

Обзоры литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Азизова У.М., Бембеева Р.Ц., Козырева А.А., Заваденко Н.Н.

Анти-NMDA-рецепторный энцефалит

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

Аутоиммунные заболевания центральной нервной системы являются одной из наиболее социально и экономически значимых проблем неврологии. Несмотря на выделение новых нозологических форм аутоиммунных энцефалитов, создание диагностических панелей для верификации аутоантител в биологических жидкостях, применение высокоэффективной патогенетической терапии, число диагностических ошибок остается высоким, что создаёт угрозу жизни пациента и высокий риск развития тяжёлых осложнений. Анти-N-метил-D-аспартат-рецепторный энцефалит (АЭ) — это аутоиммунный энцефалит, обусловленный наличием антител к NR1-субъединице NMDA-рецепторов (NMDAR) и характеризующийся развитием тяжёлого психического и неврологического дефицита у ранее здорового человека. Представленная статья суммирует последние литературные данные об АЭ. Поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, CyberLeninka. В обзоре представлены факты истории изучения заболевания, эпидемиологические данные, современные представления о патогенетических механизмах развития заболевания, спектр клинических проявлений и различные формы течения болезни. Описаны диагностические критерии и методы исследования, применяемые для подтверждения диагноза, кратко изложены подходы к лечению АЭ.

АЭ клинически проявляется сочетанием психических нарушений, эпилептических приступов, речевых и экстрапирамидных расстройств, нарушением ритма сна и бодрствования. Заболевание встречается в любом возрасте. Развитие болезни может быть связано с такими иммунологическими триггерами, как онкологический процесс и герпетический энцефалит, либо носить идиопатический характер. Имеются особенности течения клинической картины в зависимости от возраста пациента, паранеопластической или постгерпетической этиологии заболевания. Диагностический алгоритм наряду с нейровизуализацией, определением специфических антител, электроэнцефалографией, должен включать поиск онкологического процесса. Выздоровление пациентов может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. В ряде случаев развивается стойкий неврологический дефицит. К предикторам благоприятного исхода относят раннее начало и применение комбинированной терапии, выявление и удаление новообразования, низкий титр антител к NMDAR и возраст пациентов старше 12 лет. До 25% случаев возможно ремиттирующее течение заболевания, в связи с чем требуется длительное наблюдение за данными пациентами.

Ключевые слова: анти-N-метил-D-аспартат-рецепторный энцефалит; анти-NMDAR энцефалит; аутоиммунный энцефалит; NMDA-рецепторы; обзор литературы

Для корреспонденции: Азизова Умида Маликовна, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 119571, Москва. E-mail: azizova_umida91@mail.ru

Для цитирования: Азизова У.М., Бембеева Р.Ц., Козырева А.А., Заваденко Н.Н. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2021; 2(3): 137–145.
<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-3-137-145>

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов:

Азизова У.М. обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; ответственность за целостность всех частей статьи.
Бембеева Р.Ц. редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.
Козырева А.А. обзор публикаций по теме статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.
Заваденко Н.Н. редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила: 10.08.2021

Принята к печати: 13.08.2021

Опубликована: 30.09.2021

Umida M. Azizova, Raisa Ts. Bembeeva, Anastasia A. Kozyreva, Nikolay N. Zavadenko

Anti-NMDA receptor encephalitis

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract: Autoimmune diseases of the central nervous system (CNS) are one of the most socially and economically significant problems of neurology. Despite the identification of new nosological forms of autoimmune encephalitis, the creation of diagnostic panels for the verification of autoantibodies in biological fluids, and the use of highly effective pathogenetic therapy, the number of diagnostic errors remains high, which poses a threat to the patient's life and a high risk of developing severe complications. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (anti-NMDAR encephalitis) is autoimmune encephalitis caused by the presence of antibodies (Ab) to the NR1 subunit of NMDA-receptors (NMDAR) characterized by the development of severe mental and neurological deficits in a previously healthy person. This article

summarizes the recent literature on anti-NMDAR encephalitis. The literature search was carried out using the Scopus, Web of Science, Pubmed, CyberLeninka databases. The review presents the facts of the history of the study of the disease, epidemiological data, modern ideas about the pathogenetic mechanisms of the development of the disease, the spectrum of clinical manifestations and various forms of the course of the disease. The diagnostic criteria and research methods used to confirm the diagnosis are described, approaches to the treatment of anti-NMDAR encephalitis are outlined.

Anti-NMDAR encephalitis is clinically manifested by a combination of mental disorders, epileptic seizures, speech and extrapyramidal disorders, and disturbances in the rhythm of sleep and wakefulness. The disease occurs at any age. The development of the disease can be associated with such immunological triggers as oncological process and herpetic encephalitis, or be idiopathic in nature. There are features of the course of the clinical picture depending on the age of the patient, paraneoplastic or postherpetic aetiology of the disease. The diagnostic algorithm, along with neuroimaging, determination of specific antibodies, electroencephalography, should also include the search for an oncological process. The recovery of patients can take from several months to years. In some cases, persistent neurological deficits develop. Predictors of a favourable outcome include early initiation and use of combination therapy, detection and removal of neoplasms, a low titer of anti-NMDAR antibodies, and age of patients over 12 years of age. In up to 25% of cases, a relapsing course of the disease is possible, and therefore requires long-term monitoring of these patients.

Keywords: anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; anti-NMDAR encephalitis; autoimmune encephalitis; NMDA-receptors; literature review

For citation: Azizova U.M., Bembeeva R.Ts., Kozyreva A.A., Zavadenko N.N. Anti-NMDA receptor encephalitis. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan *Neurological Journal*). (In Russ.) 2021; 2 (3): 137–145. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-3-137-145>

For correspondence: Umida M. Azizova, MD, postgraduate student of the Department of Neurology, neurosurgery and medical genetics named after V.I. academician L.O. Badalyan, Faculty of Paediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: azizova_umida91@mail.ru

Information about authors:

Azizova U.M., <https://orcid.org/0000-0001-9147-8904>
Bembeeva R.Ts., <https://orcid.org/0000-0002-4373-4747>
Kozyreva A.A., <https://orcid.org/0000-0003-2176-1557>
Zavadenko N.N., <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

Contribution of authors:

Azizova U.M. reviewing publications on the topic of the article, writing the text of the article.
Bembeeva R.Ts. editing the text of the article.
Kozyreva A.A. reviewing publications on the topic of the article.
Zavadenko N.N. editing the text of the article.
All co-authors integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: August 10, 2021

Accepted: August 13, 2021

Published: September 30, 2021

История изучения

Анти-N-метил-D-аспартат-рецепторный энцефалит анти-NMDAR-энцефалит — это аутоиммунный энцефалит, обусловленный наличием антител к NR1-субъединице NMDA-рецепторов (NMDAR).

