

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Абрамов Александр Викторович

**ОРГАНИЧЕСКИЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА С
АУТОИММУННЫМ ЭТИОПАТОГЕНЕЗОМ И ДЕБЮТОМ В ДЕТСКОМ И
ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ**

3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Чайка Юлия Александровна

Москва — 2027

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1. Аутоиммунные энцефалиты как причина органических психических расстройств у детей и подростков.....	19
1.2. Диагностическая верификация аутоиммунного энцефалита.....	22
1.3. Психопатологические проявления аутоиммунных энцефалитов и концепция аутоиммунного психоза	25
1.4. Анти-NMDAr аутоиммунный энцефалит в детском и подростковом возрасте	29
1.5. Иные варианты аутоиммунных энцефалитов у детей и подростков.....	32
1.6. Дифференциальная диагностика аутоиммунных энцефалитов и первых психотических эпизодов	34
1.7. Терапевтические аспекты и значение ранней диагностики	37
1.8. Состояние проблемы в Российской Федерации и обоснование собственного исследования	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Дизайн исследования	42
2.2. Общая характеристика обследованных групп	43
2.3. Критерии включения и исключения	44
2.4. Методика расчета выраженности синдромов при аутоиммунных энцефалитах	49
2.5. Динамика заболевания в обследуемых группах	51
2.6. Методы исследования.....	52
2.7. Структурирование клинических и параклинических признаков	53
2.8. Статистический метод	54
2.9. Этические аспекты исследования.....	56

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ ЭНЦЕФАЛИТАМИ И ПЕРВЫМИ ПСИХОТИЧЕСКИМИ ЭПИЗОДАМИ В СТРУКТУРЕ РАССТРОЙСТВ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА 58

3.1. Общая характеристика основной группы пациентов с аутоиммунными энцефалитами	59
3.1.1. Клинико-анамнестические характеристики основной группы	59
3.1.2. Продолжительность периодов заболевания и тип течения в основной группе	63
3.1.3. Общая клинико-синдромальная структура пациентов основной группы	65
3.1.4. Данные инструментальных методов исследования у пациентов основной группы	70
3.2. Феноменологическая характеристика клинико-синдромальной гетерогенности аутоиммунных энцефалитов.....	73
3.2.1. Описательная динамика клинико-синдромальной структуры при анти-NMDAr аутоиммунных энцефалитах и иных вариантах аутоиммунных энцефалитов.....	73
3.2.2. Клинико-психопатологическая характеристика ведущих синдромов в структуре аутоиммунных энцефалитов.....	78
3.3. Сравнение группы аутоиммунных энцефалитов с группой первых психотических эпизодов в структуре расстройств шизофренического спектра.	101
3.3.1. Клинико-анамнестические различия пациентов с аутоиммунными энцефалитами и первыми психотическими эпизодами.....	101
3.3.2. Сравнение длительности продромального, острого и раннего восстановительного периодов	104
3.3.3. Сравнение клинико-синдромальной структуры аутоиммунных энцефалитов и первых психотических эпизодов.....	105
3.3.4. Неврологические, соматовегетативные и инструментальные различия	110

3.4. Клинико-диагностическое обобщение результатов сравнительного анализа	112
ГЛАВА 4. МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОРГАНИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ АУТОИММУННОГО ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ПЕРВЫХ ПСИХОТИЧЕСКИХ ЭПИЗОДОВ В СТРУКТУРЕ РАССТРОЙСТВ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО-ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА	115
4.1. Общая характеристика сравниваемых групп и методологические ограничения анализа	116
4.2. Изменения в цереброспинальной жидкости и цитологические признаки аутоиммунного поражения	124
4.3. Специфические иммунологические маркеры	127
4.4. Неспецифические серологические и иммунологические показатели	128
4.5. Электроэнцефалографические корреляты.....	132
4.6. Связь иммунологического профиля с клиническими проявлениями внутри группы аутоиммунных энцефалитов	137
4.7. Мультидисциплинарный сравнительный анализ клинической картины....	139
4.7.1. Психопатологический профиль.....	139
4.7.2. Неврологический профиль.....	144
4.7.3. Соматовегетативный профиль.....	148
4.7.4. Параклинический профиль	154
4.7.5. Терапевтический профиль	158
4.8. Дифференциально-диагностические признаки аутоиммунных энцефалитов и первых психотических эпизодов в структуре расстройств шизофренического спектра.....	161
4.9. Алгоритм дифференциальной диагностики.....	170
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	178
ВЫВОДЫ	192
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	196

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	199
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	201
ПРИЛОЖЕНИЯ	229
Приложение А	229
Приложение Б.....	237
Приложение В.....	240
Приложение Г	245

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Психические расстройства детского и подросткового возраста представляют собой значимую медицинскую и социальную проблему в связи с их влиянием на формирование личности, когнитивное развитие, образовательную траекторию и социальную адаптацию пациента. В структуре данной проблемы особое место занимают состояния, обусловленные органическим поражением центральной нервной системы, поскольку их психопатологические проявления могут имитировать первичные психические заболевания, но требуют своевременного выявления соматоневрологической основы расстройства и применения специализированных лечебно-диагностических подходов.

Актуальность настоящего исследования определяется возрастающим значением проблемы органических психических расстройств аутоиммунного этиопатогенеза в детской и подростковой психиатрии. Развитие технологий верификации органических причин психических нарушений, а также интеграция психиатрии с достижениями нейронаук, иммунологии, неврологии и других биологических направлений существенно расширили представления о группе психических расстройств с уточняемыми механизмами патогенеза [32, 227]. В настоящее время накоплены данные о том, что аутоиммунные энцефалиты (АЭ) и другие иммуновоспалительные поражения центральной нервной системы у детей и подростков могут манифестировать не только неврологической, но и психопатологической симптоматикой, которая в ряде случаев выступает в качестве первичного и ведущего проявления заболевания [59, 83, 98, 110, 130, 158, 179].

При развитии аутоиммунно обусловленных поражений центральной нервной системы клиническая практика сталкивается с необходимостью раннего распознавания их психических проявлений. Это связано с выраженной полиморфностью клинической картины, в структуре которой могут сочетаться

продуктивная психотическая симптоматика, кататонические проявления, нарушения сознания, когнитивное снижение, регресс ранее сформированных навыков, двигательные расстройства, судорожные приступы, соматовегетативная нестабильность, нарушения сна и поведения [83, 98, 142, 193, 203, 208]. Подобное сочетание симптомов затрудняет своевременную диагностику аутоиммунной природы психического расстройства и требует междисциплинарного анализа с участием психиатров, неврологов, педиатров, а также специалистов лабораторной и инструментальной диагностики.

В данном контексте особого внимания заслуживают дети и подростки с дебютом АЭ, клиническая картина которого на начальных этапах может имитировать первые психотические эпизоды (ППЭ) в структуре расстройств шизофренического спектра, что нередко приводит к первичной госпитализации пациентов в психиатрический стационар [109, 113, 158, 164, 179, 231]. В этих условиях органическая природа психического расстройства может оставаться нераспознанной, а задержка специализированного неврологического и иммунологического лечения неблагоприятно отражается на течении заболевания, выраженности остаточных нарушений и прогнозе [142, 151, 169, 233, 237].

Особую значимость приобретает тот факт, что дифференциальная диагностика аутоиммунно обусловленных психических расстройств не может основываться только на оценке отдельных психотических или поведенческих симптомов. Галлюцинаторно-бредовые, кататонические, аффективные и поведенческие нарушения могут наблюдаться как при аутоиммунных поражениях центральной нервной системы, так и при первых психотических эпизодах в структуре расстройств шизофренического спектра. В связи с этим более информативным является комплексный анализ психопатологического, неврологического, соматовегетативного и параклинического профилей пациента, а также оценка синдромальной динамики заболевания от продромального периода и острого этапа до восстановительного периода.

Несмотря на значительное число исследований, посвященных АЭ, проблема психиатрической диагностики органических психических расстройств

аутоиммунного этиопатогенеза у детей и подростков остается недостаточно разработанной. В большинстве работ основное внимание уделяется неврологическим, иммунологическим и реанимационным аспектам заболевания, тогда как клинико-психопатологическая структура нарушений, особенности их синдромальной динамики, характеристика продромального, острого и восстановительного периодов описаны менее последовательно [59, 113, 130, 142, 231]. Недостаточно изучены и признаки, позволяющие на ранних этапах отличать аутоиммунно обусловленные психические расстройства от первых психотических эпизодов в структуре расстройств шизофренического спектра. Остается нерешенным вопрос определения диагностической значимости отдельных клинических и параклинических признаков. Между тем в практической работе врачу необходимо понимать, какие симптомы и их сочетания должны рассматриваться как «красные флаги» аутоиммунного этиопатогенеза [130, 164, 169, 192, 193]. В реальной клинической практике психопатологические, неврологические, иммунологические и электроэнцефалографические данные, а также результаты исследования цереброспинальной жидкости нередко анализируются разрозненно, без единой диагностической модели, что снижает эффективность раннего распознавания аутоиммунной природы психического расстройства.

Таким образом, актуальность настоящего исследования определяется необходимостью систематизации клинико-психопатологических проявлений органических психических расстройств аутоиммунного этиопатогенеза у детей и подростков, уточнения их синдромальной динамики, выявления наиболее информативных дифференциально-диагностических признаков и разработки интегрального алгоритма обследования. Такой подход позволит повысить качество раннего распознавания аутоиммунной природы психических расстройств, определить показания к расширенному неврологическому и иммунологическому обследованию, включая исследование ЦСЖ, а также оптимизировать междисциплинарное ведение данной категории пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Проблема иммуноопосредованных поражений центральной нервной системы носит выраженный междисциплинарный характер, находясь на стыке психиатрии, неврологии, иммунологии, онкологии и инфекционной патологии. Фундаментальные представления о взаимосвязи иммунной и нервной систем были заложены еще в классических трудах [35, 37, 44]. В частности, в работах В. М. Бехтерева и С. С. Корсакова уже формулировались предположения о патогенезе симптоматических и органических психических расстройств, ассоциированном с воспалительными и аутоиммунными процессами [11, 29]. Применительно к детской популяции эти воззрения получили развитие в трудах Г. Е. Сухаревой, В. В. Ковалева и Д. Н. Исаева, которые сформировали методологический базис эволюционно-биологического подхода к анализу психопатологических нарушений [20, 28, 52].

На сегодняшний день основной массив клинических данных о психопатологических феноменах при аутоиммунных энцефалитах (АЭ) сформирован преимущественно зарубежными исследованиями. Приоритет в идентификации клинического синдрома анти-NMDAr АЭ принадлежит J. Dalmau и соавторам [76]. Существенный вклад в разработку клинических и диагностических критериев АЭ, в том числе паранеопластической этиологии, внесен F. Graus [236]. Молекулярные механизмы аутоагрессии, связанные с антителами к поверхностным нейрональным антигенам, детально исследуются научными группами J. Dalmau и H. Prüss [76, 98, 216]. Особое внимание изучению возрастной специфики психических и неврологических нарушений при АЭ у детей и подростков было уделено в работах 2012–2024 гг. такими исследователями, как R. C. Dale, Y. Nacohen, T. Armangué, T. Cellucci и G. Gombalay [96, 102, 130, 176, 203, 208].

В отечественной науке изучение нейроиммунных взаимодействий и соматопсихических корреляций традиционно развивается в рамках исследований эндогенных психозов [23, 43, 46, 47]. Значимые результаты по верификации системных и нейровоспалительных маркеров достигнуты авторскими коллективами под руководством Б. Д. Цыганкова и А. С. Тиганова [53, 54]. Вопросы клинической

оценки и идентификации специфических аутоантител в сыворотке крови при психических расстройствах у взрослых пациентов поднимаются в публикациях А. Б. Шмуклера и А. А. Мурашко [39, 40, 41, 42, 51].

Таким образом, несмотря на накопленный клинический и теоретический опыт, в отечественной психиатрии до настоящего времени детализированная психопатологическая характеристика нарушений при АЭ остается недостаточно разработанной. Подавляющее большинство публикаций российских авторов психиатрического профиля ограничено либо описанием единичных клинических наблюдений, либо реферированием результатов зарубежных коллег. В свою очередь, работы неврологического профиля сфокусированы преимущественно на анализе очагового неврологического дефицита и данных параклинических методов (магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография), тогда как сопутствующие психические расстройства описываются обзорно, без должной клинико-динамической и синдромальной дифференциации. При этом изучение данных расстройств в детско-подростковой когорте дополнительно осложняется возрастной спецификой симптомообразования и явлениями психического дизонтогенеза. Вышеизложенное обосновывает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: описание клинико-психопатологических особенностей, выявление параклинических отклонений для установления критериев дифференциальной диагностики органических психических расстройств с аутоиммунным этиопатогенезом и первых психотических эпизодов в структуре расстройств шизофренического спектра у пациентов детско-подросткового возраста.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ анамнестических данных у детей и подростков при психических расстройствах с аутоиммунным этиопатогенезом и первыми психотическими эпизодами в структуре расстройств шизофренического спектра.
2. Выявить феноменологические и синдромальные особенности психических нарушений у детей и подростков при аутоиммунном энцефалите и первых

психотических эпизодах в структуре расстройств шизофренического спектра в продромальном, остром и восстановительном периодах.

3. Провести верификацию и изучить цитологические, специфические и неспецифические серологические и иммунологические, электроэнцефалографические корреляты у детей и подростков при психических расстройствах с аутоиммунным этиопатогенезом и первых психотических эпизодах в структуре расстройств шизофренического спектра в остром периоде.
4. Провести мультидисциплинарный сравнительный анализ клинической картины психических расстройств у детей и подростков, обусловленных аутоиммунным поражением и пациентов с первыми психотическими эпизодами в структуре расстройств шизофренического спектра.
5. На основе полученных данных разработать алгоритм дифференциальной диагностики при психических расстройствах с аутоиммунным этиопатогенезом и первыми психотическими эпизодами в структуре расстройств шизофренического спектра в детском возрасте.

Научная новизна исследования

Опубликованные ранее в Российской Федерации научные статьи по детскому возрасту чаще касались описаний случаев АЭ в области неврологии либо являлись обзорами работ зарубежных авторов [5; 6; 8; 10; 16; 39, 40, 41, 42]. Предыдущие зарубежные работы, направленные на изучение психопатологии, были ограничены перечислением и количественной оценкой выявленных симптомов [82; 130; 176; 231; 241].

В настоящем исследовании на клиническом материале детского и подросткового возраста впервые проведено комплексное мультидисциплинарное сопоставление АЭ, включая клиническую специфику анти-NMDAr АЭ, и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра.

Описана клинико-синдромальная динамика психических нарушений при АЭ у детей и подростков с выделением продромального, острого, раннего восстановительного и катamnестического периодов заболевания, а также уточнено

диагностически значимое сочетание психопатологических, неврологических и соматовегетативных симптомов.

Выделены ключевые дифференциально-диагностические маркеры. Впервые для АЭ обоснованы диагностические домены, пригодные для межгруппового статистического анализа. Для ППЭ уточнены специфические признаки (неврозоподобный дебют, бред, псевдогаллюцинации, отсутствие грубой неврологии и отчетливый ответ на нейролептики).

Разработана оригинальная интегральная доменная шкала верификации аутоиммунной ВЕРА (дети) (композиционная балльная шкала ВЕРификации Аутоиммунной у пациентов детского возраста), оценивающая совокупную вовлеченность клинических и параклинических доменов.

Предложен пошаговый алгоритм дифференциальной диагностики АЭ и ППЭ, включающий скрининг «красных флагов», клинико-параклиническую оценку, расчет доменного индекса и подтверждение по данным исследования ЦСЖ.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в уточнении клинико-психопатологической структуры органических психических расстройств аутоиммунного этиопатогенеза у детей и подростков. Полученные данные расширяют представления о соотношении психопатологических, неврологических, соматовегетативных и параклинических проявлений при АЭ, а также позволяют рассматривать выявленные психические нарушения при АЭ как полимодальный клинико-биологический синдром, требующий междисциплинарной оценки.

