиксирован в пределах каталки.

В состоянии пациента продолжала нарастать загруженность переживаниями, которые выявить не удавалось из-за тяжести физического и психического состояния. Оставался дезориентированным во времени, пространстве и собственной личности, нарастали признаки помрачения сознания, продолжало утяжеляться физическое состояние.

В течение месяца проходил лечение в реанимационном отделении. Со слов матери, в состоянии нарушенного сознания высказывал отрывочные бредовые идеи, считал, что находится на войне 1941 г., являлся ее участником. Отмечались негативизм с отказом от еды, психомоторное возбуждение. Пациент был осмотрен нейрохирургом – показаний к оперативному вмешательству не выявлено.

Оториноларинголог: по данным КТ (компьютерная томография) патологии не выявлено.

Офтальмолог: OU (oculus uterque) – эмметропия.

При поступлении КЩС (кислотно-щелочное состояние артериальной крови) – FiO₂: 21,0, T: 37,0. КЩС (электролиты) K⁺ (калий) – 3,0; Na⁺ (натрий) – 147; Cl (хлор) – 118, Glu (глюкоза) – 5,4 ммоль/л, Lac (лактат) – 1,1 ммоль/л; Ca⁺⁺ (ионизированный кальций) – 1,24; SBC (стандартный бикарбонат) – 24,9 ммоль/л; mOsm (осмолярность крови) 298,7 мосм/л; Hct (гематокрит) – 35,3; tHb – 114; O₂Hb – 81/1; pH(T) (кислотность крови) – 7,396; pCO₂(T) (парциальное напряжение (давление) углекислого газа в плазме крови) – 42,2; pO₂(T) (парциальное давление кислорода в газовой фазе) – 50/7; sO₂ – 81,7; ABE – 0,9; tCO₂(P) – 59,8; HCO₃ – 25,4.

Клинический анализ крови. Лейкоциты – $5,0 \times 10^9$ /л. Эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$ /л. Гемоглобин – 113 г/л. Гематокрит – 33,3. Средний объем эритроцита – 85 мкм³. Среднее содержание НГВ в эритроците – 28,9. Средняя концентрация НГВ в клетке – 340. Ширина распределения эритроцитов – 14,2. Тромбоциты – 130×10^9 /л. Средний объем тромбоцита – 8,9 мкм³. Тромбоцит – 0,1148. Нейтрофилы – 75,0%. Лимфоты – 16,4%. Моноциты – 4,6%. Эозинофилы – 2,9%. Базофилы – 1,1%. Нейтрофилы абс. – $3,7 \times 10^9$ /л. Лимфоциты абс. – $0,8 \times 10^9$ /л. Моноциты абс. – $0,2 \times 10^9$ /л. Эозинофилы абс. – $0,1 \times 10^9$ /л. Базофилы абс. – $0,1 \times 10^9$ /л.

КТ головного мозга от 05.11.20 г. – признаки пахименингита, по сравнению с исследованием в области переднего рога левого бокового желудочка появился небольшой участок патологического сигнала – вероятно мелкое кровоизлияние. Арахноидальная ретроцеребеллярная киста или mega cisterna magna.

Рентгенография органов грудной клетки – без особенностей.

Эхокардиография с доплеровским анализом – без отклонений.

МРТ спинного мозга шейного отдела – остеохондроз, спондилез шейного отдела позвоночника.

МРТ спинного мозга грудного отдела позвоночника – признаки гематомы заднего эпидурального пространства на уровне Th1-9 позвонков.

МРТ спинного мозга пояснично-крестцового отдела – остеохондроз, спондилез, спондилоартроз поясничного отдела позвоночника, центральная экструзия, грыжа межпозвоночного диска L5-S1.

ЭКГ (через 10 дней после поступления): увеличение ЧСС до 106 уд. в мин.

УЗДС (ультразвуковое дуплексное сканирование) артерий и вен: проходимость подкожных и глубоких артерий и вен не нарушена.