Клиническая картина анти-NMDAR-энцефалита впервые описана R. Vitaliani и соавт. в 2005 г.: у 4 молодых женщин остро развился синдром с психическими нарушениями, судорогами, нарушением памяти и сознания и центральной гиповентиляцией, связанный с тератомой яичника, воспалительными изменениями в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и антителами (АТ) к антигену, экспрессируемому в гиппокампе [1]. Одна пациентка получила терапию кортикостероидами и полностью выздоровела в течение 14 мес. Второй пациентке проведено хирургическое удаление тератомы яичника, в исходе заболевания отмечался остаточный когнитивный дефицит и проблемы с памятью. Третья пациентка получила комбинированную терапию: высокодозный внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), плазмаферез, оперативное удаление образования, но без эффекта на проводимую терапию, с сохраняющейся дыхательной недостаточностью и летальным исходом через 6 мес от дебюта заболевания. У четвер-

той пациентки возникли 2 рецидива заболевания. В дебюте и при обострениях пациентка получала терапию ВВИГ и кортикостероидами (КС). Также проводилось хирургическое удаление опухоли. Полное выздоровление пациентки отмечено в течение 10 мес с дебюта заболевания [1]. В 2007 г. антиген был идентифицирован как N-метил-D-аспартатный рецептор, а заболевание получило название анти-NMDA-рецепторного энцефалита (анти-NMDAR-энцефалита) [2].

Эпидемиология

Несмотря на то что заболевание относится к группе наиболее частых аутоиммунных энцефалитов со специфическими АТ [3], истинная заболеваемость анти-NMDAR-энцефалитом в настоящее время точно не установлена. Согласно M.J. Titulaer и соавт. [2], заболевание занимает 2-е место в группе аутоиммунных энцефалитов после острого диссеминированного энцефаломиелита.

Анти-NMDAR-энцефалит может встречаться в любом возрасте, но чаще наблюдается у детей и молодых женщин. До 40% всех случаев приходится на возраст младше 18 лет [2, 4–8]. В литературе описаны случаи анти-NMDAR-энцефалита у детей раннего детского

возраста [9–11]. У лиц старше 45 лет анти-NMDAR-энцефалит встречается только в 5% случаев [7].

Достоверно установлено, что иммунологическими триггерами анти-NMDAR-энцефалита являются новообразования и герпетический энцефалит [2]. У 50% пациентов иммунологические триггеры анти-NMDAR-энцефалита не выявляются [12].

Из новообразований чаще всего обнаруживается тератома яичника [2], причём примерно 50% пациентов старше 18 лет имеют одно- или двусторонние теромы яичников, в то время как у девочек младше 14 лет тератома выявляется только в 6–9% случаев [2, 7, 13–15]. У пациентов раннего детского возраста, как правило, опухоль не находят [4]. У мужчин опухоль обнаруживают редко [2]. Частота встречаемости опухоли у взрослых пациентов старше 45 лет невелика, но чаще встречаются карциномы вместо тератом [7]. Случаи, ассоциированные с опухолями, отличными от тератомы яичников, включают опухоль зародышевых клеток яичка [16], тератому средостения, мелкоклеточный рак лёгких [14], лимфому Ходжкина [17], цистаденофиброму яичников [18] и нейробластому [19].

Определённую роль в возникновении аутоиммунных энцефалитов играют предшествующие инфекции. У 20–30% пациентов с негативными АТ к NMDAR в сыворотке крови и ЦСЖ в период герпетического энцефалита, при рецидиве симптомов наблюдают сероконверсию с позитивными АТ к NMDAR (реже — к другим антинейрональным АТ) [20–22]. Симптомы анти-NMDAR-энцефалита в таких случаях появляются в среднем через 4–6 нед после первичной вирусной инфекции, но могут дебютировать и во время герпетического энцефалита или вскоре после него [21–26].

Имеются сообщения о случаях анти-NMDAR-энцефалита у пациентов с текущим или недавно перенесённым острым респираторным синдромом, обусловленным SARS-CoV-2 [27–29].

Патогенез

Антигены-мишени — это рецепторы и белки, включая NMDAR, играющие ключевую роль в синаптической передаче и нейропластичности [1, 4, 16, 30]. NMDAR — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий NMDA. Представляет собой белок гетеротетрамер, состоящий из 2 гетеродимеров: NR1-субъединицы и NR2-субъединицы (NR2A, NR2B, NR2C или NR2D). Участок связывания глутамата находится на NR2-субъединице рецептора, а NR1-субъединица содержит участок связывания глицина, являющегося агонистом глутамата. В неактивированной форме канал рецептора закрыт ионом магния, который удаляется при деполяризации постсинаптической мембраны, содержащей рецептор. При этом в синаптическую щель должен поступить глутамат. После активации рецептора открывается ионный канал, в клетку поступают Na^+ и Ca^{2+} , а K^+ покидает клетку. Ионы кальция активируют проте-

инкиназу CaMK-II. Этот процесс играет важную роль в синаптической пластичности, участвуя в процессах обучения и памяти [31].

Гиперактивность NMDAR, вызывающая эксайтотоксичность, играет значительную роль в механизмах развития таких заболеваний, как эпилепсия, деменция, в патогенезе инсульта и других состояний, в то время как снижение активности рецептора связывают с формированием шизофрении [4, 12, 32].