Теоретически значимым является также обоснование перехода от синдромального анализа динамики заболевания к признаково-доменному анализу дифференциальной диагностики. Такой подход позволяет связать традиционную клинико-психопатологическую оценку с современными статистическими методами и задачами клинической маршрутизации.

Практическая значимость исследования состоит в выделении комплекса клинических и параклинических признаков, позволяющих повысить настороженность в отношении аутоиммунного этиопатогенеза психического

расстройства у пациентов детско-подросткового возраста с острым психотическим состоянием. Предложенный алгоритм может использоваться врачами-психиатрами, детскими психиатрами, неврологами, педиатрами, врачами приемных отделений и специалистами соматоневрологических стационаров.

Разработанная доменная шкала ВЕРА (дети) рекомендуется к применению как инструмент первичной клинической настороженности. Она не заменяет клинический диагноз и иммунологическую верификацию, но позволяет оптимизировать решение о необходимости расширенного неврологического обследования, а также оценки данных ЭЭГ, МРТ и ЦСЖ.

Результаты исследования могут быть использованы при разработке клинических рекомендаций, образовательных программ для психиатров и неврологов, а также при организации междисциплинарных маршрутов ведения детей с острыми психотическими, кататоническими и регрессивными состояниями.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в период с 2024 по 2026 гг. на базе Института детской психиатрии ФГБНУ «Российский научный центр психического здоровья». Набор материала проводился в ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ» и ГБУЗ МО «ЦКПБ им. Ф.А. Усольцева», ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ «ИКБ№1 ДЗМ», ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ». В исследование включены 22 пациента с АЭ, у которых в структуре заболевания выявлялись психические расстройства, составившие основную группу. Основная группа включала пациентов с анти-NMDAr АЭ и иными вариантами АЭ. В группу сравнения включены 28 пациентов с ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра.

В основу исследования положен сравнительный анализ двух клинических групп: основной группы пациентов с АЭ и группы сравнения пациентов с ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра.

Методологической основой исследования явился комплексный клинико-психопатологический, клинико-anamnestический, клинико-динамический и

клинико-катамнестический подход к изучению психических расстройств у детей и подростков с аутоиммунным этиопатогенезом. Исследование выполнено в русле отечественной клинико-психопатологической традиции с учетом современных международных критериев диагностики АЭ у детей.

Для задач межгруппового сравнения синдромальные характеристики были преобразованы в отдельные клинико-диагностические признаки и укрупненные домены: органический психопатологический, неврологический, двигательно-вегетативный и параклинический. Такой подход позволил провести статистическое сопоставление групп и разработать алгоритм дифференциальной диагностики.

В исследовании использованы следующие методы: клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, клинико-динамический, клинико-катамнестический и неврологический методы. Кроме того, применялись исследование ЦСЖ, иммунологический, электроэнцефалографический, нейровизуализационный, лабораторный и статистический методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Психические расстройства аутоиммунного этиопатогенеза у детей и подростков отличаются от ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра прежде всего клинико-динамическим профилем заболевания. Для АЭ характерны короткий продромальный этап, острое или подострое развитие, связь с инфекционными и соматоневрологическими проявлениями, а также сочетание психопатологической симптоматики с флюктуациями психического состояния, нарушениями сознания, когнитивным снижением, регрессом речи и поведения, судорожными пароксизмами, очаговой неврологической симптоматикой, двигательными и автономными нарушениями.
2. Синдромальная структура АЭ у детей и подростков имеет полимодальный и этапный характер. В остром периоде анти-NMDAr АЭ преобладают шизофреноформный, кататонический, экстрапирамидный и судорожный синдромы, нарушения сознания и двигательно-вегетативные проявления; в восстановительном и катамнестическом периодах – психоорганический и дизонтогенетический синдромы, когнитивная истощаемость, очаговые

сенсорные, моторные и речевые нарушения, регресс возрастных навыков. Иные варианты АЭ отличаются большей клинической, иммунологической и нейровизуализационной гетерогенностью.

3. Дифференциально-диагностическое значение имеют не изолированные психотические или кататонические симптомы, а их сочетание с признаками органического поражения ЦНС. Кататония и шизофреноформная симптоматика приобретают значение маркеров АЭ при сочетании с нарушениями сознания, судорожными пароксизмами, дискинезиями, орофациальными гиперкинезами, автономной нестабильностью (вегетативной), очаговой неврологической симптоматикой, амнезией острого периода и последующим клиническим оформлением психоорганического и/или дизонтогенетического синдромов.
4. Наибольшую диагностическую значимость при разграничении АЭ и ППЭ имеют четыре домена: органический психопатологический, неврологический, двигательно-вегетативный и параклинический. Органический психопатологический домен включает когнитивное снижение, флюктуации психического состояния, регресс речи и/или поведения; неврологический домен – судорожные пароксизмы, нарушение сознания, очаговые симптомы, атаксию, парезы, афазию и дисфагию; двигательно-вегетативный домен – дискинезии, орофациальные гиперкинезы и автономную нестабильность; параклинический домен – патологическую ЭЭГ. Показатели ЦСЖ и специфические иммунологические признаки имеют подтверждающее значение, при этом нормальный состав ЦСЖ не исключает АЭ.
5. Разработанная шкала ВЕРА (дети) и основанный на ней алгоритм междисциплинарной диагностики позволяют с высокой долей вероятности предположить аутоиммунную природу заболевания и определить показания к расширенному обследованию.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования обеспечивается использованием клинически верифицированных групп пациентов, применением современных критериев диагностики АЭ, комплексным клинико-психопатологическим,

неврологическим, соматическим, лабораторным, электроэнцефалографическим, нейровизуализационным и иммунологическим обследованием, а также использованием адекватных статистических методов анализа данных.

Диагноз АЭ устанавливался с опорой на международные диагностические критерии возможного, вероятного и определенного АЭ у детей. Верификация аутоиммунного этиопатогенеза осуществлялась на основании клинической картины, показателей ЦСЖ и данных иммунологического исследования, ЭЭГ, МРТ и оценки динамики заболевания на фоне этиопатогенетической терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с учетом характера распределения признаков. Для межгрупповых сравнений применялись непараметрические методы, точный критерий Фишера и поправка Холма и Бонферрони на множественные сравнения. При построении логистических моделей учитывалась проблема полного или квазиполного разделения данных, в связи с чем использовалась логистическая регрессия Фирта. Диагностическая информативность интегральной шкалы оценивалась методом ROC-анализа с расчетом AUC, чувствительности, специфичности, прогностических значений и индекса Юдена. Устойчивость дискриминационной способности доменного индекса дополнительно оценивалась bootstrap-процедурой.

Основные положения и результаты исследования были доложены и обсуждены на заседаниях профильных научных подразделений, клинических конференциях и междисциплинарных обсуждениях с участием специалистов в области психиатрии, детской психиатрии и неврологии, а именно: на II Школе детского врача-психиатра «Аутоагрессивное поведение детей и подростков» (Москва, 19 сентября 2024); на I медицинской научно-практической конференции «Во благо пациентов: интеграционное сотрудничество, вопросы взаимодействия государственных и негосударственных учреждений в области психиатрии, психиатрии-наркологии» (Москва, 20 декабря 2024); на VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сухаревские чтения. Проблемы детской психиатрии в стремительно меняющемся мире» (Москва, 25 июня 2025); на II медицинской научно-практической конференции с

международным участием «Во благо пациентов: системные ведомственные и межведомственные вопросы оказания помощи населению по психиатрии и наркологии в государственных и негосударственных учреждениях здравоохранения» (Москва, 12 декабря 2025); на Межотделенческой научной конференции ФГБНУ РНЦПЗ (Москва, 27 августа 2026); на IV Школе детского врача-психиатра: актуальные вопросы детской психиатрии (Москва, 23 сентября 2026).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность общепсихиатрических отделений № 1, 3, 4, 7, отделения функциональной диагностики ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ», отдела высокого риска психозов Института детской психиатрии ФГБНУ «РНЦПЗ», Центра лечения заболеваний нервной системы, врожденных наследственных заболеваний, генетических отклонений, орфанных и других редких заболеваний РДКБ - филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, детских общепсихиатрических отделений N 1, 2, 3, 4 ГБУЗ МО «ЦКПБ им. Ф.А. Усольцева», а также в образовательный процесс учебно-методического отдела ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ» и отдела непрерывного образования и профессионального развития ФГБНУ «РНЦПЗ».

Публикации

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 4 научных статьи, из них 3 – в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Автором лично проведены планирование дизайна исследования, анализ литературы, определение цели и задач исследования, формирование и обследование выборки исследования, сбор анамнестических и катамнестических данных, анализ медицинской документации и полученной информации. Диссертант принимал непосредственное участие в клинко-психопатологическом, неврологическом и

соматическом обследовании пациентов, анализе медицинской документации, систематизации клинических, лабораторных, ЭЭГ-, МРТ- и иммунологических данных.

Выполнена систематизация признаков для межгруппового статистического анализа, сформированы диагностические домены, проведена статистическая обработка данных, включая сравнительный анализ, построение логистических моделей, ROC-анализ и оценку диагностической информативности интегрального индекса ВЕРА (дети). Сформулированы выводы, составлены практические рекомендации, подготовлены публикации по теме исследования. Полученные результаты оформлены автором в виде диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа написана на 246 страницах машинописным текстом и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, двух глав, в которых описаны основные результаты диссертационного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы содержит 242 источников (58 отечественных и 184 иностранных). Работа иллюстрирована 9 рисунками и 52 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Аутоиммунные энцефалиты как причина органических психических расстройств у детей и подростков

Аутоиммунный этиопатогенез поражений нервной системы связан с иммунной атакой против антигенов центральной и периферической нервной системы с вовлечением В- и Т-клеточного звеньев иммунитета [23, 43, 61, 143]. В структуре таких состояний особое место занимают аутоиммунные энцефалиты (АЭ), которые являются гетерогенной группой заболеваний, при которых иммунно-опосредованное поражение центральной нервной системы может проявляться не только неврологическими, но и психопатологическими, когнитивными, поведенческими, речевыми и соматовегетативными нарушениями [59, 76, 112, 120, 200].

Исторически формирование представлений об АЭ было связано с описанием паранеопластических лимбических энцефалитов, ассоциированных с опухолевым процессом и антителами к антигенам нервной системы [57, 223, 236]. В дальнейшем развитие нейроиммунологии и лабораторной диагностики позволило выделить широкий спектр неонкологических АЭ, ассоциированных с антителами к поверхностным нейрональным, внутриклеточным, ферментным, глиальным и миелиновым антигенам [56, 62, 71, 73, 76, 78, 93, 94, 96, 102, 112, 148, 152, 154, 157, 167, 174, 176, 181, 196, 210, 216, 234].

В литературе наряду с термином «энцефалит» используется понятие «энцефалопатия». Согласно Международному объединению по вопросам энцефалитов, энцефалопатия может характеризоваться нарушением функции головного мозга, проявляющейся изменением сознания, дезориентацией, поведенческими расстройствами, когнитивной дисфункцией даже при отсутствии доказанного воспалительного поражения мозговой ткани [120]. Для психиатрической практики это разграничение имеет принципиальное значение,

поскольку аутоиммунно-обусловленные нарушения функции ЦНС могут манифестировать психическими симптомами и на начальных этапах имитировать первичное психическое расстройство.

Многообразие клинических проявлений АЭ обусловлено характером иммунной мишени. Антитела могут быть направлены против внутриклеточных антигенов, поверхностных нейрональных рецепторов, синаптических белков, ферментов и компонентов глии. При поражении внутриклеточных антигенов чаще предполагается ведущая роль Т-клеточного цитотоксического механизма, связанного с более стойким повреждением нервной ткани. Напротив, антитела к поверхностным рецепторам и синаптическим белкам нередко ассоциированы с функционально обратимыми нарушениями нейротрансмиссии, что имеет значение для прогноза и потенциальной эффективности иммунотерапии [72, 76, 94, 104, 140, 157, 166, 181, 183, 191, 199, 206, 219, 222, 235, 236]. Классификация основных групп антител и их клиническое значение представлены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Основные группы антител, ассоциированных с АЭ и психическими нарушениями

Группа антигенов	Примеры	Клиническое значение
Поверхностные нейрональные антигены	NMDAR, AMPAR, GABAA/B-R, D2R, LGI1, CASPR2, DPPX, mGluR5	Чаще ассоциированы с подострым развитием психических, когнитивных, судорожных, двигательных и вегетативных нарушений; потенциально лучше отвечают на иммунотерапию [76, 93, 94, 96, 97, 148, 152, 153, 154, 157, 167, 174, 176, 181, 216]
Внутриклеточные антигены	Hu, Ri, CV2/CRMP5, amphiphysin, Ma/Ma2	Чаще связаны с Т-клеточными механизмами, паранеопластическими проявлениями и менее обратимым поражением нервной ткани [57, 72, 73, 78, 79, 80, 104, 140, 183, 191, 199, 206, 219, 222, 236]
Ферменты и глиальные/миелиновые антигены	GAD-65, MOG	Могут проявляться судорожными, лимбическими, демиелинизирующими, когнитивными и психопатологическими нарушениями, в том числе в детском возрасте [75, 102, 110, 114, 119, 196, 210, 234, 235]

В разделах МКБ-11, посвященных паранеопластическим или аутоиммунным поражениям нервной системы, головного или спинного мозга, а также аутоиммунным расстройствам с поражением вегетативной нервной системы отдельно выделяются формы с антителами к GAD, NMDA, аквапорины-4, серонегативные варианты и PANDAS синдром [38].

Наиболее значимым вариантом АЭ в психиатрической практике является энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. Именно он наиболее часто описывается как заболевание, способное манифестировать острым психозом, кататонией, нарушениями поведения, речи, сна, когнитивными расстройствами и изменением сознания [76, 85, 113, 116, 124, 163, 166, 178, 205, 217, 231, 233]. Единственным вариантом АЭ, отдельно отраженным в международных классификаторах, является анти-NMDAr АЭ, включенный в МКБ-11 в разделы, посвященные паранеопластическим или аутоиммунным поражениям нервной системы, головного или спинного мозга, а также аутоиммунным расстройствам с поражением вегетативной нервной системы [38].

Для детско-подростковой психиатрии АЭ представляют особую значимость по нескольким причинам. Во-первых, психопатологические нарушения могут быть первым или ведущим проявлением заболевания. Во-вторых, клиническая картина часто носит полисиндромный и флюктуирующий характер, включая сочетание психотических, кататонических, когнитивных, речевых, двигательных, судорожных и вегетативных нарушений [76, 82, 129, 132, 162, 172, 202 233]. В-третьих, в детском возрасте органическое поражение ЦНС может проявляться регрессом развития, нарушением школьного функционирования, изменением поведения, снижением речевой продукции и когнитивной дисфункцией, что затрудняет разграничение АЭ с дебютом первичного психотического эпизода, расстройствами развития, эпилепсией и инфекционными поражениями ЦНС [1, 60, 115, 130, 146, 147, 165, 168, 184, 186, 187, 188, 242].

Таким образом, АЭ целесообразно рассматривать не только как неврологическую или нейроиммунологическую проблему, но и как одну из значимых органических причин острых психических расстройств у детей и

подростков. Для психиатра диагностически важен не столько сам факт существования большого числа антител, сколько понимание клинико-динамических признаков, позволяющих заподозрить аутоиммунный процесс у пациента с остро возникшей психопатологической симптоматикой.