16.11.20 г. был проведен полипрофессиональный консилиум врачей. Заключение: вероятнее всего речь идет об аутоиммунном энцефалите. Даны рекомендации по дальнейшему обследованию.

25.11.20 г. пациенту был сделан анализ крови на антитела к NMDA- рецепторам: 20 (референсные значения меньше 1:10), после чего была изменена тактика лечения и назначена интенсивная гормональная терапия.

Пациенту было проведено лечение: дексаметазол 32 мг в/в струйно; оmez до 40 мг 2 раза в день; калия и магния аспарагинат до 5 раз в день; Рингера раствор; дифлюкан 2 мг/1 мл; флуконазол 200 мг/100 мл; цефепим-дждас по 1 г 4 раза в день; прадакса

1 раз в день; метопролол 50 мг 1 раз/день; карбамазепин до 600 мг/сут; цетриаксон 1 г 2 раза в день в/в струйно.

На фоне присоединения к лечению стероидных гормонов в психическом и соматоневрологическом состоянии пациента отмечалась отчетливая положительная динамика. Пациент стал доступен продуктивному речевому контакту, правильно ориентирован в пространстве, во времени, способен самостоятельно себя обслуживать. Сохранились жалобы на общую слабость. Жалоб на головные боли, головокружение не предъявлял. В неврологическом статусе менингеальных знаков, патологических рефлексов, координационных нарушений не выявлялось. Сила мышц была достаточная, тонус мышц сохранен. В связи с улучшением состояния пациент был переведен в обычную палату. Однако вскоре внезапно убежал из больницы – в больничной пижаме и тапочках в холодное время года, обманув охранников больницы, после чего направился в метро с целью уехать домой. Был не критичен к ситуации, но при этом проявлял находчивость. В метро смог попросить денег на билет у незнакомых пассажиров. Со слов пациента, в той ситуации имели место отрывочные слуховые галлюцинации императивного характера. Подробнее не помнит. Вскоре был обнаружен сотрудниками полиции метрополитена и возвращен в больницу. В связи с неадекватным поведением и изменением психического состояния пациент в тот же день был переведен в психиатрическую больницу с диагнозом «Аутоиммунный менингоэнцефалит. Эмоциональная неустойчивость в рамках постэнцефалического синдрома с шантажным поведением». Даны рекомендации: наблюдение у невролога и психиатра по месту жительства; контроль МРТ головного мозга с в/в контрастированием через месяц, продолжение терапии (дексаметазон 32 мг/сут в/в, карбамазепин 400 мг/сут, омепразол 40 мг/сут).

После перевода из Городской больницы имени С.П. Боткина пациент продолжил лечение в психиатрической больнице с 26.11.20 по 01.12.20 г. Получал лечение: клопиксол в таблетках, акинетон, сертралин до 100 мг/сут, карбамазепин 600 мг/сут, пирацетам 800 мг/сут, раствор дексаметазона 28 мг/сут в/в струйно с дальнейшим снижением дозы, преднизолон до 12 таблеток в сутки с рекомендацией продолжить лечение в амбулаторных условиях в течение 30 дней с последующей постепенной отменой. Был выписан с диагнозом F06.36 (Органическое непсихотическое депрессивное расстройство) на поддерживающей нейролептической терапии клопиксолом.

После выписки чувствовал себя хорошо. Психическое состояние оставалось стабильным. Устроился на новую работу служащим, с работой справлялся, восстановил отношения с бывшей женой, регулярно навещал дочь, помогал ухаживать за ней.

В соответствии с рекомендациями 18.09.21 г. проведены повторные обследования в амбулаторных условиях.

МРТ: МР-признаков церебральной кисты нет.

ЭЭГ: биоэлектрическая активность головного мозга соответствует возрасту. Признаки усиления восходящих активирующих влияний неспецифических срединных структур головного мозга. Локальной и пароксизмальной патологической активности не выявлено.