Предполагается, что NMDAR экспрессируется в нервной ткани, содержащейся в опухоли, или высвобождается вследствие деструкции нервной ткани под воздействием вируса герпеса. При опухолях, не содержащих в своем составе нервной ткани, антигены ошибочно экспрессируются опухолевыми клетками [12, 13].

Антигены NMDAR поглощаются антигенпрезентирующими клетками, информация с них обрабатывается и передаётся в иммунную систему (в региональные лимфатические узлы), где из нативных В-лимфоцитов генерируются клетки памяти. После прохождения гематоэнцефалического барьера В-клетки памяти созревают в продуцирующие АТ плазматические клетки. Длительность жизни плазматических клеток — от нескольких месяцев до нескольких лет. Эти плазмоциты приводят к длительному синтезу АТ к NR1-субъединице NMDAR [12, 13]. Мишенями аутоиммунной реакции в головном мозге являются нейроны гиппокампа, префронтальная кора, амигдала и гипоталамус [5, 33].

Примерно у 20% пациентов с герпетическим энцефалитом продуцируются АТ к NMDAR [20]. Некоторые авторы подчёркивают связь между вирусной инфекцией и повреждением гематоэнцефалического барьера, что облегчает передачу ауто-АТ к NMDAR в центральную нервную систему [34].

Клиническая картина

Клиническое течение анти-NMDAR-энцефалита можно разделить на 4 фазы:

- продрома;
- психотическая фаза;
- фаза неврологических осложнений (гиперкинетическая фаза, судороги и т. д.);
- фаза выздоровления.

В 70% случаев анти-NMDAR-энцефалит протекает классически, начиная с продромальных симптомов и проходя последовательно все фазы [30, 35].

В *продромальном периоде* продолжительностью от нескольких дней до 2 нед могут отмечаться неспецифические симптомы, такие как повышенная утомляемость, вялость, головная боль, лихорадка, тошнота, рвота, диарея или симптомы поражения верхних дыхательных путей [5, 30, 35].

Психотическая фаза длится 1–3 нед, обычно проявляется нарастающими психическими расстройствами: тревожностью, возбуждением, изменением поведения, галлюцинациями, бредом, психозом [4, 5, 33, 35].

В *фазе неврологических осложнений* отмечены нарушения сна (отсутствие сна в начале заболевания и продолжительный сон в период выздоровления) [36], памяти, эпилептические приступы, в ряде случаев вплоть до эпилептического статуса, угнетение сознания (часто ступор с кататоническими проявлениями), дискинезии (орофациальные, хореоатетоз, ригидность, опистотонические позы), вегетативная нестабильность (гипертермия, колебания артериального давления, тахи- или брадикардия, сердечные аритмии, иногда гиповентиляция, требующая проведения искусственной вентиляции лёгких, нарушение речи (снижение речевой продуктивности, мутизм, эхолалия) [35], возможно также двустороннее снижение слуха [37]. Продолжительность данной фазы — от нескольких недель до нескольких месяцев.

Мягкие формы анти-NMDAR-энцефалита проявляются галлюцинациями, бредовыми идеями и параноидальными мыслями, нарушением способности целенаправленной деятельности.

При среднетяжёлых формах наблюдаются психоз, ажитация, ухудшение памяти, стереотипные или повторяющиеся движения, снижение болевой чувствительности.

При тяжёлых формах заболевания развиваются дискинезии, парадоксальные реакции (например, сопротивление при попытке открыть глаза, но при этом отсутствие реакции на болевые стимулы), дисфункция вегетативной нервной системы (кардиальные аритмии, гипертензия, гиперсаливация), центральная гиповентиляция, диссоциативная анестезия, кататония и кома [12].

Описаны случаи молниеносного течения заболевания с развитием симптоматики до 10 дней. Возможные причины молниеносного течения заболевания:

а) вызванное черепно-мозговой травмой снижение количества NMDAR, чтобы справиться с повышением внеклеточных возбуждающих нейротрансмиттеров (черепно-мозговая травма активирует метаболические каскады в головном мозге, включая клеточные и молекулярные изменения, такие как эксайтотоксичность, воспаление, окислительное повреждение и синаптическое повреждение);

б) двустороннюю тератому яичников [35].

Течение заболевания несколько различается у детей и взрослых. Так, у пациентов детского возраста чаще встречаются двигательные расстройства, дискинезии, судороги и очаговые неврологические симптомы, в то время как у взрослых — нарушение поведения [6, 38, 39]. Тревожное расстройство отмечено у 10% детей младше 12 лет и у 14% подростков и взрослых [40]. Атипичные клинические проявления, такие как мозжечковая атаксия или гемипарез, чаще наблюдаются у детей [38, 39]. Примерно у 40% детей дошкольного возраста и у 50% подростков встречаются признаки вегетативной дисфункции [14]. Около 77% пациентов детского возраста нуждаются в терапии в условиях реанимационного отделения [2, 6, 12, 20].

При постгерпетическом анти-NMDAR-энцефалите наиболее частыми клиническими симптомами были изменение поведения (93%), снижение уровня сознания (57%), хореоатетоз (в основном у детей в возрасте до 4 лет — 47%), судороги (38%) и вегетативная дисавтономия (27%) [20–22].

Диагностика

Диагноз устанавливается в соответствии с диагностическими критериями, предложенными F. Graus и соавт. в 2016 г. [41] и представленными в **таблице**.

Дифференциальный диагноз проводится с инфекционными энцефалитами, заболеваниями, связанными с АТ к поверхностным нейрональным рецепторам и синаптическим белкам (Hu (ANNA 1), Yo-1 (PCA1), CV2, Ma2, Ri (ANNA2), амфифизин, LGI1, CASPR2, AMPA1, AMPA2, GABAB1 и др.): лимбический, диффузный, стволовый энцефалит, церебеллярная дегенерация, хорея, сенсомоторная полинейропатия, синдром ригидного человека, и другими заболеваниями со сходной клинической картиной.

Помимо клинических признаков очень важно принимать во внимание анализ ЦСЖ, характеристику МРТ-картины пациента, равно как и серологию.

У пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом в ЦСЖ выявляется лимфоцитарный плеоцитоз (до 480 клеток/мм³), повышение белка (0,49–2,13 г/л) и олигоклональные полосы IgG [5]. В начале заболевания основные параметры ликвора могут быть не изменены.

Говоря о серологии, необходимо помнить, что поиск АТ необходимо всегда проводить как в сыворотке крови, так и в ЦСЖ для исключения ложноположительных результатов сыворотки крови, при этом наиболее важным для постановки диагноза является выявление АТ в ЦСЖ [32]. При сравнении титра АТ к NMDAR в ЦСЖ и сыворотке крови уровень АТ в ЦСЖ оказался выше, чем в сыворотке [5, 13, 42]. АТ в ЦСЖ обнаруживаются в течение всего периода заболевания или сохранения неврологических нарушений, в низких титрах — несколько месяцев или лет после выздоровления [12, 13]. Некоторые авторы предполагают взаимосвязь между уровнем АТ и острой формой заболевания: увеличение титра АТ при обострениях и их снижении при регрессе клинических симптомов [5, 43]. У пациентов с опухолями выявляются более высокие титры АТ, чем у пациентов без новообразований [35]. В ЦСЖ пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом вследствие герпетического энцефалита могут выявляться и другие ауто-АТ [20].

МРТ головного мозга выявляет патологические изменения не часто — в 33% случаев [2], некоторые авторы описывают транзиторную гиперинтенсивность в режимах T2 и T2-FLAIR или контраст-позитивные очаги в режиме T1 в больших полушариях головного мозга, мозжечке, подкорковых (гиппокамп, базальные ганглии) образованиях, а также в белом веществе головного мозга [14].

Хотя позитронно-эмиссионная томография головного мозга обычно пациентам

с анти-NMDAR-энцефалитом не проводится, имеются сообщения о специфическом повышении лобно-затылочного градиента метаболизма глюкозы, что коррелирует, как правило, с тяжестью заболевания [44].

На ЭЭГ обычно регистрируются спайк-волны, феномен «extreme delta brush» (генерализованная ритмическая δ -активность с наложенной быстрой активностью), диффузная чрезмерная β -активность 14–20 Гц с преобладанием в лобных отделах головного мозга [45–49]. ЭЭГ и ЭЭГ-мониторинг сна могут быть полезны для дифференциации атипичных приступов и гиперкинезов, что играет важную роль в выборе тактики терапии пароксизмов.

В связи с паранеопластической природой заболевания для поиска новообразований применяют МРТ или компьютерную томографию с контрастным усилением органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, органов грудной клетки, по возможности, позитронно-эмиссионную томографию с контрастированием всего тела.

Лечение

К 1-й линии терапии относятся внутривенное введение КС в пульсовой дозе (в детском возрасте 20–25 мг метилпреднизолона на 1 кг массы тела в день, максимум до 1 г; взрослым по 1 г метилпреднизолона внутривенно капельно 3–7 дней), ВВИГ (в курсовой дозе 1–2 г/кг массы тела в течение 3–5 дней) и плазмаферез. Терапия 1-й линии применяется как в виде монотерапии, так и в комбинации КС + ВВИГ, либо проводится плазмаферез с последующим назначением терапии КС или ВВИГ. Судить об эффективности отдельных вариантов терапии затруднительно из-за недостатка сравнительных исследований. По нашему впечатлению, монотерапии чаще всего бывает недостаточно, что приводит к назначению комбинированной терапии.

При отсутствии ответа на терапию 1-й линии пациента переводят на терапию 2-й линии, к которой относятся ритуксимаб, циклофосфамид, микофенолата мофетил, азатиоприн, тоцилизумаб, бортезо-

Диагностические критерии анти-NMDAR-энцефалита [41]

Diagnostic criteria for anti-NMDA receptor encephalitis [41]

Уровень достоверности диагноза Diagnostic confidence level	Диагностические признаки Diagnostic signs
Вероятный анти-NMDAR-энцефалит Probable anti-NMDA receptor encephalitis	Все 3 нижеперечисленных критерия: - Быстрое развитие (менее чем за 3 мес) и не менее 4 из следующих 6 групп симптомов*: - поведенческие и когнитивные нарушения; - нарушения речи (дизартрия, мутизм); - эпилептические приступы; - двигательные нарушения, дискинезии, ригидность, патологические позы; - угнетение сознания; - вегетативная дисфункция или гиповентиляция. - По меньшей мере один из следующих параклинических признаков: - изменения ЭЭГ (фокальная или диффузная медленная или дезорганизованная активность, эпилептическая активность, вспышки δ-волн); - изменения в ЦСЖ (плеоцитоз или олигоклональные полосы) - Исключение других заболеваний. All three defined below criteria: - Rapid onset (less than 3 months) and at least four out of the six following major groups of symptoms*: - behaviour or cognitive disorders - speech deterioration (dysarthria, mutism) - epileptic seizures - movement disorder, dyskinesias, rigidity, abnormal postures - depression of consciousness - autonomic dysfunction or hypoventilation - At least one of the following paraclinical signs: - abnormal EEG (focal or diffuse slow or disorganized activity, epileptic activity, delta waves bursts) - abnormal CSF (pleocytosis or oligoclonal bands) - Reasonable exclusion of other disorders
Достоверный анти-NMDAR-энцефалит Assured anti-NMDA receptor encephalitis	- Наличие хотя бы 1 из 6 групп симптомов. - IgG-антитела к GluN1 NMDA-рецепторов**. - Исключение других заболеваний. - The presence of 1 or more of the 6 groups of symptoms. - IgG anti-GluN1 antibodies**. - Exclusion of other disorders

Примечание. * — при наличии тератомы достаточно 3 из 6 групп симптомов;

** — исследование антител должно проводиться не только в крови, но и в ЦСЖ.

Note. * — in the presence of teratoma, 3 out of 6 groups of symptoms are sufficient;

** — the study of antibodies should be carried out not only in the blood, but also in the CSF.

миб и метотрексат. По данным различных авторов, необходимость в применении препаратов 2-й линии возникает в 14–81% случаев [1, 2, 6, 13, 35, 38, 50–53]. Однако в настоящий момент нет чётких стандартизированных критериев перехода от 1-й линии терапии к 2-й. При обнаружении опухоли обычно её удаляют.