1.2. Диагностическая верификация аутоиммунного энцефалита

Диагностика АЭ основывается на сочетании клинических, иммунологических и параклинических признаков. В 2016 году международной группой экспертов были предложены критерии вероятного, серонегативного и отдельных вариантов определенного АЭ, включая анти-NMDAr АЭ, лимбический энцефалит, стволовой энцефалит Бикерстаффа, диссеминированный энцефаломиелит и энцефалопатию Хашимото [59]. Важной особенностью этих критериев является возможность предварительной диагностики АЭ до получения результатов иммунологического исследования, что имеет большое значение в условиях быстро прогрессирующего заболевания. Ключевым критерием вероятного АЭ является острое или подострое нарастание симптоматики в срок менее трех месяцев. Клиническая картина может включать дефицит кратковременной памяти, изменения сознания, летаргию, изменение личности, психопатологические симптомы, судорожные приступы, очаговые неврологические признаки, воспалительные изменения ЦСЖ или МРТ-признаки энцефалита. Обязательным условием является исключение альтернативных причин, включая инфекции ЦНС, метаболические и токсические энцефалопатии, цереброваскулярные, неопластические, эпилептические, ревматологические, митохондриальные и иные заболевания. В диагностике серонегативного АЭ особое значение имеет сочетание клинической картины с параклиническими признаками воспалительного поражения ЦНС. Отрицательные результаты исследования антител не исключают аутоиммунной природы заболевания, особенно с учетом различий чувствительности исследования сыворотки и ЦСЖ [171], если выявляются изменения МРТ, плеоцитоз ЦСЖ, олигоклональные полосы, повышение индекса IgG или воспалительные изменения при биопсии мозга [59]. Вместе с тем серонегативные формы представляют

значительную диагностическую сложность, поскольку расширение критериев повышает риск гипердиагностики и необоснованного назначения иммуносупрессивной терапии [147].

Верификация анти-NMDA_r АЭ требует особого внимания к исследованию ЦСЖ. Антитела к NMDA-рецепторам могут выявляться в сыворотке крови вне развернутой клинической картины, тогда как их обнаружение в ЦСЖ имеет существенно большее диагностическое значение [76, 113]. Поэтому при подозрении на АЭ минимальный диагностический объем должен включать исследование крови и ЦСЖ на антитела, общий анализ ЦСЖ, определение олигоклонального синтеза IgG, индекс IgG, а также исключение инфекционного поражения ЦНС, включая исследование на герпесвирусы [59, 75, 76, 120, 130, 171, 180].

Дифференциально-диагностическое значение также имеют данные электроэнцефалографии и магнитно-резонансной томографии. ЭЭГ позволяет выявить диффузное или фокальное замедление фоновой активности, эпилептиформные разряды, признаки субклинической эпилептической активности, а при анти-NMDA_r АЭ в отдельных случаях описывается паттерн «дельта-щеточки» («delta brush») [113, 164]. МРТ может выявлять изменения в медиальных отделах височных долей, кортикально-субкортикальных, диэнцефальных, стволовых или мозжечковых структурах, однако отсутствие изменений при нейровизуализации не исключает АЭ [56, 59, 64, 112].

Отдельное значение имеет разграничение АЭ с инфекционными энцефалитами. Энцефалит определяется как воспалительный процесс в паренхиме мозга, сопровождающийся нарушением функции [120]. При остром развитии поведенческих нарушений, тревоги, агрессии, психотической симптоматики, судорожных пароксизмов и двигательных расстройств рекомендуется не только инфекционный поиск, но и обследование крови и ЦСЖ на антитела к NMDA-рецепторам, что особенно значимо с учетом описанных постинфекционных вариантов АЭ, включая случаи после SARS-CoV-2-инфекции [70, 75, 88, 194, 209, 240], а также оценка олигоклонального синтеза и индекса IgG. Таким образом, инфекционный энцефалит и АЭ должны рассматриваться не изолированно, а в

рамках единого алгоритма дифференциальной диагностики острого органического поражения ЦНС.

В онкологической практике АЭ изучаются в контексте паранеопластических неврологических синдромов [57, 236]. В настоящее время установлено, что отдельные серологические варианты АЭ ассоциированы с конкретными видами рака и позволяют выявить его на раннем этапе опухолевой прогрессии [48, 72, 79, 80, 205, 206, 207, 236].

В эпилептологической практике для оценки вероятности иммунной этиологии эпилепсии и энцефалопатии используется шкала APE2. Она учитывает быстро прогрессирующие психопатологические симптомы, впервые возникшие приступы, нейропсихиатрические нарушения, вегетативную дисфункцию, гриппоподобный продром, фациобрахиальные дистонические приступы, дискинезии, рефрактерность приступов к противоэпилептической терапии, воспалительные изменения ЦСЖ, характерные изменения МРТ и наличие онкологического заболевания [99, 149]. Для психиатрической практики эта шкала важна тем, что подчеркивает диагностическую значимость сочетания психопатологической симптоматики с судорожными, двигательными, вегетативными и параклиническими признаками.

Для детей предложены специальные диагностические критерии АЭ, учитывающие возрастную специфику клинической картины [130, 180]. Общими признаками для вероятного, возможного серонегативного и определенного серологически подтвержденного АЭ у детей являются быстрое появление неврологических или психопатологических симптомов менее чем за три месяца у прежде здорового ребенка, наличие не менее двух клинических проявлений и исключение альтернативных диагнозов. К числу значимых проявлений относятся угнетение или помрачение сознания, изменения ЭЭГ, очаговая неврологическая симптоматика, выраженная когнитивная дисфункция, снижение интеллектуального функционирования, регресс психического развития, моторные нарушения, психопатологические симптомы и судорожные пароксизмы.

Эффективность критериев детского АЭ была проверена в проспективном мультицентровом исследовании испанской когорты пациентов [147]. Полученные

данные показали, что критерии позволяют выявлять серологически подтвержденные случаи, однако критерии вероятного серонегативного АЭ могут приводить к гипердиагностике и ошибочным решениям о начале иммуносупрессивной терапии. Следовательно, в детско-подростковой практике диагностическая настороженность в отношении АЭ должна сочетаться с критической оценкой альтернативных причин психоневрологических нарушений.

1.3. Психопатологические проявления аутоиммунных энцефалитов и концепция аутоиммунного психоза

В отечественной литературе аутоиммунный патогенез отдельных форм шизофрении наиболее подробно рассматривался в работах Б.Д. Цыганкова. Он квалифицировал фебрильные приступы как АЭ с преимущественным поражением гипоталамуса и впервые обосновал эффективность методов эфферентной терапии в лечении этой группы пациентов [54]. Психопатологические нарушения при АЭ стали предметом особого интереса после описания анти-NMDAr АЭ, для которого характерна высокая частота психических проявлений в дебюте заболевания [6, 7, 36, 39, 40, 41, 42, 76, 85, 88, 90, 109, 113, 116, 163, 178, 194, 205, 209, 217, 231]. При этом психические симптомы при АЭ не ограничиваются психозом в узком смысле. Они могут включать галлюцинации, бредовые идеи, ажитацию, агрессию, тревогу, эмоциональную лабильность, маниакальные и депрессивные проявления, кататонию, мутизм, снижение речевой продукции, нарушения сна, когнитивный дефицит, дезорганизованное поведение и флюктуации сознания [76, 113, 164, 189, 201, 204, 230, 231, 241].

Современные исследования психопатологии анти-NMDAr АЭ показывают, что психические нарушения при данном заболевании редко укладываются в структуру одного изолированного синдрома. Для них характерны полиморфизм, изменчивость, сочетание психотических, аффективных, кататонических, речевых, когнитивных и поведенческих нарушений [126, 230, 231, 241]. В исследовании N. Warren et al. психопатологические проявления анти-NMDAr АЭ характеризовались как атипичные по сравнению с первичными психическими расстройствами,

вариабельные между пациентами и изменчивые в динамике заболевания. Наиболее часто отмечалось сочетание психотических расстройств с ажитацией, агрессией и нарушениями речи; также описывались зрительные галлюцинации, мутизм, эмоциональная лабильность, депрессивные проявления, кататония и спутанность сознания [241].

В работе A. Al-Diwani et al. были выделены пять основных кластеров психопатологических нарушений при анти-NMDAr АЭ, к которым относились поведенческие нарушения, психоз, кататония, расстройства настроения и нарушения сна [231]. Важным результатом данного исследования стало указание на выраженный полиморфизм клинической картины, проявляющийся присутствием многочисленных феноменов из разных психопатологических кластеров. Поэтому авторы подчеркивают необходимость детализированного описания психического статуса вместо использования обобщающих формулировок «психоз» или «нарушения поведения». Для количественной оценки тяжести и динамики симптомов АЭ дополнительно предложены специализированные клинические шкалы, включая Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis [238, 239].

Попытки сравнения психопатологической структуры анти-NMDAr АЭ и первичных психотических расстройств показали, что отдельные симптомы не обладают достаточной специфичностью. В исследованиях с применением PANSS, SANS и SAPS отмечалась выраженность когнитивных, негативных, ассоциативных и поведенческих нарушений [230]. В сравнительном исследовании пациентов с анти-NMDAr АЭ и ППЭ были выделены такие отличительные признаки, как сниженный зрительный контакт, нарушения абстрактного мышления, недостаток спонтанности речевой продукции, необычное содержание мышления и нарушения ориентировки [138, 204]. Однако эти признаки также не являются абсолютно специфичными и должны оцениваться в сочетании с неврологическими, соматовегетативными, судорожными и параклиническими проявлениями.

Психопатологические симптомы при АЭ имеют диагностическое значение прежде всего в клинико-динамическом контексте. Галлюцинации, бред, ажитация, агрессия или кататония сами по себе не позволяют надежно разграничить АЭ и ППЭ.

Более значимыми являются острый или подострый темп развития, флюктуация симптоматики, нарушение сознания, когнитивное снижение, речевые нарушения, судорожные пароксизмы, двигательные расстройства, вегетативная дисрегуляция, признаки воспаления в ЦСЖ, изменения на ЭЭГ или МРТ [59, 76, 113, 164, 189, 200].

В практической психиатрии важное значение получили так называемые «желтые» и «красные» флаги АЭ у пациентов с психическими нарушениями. К желтым флагам относятся нарушения сознания, нарушения позы или движений, дискинезии орофациальные или конечностей, вегетативная дисрегуляция, очаговый неврологический дефицит, афазия или дизартрия, быстро прогрессирующий психоз, гипонатриемия, кататония, головная боль и аутоиммунные заболевания в анамнезе. К красным флагам относятся лимфоцитарный плеоцитоз или олигоклональный синтез иммуноглобулинов в ЦСЖ без признаков инфекции, судорожные пароксизмы, фациобрахиальные дистонии, злокачественный нейролептический синдром, характерные изменения на МРТ и ЭЭГ [164].

Близкий перечень признаков приводится Т. Pollak et al., который включает инфекционный продром, впервые возникшую выраженную головная боль или изменение ее характера, быстрое прогрессирование симптоматики, неблагоприятную реакцию на нейролептики, недостаточный ответ на нейролептики, двигательные расстройства, очаговую неврологическую симптоматику, снижение сознания, вегетативные нарушения, афазию, мутизм или дизартрию, судорожные пароксизмы, наличие опухоли, гипонатриемию, другие аутоиммунные заболевания и парестезии [113].

На основании накопления данных о случаях АЭ с доминирующими психопатологическими проявлениями была сформулирована концепция «аутоиммунного психоза». Согласно предложенному подходу, возможный аутоиммунный психоз предполагается при наличии внезапно возникших и быстро прогрессирующих психотических симптомов в течение менее трех месяцев в сочетании хотя бы с одним дополнительным клиническим признаком: недавно диагностированной опухолью, двигательными нарушениями, кататонией или дискинезией, непереносимостью нейролептиков с подозрением на злокачественный

нейролептический синдром, выраженной когнитивной дисфункцией, снижением уровня сознания, судорожными пароксизмами или клинически значимой вегетативной дисфункцией. Вероятный аутоиммунный психоз диагностируется при сочетании острого психоза с клиническими признаками риска и параклиническими изменениями: плеоцитозом ЦСЖ, двусторонними изменениями медиальных височных долей на МРТ, энцефалопатическими изменениями на ЭЭГ, олигоклональными полосами, повышением индекса IgG или выявлением антинейрональных антител в сыворотке крови после исключения альтернативных диагнозов. Определенный аутоиммунный психоз предполагает наличие критериев вероятного аутоиммунного психоза и выявление антинейрональных антител класса IgG в ЦСЖ [113].

Несмотря на клиническую привлекательность концепции аутоиммунного психоза, данные исследований пациентов с ППЭ остаются противоречивыми. В ряде работ изучалась представленность антител у пациентов с ППЭ, однако частота истинного АЭ при сплошном скрининге оказалась низкой, а серологические находки без подтверждения по результатам исследования ЦСЖ имеют ограниченную диагностическую ценность [61, 66, 68, 86, 87, 95, 100, 101, 103, 106, 107, 108, 118, 127, 136, 212, 213, 214, 215, 218, 229]. В проспективном исследовании M. Guasp et al. у 107 пациентов с ППЭ не было выявлено ни одного случая АЭ, что поставило под сомнение диагностическую эффективность критериев аутоиммунного психоза [136]. В исследовании E. Kelleher et al. на выборке 212 взрослых пациентов психиатрического стационара антитела к NMDA-рецепторам в крови были выявлены у пяти пациентов, однако анализ ЦСЖ подтвердил диагноз только в одном случае [214].

Следовательно, концепция аутоиммунного психоза не должна использоваться как основание для сплошного иммунологического обследования всех пациентов с дебютом психоза. Ее практическая ценность заключается в выделении группы пациентов с психотической симптоматикой и дополнительными признаками органического поражения ЦНС, у которых требуется расширенный неврологический, иммунологический и параклинический диагностический поиск.

1.4. Анти-NMDAr аутоиммунный энцефалит в детском и подростковом возрасте

Анти-NMDAr АЭ является наиболее значимым для психиатрической практики вариантом АЭ, поскольку часто манифестирует психопатологическими симптомами и может быть ошибочно расценен как ППЭ [76, 77, 84, 85, 132, 172, 194, 195, 202, 230, 231, 233]. NMDA-рецепторы являются ионотропными глутаматными рецепторами, участвующими в процессах синаптической передачи, нейропластичности, памяти и развития ЦНС. Патогенетическая роль антител к NMDA-рецепторам связывается с нарушением функционирования рецепторных комплексов и связанных с ними нейрохимических систем, при этом морфологические данные указывают на возможность функционально обратимого поражения при минимальных признаках нейрональной гибели [69, 76, 146, 166, 197].

Классическое течение анти-NMDAr АЭ включает продромальную, начальную и позднюю стадии [59, 76]. В продромальном периоде могут отмечаться лихорадка, тошнота, рвота, головная боль, симптомы, сходные с острой респираторной инфекцией или SARS-CoV-2 [70, 76, 81, 88, 89, 91, 194, 209, 240]. В дальнейшем развиваются психопатологические и когнитивные нарушения, включающие раздражительность, тревогу, агрессию, ажитацию, эмоциональную лабильность, маниакальные проявления, бредовые идеи, галлюцинации, дезорганизацию мышления, нарушения сна, снижение речевой продукции, мутизм, кататонию и расстройства памяти [204, 208, 231, 241]. По мере прогрессирования заболевания присоединяются судорожные приступы, двигательные нарушения, расстройства сознания, вегетативная дисрегуляция и в тяжелых случаях центральная гиповентиляция [76].

Особенностью анти-NMDAr АЭ является высокая вероятность первичной госпитализации в психиатрический стационар, особенно у подростков с остро развившейся психопатологической симптоматикой [76, 77, 84, 160, 195, 202, 215]. Это связано с тем, что в инициальном периоде заболевание может проявляться галлюцинаторно-бредовой симптоматикой, кататонией, ажитацией, агрессией,

нарушением поведения и сна, без очевидных неврологических признаков. Однако последующее присоединение судорожных пароксизмов, нарушений сознания, речевых расстройств, орофациальных дискинезий, гиперкинезов, вегетативной нестабильности и параклинических изменений позволяет пересмотреть первоначальную диагностическую гипотезу [76, 82, 162, 233].