С июня 2021 г. пациент самостоятельно отменил поддерживающую терапию нейролептиком в связи с плохой переносимостью. Через полгода на фоне однократной массивной алкоголизации 05.01.22 г. остро изменилось психическое состояние: в переходе метро внезапно разделся догола, был растерян, лег на свою одежду, стал громко кричать, называл себя известным певцом, говорил, что едет к президенту давать концерт. Задержан сотрудниками полиции, осмотрен дежурным психиатром и госпитализирован в психиатрическую больницу, где находился на лечении с 05.01.22 г. по 04.02.22 г. К моменту госпитализации в психиатрическую больницу острая психопатологическая симптоматика редуцировалась. При осмотре со стороны систем и органов без особенностей, неврологической симптоматики не выявлялось. На момент осмотра продуктивному контакту был доступен, ориентирован в собственной личности, месте и времени. В больнице пациент дал добровольное согласие на госпитализацию. В психиатрическом статусе отмечались эмоциональная неустойчивость, грубил, нецензурно бранился. Рассуждал на темы жизни и смерти. Неадекватно объяснял свое поведение. Говорил, что разделся донага, чтобы дочь не умерла.

Получал лечение галоперидолом в/м до 10 мг/сут, хлорпромазином в/м, бипериденом, карбамазепином до 600 мг/сут. Плохо переносил галоперидол с развитием акинето-ригидной нейролептической симптоматики. В последующем был переведен на клопиксол-акуфаз по 50 мг в/м по схеме (3 инъекции), далее – на клопиксол депо по 400 мг в/м 1 раз в 2 недели с корректором. Состояние было полностью купировано, выписан с диагнозом F06.27 – Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство. Продолжил прием назначенной поддерживающей терапии – клопиксол депо по 400 мг в/м 1 раз в 2 недели.

На МРТ от 19.05.22 г.: МР-признаков интракраниального объемного процесса, очаговой патологии головного мозга и ликвородинамических нарушений не обнаружено.

Повторное МРТ от 03.08.22 г. с контрастом: МР-признаки вероятно соответствуют mega cisterna magna (вариант развития). Без динамики при допустимом сравнении с исследованием от 19.05.22 г. (толщиной срезов 5 мм, в настоящем исследовании 3 мм).

Пациент продолжал наблюдаться у психиатра по месту жительства, принимал прежнюю нейролептическую поддерживающую терапию, которую плохо переносил. На фоне терапии клопиксол депо нарастали нейролептические нарушения в виде гиперкинеза языка, подергиваний правой ноги, акатизии, общей психомоторной заторможенности. Дозировка клопиксола депо была снижена до 200 мг 1 раз в 3 недели. Однако нейролептические побочные действия сохранялись. Психическое состояние оставалось стабильным, продолжал работать на прежнем месте. На фоне терапии стал более заторможенным, апатичным, инертным, много спал, снизилось либидо.

Лечащий врач направил его на консультацию в МНИИП для подбора поддерживающей психофармакотерапии. На момент осмотра 15.05.23 г.: контакту полностью доступен. Ответы краткие, по существу. Ориентирован верно. Спокоен, приветлив, доброжелателен. Имеется критика к переживаниям острого периода болезни. Сонлив. Аппетит достаточный. Галлюцинаторно-бредовые переживания, специфические нарушения мышления, личностные изменения не выявлены. Суицидальных мыслей и тенденций нет. Фон настроения снижен. В статусе преобладала нейролептическая симптоматика в виде гиперкинезов, акинето-ригидного синдрома с жалобами на желание постоянно двигаться.

С 15.05.23 г. клопиксол депо был постепенно отменен, пациент переведен на лечение палиперидоном 3 мг/сут.

Поскольку ранее пациент перенес аутоиммунный энцефалит, 19.05.23 г. был проведен иммуноферментный анализ сыворотки крови: обнаружено присутствие антител к экстрацеллюлярным доменам субъединицы NR1 NMDA рецептора (в титре 1:800 значение ОП+0.65, референсные значения 0.21-0.23).