Прогноз

Выздоровление пациентов обычно происходит медленно и может длиться от 6 мес до 3 лет. У 25% пациентов развивается стойкий неврологический дефицит [35], 4–25% случаев заканчиваются летальным исходом [6, 35]. Предикторами благоприятного исхода как у взрослых, так и у детей являются раннее начало терапии, применение 2-й линии терапии, выявление и удаление новообразования, низкий титр АТ к NMDAR, возраст пациентов старше 12 лет, отсутствие необходимости перевода в отделение реанимации [2, 13–15, 35, 38, 52, 53]. Пациенты с постгерпетическим анти-NMDAR-энцефалитом плохо поддаются терапии по сравнению с пациентами с анти-NMDAR-энцефалитом, обусловленным другими триггерами [20].

Об отдалённых последствиях анти-NMDAR-энцефалита у детей сообщается мало. Литературные данные указывают на наличие эпилепсии, когнитивного дефицита и преждевременного полового созревания [54, 55].

У 20–25% переболевших пациентов отмечены рецидивы заболевания [52]. Рецидив заболевания — возобновление или усугубление симптомов, по крайней мере, через 2 мес после улучшения или стабилизации состояния пациента [2]. Риск развития одного или нескольких рецидивов после 2 лет заболевания составляет 12%, при этом рецидивы протекают легче по сравнению с дебютом заболевания. Обострения чаще возникают у пациентов, у которых не была обнаружена опухоль [2], и у пациентов, не получавших терапию 2-й линии [38, 53]. Сообщается также о рецидивах по прошествии 10–12 лет от дебюта заболевания [2].

Таким образом, анти-NMDAR-энцефалит проявляется сочетанием поведенческих и когнитивных расстройств, эпилептическими приступами, нарушениями ритма сна и бодрствования, речевыми и экстрапирамидными расстройствами. Заболевание протекает тяжело и требует экстренной госпитализации и терапии. Клиническая картина заболевания весьма вариабельна и схожа с другими аутоиммунными энцефалитами и психическими расстройствами, что может быть причиной ошибочного диагноза. Трудности диагностики анти-NMDAR-энцефалита, в свою очередь, приводят к необоснованному назначению психотропных и противоэпилептических препаратов, усугубляющих течение основного заболевания, и к отсрочке назначения агрессивной иммунотерапии [1, 47], что создаёт угрозу жизни пациента и высокий риск тяжёлых осложнений. Ранняя диагностика анти-NMDAR-

энцефалита является чрезвычайно актуальной для назначения специфической терапии, которая имеет, как правило, высокую эффективность. Между тем достоверный диагноз анти-NMDAR-энцефалита подтверждается только путём обнаружения АТ в крови и ЦСЖ, что требует времени (иногда до нескольких недель и более, в зависимости от условий проведения лабораторных исследований). У пациентов детского возраста, как правило, новообразования не выявляются. Это необходимо принимать во внимание при проведении онкопоиска у детей. Необходимости в проведении избыточного скрининга у детей нет. Также необходимы дальнейшие исследования связи клинической картины заболевания с уровнем АТ к NMDAR для оценки прогноза и вероятности рецидивов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vitaliani R., Mason W., Ances B., Zwerdling T., Jiang Z., Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 2005; 58(4): 594–604. <https://doi.org/10.1002/ana.20614>
2. 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; 12(2): 157–65. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70310-1)
3. Фоминых В.В. Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2019.
4. Суровцева А.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Пульман Н.Ф., Конев А.И. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014; 59(6): 103–5.
5. Богдельников И.В., Бобрышева А.В., Вьяльева Ю.В., Черняева Е.С. Энцефалит, вызванный антителами к NMDA-рецепторам нейронов. *Здоровье ребенка.* 2013; (3): 128–30.
6. Yang S., Yang L., Liao H., Chen M., Feng M., Liu S., et al. Clinical characteristics and prognostic factors of children with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 605042. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.605042>
7. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Iizuka T., Kawachi I., Bataller L., et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2013; 81(12): 1058–63. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182a4a49c>
8. Haberny K.A., Paule M.G., Scallet A.C., Sistare F.D., Lester D.S., Hanig J.P., et al. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol. Sci.* 2002; 68(1): 9–17. <https://doi.org/10.1093/toxsci/68.1.9>
9. Florance-Ryan N., Dalmau J. Update on anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Curr. Opin. Pediatr.* 2010; 22(6): 739–44. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e3283402d2f>
10. Gable M., Glaser C. Anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis appearing as a new-onset psychosis: disease course in children and adolescents within the California encephalitis project. *Pediatr. Neurol.* 2017; 72: 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.023>
11. Luca N., Daengsuwan T., Dalmau J., Jones K., deVeber G., Kobayashi J., et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a newly recognized inflammatory brain disease in children. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(8): 2516–22. <https://doi.org/10.1002/art.30437>
12. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 cotzias lecture. *Neurology.* 2016; 87(23): 2471–82. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003414>
13. Gomes F.M., Lapresa A.V., García S.M.H., Hernández H.L., Doyague S.M.J. Successful treatment of anti-NMDA receptor encephalitis with early teratoma removal and plasmapheresis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(31): e11325. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000011325>

14. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., Rossi J.E., Peng X., Lai M., et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7(12): 1091–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
15. Uchino A., Iizuka T., Urano Y., Arai M., Hara A., Hamada J., et al. Pseudo-piano playing motions and nocturnal hypoventilation in anti-NMDA receptor encephalitis: response to prompt tumor removal and immunotherapy. *Intern. Med.* 2011; 50(6): 627–30. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4764>
16. Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology.* 2011; 77(2): 179–89. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318224afde>
17. Zandi M.S., Irani S.R., Follows G., Moody A.M., Molyneux P., Vincent A. Limbic encephalitis associated with antibodies to the NMDA receptor in Hodgkin lymphoma. *Neurology.* 2009; 73(23): 2039–40. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181c55e9b>
18. Sanmaneechai O., Song J.L., Nevadunsky N., Moshé S.L., Overby P.J. Anti-n-methyl-d-aspartate encephalitis with ovarian cystadenofibroma. *Pediatr. Neurol.* 2013; 48(3): 232–5. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.10.013>
19. Lebas A., Husson B., Didelot A., Honnorat J., Tardieu M. Expanding spectrum of encephalitis with NMDA receptor antibodies in young children. *J. Child. Neurol.* 2010; 25(6): 742–5. <https://doi.org/10.1177/0883073809343319>
20. Armangue T., Leypoldt F., Málaga I., Raspall-Chaure M., Martí I., Nichter C., et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann. Neurol.* 2014; 75(2): 317–23. <https://doi.org/10.1002/ana.24083>
21. Armangue T., Moris G., Cantarín-Extremera V., Conde C.E., Ros-tasy K., Erro M.E., et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology.* 2015; 85(20): 1736–43. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002125>
22. Armangue T., Spatola M., Vlaga A., Mattozzi S., Cárceles-Cordon M., Martínez-Heras E., et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9): 760–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30244-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30244-8)
23. Prüss H., Finke C., Hölte M., Hofmann J., Klingbeil C., Probst C., et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann. Neurol.* 2012; 72(6): 902–11. <https://doi.org/10.1002/ana.23689>
24. Hacohen Y., Deiva K., Pettingill P., Waters P., Siddiqui A., Chretien P., et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov. Disord.* 2014; 29(1): 90–6. <https://doi.org/10.1002/mds.25626>
25. Sutcu M., Akturk H., Somer A., Tatli B., Torun S.H., Yildiz E.P., et al. Role of autoantibodies to n-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in relapsing herpes simplex encephalitis: a retrospective, one-center experience. *J. Child. Neurol.* 2016; 31(3): 345–50. <https://doi.org/10.1177/0883073815595079>
26. Titulaer M.J., Leypoldt F., Dalmau J. Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing symptoms post-herpes virus encephalitis. *Mov. Disord.* 2014; 29(1): 3–6. <https://doi.org/10.1002/mds.25716>
27. Burr T., Barton C., Doll E., Lakhotia A., Sweeney M. N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with COVID-19 infection in a toddler. *Pediatr. Neurol.* 2021; 114: 75–6. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.002>
28. Monti G., Giovannini G., Marudi A., Bedin R., Melegari A., Simone A.M., et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure.* 2020; 81: 18–20. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.006>
29. Panariello A., Bassetti R., Radice A., Rossotti R., Puoti M., Corradin M., et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric COVID-19 patient: A case report. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 179–81. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.054>
30. Ursitti F., Roberto D., Papetti L., Moavero R., Ferilli M.A.N., Fusco L., et al. Diagnosis of pediatric anti-NMDAR encephalitis at the onset: A clinical challenge. *Eur. J. Paediatr Neurol.* 2021; 30: 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.12.004>
31. Dalmau J., Tuzun E., Wu H., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A., et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 2007; 61(1): 25–36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
32. Мурашко А.А., Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И., Спектор В.А. Клинические и эпидемиологические характеристики расстройств психотического спектра, ассоциированные с антителами к NMDA рецепторам: протокол исследования. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2020; 30(3): 37–42.
33. Васенина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А., Чумагомедова А.Ш., Левиков Д.И. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117(2): 110–6. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711721110-116>
34. 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.* 2014; 19(10): 1143–9. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.110>
35. Lee K.W., Liou L.M., Wu M.N. Fulminant course in a patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with bilateral ovarian teratomas: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(15): e0339. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010339>
36. Ariño H., Muñoz-Lopez A., Martínez-Hernández E., Armangue T., Rosa-Justicia M., Escudero D., et al. Sleep disorders in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 2020; 95(6): e671–84. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009987>
37. Cheng H., Yang F., Zhang J., Xu L., Jia L., Zhao D., et al. Case report: anti-NMDA receptor encephalitis with bilateral hearing loss as the initial symptom. *Front. Neurol.* 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.648911>
38. Wright S., Hacohen Y., Jacobson L., Agrawal S., Gupta R., Philip S., et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100(6): 521–6. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306795>
39. Qu X.P., Vidaurre J., Peng X.L., Jiang L., Zhong M., Hu Y. Seizure characteristics, outcome, and risk of epilepsy in pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Pediatr. Neurol.* 2020; 105: 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.011>
40. 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; 31(2): 137–42. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18010005>
41. 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; 15(4): 391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
42. 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; 10(1): 63–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
43. Schou M.B., Sæther S.G., Drange O.K., Brenner E., Crespi J., Eikenes L., et al. A prospective three-year follow-up study on the clinical significance of anti-neuronal antibodies in acute psychiatric disorders. *Sci. Rep.* 2019; 10(1): 35. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56934-6>
44. Leypoldt F., Buchert R., Kleiter I., Marienhagen J., Gelderblom M., Magnus T., et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2012; 83(7): 681–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301969>
45. Miao A., Shi Y., Xiang J., Wang X., Ge J., Chen Q., et al. Using EEG and MEG to characterize extreme delta brush in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *BMC Neurol.* 2021; 21(1): 134. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02157-0>
46. Moise A.M., Karakis I., Herlopian A., Dhakar M., Hirsch L.J., Cotsonis G., et al. Continuous EEG findings in autoimmune encephalitis. *J. Clin. Neurophysiol.* 2021; 38(2): 124–9. <https://doi.org/10.1097/jwnp.0000000000000654>