В одном из крупных когортных исследований M. Titulaer et al. в окончательную выборку были включены 212 детей с анти-NMDAr АЭ. Авторы выделили восемь основных доменов нарушений: поведение и когниция, дефицит памяти, расстройства речи, снижение сознания, двигательные нарушения, судорожные пароксизмы, вегетативная дисфункция и центральная гиповентиляция. У пациентов детского возраста чаще, чем у взрослых, отмечались судорожные пароксизмы и двигательные расстройства, тогда как у взрослых была выше представленность психопатологических симптомов. Эти данные показывают, что у детей психопатологическая симптоматика при анти-NMDAr АЭ часто сочетается с неврологическими и судорожными проявлениями, а не существует как изолированный психоз [85, 132, 233].

Изолированная психиатрическая манифестация анти-NMDAr АЭ встречается относительно редко. В исследовании M. Kayser et al. изолированные психопатологические симптомы были выявлены у 23 пациентов, что составило 4% общей выборки, среди них восемь пациентов были женского пола младше 18 лет [158]. В более позднем исследовании G. Gombalay et al. частота анти-NMDAr АЭ с изолированными психопатологическими симптомами у детей была оценена как низкая и составила 5% [176]. Эти данные подтверждают, что отсутствие неврологических и параклинических признаков снижает вероятность АЭ, однако не исключает необходимости динамического наблюдения при атипичном, быстро прогрессирующем или флюктуирующем течении психоза.

В ретроспективном мультицентровом исследовании Y. Nacohen et al. у детей с антителами к NMDA-рецепторам когнитивная дисфункция отмечалась во всех случаях, психические нарушения и судорожные пароксизмы выявлялись в большинстве наблюдений, а двигательные нарушения встречались более чем у

половины пациентов [129, 203]. В калифорнийском исследовании M. Gable et al. психоз, определяемый как наличие слуховых или зрительных галлюцинаций в сочетании с бредом, был начальным синдромом у значительной части детей с анти-NMDAr АЭ, а часть пациентов первично госпитализировалась в психиатрический стационар. При этом у подростков психопатологические симптомы встречались чаще, чем у детей младшего возраста [160, 202].

Популяционное исследование M. Boesen et al. также демонстрирует высокий риск психиатрической маршрутизации пациентов с анти-NMDAr АЭ [210]. В описанных наблюдениях заболевание проявлялось изменением поведения, импульсивностью, эмоциональной нестабильностью, снижением речевой продукции, кататонией, слуховыми и зрительными галлюцинациями, психическими автоматизмами, самоповреждающим поведением, тревогой, сексуальной расторможенностью, регрессом поведения, нарушением внимания, сна, памяти, агрессией, параноидными идеями, вербигерациями и деперсонализацией. Однако во всех случаях психопатологическая симптоматика сочеталась или в дальнейшем дополнялась неврологическими, когнитивными, двигательными либо судорожными проявлениями.

В обзоре R. Gurrera et al., включавшем 167 случаев детского анти-NMDAr АЭ, указывалось на необходимость выявления признаков, несвойственных первичным психическим расстройствам [162]. Авторы выделили десять настораживающих признаков: судорожные пароксизмы, гипертермия, орофациальные дискинезии или иные дискинезии, спутанность сознания, нарушения речи или афазия, кататонические проявления, снижение доступности контакту и нарушения памяти. В систематическом обзоре Y. Giri et al. у детей с анти-NMDAr АЭ часто отмечались экстрапирамидные синдромы, судорожные пароксизмы, ажитация, нарушения речи, орофациальные дистонии, дезорганизованное или бредовое поведение, психоз, вегетативная дисрегуляция, галлюцинации, нарушения сна, агрессия, кататония, флюктуация симптомов, нарушения памяти и бред [82].

Таким образом, анти-NMDAr АЭ у детей и подростков может манифестировать как психическое расстройство, однако его типичная динамика

характеризуется полисиндромностью, быстрым прогрессированием, сочетанием психотических и кататонических нарушений с когнитивными, речевыми, судорожными, двигательными и вегетативными симптомами. Именно эта синдромальная динамика, а не наличие отдельных психотических симптомов, является главным ориентиром для дифференциальной диагностики с ППЭ.

1.5. Иные варианты аутоиммунных энцефалитов у детей и подростков

Наряду с анти-NMDAr АЭ, в детском возрасте описаны другие иммунологические варианты заболевания, ассоциированные с антителами к D2R, GAD-65, MOG, CASPR2, AMPH, CV2/CRMP5 и другим антигенам [96, 102, 110, 119, 121, 128, 131, 142, 182, 210]. Их значение для детской психиатрии определяется не столько частотой каждого отдельного варианта, сколько общей клинической гетерогенностью и возможностью манифестации с психопатологическими, когнитивными, поведенческими, речевыми и двигательными нарушениями.

Анти-D2R-ассоциированные поражения чаще описываются у детей с энцефалитом базальных ганглиев и проявляются сочетанием энцефалопатии, двигательных нарушений, дистонии, паркинсонизма, хореи, окулогирных кризов, а также ажитации, галлюцинаторных, тревожных, компульсивных и поведенческих нарушений [96, 117, 141]. Эти данные имеют значение для дифференциальной диагностики, поскольку сочетание психопатологических проявлений с экстрапирамидной симптоматикой и поражением базальных ганглиев позволяет предполагать органический характер расстройства.

Анти-GAD-ассоциированные состояния могут протекать с лимбическим энцефалитом, нарушениями памяти, судорожными приступами, нарушениями сознания, аффективными и психотическими симптомами [110, 114, 196, 210, 234, 235]. Диагностическое значение обычно связывается с высоким титром антител [234, 235]. В детском возрасте описаны случаи, в которых поведенческие и когнитивные изменения предшествовали судорожному синдрому и дальнейшему диагностическому поиску в отношении АЭ [210]. Полученные данные указывают на

необходимость учитывать не только психотическую симптоматику, но и динамику когнитивного снижения, нарушений сна, поведения и появления приступов.

Анти-MOG-ассоциированные поражения у детей преимущественно рассматриваются в контексте демиелинизирующих заболеваний, однако в ряде исследований описаны энцефалитические формы с нарушениями сознания, поведения, речи, памяти, судорожными пароксизмами и двигательными расстройствами [102, 119]. При анти-MOG АЭ психопатологические симптомы обычно не формируют самостоятельный психиатрический фенотип, а включаются в более широкий неврологический и демиелинизирующий контекст.

Анти-CASPR2 АЭ в детском возрасте встречается реже, но может включать энцефалопатию, эпилептические приступы, церебеллярные и психопатологические проявления, включая галлюцинации, раздражительность, страхи, нарушения социального поведения, бессонницу и когнитивные нарушения [121, 131]. CASPR2 также рассматривается в контексте процессов созревания, миграции нейронов и настройки ГАМК-ергической передачи, что дополнительно подчеркивает связь иммунологических механизмов с нарушениями нейроразвития [60, 67, 122, 123, 139, 177, 184, 186, 188, 221].

Важным смежным направлением является разграничение приобретенных аутоиммунных поражений ЦНС и моногенных энцефалопатий, связанных с нарушением функции тех же или функционально близких синаптических белков. Так, мутации в генах GRIN1, GRIA1, GABBR1, GABRA1 и GAD1 могут сопровождаться ранним дебютом эпилептических приступов, задержкой психического развития, двигательными нарушениями и энцефалопатией, что создает клиническое пересечение с АЭ, но требует иной диагностической и терапевтической стратегии [114, 145, 146, 159, 161, 168, 242].

Анти-AMPH и анти-CV2/CRMP5-ассоциированные формы у детей описаны преимущественно в единичных наблюдениях и чаще имеют лимбический, судорожный, сенсомоторный или паранеопластический контекст [92, 105, 128, 140, 182, 191, 207, 222]. Для психиатрической практики они имеют значение прежде всего как пример того, что психопатологические симптомы при АЭ могут возникать в

рамках системного неврологического синдрома, а не как изолированное психическое расстройство.

В литературе также описаны более редкие формы АЭ, ассоциированные с антителами к AMPA-рецепторам, ГАМК-А-рецепторам, mGluR5, IgLON5 и нейрексину-3α. Эти варианты могут проявляться лимбическим энцефалитом, судорожными приступами, тяжелыми двигательными расстройствами, нарушениями сна, когнитивным снижением и психопатологической симптоматикой, что расширяет спектр состояний, подлежащих дифференциальной диагностике с первичными психическими расстройствами [62, 71, 93, 134, 152, 154, 155, 167, 174, 211, 216].

Таким образом, иные варианты АЭ в детском возрасте не образуют единого психопатологического фенотипа. Их объединяет полисиндромность, частое сочетание психических симптомов с неврологическими, судорожными, когнитивными, речевыми, двигательными и параклиническими признаками органического поражения ЦНС. Это делает нецелесообразным построение дифференциальной диагностики только на типе антител и требует анализа синдромальной динамики заболевания.

1.6. Дифференциальная диагностика аутоиммунных энцефалитов и первых психотических эпизодов

Проблема разграничения АЭ и ППЭ является одной из наиболее значимых для детско-подростковой психиатрии. С одной стороны, анти-NMDA_R АЭ и другие варианты АЭ могут манифестировать острыми психопатологическими нарушениями и приводить к первичной госпитализации в психиатрический стационар [76, 77, 84, 85, 132, 160, 195, 210, 231, 233]. С другой стороны, изолированная психиатрическая манифестация АЭ встречается редко, а сплошное тестирование пациентов с ППЭ на антинейрональные антитела имеет ограниченную диагностическую эффективность [68, 95, 136, 158, 176, 214, 229].

Закономерность перехода от психопатологического дебюта к развернутой неврологической картине при органических поражениях ЦНС подчеркивалась еще

в классических работах по детской психиатрии. В частности, еще В.В. Ковалев (1979) при описании нарушений в рамках подострых прогрессирующих панэнцефалитов или лейкоэнцефалитов выделял ряд клинических и параклинических особенностей, характерных для АЭ [28]. Так, в инициальной стадии могли отмечаться легкие церебрастенические явления, изменения поведения, нелепые поступки, когнитивное снижение, продуктивные феномены (зрительные, слуховые, обонятельные галлюцинации, страхи, тревожное возбуждение), сменяющиеся неврологическими синдромами – апраксиями, экстрапирамидным синдромом, лобной и мозжечковой атаксией, эпилептиформными пароксизмами. В ЭЭГ отмечены комплексы Редемекера – возникающие во всех отведениях на фоне генерализованного тета-ритма и дезорганизации основного альфа-ритма группы высоко-амплитудных дельта-волн и синхронных с гиперкинезами комплексов «пик-волна» большой амплитуды. Заболевания характеризовались высокой летальностью, непрерывным и приступообразным течением.

Отдельные психопатологические феномены, такие как галлюцинации, бредовые идеи, кататония, ажитация, агрессия, эмоциональная лабильность, нарушения сна или поведения не обладают достаточной специфичностью для разграничения аутоиммунного и первичного психотического процесса. Эти проявления могут встречаться как при АЭ, так и при расстройствах шизофренического спектра, аффективных расстройствах, расстройствах развития, эпилепсии, инфекционных и метаболических поражениях ЦНС [59, 113, 130, 136, 164, 200, 214].

Наибольшее диагностическое значение имеют не отдельные симптомы, а их сочетание и динамика. В пользу АЭ свидетельствуют острый или подострый темп развития, инфекционный или общемозговой продром, быстрое нарастание полиморфной симптоматики, флюктуации сознания, выраженная когнитивная дисфункция, нарушения кратковременной памяти, регресс психического развития, речевые нарушения, афазия или мутизм, судорожные приступы, орофациальные и другие дискинезии, кататония в сочетании с неврологическими проявлениями,

экстрапирамидные нарушения, очаговый неврологический дефицит, вегетативная дисрегуляция, гипертермия, гипонатриемия, неблагоприятная переносимость нейрорепарантов, а также изменения на ЭЭГ, МРТ, в ЦСЖ и иммунологических показателях [59, 70, 75, 76, 82, 113, 129, 130, 132, 162, 164, 170, 200, 233].

В пользу ППЭ, напротив, может свидетельствовать отсутствие объективных признаков поражения ЦНС, отсутствие судорожных, очаговых неврологических, выраженных когнитивных, речевых, двигательных и вегетативных нарушений, отсутствие воспалительных изменений в ЦСЖ и отсутствие специфических антител в ЦСЖ. Однако эти признаки не должны оцениваться формально, поскольку ранние этапы АЭ могут протекать неполно, а часть симптомов присоединяется по мере прогрессирования заболевания [76, 158, 176, 233].

Особое значение имеет проблема интерпретации серологических находок. Выявление антинейрональных антител только в сыворотке крови без соответствующей клинической картины и подтверждения в ЦСЖ не является достаточным основанием для диагностики АЭ или аутоиммунного психоза [76, 113, 214]. Это особенно важно в условиях расширения лабораторных панелей и повышения доступности иммунологических исследований. Диагноз должен основываться не на единичном лабораторном результате, а на клинко-параклиническом соответствии данных [59, 113, 130, 147].

Дифференциальная диагностика АЭ и ППЭ у детей и подростков требует мультидисциплинарного подхода. Психиатр должен оценивать психопатологическую структуру и синдромальную динамику, невролог – наличие очаговой, судорожной, двигательной и экстрапирамидной симптоматики, педиатр и инфекционист – соматический и инфекционный контекст, а специалисты лабораторной и лучевой диагностики – результаты исследования ЦСЖ, иммунологического, ЭЭГ- и МРТ-обследования [112, 120, 130, 147, 164, 171]. Именно междисциплинарная оценка позволяет снизить риск как гиподиагностики АЭ, так и необоснованной гипердиагностики аутоиммунного процесса у пациентов с ППЭ.

Клинически близким, но самостоятельным дифференциально-диагностическим состоянием является остро развившийся нейropsychиатрический синдром детского возраста – PANS (Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome). Он характеризуется резким началом обсессивно-компульсивного расстройства или выраженного ограничения приема пищи в сочетании с тревогой, эмоциональной лабильностью, раздражительностью, агрессией, регрессом поведения, ухудшением школьного функционирования, сенсорными или моторными нарушениями, расстройствами сна, энурезом или учащенным мочеиспусканием [130, 135, 150, 156, 190, 201]. В литературе обсуждается возможная связь PANS и АЭ как состояний, объединенных острым началом психоневрологических, когнитивных и поведенческих нарушений [63, 175, 190, 224]. Однако PANS не включен в крупные диагностические классификации, а лабораторные маркеры данного состояния не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью [150, 156]. Поэтому PANS следует рассматривать как смежный диагностический контекст, но не как эквивалент АЭ.

Таким образом, разграничение АЭ и ППЭ должно строиться не на поиске одного «патогномоничного» психического симптома, а на анализе всего клинико-динамического профиля заболевания. Наиболее значимыми являются темп развития, полисиндромность, флюктуация симптоматики, сочетание психических нарушений с признаками поражения ЦНС и результаты параклинического обследования.

1.7. Терапевтические аспекты и значение ранней диагностики

Хотя настоящая работа не посвящена терапии АЭ как самостоятельной проблеме, лечебные аспекты имеют важное диагностическое и прогностическое значение. В литературе подчеркивается, что более раннее начало патогенетической терапии связано с лучшим прогнозом, тогда как задержка диагностики может ухудшать исходы заболевания [76, 111, 129, 133, 173, 195, 202, 233, 237]. Это обстоятельство усиливает значение своевременного распознавания АЭ в психиатрической практике, особенно при впервые возникшем остром психозе у

детей и подростков с неврологическими, судорожными, когнитивными или вегетативными признаками.

Патогенетическая терапия АЭ направлена на подавление патологической иммунной активности и может включать глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, плазмаферез, ритуксимаб, циклофосфамид и другие иммуносупрессивные препараты [76, 220, 226, 237]. Метаанализ, проведенный М. Nosadini et al., включивший случаи анти-NMDAr АЭ, показал, что лучший прогноз связан с началом патогенетической терапии в первые 30 дней заболевания и своевременным переходом к терапии второй линии при недостаточном эффекте первой [237].