Пациент повторно был осмотрен в МНИИП 29.08.23 г. Психическое состояние оставалось стабильным. На момент осмотра контакту доступен, ориентирован верно. Спокоен, упорядочен. Открыт

в общении. Охотно поддерживает беседу, рассказывает о себе. Жалоб не предъявляет. Фон настроения ровный. Ответы в плане заданного, по существу. В процессе беседы дает адекватные эмоциональные реакции, реагирует улыбкой. Продуктивная психопатологическая симптоматика не выявляется. Суицидальных мыслей и тенденций нет. Сохраняется критика к болезни. Комплаентен. Признаков нейрорепрессии нет. На фоне лечения палиперидоном постепенно исчезли гиперкинезы, акатизия, ригидность мышц, улучшилось настроение.

31.08.23 г. повторно выполнен иммуно-ферментный анализ сыворотки крови, по результатам которого исследуемые титры антител значительно снизились, однако оставались выше референсных значений – в сыворотке пациента присутствуют антитела к экстрацеллюлярным доменам субъединицы NR1 NMDA рецептора (в титре 1:800 значение ОП+0.41, референсные значения 0.22-0.26).

05.09.2023 г. пациенту было проведено психологическое обследование. Выявлены органические знаки, представленные снижением и колебаниями темпа психической деятельности, истощаемостью и утомляемостью при нагрузках, нерезкими нарушениями динамики психических процессов, более отчетливыми – динамического праксиса, ослаблением произвольной регуляции деятельности и поведения. Нарушений гнозиса, речи не обнаружено. Механическая и смысловая память – в пределах возрастной нормы, в мышлении наблюдаются поверхностность суждений, некоторое снижение уровня обобщений (при самостоятельном выборе решения), основные операции сохранены, аффективная окрашенность ассоциаций отсутствует. Не обнаружено процессуально-специфических нарушений мышления; имелись признаки повышенного влияния ситуативного аффекта на эффективность интеллектуальной деятельности, возможность ее дезорганизации, трудности произвольного контроля (при обследовании – на фоне утомления и ситуативной тревоги). Критика к ошибкам в заданиях сохранена, но в целом свое состояние недооценивает, декларирует отсутствие признаков психического неблагополучия и оптимистичную оценку перспектив. Со стороны эмоциональной сферы отмечены повышенный уровень тревоги (из-за восприятия ситуации как экспертной, обеспокоенности собственными состоянием и продуктивностью), некоторая лабильность, эмоциональная неустойчивость, при достаточной дифференцированности переживаний. Просоциальные установки сохраняет, в привычном окружении адаптирован.

Обсуждение

Заболевание возникло у синтонной личности. В детстве имели место признаки органической недостаточности, вероятно, инфекционного и сосудистого генеза, низкая успеваемость в школе, период головных болей с нарушениями зрения, подъемами артериального давления, расстройствами сна. В подростковом возрасте отмечался период нарушения поведения с алкоголизацией, повышенной сексуальной активностью. В последующем поведение выровнялось, способность к обучению улучшилась, прошел срочную службу в российской армии. Адаптировался нормально. Демобилизован на общих основаниях.

Заболевание манифестировало в 2020 г. остро (пациенту 31 год). В течении болезни можно выделить пять основных стадий: продромальную, психотическую, бессознательную, гиперкинетическую и стадию постепенного выздоровления.

Продромальная стадия характеризовалась острым началом с гриппоподобных проявлений со стойким подъемом температуры тела до 39°C, головными болями, нарастанием общей слабости, недомогания. Такое состояние длилось около месяца с постепенным прогрессирующим ухудшением физического самочувствия пациента. С подозрением на вирусную инфекцию был госпитализирован в инфекционную больницу, где находился на лечении около 3 недель. Несмотря на проводимую терапию, физическое и психическое состояние пациента продолжало утяжеляться с переходом в психотическую стадию болезни и появлением когнитивных нарушений, нарушений памяти, речи, ориентировки во времени, пространстве и собственной личности, кататоническими симптомами (кататоническим возбуждением, ступором, негативизмом, мышечным гипертонусом), изменением сознания с онейроидными включениями и бредовыми расстройствами. На КТ мозга выявлялись признаки отека мозга. В ликворе имели место признаки воспалительного процесса. Состояние продолжало утяжеляться. Появились судороги, развился сопор. Пациенту был поставлен диагноз острого менингоэнцефалита неуточненной этиологии. В связи с выраженной тяжестью заболевания был переведен в отделение реанимации. В этот период отмечались угнетение сознания (сопор), полная дезориентировка с недоступностью контакту, судорожная, кататоническая (кататонический ступор, возбуждение) симптоматика с гипертонусом конечностей, психомоторным возбуждением, соматическим неблагополучием с нарастающей гипоксией, вегетативными нарушениями, расстройствами водно-солевого баланса, физическим истощением