47. Jeannin-Mayer S., André-Obadia N., Rosenberg S., Boutet C., Honnorat J., Antoine J.C., et al. EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: description of typical patterns. *Clin. Neurophysiol.* 2019; 130(2): 289–96. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.017>
48. Söylemez E., Güveli B.T., Atakli D., Yatmazoğlu M., Atay T., Dayan C. Extreme delta brush eeg pattern in a case with anti-NMDA receptor encephalitis. *Idegyogy Sz.* 2015; 68(9–10): 357–60. <https://doi.org/10.18071/isz.68.0357>
49. Veciana M., Becerra J.L., Fossas P., Muriana D., Sansa G., Santamarina E., et al. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2015; 49: 280–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.032>
50. Zuliani L., Graus F., Giometto B., Bien C., Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2012; 83(6): 638–45. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301237>
51. Granerod J., Ambrose H.E., Davies N.W., Clewley J.P., Walsh A.L., Morgan D., et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect. Dis.* 2010; 10(12): 835–44. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70222-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70222-x)
52. Peery H.E., Day G.S., Doja A., Xia C., Fritzler M.J., Foster W.G. Anti-NMDA receptor encephalitis in children: the disorder, its diagnosis, and treatment. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 112: 1229–33. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52910-7.00045-3>
53. Zekeridou A., Karantoni E., Viacoz A., Ducray F., Gitiaux C., Villega F., et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J. Neurol.* 2015; 262(8): 1859–66. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7781-9>
54. Wu P.M., Teng C.K., Chou Y.Y., Tu Y.F. Precocious puberty as a consequence of anti-NMDA receptor encephalitis in children. *Pediatr. Neonatol.* 2021; 62(4): 361–8. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.03.004>
55. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Авакян Г.Г., Олейникова О.М., Савенков А.А. Парадигмы современной эпилептологии. *Consilium Medicum.* 2021; 23(2): 154–60. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.2.200738>
1. Vitaliani R., Mason W., Ances B., Zwerdling T., Jiang Z., Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 2005; 58(4): 594–604. <https://doi.org/10.1002/ana.20614>
2. 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; 12(2): 157–65. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70310-1)
3. Fominykh V.V. *Analysis of inflammatory and neurodegenerative processes in patients with autoimmune diseases of the central nervous system: Diss. Moscow; 2019. (in Russian)*
4. Surovtseva A.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Pul'man N.F., Konev A.I. Anti-NMDA receptor encephalitis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2014; 59(6): 103–5. (in Russian)
5. Bogadel'nikov I.V., Bobrysheva A.V., Vyal'tseva Yu.V., Chernyaeva E.S. Encephalitis, caused by NMDA-receptors antibodies of neurons. *Zdorov'e rebenka.* 2013; (3): 128–30. (in Russian)
6. Yang S., Yang L., Liao H., Chen M., Feng M., Liu S., et al. Clinical characteristics and prognostic factors of children with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 605042. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.605042>
7. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Iizuka T., Kawachi I., Bataller L., et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2013; 81(12): 1058–63. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182a4a49c>
8. Haberny K.A., Paule M.G., Scallet A.C., Sistare F.D., Lester D.S., Hanig J.P., et al. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol. Sci.* 2002; 68(1): 9–17. <https://doi.org/10.1093/toxsci/68.1.9>
9. Florance-Ryan N., Dalmau J. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Curr. Opin. Pediatr.* 2010; 22(6): 739–44. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e3283402d2f>
10. Gable M., Glaser C. Anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis appearing as a new-onset psychosis: disease course in children and adolescents within the California encephalitis project. *Pediatr. Neurol.* 2017; 72: 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.023>
11. Luca N., Daengsuwan T., Dalmau J., Jones K., deVeber G., Kobayashi J., et al. Anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a newly recognized inflammatory brain disease in children. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(8): 2516–22. <https://doi.org/10.1002/art.30437>
12. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 cotzias lecture. *Neurology.* 2016; 87(23): 2471–82. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003414>
13. Gomes F.M., Lapresa A.V., García S.M.H., Hernández H.L., Doyague S.M.J. Successful treatment of anti-NMDA receptor encephalitis with early teratoma removal and plasmapheresis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(31): e11325. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000011325>
14. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., Rossi J.E., Peng X., Lai M., et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7(12): 1091–8. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70224-2)
15. Uchino A., Iizuka T., Urano Y., Arai M., Hara A., Hamada J., et al. Pseudo-piano playing motions and nocturnal hypoventilation in anti-NMDA receptor encephalitis: response to prompt tumor removal and immunotherapy. *Intern. Med.* 2011; 50(6): 627–30. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4764>
16. Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology.* 2011; 77(2): 179–89. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318224afde>
17. Zandi M.S., Irani S.R., Follows G., Moody A.M., Molyneux P., Vincent A. Limbic encephalitis associated with antibodies to the NMDA receptor in Hodgkin lymphoma. *Neurology.* 2009; 73(23): 2039–40. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181c55e9b>
18. Sanmaneechai O., Song J.L., Nevadunsky N., Moshé S.L., Overby P.J. Anti-N-methyl-D-aspartate encephalitis with ovarian cystadenofibroma. *Pediatr. Neurol.* 2013; 48(3): 232–5. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.10.013>
19. Lebas A., Husson B., Didelot A., Honnorat J., Tardieu M. Expanding spectrum of encephalitis with NMDA receptor antibodies in young children. *J. Child. Neurol.* 2010; 25(6): 742–5. <https://doi.org/10.1177/0883073809343319>
20. Armangué T., Leypoldt F., Málaga I., Raspall-Chaure M., Martí I., Nichter C., et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann. Neurol.* 2014; 75(2): 317–23. <https://doi.org/10.1002/ana.24083>
21. Armangué T., Moris G., Cantarín-Extremuera V., Conde C.E., Ros-tasy K., Erro M.E., et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology.* 2015; 85(20): 1736–43. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002125>
22. Armangué T., Spatola M., Vlasea A., Mattozzi S., Cárceles-Cordon M., Martínez-Heras E., et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9): 760–72. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30244-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30244-8)
23. Prüss H., Finke C., Höltje M., Hofmann J., Klingbeil C., Probst C., et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann. Neurol.* 2012; 72(6): 902–11. <https://doi.org/10.1002/ana.23689>
24. Hacohen Y., Deiva K., Pettingill P., Waters P., Siddiqui A., Chretien P., et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov. Disord.* 2014; 29(1): 90–6. <https://doi.org/10.1002/mds.25626>
25. Sutcu M., Akturk H., Somer A., Tatli B., Torun S.H., Yıldız E.P., et al. Role of autoantibodies to n-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in relapsing herpes simplex encephalitis: a retrospective, one-center experience. *J. Child. Neurol.* 2016; 31(3): 345–50. <https://doi.org/10.1177/0883073815595079>
26. Titulaer M.J., Leypoldt F., Dalmau J. Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing

- symptoms post-herpes virus encephalitis. *Mov. Disord.* 2014; 29(1): 3–6. https://doi.org/10.1002/mds.25716
27. Burr T., Barton C., Doll E., Lakhota A., Sweeney M. N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with COVID-19 infection in a toddler. *Pediatr. Neurol.* 2021; 114: 75–6. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.002
28. Monti G., Giovannini G., Marudi A., Bedin R., Melegari A., Simone A.M., et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure.* 2020; 81: 18–20. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.006
29. Panariello A., Bassetti R., Radice A., Rossotti R., Puoti M., Corradin M., et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric COVID-19 patient: A case report. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 179–81. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.054
30. Ursitti F., Roberto D., Papetti L., Moavero R., Ferilli M.A.N., Fusco L., et al. Diagnosis of pediatric anti-NMDAR encephalitis at the onset: A clinical challenge. *Eur. J. Paediatr Neurol.* 2021; 30: 9–16. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.12.004
31. Dalmau J., Tüzün E., Wu H., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A., et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 2007; 61(1): 25–36. https://doi.org/10.1002/ana.21050
32. Murashko A.A., Kir'yanova E.M., Sal'nikova L.I., Spektor V.A. Clinical and epidemiological features of psychotic spectrum disorders associated with NMDA receptor antibodies: study. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* 2020; 30(3): 37–42. (in Russian)
33. Vasenina E.E., Levin O.S., Gan'kina O.A., Chimagomedova A.Sh., Levikov D.I. Autoimmune anti-nmda-r encephalitis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova.* 2017; 117(2): 110–6. https://doi.org/10.17116/jnevro201711721110-116 (in Russian)
34. 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.* 2014; 19(10): 1143–9. https://doi.org/10.1038/mp.2013.110
35. Lee K.W., Liou L.M., Wu M.N. Fulminant course in a patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with bilateral ovarian teratomas: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(15): e0339. https://doi.org/10.1097/md.00000000000010339
36. Ariño H., Muñoz-Lopetegui A., Martínez-Hernández E., Armangue T., Rosa-Justicia M., Escudero D., et al. Sleep disorders in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 2020; 95(6): e671–84. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009987
37. Cheng H., Yang F., Zhang J., Xu L., Jia L., Zhao D., et al. Case report: anti-NMDA receptor encephalitis with bilateral hearing loss as the initial symptom. *Front. Neurol.* 2021; 12. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.648911
38. Wright S., Hacohen Y., Jacobson L., Agrawal S., Gupta R., Philip S., et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100(6): 521–6. https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306795
39. Qu X.P., Vidaurre J., Peng X.L., Jiang L., Zhong M., Hu Y. Seizure characteristics, outcome, and risk of epilepsy in pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Pediatr. Neurol.* 2020; 105: 35–40. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.011
40. 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; 31(2): 137–42. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18010005
41. 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; 15(4): 391–404. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00401-9
42. 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; 10(1): 63–74. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70253-2
43. Schou M.B., Sæther S.G., Drange O.K., Brenner E., Crespi J., Eikenes L., et al. A prospective three-year follow-up study on the clinical significance of anti-neuronal antibodies in acute psychiatric disorders. *Sci. Rep.* 2019; 10(1): 35. https://doi.org/10.1038/s41598-019-56934-6
44. Leypoldt F., Buchert R., Kleiter I., Marienhagen J., Gelderblom M., Magnus T., et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2012; 83(7): 681–6. https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301969
45. Miao A., Shi Y., Xiang J., Wang X., Ge J., Chen Q., et al. Using EEG and MEG to characterize extreme delta brush in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *BMC Neurol.* 2021; 21(1): 134. https://doi.org/10.1186/s12883-021-02157-0
46. Moise A.M., Karakis I., Herlopian A., Dhakar M., Hirsch L.J., Cotsonis G., et al. Continuous EEG findings in autoimmune encephalitis. *J. Clin. Neurophysiol.* 2021; 38(2): 124–9. https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000654
47. Jeannin-Mayer S., André-Obadia N., Rosenberg S., Boutet C., Honnorat J., Antoine J.C., et al. EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: description of typical patterns. *Clin. Neurophysiol.* 2019; 130(2): 289–96. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.017
48. Söylemez E., Güveli B.T., Atakli D., Yatmazoğlu M., Atay T., Dayan C. Extreme delta brush eeg pattern in a case with anti-NMDA receptor encephalitis. *Ideggyogy Sz.* 2015; 68(9–10): 357–60. https://doi.org/10.18071/isz.68.0357
49. Veciana M., Becerra J.L., Fossas P., Muriana D., Sansa G., Santamarina E., et al. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2015; 49: 280–5. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.032
50. Zuliani L., Graus F., Giometto B., Bien C., Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2012; 83(6): 638–45. https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301237
51. Granerod J., Ambrose H.E., Davies N.W., Clewley J.P., Walsh A.L., Morgan D., et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect. Dis.* 2010; 10(12): 835–44. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70222-x
52. Peery H.E., Day G.S., Doja A., Xia C., Fritzler M.J., Foster W.G. Anti-NMDA receptor encephalitis in children: the disorder, its diagnosis, and treatment. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 112: 1229–33. https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52910-7.00045-3
53. Zekeridou A., Karantoni E., Viacoz A., Ducray F., Gitiaux C., Villega F., et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J. Neurol.* 2015; 262(8): 1859–66. https://doi.org/10.1007/s00415-015-7781-9
54. Wu P.M., Teng C.K., Chou Y.Y., Tu Y.F. Precocious puberty as a consequence of anti-NMDA receptor encephalitis in children. *Pediatr. Neonatol.* 2021; 62(4): 361–8. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.03.004
55. Badalyan O.L., Burd S.G., Lebedeva A.V., Avakyan G.G., Oleynikova O.M., Savenkov A.A. Paradigms of modern epileptology. *Consilium Medicum.* 2021; 23(2): 154–60. https://doi.org/10.26442/20751753.2021.2.200738 (in Russian)