Для психиатрической практики принципиально важна проблема переносимости нейролептиков при анти-NMDAr АЭ. В литературе указывается на риск неблагоприятной реакции на антипсихотические препараты и развитие злокачественного нейролептического синдрома у пациентов с АЭ [76, 113, 164, 195]. Поэтому при подозрении на АЭ рекомендуется осторожность при назначении антипсихотической терапии, особенно типичных нейролептиков; в отдельных публикациях препаратами выбора в подобных ситуациях называются оланзапин и кветиапин [76, 195]. При резистентной кататонии в структуре анти-NMDAr АЭ описана эффективность электросудорожной терапии [125, 195].

Терапевтический ответ может иметь вспомогательное дифференциально-диагностическое значение, однако не должен рассматриваться как самостоятельный критерий АЭ. Улучшение на фоне иммунотерапии должно оцениваться в совокупности с клиническими, иммунологическими, данными исследования ЦСЖ, ЭЭГ- и МРТ-данными. Это особенно важно в детско-подростковой практике, где ошибочная гипердиагностика АЭ может приводить к необоснованному назначению иммуносупрессивной терапии [147].

1.8. Состояние проблемы в Российской Федерации и обоснование собственного исследования

В отечественной литературе в последние годы появились публикации, посвященные диагностике, клинической картине, психопатологическим проявлениям и терапевтическим подходам при АЭ у взрослых [4, 6, 7, 10, 12, 13, 17, 22, 24, 27, 30, 31, 33, 34, 36, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 48]. Однако детско-подростковые психиатрические аспекты АЭ представлены значительно менее полно.

В действующих клинических рекомендациях АЭ упоминается в качестве дифференциального диагноза при фебрильной кататонии у взрослых, при подозрении на иммунную эпилепсию и как возможный паранеопластический синдром при отдельных онкологических заболеваниях. В то же время в клинических рекомендациях, касающихся шизофрении у пациентов детского возраста, АЭ как значимый дифференциальный диагноз представлен недостаточно. Это контрастирует с международными подходами, в которых подчеркивается необходимость раннего междисциплинарного обследования детей с подозрением на аутоиммунную энцефалопатию [180].

Анализ русскоязычной научной литературы показал, что значительная часть публикаций посвящена отдельным клиническим случаям, причем большинство описаний пациентов детского возраста выполнено неврологами [2, 4, 5, 8, 14, 15, 16, 18, 19, 25, 26, 50, 58]. Подробные психопатологические описания встречаются редко. В одном из отечественных наблюдений у пациентки 15 лет АЭ с антителами к NMDA-рецепторам и GAD манифестировал судорожным синдромом и экстрапирамидными двигательными расстройствами, первоначально расцененными как сочетание симптоматической эпилепсии с конверсионными приступами в структуре неврозоподобного синдрома [14]. Дальнейшее ухудшение с развитием вегетативных нарушений, экстрапирамидной симптоматики, кататонии и гипертермии позволило предположить АЭ, подтвержденный выявлением антител в ЦСЖ.

В другом отечественном наблюдении у пациентки 12 лет в инициальной стадии отмечались инсомния, гиперфагия и судорожный синдром, затем присоединились сенсомоторная афазия, галлюцинаторное поведение, раздражительность, мутизм или шепотная речь, вегетативная нестабильность, генерализованный судорожный приступ, гипомимия, парамимия, пассивный негативизм, бульбарные симптомы, угнетение сознания, тризм и гиперкинезы [18]. Данное наблюдение демонстрирует типичную для АЭ диагностическую проблему, заключающуюся в том, что на раннем этапе психопатологические и поведенческие нарушения могут приводить к психиатрической маршрутизации, тогда как дальнейшая динамика выявляет органическую природу заболевания.

По данным Е.Н. Чекановой, исследовавшей клинко-иммунологическую картину АЭ у взрослых пациентов, в дебюте заболевания преобладали эпилептические приступы, психопатологическая симптоматика и когнитивные нарушения [55]. К психопатологической симптоматике относились бред, зрительные и слуховые галлюцинации, психомоторная заторможенность, поведенческие изменения, ажитация, агрессивность, тревога и депрессия. Когнитивные нарушения включали нарушения кратковременной памяти, снижение исполнительных функций, внимания и беглости речи. Несмотря на то, что данная работа выполнена на взрослой когорте, ее результаты согласуются с общей проблемой полисиндромности АЭ и значимости психопатологических проявлений в дебюте заболевания.

Таким образом, отечественная литература подтверждает актуальность проблемы, однако имеющихся данных недостаточно для системного описания психопатологических, синдромально-динамических и дифференциально-диагностических особенностей АЭ у детей и подростков. Особенно недостаточно изучены признаки, позволяющие разграничивать аутоиммунно-обусловленные органические психические расстройства и первые психотические эпизоды в условиях детско-подростковой психиатрической практики.

Данные литературы свидетельствуют, что АЭ у детей и подростков могут манифестировать психопатологическими нарушениями и имитировать ППЭ. Вместе

с тем галлюцинаторно-бредовые, кататонические, аффективные и поведенческие симптомы не обладают достаточной специфичностью для разграничения аутоиммунного и первичного психотического процесса. Наибольшее диагностическое значение имеют клинико-динамические характеристики заболевания, к которым относят острый или подострый темп развития, инфекционный или общемозговой продром, флюктуации сознания, судорожные пароксизмы, речевые, когнитивные, двигательные, экстрапирамидные, очаговые неврологические и соматовегетативные нарушения, а также изменения на ЭЭГ, МРТ, в ЦСЖ и серологических/иммунологических показателей.

Несмотря на разработку критериев АЭ и аутоиммунного психоза, сохраняется проблема их применения в детско-подростковой психиатрической практике. С одной стороны, сплошное иммунологическое обследование пациентов с ППЭ имеет ограниченную диагностическую эффективность. С другой стороны, недооценка неврологических, когнитивных, кататонических, судорожных и соматовегетативных проявлений может приводить к поздней верификации АЭ и отсрочке патогенетической терапии. Это определяет необходимость сравнительного анализа анамнестических, клинико-психопатологических, неврологических, иммунологических и параклинических характеристик аутоиммунных психических расстройств и первых психотических эпизодов у детей и подростков, а также разработки дифференциально-диагностического алгоритма.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена как сравнительное, продольное наблюдательное исследование смешанного типа.

Объектом исследования являлись две группы пациентов детско-подросткового возраста – с психическими расстройствами, развившимися в структуре аутоиммунного поражения центральной нервной системы (основная группа) и с первым психотическим эпизодом в структуре расстройств шизофренического спектра (группа сравнения)

Предметом исследования являлись клинико-психопатологические, неврологические, соматовегетативные, параклинические и терапевтические признаки, позволяющие уточнить структуру органических психических расстройств аутоиммунного этиопатогенеза и определить их дифференциально-диагностическое значение.

Дизайн исследования предусматривал несколько последовательных этапов. На первом этапе проводился отбор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения. На втором этапе осуществлялся сбор клинико-анамнестических, психопатологических, неврологических, лабораторных и инструментальных данных. На третьем этапе проводилась клинико-синдромальная оценка пациентов с АЭ с анализом динамики заболевания. На четвертом этапе выполнялось сравнительное исследование основной группы и группы сравнения. На пятом этапе проводилась статистическая обработка данных, оценка диагностической информативности отдельных признаков и построение интегральной доменной модели.

2.2. Общая характеристика обследованных групп

В связи с низкой распространенностью АЭ и гетерогенностью его клинической картины [76, 110, 143] набор материала проводился в психиатрических и многопрофильных стационарах регионального и федерального подчинения г. Москвы и Московской области, а также в рамках амбулаторного приема в период с 2024 по 2026 гг. Выездная консультация врача-психиатра при подозрении на АЭ, проводилась согласно регламенту направления и госпитализации детского населения в медицинские организации государственной системы здравоохранения города Москвы и Московской области для оказания специализированной медицинской помощи по профилю «психиатрия» (приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 18.12.2020 № 1445). В исследование были включены пациенты детского и подросткового возраста, находившиеся на базах острых психиатрических отделений ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ» и ГБУЗ МО «ЦКПБ им. Ф.А. Усольцева», неврологического, реанимационного и онкологического отделений ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», отделений инфекционной реанимации, инфекционных болезней, и неврологии ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», отделений психоневрологии 1 и 2 РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, инфекционного отделения для детей с нейроинфекциями и менингитом №11 ГБУЗ «ИКБ№1 ДЗМ», психоневрологического отделения №1 ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ», отделений неврологии и реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ».

Основную группу (далее АЭ) составили 22 пациента с АЭ, у которых в структуре заболевания выявлялись психические расстройства (медиана возраста – 14,0 [12,0; 16,4] лет). Группу сравнения составили 28 пациентов с первыми психотическими эпизодами в структуре расстройств шизофренического спектра (здесь и далее ППЭ) (медиана возраста – 16,0 [14,1; 17,0] лет), манифестировавшими в детском и подростковом возрасте.

Формирование основной группы осуществлялось на основании клинической картины заболевания, данных неврологического обследования, результатов инструментальных и лабораторных методов, а также критериев возможного или определенного АЭ. При наличии специфических нейрональных антител диагноз рассматривался как серологически подтвержденный вариант АЭ.

Формирование группы сравнения проводилось с учетом клинической картины ППЭ, возраста дебюта, соответствия диагностическим критериям расстройств шизофренического спектра, а также отсутствия данных за возможный или определенный АЭ.

Анализ основной группы и группы сравнения позволил определить, какие клинико-анамнестические, психопатологические, неврологические, соматовегетативные и параклинические признаки обладают наибольшим дифференциально-диагностическим значением. При этом учитывалось, что отдельные симптомы, например психотические или кататонические проявления, могут встречаться в обеих группах, поэтому основное значение придавалось их сочетанию с органическими, неврологическими и параклиническими маркерами.

2.3. Критерии включения и исключения

Критерии включения в основную группу:

- 1) возраст от 3-х до 18 лет
- 2) возникший впервые или рецидивирующий аутоиммунный энцефалит (G04.8), соответствующий критериям вероятного, возможного или определенного аутоиммунного энцефалита [130].
- 3) соответствие клиническим критериям диагнозов МКБ-10 из рубрик F06 и F07, включающие психические нарушения, связанные с другими заболеваниями.

Критерии исключения из основной группы:

- 1) верифицированные ранее: F10-19 Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с (вызванные) употреблением психоактивных веществ. F70-79 Умственная отсталость. F80.8 Другие расстройства речи и языка. F84.0-9 Первазивные расстройства развития. F94.0 Элективный мутизм.

2) верифицированные более 6 мес. назад расстройства из группы: F2 Шизофрения, шизотипические расстройства

3) отказ законных представителей пациента от участия в исследовании

Критерии включения в группу сравнения:

1) возраст от 3-х до 18 лет

2) впервые возникшее острое преходящее психотическое расстройство, соответствующее критериям МКБ-10: F20, F23.

3) впервые возникшее другое дезинтегративное расстройство детского возраста – F84.3

Критерии исключения в группе сравнения:

1) верифицированные ранее: F10-19 Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с (вызванные) употреблением психоактивных веществ, F70-79 Умственная отсталость, F80.8 Другие расстройства речи и языка, F84.0 Детский аутизм, F84.1 Атипичный детский аутизм, F84.2 Синдром Ретта, F84.4 Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями, F94.0 Элективный мутизм

2) верифицированные более 6 мес. назад расстройства из группы F2 Шизофрения, шизотипические расстройства

3) выявленный возможный или определенный АЭ (130).

В исследование включались пациенты, соответствующие критериям возможного, вероятного (серонегативного) и серологически подтвержденного диагноза АЭ согласно предложенным Т. Cellucci критериям [130].

Для всех трех вариантов необходимо наличие следующих признаков:

1. Подострое развитие неврологических и/или психопатологических симптомов (менее чем за 3 месяца) у прежде здорового ребенка.

2. Клиническая картина, включающая 2 и более проявлений из нижеследующих:

а. Угнетение или помрачение сознания или изменения в ЭЭГ в виде замедления или фокальной эпилептиформной активности

б. Очаговая неврологическая симптоматика

с. Когнитивные нарушения (тяжелая когнитивная дисфункция с исключением других ее возможных причин специалистами (невролог, психиатр, нейропсихолог) или резкое снижение IQ (более чем на 20 пунктов).

d. Признаки регресса психического развития

e. Моторные нарушения (кроме тиков)

f. Психопатологические симптомы

g. Судорожные пароксизмы, не объяснимые имевшимся до того заболеванием

3. Исключены альтернативные гипотезы.

Для возможного серонегативного АЭ в дополнение необходимо выявление 1 и более параклинических признаков:

1. Воспалительные изменения в ЦСЖ (цитоз более 5 кл. в мм³ и/или олигоклональные IgG).

2. Проявления энцефалита по результатам МРТ, проведенного с контрастным усилением с оценкой в режимах T1, T2, FLAIR и диффузионно-взвешенном. В случае если неврологические отклонения потенциально связаны с поражением спинного мозга, рекомендуется рассмотреть возможность проведения МРТ спинного мозга.

3. Воспалительные изменения по результатам биопсии мозга и исключение других заболеваний в рамках этого обследования.

Для верификации определенного серологически подтвержденного АЭ необходимо подтверждение иммунологическими методами наличия в крови и/или в ЦСЖ хорошо изученных и ассоциированных с АЭ антител (при выявлении антител в ЦСЖ не требуется подтверждения параклиническими методами, при выявлении антител в крови необходимо подтверждение 1 и более параклиническими методами).

Из 33 осмотренных пациентов диагноз АЭ подтвердился в 22 случаях (Таблица 2.1).

В основную группу включались также пациенты с ранее подтвержденным диагнозом АЭ, в связи с чем в части случаев клиническая картина острого и раннего восстановительного периода оценивалась ретроспективно.

Таблица 2.1 – Общая характеристика материала исследования (n=22)

Выявленная форма АЭ	Количество пациентов	Пол (м/ж)	Возраст, Ме [Q1; Q3]	Ретроспективная оценка острого и раннего восстановительного периода (кол-во пациентов)
Серонегативный АЭ	6	3/3	12,5 [9,75; 13,8]	1
Серопозитивный АЭ	16	5/11	15,0 [12,0; 16,5]	9
Всего	22	8/14	14,0 [12,0; 16,4]	9/22

При выявлении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде заболевания проводился мониторинг состояния с частотой от ежедневных осмотров (при полиморфной симптоматике) до визитов с интервалом 7-10 дней на этапе регресса симптоматики и подбора поддерживающей терапии. После завершения активного этапа лечения в острой фазе пациенты осматривались на сроке 6 мес., 12 мес., 18 мес. и 24 и более мес. В случае включения пациента в основную группу на этапе раннего восстановления и катамнеза проводился опрос родителей, включающий сбор анамнеза, оценку продромального периода, опрос в отношении особенностей поведения в остром и раннем восстановительном периодах, оценка медицинской документации пациентов (Таблица П.1 Приложения А). Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: анти-NMDAr АЭ (n=13) и иные АЭ (n=9).

При оценке синдромальной структуры нарушений у пациентов с АЭ были выделены 9 ведущих синдромов, выраженность которых оценивалась от 0 до 3 баллов в продромальном, остром, раннем восстановительном и катамнестическом периодах наблюдения. С этой целью использовалась Шкала формализованной оценки клинико-синдромальной динамики АЭ (см. раздел 2.4. Методика расчета выраженности синдромов при АЭ). При заполнении баллов использовался дифференцированный подход в зависимости от периода заболевания и степени тяжести состояния. В продромальном, остром и раннем восстановительном периодах выставлялся максимальный балл в случае выявления синдрома, а в раннем восстановительном и катамнестическом – минимальный. Такой подход позволил систематизировать

клиническую информацию о синдромокинезе заболевания в период дебюта и разрешения клинических проявлений. При невозможности верификации синдрома в связи с выраженностью других синдромов, выставлялся 0 баллов.