с потерей массы тела, анемией, образованием пролежней, рассеянной очаговой неврологической симптоматикой.

На следующих этапах заболевания состояние пациента перешло в бессознательную, затем гипекинетическую стадию. В течение последующего месяца состояние сопора сохранялось. Проводимая симптоматическая терапия оказалась неэффективна. После выявления повышенного уровня антител к NMDA-рецепторам пациенту был поставлен диагноз «NMDA-рецепторный энцефалит» и назначено адекватное состоянию иммуносупрессивное лечение стероидными гормонами, на фоне которого психическое и соматическое состояние пациента стало быстро улучшаться и перешло в стадию постепенного выздоровления. Однако на первых этапах реконвалесценции состояние пациента характеризовалось актуализацией психопатологической симптоматики, достигавшей психотического уровня в виде импульсивности, отрывочных галлюцинаторно-параноидных переживаний, кататонических включений. Продуктивная симптоматика была купирована психофармакотерапией. В дальнейшем на фоне регулярного поддерживающего лечения у пациента наступило состояние фармакозависимой ремиссии, продолжающейся в течение полугода. Очередное ухудшение психического состояния связано с отменой поддерживающей терапии и алкоголизацией. На этом фоне пациент перенес острый абортивный психотический эпизод аффективно-бредовой структуры, достигающий кататонического уровня. Психотическая симптоматика была купирована в условиях стационара, с последующим продолжением поддерживающей психофармакотерапии в амбулаторных условиях под наблюдением участкового психиатра. Психическое состояние оставалось стабильным, однако отмечалась плохая переносимость типичных нейролептиков с развитием нейролептических осложнений по акинето-ригидному типу, гиперкинезов, акатизии.

При проведенном исследовании анализа крови на антитела к NMDA-рецепторам было обнаружено их значительное увеличение на фоне стабильного психического состояния пациента. В последующем на фоне смены нейролептика на атипичный в минимальных терапевтических дозах психическое

состояние оставалось стабильным с общим улучшением психофизического самочувствия, купированием нейролептической симптоматики. Проведенный повторный анализ крови на антитела к NMDA-рецепторам показал положительную динамику. Присутствие антител сохранялось на повышенном уровне, однако в динамике – снизилось. По данным проведенных клинико-психопатологического и патопсихологического обследований пациента, расстройства шизофренического спектра не обнаружено. Выявлена невыраженная резидуально-органическая симптоматика в виде плохой переносимости психофармакотерапии, повышенной истощаемости, утомляемости, лабильности психики, эмоциональной неустойчивости, повышенного уровня ситуационный тревожности.

Представленный клинический случай демонстрирует наличие в практике тяжелых психотических состояний, обусловленных аутоиммунным процессом (высокий титр аутоантител к NMDA-рецепторам), характеризующихся полиморфизмом и неспецифичностью симптоматики, что затрудняет дифференциальную диагностику и делает сложным выбор адекватной терапевтической тактики.

Особенностью данного случая является сохранение повышенного титра антител к NMDA-рецепторам после проведения специфической терапии при отсутствии активной психопатологической симптоматики. При этом отмена психофармакотерапии приводила к ухудшению психического состояния, а назначение атипичного антипсихотика не только купировало признаки обострения, но и сопровождалось снижением титра антител. Следует обратить внимание на то, что ранее был описан случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита [18], в продроме которого отмечались аффективные колебания обоих полюсов, их лечение было эффективным при назначении адекватного антипсихотического лечения, однако при развитии острого психотического состояния с кататоническими включениями проведение антипсихотической терапии оказалось неэффективным и, более того, сопровождалось выраженными побочными эффектами. Изучение механизмов развития клинической симптоматики в подобных случаях должно быть предметом дальнейших исследований.