Набор пациентов в *группу сравнения* проводился в ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ», ГБУЗ МО «ЦКПБ им. Ф.А. Усольцева» и ФГБНУ «РНЦПЗ» в период с января 2025 по май 2026 года. В проведенном исследовании были получены данные о возрасте развития ППЭ на уровне эпидемиологического среза. В группу сравнения изначально были включены 48 пациентов с ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра, поступившие в стационар в экстренном порядке. Возраст на момент дебюта 16,0 [15,0; 17,0] лет, из них 29 пациентов мужского пола. На этапе сбора анамнеза и первоначальной клинической оценки из исследования, согласно критериям исключения, были исключены 20 пациентов. Возраст в группе сравнения (n=28) составил 16,0 [14,1; 17,0] лет, 11 пациентов женского пола и 17 пациентов мужского пола, что в целом согласуется с демографическими данными в ранее проведенных исследованиях [9, 21].

Нозологическая структура пациентов из группы сравнения представлена на Рисунке 1.

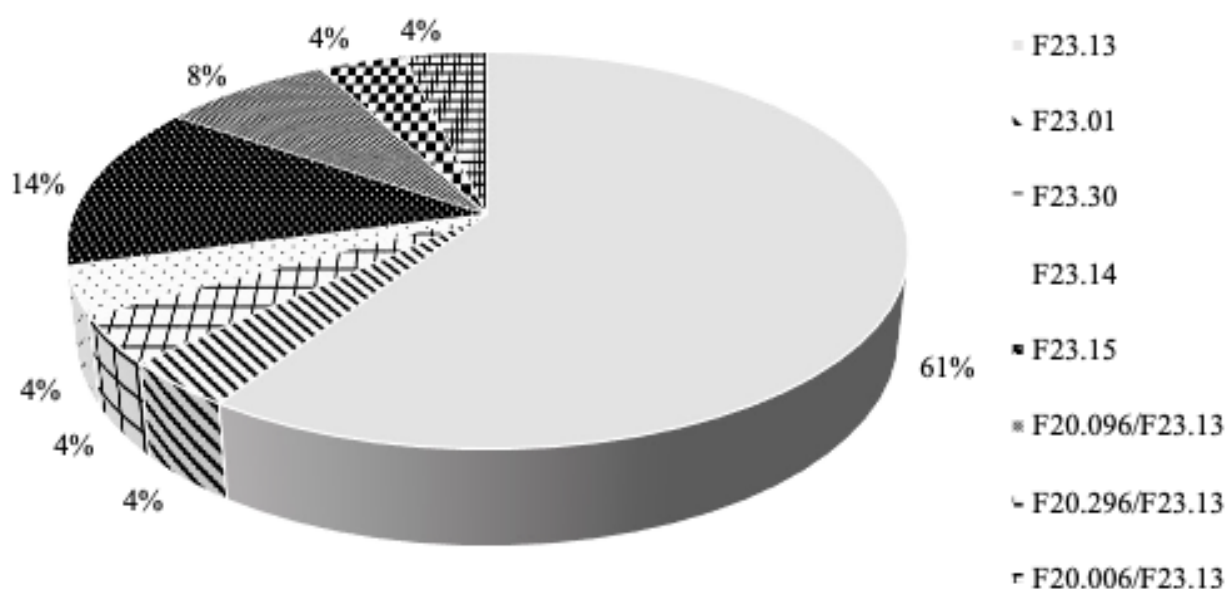


Рисунок 1 – Нозологическая структура пациентов группы сравнения

В учетной карте пациентов фиксировались результаты клинического анализа крови, биомаркеры системного воспалительного процесса (соотношения абсолютных значений нейтрофилов к лимфоцитам, моноцитов к лимфоцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, системный иммунно-воспалительный индекс (произведение абсолютного количества тромбоцитов и нейтрофилов, разделенное на абсолютное количество лимфоцитов), индекс системного воспалительного ответа (произведение абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов, разделенное на количество лимфоцитов), показатели фибриногена и альбумина, СОЭ. Также в учетной карте фиксировались выявленные данные ЭЭГ-, МРТ-исследований. При оценке клинической картины учитывались сведения, полученные с помощью логопедического, нейропсихологического, психопсихологического методов обследования.

2.4. Методика расчета выраженности синдромов при аутоиммунных энцефалитах

При оценке структуры нарушений при АЭ с помощью Шкалы формализованной оценки клинко-синдромальной динамики было выделено 9 синдромов, выраженность которых оценивалась от 0 до 3 баллов в продромальном, остром, раннем восстановительном и катамнестическом периодах наблюдения (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Шкала формализованной оценки клинко-синдромальной динамики АЭ

Синдром	Критерии выраженности в баллах
1. Шизофреноформный синдром	0 – Отсутствует 1 – Наличие продуктивных и негативных симптомов без отчетливой синдромальной структуры 2 – Галлюцинаторно-бредовые синдромы неустойчивые во времени и/или с изменчивой фабулой 3 – Галлюцинаторно-бредовые синдромы устойчивые во времени
2. Синдром нарушения сознания	0 – Отсутствует 1 – Сомноленция/оглушение/легкая спутанность 2 – Сумерки/делирий/онейроид/онейроидно-делириозный 3 – Аменция/аментивноподобный/кома
3. Кататонический синдром	0 – Отсутствует 1 – Микрокататония 2 – Кататонический ступор с восковой гибкостью / кататоническое возбуждение 3 – Кататония с негативизмом, импульсивное/немое кататоническое возбуждение, фебрильная кататония, ступор с мышечным оцепенением

Продолжение таблицы 2.2

4. Экстрапирамидный синдром	0 – Отсутствует 1 – Редкие облизывания губ, жевательные движения, периодическое асимметричное повышение тонуса мышц шеи, конечностей, хореоатетодные движения пальцев и кистей 2 – Продолжительное жевание, «причмокивание», высовывание языка, гримасы, трудности при глотании, дистонические атаки (окулогирные, тортиколис, оромандибулярные, лингвальные), размашистые движения в крупных суставах 3 – Тяжелые генерализованные дистонии, грубые жевательные движения, приводящие к повреждению ротовой полости
5. Синдромы очаговых сенсорных, моторных, речевых нарушений	0 – Отсутствуют/невозможно определить 1 – Легкая степень (парестезии, дизартрия); возможности самообслуживания не ограничены. 2 – Умеренная степень (парезы, атаксия, афазия); требуется поддержка при передвижении, выраженные трудности в общении 3 – Тяжелая степень (плегия, полная потеря равновесия, тотальная афазия); полная утрата функции
6. Общемозговой синдром	0 – Отсутствует/невозможно определить 1 – Периодические цефалгии, гиперэстезия, тошнота или однократная рвота, головокружение, раздражительность, быстрая истощаемость 2 – Постоянная интенсивная головная боль распирающего характера и/или рвота, сомноленция или оглушенность 3 – Крайне интенсивная головная боль, многократная рвота, признаки отека головного мозга (застойный диск зрительного нерва), предкома/кома
7. Судорожный синдром	0 – Отсутствует 1 – Редкие изолированные судорожные пароксизмы 2 – Частые пароксизмы, серии судорожных пароксизмов 3 – Эпилептический статус
8. Психоорганический синдром	0 – Отсутствует/невозможно определить 1 – Церебрастенический 2 – Эксплозивный/эйфорический 3 – с фиксационной амнезией
9. Дизонтогенетический синдром	0 – Отсутствует/невозможно определить 1 – Регресс в поведении на 1 возрастной период 2 – Регресс в поведении на 2 и более возрастных периода 3 – Регресс в поведении с аутистическими чертами

При заполнении баллов в таблице 2.2 использовался дифференцированный подход в зависимости от периода заболевания и степени тяжести состояния. В продромальном, остром и раннем восстановительном периоде фиксировалась максимальная выраженность впервые выявленного синдрома за период.

В раннем восстановительном и катамнестическом, напротив, минимальная выраженность обнаруженного ранее синдрома. Такой подход позволил систематизировать клиническую информацию о синдромокинезе заболевания в период дебюта и разрешения клинических проявлений. При невозможности верификации синдрома в связи с выраженностью других синдромов, выставлялось 0 баллов, что могло приводить к недооценке выраженности отдельных синдромов.

Данное обстоятельство учитывалось при качественной интерпретации данных. Это касалось дизонтогенетического, психоорганического и общемозгового синдромов и синдрома очаговых сенсорных и моторных нарушений.

2.5. Динамика заболевания в обследуемых группах

Динамика клинической картины у пациентов с АЭ оценивалась по периодам: продромальный период, острый период, ранний восстановительный период и катамнестический период.

Продромальный период определялся как промежуток от появления первых неспецифических соматических, неврологических, поведенческих, эмоциональных или когнитивных изменений до формирования развернутой клинической картины заболевания, потребовавшей специализированной медицинской помощи.

Острый период определялся как этап максимальной клинической выраженности заболевания, сопровождавшийся развитием психопатологической, неврологической, соматовегетативной и параклинической симптоматики.

Ранний восстановительный период рассматривался как этап редукции острой симптоматики после проведенного лечения и стабилизации соматоневрологического состояния.

Катамнестический период включал последующее наблюдение за пациентом после завершения острого и раннего восстановительного этапа заболевания. На данном этапе анализировались исход заболевания, наличие ремиссии, выраженность остаточного когнитивного или психоорганического дефекта, сохраняющиеся неврологические проявления, повторные эпизоды заболевания, потребность в поддерживающей терапии и уровень социального функционирования.

Для пациентов группы сравнения использовалась сопоставимая логика динамического анализа: инициальный этап, острый психотический период, период редукции психопатологических симптомов/формирование ремиссии и последующее наблюдение. При этом учитывалось, что периодизация ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра имеет иную клиническую

природу, поэтому сопоставление проводилось не по нозологически идентичным периодам, а по функционально сопоставимым этапам развития заболевания.

2.6. Методы исследования

Изучение пациентов проводилось при помощи клинико-anamnestического, клинико-психопатологического, клинико-катамnestического, клинико-лабораторного методов. Кроме этого, в работе учитывались данные, полученные при оценке неврологического статуса врачом-неврологом, данные при оценки соматического статуса врачом-педиатром, реаниматологом, данные ЭЭГ и МРТ.

Параклинические методы исследования использовались для объективизации признаков органического поражения центральной нервной системы и уточнения аутоиммунного этиопатогенеза заболевания. В анализ включались данные электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, исследования ЦСЖ, цитологических, иммунологических, серологических и общеклинических лабораторных исследований.

Электроэнцефалографическое исследование оценивалось с точки зрения наличия или отсутствия патологических изменений биоэлектрической активности головного мозга. Учитывались диффузное замедление, локальная медленноволновая активность, эпилептиформная активность, нарушение организации основного ритма, признаки функциональной незрелости, ирритативные изменения и другие особенности ЭЭГ-картины.

Магнитно-резонансная томография головного мозга использовалась для выявления структурных и воспалительных изменений центральной нервной системы. Анализировались очаговые изменения, признаки энцефалита, поражение отдельных отделов головного мозга, диффузные изменения, атрофические проявления, изменения белого вещества, а также отсутствие патологических изменений при наличии клинической картины АЭ.

Исследование ЦСЖ включало оценку цитоза, белка, воспалительных изменений, олигоклонального синтеза иммуноглобулинов и других показателей. Наличие воспалительных изменений в ЦСЖ рассматривалось как важный

диагностический признак аутоиммунного поражения центральной нервной системы, однако отсутствие выраженных изменений не исключало диагноз при наличии соответствующей клинической картины и других подтверждающих данных.

Иммунологическое и серологическое обследование включало определение специфических нейрональных антител и неспецифических маркеров иммунного воспаления. Особое значение придавалось выявлению антител к рецепторам и белкам, ассоциированным с АЭ. При интерпретации результатов учитывалось, что наличие специфического антительного маркера имеет высокое диагностическое значение, однако клиническая оценка должна проводиться в совокупности с психопатологическими, неврологическими и параклиническими данными.

Общеклинические лабораторные показатели использовались для оценки системного воспалительного, гематологического и соматического профиля пациента. Анализировались показатели крови, маркеры воспаления и другие параметры, отражающие общее соматическое состояние.

2.7. Структурирование клинических и параклинических признаков

Для обеспечения сопоставимости данных использовалось структурирование клинических и параклинических признаков. Проводилась детализированная оценка отдельных симптомов и признаков. Все показатели были сгруппированы в несколько профилей: клинико-anamнестический, психопатологический, неврологический, соматовегетативный, двигательный, параклинический, исследование ЦСЖ, иммунологический и терапевтический.

Такое разделение было необходимо, поскольку синдромальный подход позволяет описать клиническую структуру заболевания, но для межгруппового статистического анализа требуется оценка конкретных бинарных или количественных признаков. В связи с этим признаки кодировались по наличию или отсутствию, степени выраженности, периоду возникновения и диагностической значимости.

На основании полученных данных была разработана интегральная доменная оценка, включающая психопатологический, неврологический, двигательнo-вегетативный и параклинический домены. Каждый домен отражал наличие группы признаков, повышающих вероятность аутоиммунного этиопатогенеза психического расстройства. Суммарный показатель использовался для оценки диагностической информативности модели и построения алгоритма дифференциальной диагностики.

2.8. Статистический метод

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Jamovi версии 2.6.45.0, а также языка программирования R в среде разработки RStudio версии 2026.07.1+147. Выбор статистических методов осуществляли с учетом клинического характера исследования, малого объема выборки, неоднородности распределения отдельных показателей, а также наличия как количественных, так и категориальных переменных.

На первом этапе использовались методы описательной статистики. Для количественных переменных рассчитывались медианы, минимальные и максимальные значения, межквартильные интервалы. Для категориальных переменных определялись абсолютные и относительные частоты.

Проверка распределения (критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова) количественных переменных проводилась для выбора отражения мер центральных тенденций и корректных методов межгруппового сравнения. С учетом малого объема выборки и отклонения большинства показателей от нормального распределения преимущественно использовались непараметрические статистические критерии.

Для сравнения двух независимых групп по количественным и порядковым переменным применялся U-критерий Манна-Уитни. При анализе категориальных признаков применялись точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона в зависимости от структуры таблиц сопряженности и ожидаемых частот с поправкой Холма на множественные сравнения.

Для оценки связи между количественными и порядковыми признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для контроля ошибки первого рода применялась поправка Бонферрони. Учитывая малый объем тестируемой панели гипотез, использование данного строгого метода не привело к критической потере статистической мощности. В Главе 4, где проводилось множественное сравнение различных профилей, была выбрана последовательная поправка Холма. Это позволило сохранить большую чувствительность теста при сохранении общего уровня значимости семейства гипотез, что особенно важно при ограниченном размере выборки.

Для оценки диагностической информативности отдельных признаков рассчитывались отношение шансов, доверительные интервалы, чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, отношение правдоподобия положительного и отрицательного результата. При наличии нулевых ячеек в таблицах сопряженности использовалась поправка Холдейна-Энскомба.

Для оценки качества диагностических моделей применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с расчетом площади под ROC-кривой. Показатель AUC использовался как интегральная характеристика способности признака или модели различать пациентов основной группы и группы сравнения. Дополнительно определялись оптимальные пороговые значения, чувствительность, специфичность и индекс Юдена.

Для оценки независимого вклада отдельных признаков и диагностических доменов применялась биномиальная логистическая регрессия. В качестве зависимой переменной использовалась принадлежность пациента к основной группе АЭ или группе ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. В качестве предикторов анализировались демографические, клинические, психопатологические, неврологические, соматовегетативные, двигательные и параклинические показатели.

Отдельные регрессионные модели строились для оценки вклада демографических факторов, анамнестических признаков, психопатологического профиля, неврологического профиля, двигательного-вегетативного профиля и

параклинических признаков. Это позволяло определить, какие группы признаков обладают наибольшей самостоятельной диагностической значимостью.

С учетом малого объема выборки и высокой прогностической силы отдельных признаков в ряде моделей возникала проблема квазиполного или полного разделения данных. В таких случаях дополнительно применялась логистическая регрессия Фирта, позволяющая получить более устойчивые оценки коэффициентов и снизить смещение параметров при малых выборках.

Для определения дискриминационной способности доменной шкалы ВЕРА (дети) был применен метод построения ROC-кривых. Оптимальная точка отсечения определялась математически на основании максимизации индекса Юдена (сумма чувствительности и специфичности минус единица), а также оценивалась клиническая целесообразность целочисленных порогов (≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3). Ввиду ограниченного объема выборки ($n=50$) разделение данных на тренировочную и валидирующую группы было признано нецелесообразным из-за риска потери статистической мощности. Поэтому внутренняя проверка устойчивости модели осуществлялась путем непараметрического бутстреп-анализа с 1000 повторных выборок для оценки стабильности AUC без разделения исходной когорты на обучающую и тестовую части.

Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. Вместе с тем при интерпретации результатов учитывались клиническая значимость признаков, размер эффекта, доверительные интервалы, устойчивость результатов после поправки на множественные сравнения и согласованность статистических данных с клинико-психопатологической картиной заболевания.

2.9. Этические аспекты исследования

Исследование проводилось с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием несовершеннолетних пациентов. Проведение исследования было одобрено на заседаниях ЛЭК ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой от 11 января 2024, №1/24, от 16 октября 2025, №3/25. Перед включением в исследование

оформлялось информированное добровольное согласие законных представителей пациентов.

Все клинические, лабораторные и инструментальные данные анализировались с соблюдением принципов конфиденциальности и обезличивания персональной информации. Использование материалов медицинской документации осуществлялось исключительно в научных целях и не влияло на объем и качество оказываемой пациентам медицинской помощи.

Диагностические и лечебные мероприятия проводились в соответствии с клиническими показаниями, действующими стандартами медицинской помощи и решениями лечащих врачей. Исследовательский анализ носил наблюдательный характер и не предполагал вмешательства, выходящего за рамки необходимого клинического обследования и лечения.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ ЭНЦЕФАЛИТАМИ И ПЕРВЫМИ ПСИХОТИЧЕСКИМИ ЭПИЗОДАМИ В СТРУКТУРЕ РАССТРОЙСТВ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

В исследование были включены 22 пациента детско-подросткового возраста с АЭ, составившие основную группу, и 28 пациентов с ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра, составившие группу сравнения. С учетом редкости характера АЭ, их клинико-иммунологической неоднородности и ограниченного объема наблюдений проводилось клинико-феноменологическое описание всей группы пациентов с АЭ с выделением ведущих психопатологических, неврологических, соматовегетативных и параклинических проявлений в разные периоды заболевания. Для демонстрации внутригрупповой гетерогенности АЭ пациенты были распределены на две клинико-иммунологические подгруппы: пациенты с анти-NMDA_R АЭ, у которых были выявлены антитела к NR1-субъединице NMDA-рецепторов в ЦСЖ, что соответствовало критериям определенного АЭ [130], и пациенты с иными вариантами АЭ. Подгруппа анти-NMDA_R АЭ включала 13 пациентов. В трех наблюдениях имел место overlap-синдром: в двух случаях дополнительно выявлялись антитела к GAD, в одном – антитела к GFAP. Подгруппа иных АЭ включала 9 пациентов, среди которых были представлены анти-GAD АЭ, анти-CV2, анти-AMPH, анти-MOG и серонегативные варианты заболевания. В связи с небольшим числом наблюдений результаты внутригруппового сопоставления анти-NMDA_R АЭ и иных АЭ использовались для клинико-феноменологической характеристики вариантов заболевания без расчета показателей статистической значимости внутригрупповых различий.

3.1. Общая характеристика основной группы пациентов с аутоиммунными энцефалитами

3.1.1. Клинико-anamнестические характеристики основной группы

Возраст пациентов основной группы на момент дебюта АЭ варьировал от 6,50 до 17,00 лет. У пациентов с анти-NMDA_R АЭ медиана возраста дебюта составила 15,00 [12,00; 16,00] лет (диапазон 6,50-17,00). У пациентов с иными вариантами АЭ медиана возраста дебюта составила 12,00 [9,00; 14,00] (диапазон 6,50-16,50 лет). Таким образом, анти-NMDA_R АЭ чаще дебютировал в подростковом возрасте, тогда как иные варианты АЭ характеризовались большей возрастной гетерогенностью и включали пациентов младшего школьного и подросткового возраста, а также пограничные наблюдения на рубеже дошкольного и школьного возраста (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Клинико-anamнестические сведения и преморбидные особенности пациентов основной группы АЭ

Характеристики выборки	Вся группа АЭ, n=22	Анти- NMDA _R АЭ, n=13	Иные АЭ, n=9
Возраст дебюта, Ме [Q1; Q3], лет	13,5 [11,3; 16,0]	15,0 [12,0; 16,0]	12,0 [9,0; 14,0]
Диапазон возраста, лет	6,50-17,00	6,50-17,00	6,50-16,50
Дошкольный возраст (3-7 лет)	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (22,2)
Младший школьный возраст (7-11)	3 (13,6)	2 (15,4)	1 (11,1)
Подростковый возраст (12-17 лет)	17 (77,3)	11 (84,6)	6 (66,7)
Пол женский/мужской	14/8	10/3	4/5
Наличие в анамнезе у пациента:			
психических расстройств	4 (18,1)	2 (15,3)	2 (22,2)
неврологических заболеваний	2 (9,0)	2 (15,3)	0 (0,0)
аутоиммунных заболеваний	0	0	0
онкологических заболеваний	0	0	0
Наследственная отягощенность:			
психическими расстройствами	3 (13,6)	2 (15,3)	1 (11,1)
неврологическими заболеваниями	1 (4,5)	1 (7,6)	0 (0,0)
аутоиммунными заболеваниями	1 (4,5)	1 (7,6)	0 (0,0)
онкологическими заболеваниями	4 (18,8)	3 (23,0)	1 (11,1)
не отягощена	15 (68,1)	9 (69,2)	6 (66,6)
Предшествующие манифестации стрессовые события (за прошедшие 6 мес.)	3 (13,6)	3 (23,0)	0
Инфекционное заболевание в пределах 1 мес. до дебюта	12 (54,5)	5 (38,4)	7 (77,7)

Продолжение таблицы 3.1

Характеристики выборки	Вся группа АЭ, n=22	Анти- NMDAр АЭ, n=13	Иные АЭ, n=9
Патология беременности:			
внутриутробная гипоксия	3 (13,6)	2 (15,3)	1 (11,1)
анемия	4 (16,0)	2 (15,3)	2 (22,2)
гестоз	2 (9,0)	1 (7,6)	1 (11,1)
инфекционные заболевания у матери	2 (9,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
угроза прерывания	6 (27,2)	2 (15,3)	4 (44,4)
асфиксия в родах	3 (13,6)	1 (7,6)	2 (22,2)
экстренное оперативное родоразрешение	3 (13,6)	1 (7,6)	2 (22,2)
реанимация после рождения	2 (9,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
недоношенность	3 (13,6)	0 (0,0)	3 (33,3)
слабость родовой деятельности	1 (4,5)	1 (7,6)	0 (0,0)
Выявленные дизонтогенетические явления:			
задержка освоения и нарушение последовательности приобретения моторных навыков	2 (9,0)	1 (7,6)	1 (11,1)
задержка освоения моторных навыков	2 (9,0)	2 (15,3)	0
темповая задержка освоения навыков речи	8 (36,3)	4 (30,7)	4 (44,4)
искаженное (дисгармоничное) развитие	1 (4,5)	0	1 (11,1)
тики	1 (4,5)	0	1 (11,1)
Особенности поведения в дошкольном и младшем школьном возрасте:			
протестное поведение в дошкольном возрасте	1 (4,5)	1 (7,6)	0
тревога в дошкольном (социальная) и младшем школьном возрасте (социальная, школьная)	7 (31,8)	2 (15,3)	5 (55,5)
выраженная пищевая избирательность в детском возрасте	2 (9,0)	1 (7,6)	1 (11,1)
Особенности поведения в подростковом возрасте:			
односторонние интересы и увлечения	2 (9,0)	1 (7,6)	1 (11,1)
тревножно-депрессивное расстройство	2 (9,0)	2 (15,3)	0
несуицидальное самоповреждающее поведение	1 (4,5)	1 (7,6)	0
круг общения, ограниченный 1-2 детьми	4 (16,0)	2 (15,3)	2 (22,2)
буллинг в школе	2 (9,0)	0	2 (22,2)
Обучение по общеобразовательной программе	22 (100,0)	13 (100)	9 (100)

В общей группе преобладали пациенты женского пола – 14 человек (63,6%), тогда как мужчин было 8 (36,4%). Наиболее выраженное преобладание девочек отмечалось при анти-NMDAр АЭ: 10 девочек (76,9%) против 3 мальчиков (23,1%), что согласуется с ранее опубликованными демографическими данными [76]. При

иных АЭ распределение было более равномерным: 4 девочки (44,4%) и 5 мальчиков (55,6%).

Психические или неврологические заболевания в анамнезе имелись у 6 пациентов основной группы (27,2%). В подгруппе анти-NMDAr АЭ такие сведения отмечались у 4 пациентов (30,7%), в подгруппе иных АЭ – у 2 (22,2%). Психические расстройства в анамнезе были выявлены у 4 пациентов (18,1%): у 2 (15,3%) с анти-NMDAr АЭ и у 2 (22,2%) с иными АЭ. Неврологические заболевания отмечались у 2 пациентов (9,0%), причем оба случая относились к подгруппе анти-NMDAr АЭ – 2 (15,3%) против 0 при иных АЭ. Аутоиммунные и онкологические заболевания в анамнезе у пациентов основной группы не зарегистрированы.

Наследственная отягощенность по психическим, неврологическим, аутоиммунным или онкологическим заболеваниям выявлялась у 7 пациентов (31,8%). В подгруппе анти-NMDAr АЭ этот показатель составил 4 пациента (30,7%), в подгруппе иных АЭ – 3 (33,3%). Наследственная отягощенность по психическим расстройствам наблюдалась у 3 пациентов основной группы (13,6%), соответственно у 2 (15,3%) и 1 (11,1%) в подгруппах. Неврологические и аутоиммунные заболевания среди родственников отмечались по одному случаю, оба – в подгруппе анти-NMDAr АЭ. Онкологическая отягощенность выявлена у 4 пациентов (18,8%), включая 3 (23,0%) при анти-NMDAr АЭ и 1 (11,1%) при иных АЭ. В целом наследственный анамнез у большинства пациентов – 15 (68,1%) был не отягощен; показатели составили 69,2% и 66,6% соответственно.

Стрессовые события в течение шести месяцев, предшествовавших дебюту заболевания, отмечались у 3 пациентов основной группы (13,6%). Все эти случаи пришлось на подгруппу анти-NMDAr АЭ – 3 (23,0%), тогда как при иных АЭ подобные события не зарегистрированы.

Инфекционное заболевание в течение месяца до дебюта выявлено у 12 пациентов (54,5%). В подгруппе иных АЭ этот показатель был выше – 7 пациентов (77,7%), тогда как при анти-NMDAr АЭ инфекционные события отмечались у 5 пациентов (38,4%). В целом наличие инфекционного заболевания перед дебютом более чем у половины пациентов основной группы позволяет рассматривать этот

показатель как частую клинико-анамнестическую характеристику заболевания, что соответствует ранее проведенным исследованиям на выборках большего объема [76, 113].

Патология беременности в анамнезе отмечалась у 11 пациентов (50,0%): у 6 (46,1%) с анти-NMDAr АЭ и у 5 (55,5%) с иными АЭ. Наиболее часто встречалась угроза прерывания беременности – у 6 пациентов (27,2%), причем чаще при иных АЭ: 4 (44,4%) против 2 (15,3%) при анти-NMDAr АЭ. Анемия во время беременности выявлена у 4 пациентов (16,0%), внутриутробная гипоксия – у 3 (13,6%), гестоз и инфекционные заболевания у матери – по 2 случая (9,0%). Инфекционные заболевания у матери наблюдались только в подгруппе иных АЭ – 2 (22,2%) против 0 при анти-NMDAr АЭ.

Дизонтогенетические явления психомоторного уровня в преморбидном периоде выявлены у 9 пациентов основной группы (40,9%). В подгруппе иных АЭ их частота была выше – 5 (55,5%) против 4 (30,7%) при анти-NMDAr АЭ. Наиболее распространенным нарушением была задержка темпов освоения речевых навыков – 8 случаев (36,3%): 4 (30,7%) при анти-NMDAr АЭ и 4 (44,4%) при иных АЭ. Задержка освоения моторных навыков отмечалась у 2 пациентов (9,0%), в том числе у 2 (15,3%) при анти-NMDAr АЭ и ни у одного пациента при иных АЭ. Искаженное, или дисгармоничное, развитие и тики выявлены по одному случаю (4,5%); оба показателя наблюдались только в подгруппе иных АЭ.

Особенности поведения в дошкольном и младшем школьном возрасте выявлены у 9 пациентов (40,9%). Как и дизонтогенетические проявления, они чаще встречались при иных АЭ – у 5 пациентов (55,5%) против 4 (30,7%) при анти-NMDAr АЭ; различия были статистически незначимыми. Наиболее частым проявлением была социальная или школьная тревога – 7 случаев (31,8%). Она наблюдалась у 5 пациентов (55,5%) с иными АЭ и у 2 (15,3%) с анти-NMDAr АЭ. Выраженная пищевая избирательность в детском возрасте отмечалась у 2 пациентов (9,0%), протестное поведение – у 1 (4,5%).

Поведенческие особенности в подростковом возрасте отмечались у 7 пациентов основной группы (31,8%), чаще при иных АЭ – у 4 (44,4%) против 3

(23,0%) при анти-NMDAr АЭ. Ограниченный круг общения, включавший одного-двух сверстников, отмечался у 4 пациентов (16,0%), соответственно у 2 (15,3%) и 2 (22,2%) в подгруппах. Односторонние интересы и увлечения выявлены у 2 пациентов (9,0%), по одному в каждой подгруппе. Тревожно-депрессивное расстройство и несуицидальное самоповреждающее поведение регистрировались только при анти-NMDAr АЭ: соответственно у 2 (15,3%) и 1 (7,6%) пациента. Буллинг в школе выявлен у 2 пациентов (9,0%), оба случая – в подгруппе иных АЭ.

Все 22 пациента основной группы обучались по общеобразовательной программе, что составляло 100% в обеих подгруппах. Этот показатель имеет важное значение для интерпретации последующих когнитивных, поведенческих и регрессивных изменений. Отсутствие исходной необходимости в обучении по адаптированным или специальным образовательным программам позволяет предположить, что выявляемое после дебюта АЭ снижение когнитивного функционирования, нарушения поведения и регресс навыков в большей степени отражают приобретенную динамику заболевания, а не исходную выраженную интеллектуальную или психомоторную недостаточность.

3.1.2. Продолжительность периодов заболевания и тип течения в основной группе

На основе данных анамнеза, жалоб и клинической картины заболевания выделялись продромальный, острый, ранний восстановительный и катamnестический периоды заболевания.