Работа выполнена в рамках Государственного задания «Изучение аффективных расстройств и расстройств психотического спектра у пациентов с различным уровнем антител к NMDA-рецепторам».

Регистрационный номер: 123022000057-4.

ЛИТЕРАТУРА

1. Espinola-Nadurille M., Flores-Rivera J., Rivas-Alonso V., Vargas-Canas S. et al. Catatonia in Patients With Anti-Nmda Receptor Encephalitis // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019. Vol. 73, No 9. P. 574–580.
2. Lynch D.R., Rattelle A., Dong Y.N., Roslin K. et al. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical Features and Basic Mechanisms. // *Adv. Pharmacol.* 2018. Vol. 82. P. 235–260.
3. Tuzun E., Dalmau J. Limbic Encephalitis and Variants: Classification, Diagnosis and Treatment // *Neurologist.* 2007. Vol. 13, No 5. P. 261–271.
4. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M.R. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. // *Lancet Neurol.* 2011. Vol. 10, No 1. P. 63–74.
5. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Armangué 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, No 2 P. 157–165.
6. Шмуклер А.Б., Мурашко А.А. Практические рекомендации по диагностике и терапии пациентов с шизофренией и другими расстройствами психотического спектра с повышенным уровнем сывороточных антител к NMDA-рецепторам. Информационное письмо. М., 2022. 26 с.
7. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., Rossi J.E., Peng X., Lai M., Dessain S.K., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R., Lynch D.R. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7. P. 1091–1098.
8. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M., Rita B.-G. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // *Lancet Neurology.* 2011. Vol. 10, No 1, P. 63–74. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
9. Al-Diwani A., Handel A., Townsend L., Pollak T., Leite M.I., Harrison P.J., Lennox B.R., Okai D., Manohar S.G., Irani S.R. 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.
10. 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.
11. Мурашко А.А. Мимикрия: анти-NMDA-рецепторный энцефалит и психические расстройства // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2022. Т. 32, № 4. С. 59–67.
12. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., Benseler S. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis // *Lancet Neurol.* 2016. No 4. P. 391–404.
13. Сальникова Л.И., Кирьянова Е.М. Клиническая значимость аутоантител к NMDAR в сыворотке по сравнению с ликвором // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2023. Т. 33, № 2. С. 91–99.
14. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., Benseler S. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis // *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 15. P. 391–404.
15. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Armangué 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.
16. Wang H. Efficacies of treatments for anti-NMDA receptor encephalitis // *Front. Biosci. Landmark Ed.* 2016. Vol. 21, No 3. P. 651–663.
17. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Armangué T. 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, No 2. P. 157–165. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
18. Шмуклер А.Б., Ивашкина А.А., Мурашко А.А. Случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита с клинической картиной фебрильной кататонии // *Бюллетень сибирской медицины.* 2019. Т. 18, № 4. С. 266–272.

REFERENCES

1. Espinola-Nadurille M., Flores-Rivera J., Rivas-Alonso V., Vargas-Canas S. et al. Catatonia in Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;73(9):574–80.
2. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN, Roslin K, et al. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical Features and Basic Mechanisms. *Adv Pharmacol.* 2018;82:235–60.
3. Tuzun E, Dalmau J. Limbic Encephalitis and Variants: Classification, Diagnosis and Treatment. *Neurologist.* 2007;13(5):261–71.
4. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63–74.
5. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué 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;12(2):157–65.
6. Shmukler AB, Murashko AA. Prakticheskie rekomendacii po diagnostike i terapii pacientov s shizofreniej i drugimi rasstrojstvami psihoticheskogo spektra s povyshennym urovnem syvorotochnyh antitel k NMDA-receptoram. *Informacionnoe pis'mo.* Moscow, 2022. 26 p. (In Russ.)
7. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8.
8. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld M, Rita BG. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurology.* 2011;10(1):63–74. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
9. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L, Pollak T, Leite MI, Harrison PJ, Lennox BR, Okai D, Manohar SG, Irani SR. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry.* 2019;6:235–46.
10. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 2013;70:1133–9.
11. Murashko AA. Mimikriya: anti-nmda-receptornyj encefalit i psihicheskie rasstrojstva. *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya.* 2022;32(4):59–67.
12. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016(4):391–404.
13. Sal'nikova LI, Kir'yanova EM. Klinicheskaya znachimost' autoantitel k NMDAR v syvorotke po sravneniyu s likvorom. *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya.* 2023;33(2):91–9. (In Russ.)
14. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15:391–404.
15. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué 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;12:157–65.
16. Wang H. Efficacies of treatments for anti-NMDA receptor encephalitis. *Front Biosci Landmark Ed.* 2016; 21(3):651–63.
17. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurology.* 2013;12(2):157–65. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
18. Shmukler AB, Ivashkina AA, Murashko AA. Sluchaj anti-NMDA-receptornogo encefalita s klinicheskoy kartinoj febril'noj katonii. *Byulleten' sibirskoj mediciny.* 2019;18(4):266–72. (In Russ.)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНТИ-NMDA-РЕЦЕПТОРНОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Е.М. Кирьянова, Л.И. Сальникова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

В данной статье рассматривается клинический случай пациента 34 лет, перенесшего ранее NMDAR-энцефалит, который был госпитализирован в инфекционную больницу, в дальнейшем переведен в неврологическое и реанимационное отделения с диагнозом «Острый менингоэнцефалит неуточненной этиологии; психотические расстройства смешанного генеза, судорожная симптоматика». После выявления повышенного уровня антител к NMDA-рецепторам пациенту был поставлен диагноз «NMDA-рецепторный энцефалит» и назначено адекватное состоянию иммуносупрессивное лечение стероидными гормонами, на фоне которого психическое и соматическое состояние пациента стало

быстро улучшаться и перешло в стадию постепенного выздоровления. Представленный клинический случай демонстрирует наличие в клинической практике тяжелых психотических состояний, обусловленных аутоиммунным процессом (высокий титр аутоантител к NMDA рецепторам), характеризующихся полиморфизмом и неспецифичностью симптоматики, что затрудняет дифференциальную диагностику и делает сложным выбор адекватной терапевтической тактики.

Ключевые слова: анти-NMDA-рецепторный энцефалит, менингоэнцефалит, повышенный титр антител к NMDA-рецепторам, дифференциальная диагностика.

CLINICAL CASE ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS

EM Kiryanova, LI Salnikova

Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow

This article discusses the clinical case of a 34-year-old patient who had previously suffered from NMDAR encephalitis, who was hospitalized in an infectious hospital, later transferred to the neurological department and intensive care unit with a diagnosis of "Acute meningoencephalitis of unspecified etiology; psychotic disorders of mixed genesis, convulsive symptoms." After detecting an elevated level of antibodies to NMDA receptors, the patient was diagnosed with NMDA-receptor encephalitis and prescribed adequate immunosuppressive treatment with steroid hormones, against

which the patient's mental and somatic condition began to improve rapidly and moved into a stage of gradual recovery. The presented clinical case demonstrates the presence in clinical practice of severe psychotic conditions caused by an autoimmune process (high titer of autoantibodies to NMDA receptors), characterized by polymorphism and nonspecific symptoms, which complicates differential diagnosis and makes it difficult to choose an adequate therapeutic tactic.

Keywords: anti-NMDA receptor encephalitis, meningoencephalitis, increased titer of antibodies to NMDA receptors, differential diagnosis.

Кирьянова Елена Михайловна – кандидат медицинских наук, руководитель отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва); e-mail: lenakiryanova@yandex.ru (автор для корреспонденции)

Сальникова Людмила Ивановна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва); e-mail: salnikova.l@serbsky.ru