Продолжительность периодов заболевания у пациентов основной группы представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Продолжительность периодов заболевания у пациентов основной группы АЭ

Период болезни	Вся группа АЭ, n=22	Анти-NMDAr АЭ, n=13	Иные АЭ, n=9
Продромальный период, Ме [Q1; Q3], сутки	7,5 [3,0; 11,0]	9,00 [2,5; 12,0]	6,0 [2,00;12,00]
Диапазон продромального периода, сутки	1,0–22,0	1,00–22,0	1,0–21,0
Острый период, Ме [Q1; Q3], сутки	35,0 [25,0; 54,0]	46,0 [33,5; 71,5]	24,0 [22,0; 40,50]
Диапазон острого периода, сутки	14,0–90,0	25,0–90,0	14,0–54,0
Ранний восстановительный период, Ме [Q1; Q3], сутки	16,5 [12,0; 22,0]	17,0 [14,0; 23,5]	12,0 [9,50; 37,50]
Диапазон раннего восстановительного периода, сутки	6,0–88,0	8,0–37,0	6,0–88,0

Тип течения заболевания определялся как одноприступный (монофазный) или рецидивирующий. Термин «одноприступный тип течения» использовался для обозначения варианта, при котором после проведенного лечения не отмечалось повторных эпизодов заболевания. Рецидивирующий тип течения устанавливался при наличии повторных эпизодов заболевания, требующих лечения в стационарных условиях (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Продолжительность периодов заболевания в зависимости от типа течения АЭ

Период болезни	Анти-NMDAr АЭ: одноприступный тип, n=7	Анти-NMDAr АЭ: рецидивирующий тип, n=4	Иные АЭ: одноприступный тип, n=5	Иные АЭ: рецидивирующий тип, n=4
Продромальный период, сутки, Ме [Q1; Q3]	9,00 [5,00; 10,00]	9,0 [1,00; 13,00]	14,00 [10,00; 21,00]	4,00 [1,00; 6,00]
Острый период, сутки, Ме [Q1; Q3]	71,00 [37,00; 89,00]	33,50 [30,00; 46,00]	35,00 [23,00; 46,00]	23,50 [21,00; 29,00]
Ранний восстановительный период, сутки, Ме [Q1; Q3]	22,00 [16,00; 33,00]	15,00 [12,00; 20,00]	55,00 [10,00; 62,00]	11,00 [9,00; 17,00]

При анализе продолжительности периодов заболевания с учетом типа течения были выявлены различия описательного характера между подгруппами; статистическое сравнение не проводилось в связи с малым объемом наблюдений. У пациентов с анти-NMDAr АЭ одноприступный тип течения отмечался у 7

пациентов, рецидивирующий – у 4 пациентов, что указывает на относительно сопоставимую представленность двух вариантов течения. Рецидивирующее течение диагностировано у 4 пациентов с иными формами АЭ и у 5 пациентов с одноприступным дебютом.

Продолжительность продромального периода при анти-NMDAr АЭ была сходной при одноприступном и рецидивирующем типах течения. При иных АЭ продромальный период был более продолжительным при одноприступном типе течения.

Наиболее длительный острый период наблюдался у пациентов с анти-NMDAr АЭ и одноприступным типом течения. При рецидивирующем течении анти-NMDAr АЭ его продолжительность была меньше и составила 33,50 [30,00; 46,00] суток, что объясняется более ранним началом патогенетической терапии при рецидиве. В подгруппе иных АЭ острый период также был более длительным при одноприступном типе течения, чем при рецидивирующем.

Продолжительность раннего восстановительного периода варьировала между подгруппами. У пациентов с анти-NMDAr АЭ она составила 22,00 [16,00; 33,00] суток при одноприступном типе течения и 15,00 [12,00; 20,00] суток при рецидивирующем. Среди пациентов с иными АЭ наибольшая медианная продолжительность раннего восстановительного периода отмечалась при одноприступном течении – 55,00 [10,00; 62,00] суток, тогда как при рецидивирующем типе она составила 11,00 [9,00; 17,00] суток.

По данным описательного анализа, одноприступное течение в обеих диагностических подгруппах характеризовалось большей продолжительностью острого периода по сравнению с рецидивирующим течением. При иных АЭ одноприступный вариант также сопровождался более продолжительными продромальным и ранним восстановительным периодами.

3.1.3. Общая клинико-синдромальная структура пациентов основной группы

Клинико-синдромальная картина у пациентов основной группы оценивалась с помощью шкалы формализованной оценки клинико-синдромальной динамики

при АЭ (см. Таблицу 2.2). Было выделено девять синдромов (шизофреноформный синдром, синдром нарушения сознания, кататонический синдром, экстрапирамидный синдром, синдромы очаговых сенсорных, моторных, речевых нарушений, общемозговой синдром, судорожный синдром, психоорганический синдром, дизонтогенетический синдром), выраженность каждого из которых оценивалась от 0 до 3 баллов в продромальном, остром, раннем восстановительном и катамнестическом периодах наблюдения.

Клиническая картина АЭ представляла собой сочетание психопатологических, неврологических, общемозговых, судорожных и когнитивно-поведенческих нарушений. В продромальном и остром периодах на первый план выходили нарушения сознания, судорожный, кататонический, шизофреноформный, экстрапирамидный и общемозговой синдромы. В раннем восстановительном и катамнестическом периодах ведущую роль приобретали психоорганический и дизонтогенетический синдромы, а также остаточные очаговые сенсорные, моторные и речевые нарушения. Такой полиморфизм нарушений, с одной стороны, укладывающийся в экзогенный тип реакций по К. Бонгефферу (оглушение, делирий, аменция, сумерки, эпилептиформное возбуждение), с другой включающий характерные для шизофрении синдромы (онейроидное помрачение, бред, галлюцинации, кататонию) объясним широким распространением в ЦНС белков мишеней иммунной атаки и характерными для психопатологии детского возраста особенностями в виде рудиментарности, полиморфизма, нестойкости. В дополнение к этому отдельные белки прямо или косвенно связаны с глутаматной гипотезой шизофрении: гипофункция ГАМК нейронов при анти-NMDAr, гипофункция ГАМК нейронов и гиперглутаматергия при анти-AMPH и анти-GAD АЭ [76, 128, 234].

В продромальном периоде у части пациентов наблюдались астено-депрессивные, тревожно-депрессивные, церебрастенические и общемозговые проявления, нарушения сна, эпизодические обманы восприятия, дереализационные феномены, кратковременные состояния спутанности, а также начальные очаговые, судорожные или экстрапирамидные симптомы. В *остром периоде* клинико-

психопатологические проявления АЭ отличались полиморфизмом, флюктуирующим течением и тесным переплетением психопродуктивных, кататонических, неврологических и общемозговых нарушений. Психопатологическая картина была представлена истинными зрительными и слуховыми галлюцинациями, отрывочными бредовыми интерпретациями, феноменами ложного узнавания, кататоническим возбуждением, ступором. Сумеречные, онейроидные и аментивные состояния сочетались с судорожными пароксизмами, гиперкинезами, дизартрией, нарушениями глотания, очаговой неврологической симптоматикой и вегетативной нестабильностью. Для *восстановительного периода* были характерны редукция острых продуктивных и кататонических проявлений, выход на первый план психоорганического синдрома, амнезии острого периода, истощаемости, эмоциональной лабильности, нарушений программирования деятельности, а у части пациентов – регресс поведения с утратой или снижением возрастных навыков.

Индивидуальные клинико-синдромальные характеристики всех пациентов основной группы представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Индивидуальные клинико-синдромальные характеристики пациентов основной группы АЭ¹

№ случая	Подгруппа	Возраст, пол	АТ	Синдромы*				Рецидивы	Пневмония	Параклиническая диагностика		
				Продром.	Острый	Ранний восстановительный	Катамнез			МРТ**	ЭЭГ***	
											1	2
1	A.1	17,00; ж	NMDAR	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 7	1, 2, 3, 4, 8, 9	8	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
2	A.1	16,50; м	NMDAR	6, 7, 8	1, 2, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5, 7, 8, 9	7	Да	Нет	Нет	Да	Нет
3	A.1	16,00; ж	NMDAR	1, 2, 6, 7, 8	2, 4, 5, 6, 7, 8	1, 2, 5, 8, 9	5, 7, 8, 9	Да	Да	Да	Нет	Нет
4	A.1	7,00; ж	NMDAR	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	2, 3, 4, 5, 6, 8, 9	5, 8	Нет	Да	Нет	Нет	Да
5	A.1	6,50; ж	NMDAR	7, 8	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 4, 5, 8	8	Да	Нет	Нет	Да	Нет
6	A.1	12,00; м	NMDAR	2, 5, 6	2, 3, 4, 5, 6	5, 8	5, 8	Нет	Да	Да	Нет	Да
7	A.1	14,00; м	NMDAR	2, 5	1, 2, 3, 4, 5	1, 5, 8	0	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
8	A.1	12,00; ж	NMDAR	1, 7	2, 3, 4, 5, 7	1, 2, 3, 4, 5, 8	8	Нет	Нет	Да	Нет	Да
9	A.1	16,00; ж	NMDAR	2, 5	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 3, 5, 8	8	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
10	A.1	15,00; ж	NMDAR	1, 2, 5, 7, 8	2, 4, 7, 8, 9	2, 5, 8, 9	2, 8, 9	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
11	A.1	17,00; ж	NMDAR + GFAP	1, 2, 7	1, 2, 3, 4, 5	1, 4, 5, 8	5, 8	Нет	Нет	Да	Да	Да

¹ Случаи №1, 2, 3, 7 описаны в 2025 г.: Психические расстройства с уточненным патогенезом: анти-NMDA энцефалит в практике детских и подростковых психиатров / А. В. Абрамов, Е. В. Макушкин, Ю. А. Чайка [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2025. – Т. 59, № 3. – С. 71-79.

Продолжение таблицы 3.4²

№ случая	Подгруппа	Возраст, пол	АТ	Синдромы*				Рецидивы	Пневмония	Параклиническая диагностика		
				Продром.	Острый	Ранний восстановительный	Катамнез			МРТ**	ЭЭГ***	
											1	2
12	A.1	16,00; ж	NMDAR	1, 2, 7, 8	1, 2, 3, 4, 7	1, 4, 5, 8, 9	8	Да	Нет	Нет	Нет	Да
13	A.1	12,00; ж	NMDAR	5, 6, 7, 8	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8	5, 7, 8	7	Да	Нет	Нет	Да	Нет
14	A.2	16,50; м	GAD	6, 7	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9	1, 3, 8, 9	8, 9	Да	Нет	Да	Нет	Да
15	A.2	9,00; ж	—	8	1, 2, 3, 4	2, 3, 8, 9	8, 9	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
16	A.2	13,00; м	—	1, 7, 8	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5, 8, 9	1	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
17	A.2	7,00; ж	MOG	2, 5, 6	2, 4, 5, 6	7, 8	5,8	Да	Нет	Да	Нет	Нет
18	A.2	11,00; м	—	2, 6, 7	1, 2, 7, 8	5, 8	1, 2, 7, 8	Да	Нет	Да	Да	Да
19	A.2	12,00; м	MOG + CV2	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 5, 8	1, 8	1, 2, 8	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
20	A.2	15,00; м	AMPH	2, 5, 6	1, 2, 4, 5	1, 8, 9	8	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
21	A.2	14,00; ж	—	5, 7, 8	2, 4, 7	8	7, 8	Да	Нет	Нет	Да	Да
22	A.2	6,50; ж	—	6, 7	1, 2, 7	2, 3, 5, 7, 8, 9	2, 3, 7, 8, 9	Да	Нет	Нет	Да	Да

Примечание – * Цифры соответствуют синдромам: 0. Синдромы отсутствуют. 1. Шизофреноформный 2. Нарушения сознания 3. Кататонический 4. Экстрапирамидный 5. Очаговые сенсорные и моторные нарушения 6. Общемозговой 7. Судорожный 8. Психоорганический 9. Дизонтогенетический. ** – Изменения при проведении МРТ обследований в продромальном и остром периоде заболевания; *** – Изменения при проведении ЭЭГ: 1 столбец – эпилептиформная активность, 2 столбец – регионарное замедление. A.1 – подгруппа анти-NMDAR АЭ; A2. – подгруппа иные АЭ.

² Подробное описание клинического наблюдения №15 и предварительный анализ были ранее опубликованы в журнале: Абрамов, А. В. Аутоиммунный энцефалит в детском возрасте: клиническая оценка психиатром / А. В. Абрамов, Ю. А. Чайка, А. В. Горюнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Т. 125, № 10. – С. 144-149

Объединенный анализ клинико-синдромальной структуры показал, что у пациентов основной группы АЭ в продромальном и остром периодах часто отмечались пароксизмальные состояния, нарушения сознания, кататонические, шизофреноформные, экстрапирамидные и общемозговые проявления. Сочетание кататонии и флюктуаций сознания с периодами сумеречного, делириозного и онейроидно-делириозного помрачения привело в 36,3% наблюдений к госпитализации пациентов в психиатрический стационар и осложнило своевременную верификацию органической природы заболевания.

Таким образом, клиническая картина АЭ у пациентов не сводилась к изолированному психотическому, кататоническому или неврологическому синдрому. Наиболее диагностически значимым являлось их сочетание в рамках единого синдромокинеза, который представлял собой короткий продромальный этап, быстрое присоединение нарушений сознания, судорожных, экстрапирамидных и очаговых неврологических симптомов, флюктуирующий характер психопродуктивных расстройств и последующее формирование психоорганического либо дизонтогенетического восстановительного профиля.

3.1.4. Данные инструментальных методов исследования у пациентов основной группы

При сравнительном анализе данных инструментальных методов у пациентов с различными вариантами АЭ выявлены различия в частоте и характере изменений по данным ЭЭГ и МРТ.

ЭЭГ-изменения выявлялись у большинства пациентов с АЭ независимо от серологического варианта: у 11 пациентов с анти-NMDAr АЭ (84,7%) и у 7 пациентов с иными вариантами АЭ (77,8%). В подгруппе анти-NMDAr АЭ чаще регистрировались нарушение основного ритма – 7 наблюдений (53,8%), диффузное или региональное замедление ритма – 6 (46,2%) и очаговая медленно-волновая активность – 5 (38,5%); эпилептиформная активность отмечалась у 3 пациентов

(23,1%). При иных вариантах АЭ преобладало нарушение основного ритма – 6 наблюдений (66,7%), тогда как эпилептиформная активность и замедление ритма выявлялись с одинаковой частотой – по 3 наблюдения (33,3%). Таким образом, эпилептиформная активность не являлась ведущим ЭЭГ-паттерном ни в одной из подгрупп, однако несколько чаще встречалась при иных вариантах АЭ. Судорожные пароксизмы в продромальном периоде и остром периоде при анти-NMDAr АЭ при этом были отмечены в 61,5% и 69,2% случаев, при иных АЭ в 55,5% и 44,4% случаев (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Сводные результаты инструментальных методов исследования у пациентов основной группы АЭ

Показатель	Анти-NMDAr АЭ, n=13	Иные АЭ, n=9
Изменения на ЭЭГ, всего	11 (84,7)	7 (77,8)
Эпилептиформная активность	3 (23,1)	3 (33,3)
Диффузное или региональное замедление основного ритма	6 (46,2)	3 (33,3)
Нарушение основного ритма	7 (53,8)	6 (66,7)
Очаговая медленно-волновая активность	5 (38,5)	2 (22,2)
Диффузное ускорение ритмов	1 (7,7)	1 (11,1)
Изменения по данным МРТ на протяжении наблюдения	7 (53,8)	5 (55,6)
Изменения по данным МРТ в остром периоде	4 (30,8)	4 (44,4)

МРТ головного мозга была выполнена у 22 пациентов с АЭ: у 13 пациентов с анти-NMDA-рецепторным АЭ и у 9 пациентов с иными вариантами АЭ. При анализе учитывались патологические изменения, выявленные хотя бы при одном МРТ-исследовании в динамике, с разграничением клинически значимых изменений и неспецифических, резидуальных или сопутствующих находок.

В подгруппе анти-NMDA-рецепторного АЭ клинически значимые изменения МРТ выявлялись у 7 из 13 пациентов, что составило 53,8%. К ним относились кортикальные и кортикально-субкортикальные зоны патологического МР-сигнала, медиально-височные изменения с вовлечением гиппокампа, диффузные инфильтративные изменения, а также единичные очаговые изменения, потенциально связанные с органическим поражением ЦНС. У 6 из 13 пациентов (46,2%) МРТ была

в пределах нормы либо выявляла неспецифические, резидуальные или сопутствующие находки без убедительных признаков актуального воспалительного поражения вещества головного мозга. Следует отметить, что признаки очаговых нарушений в продромальном и остром периоде были отмечены в 46,1% и 61,5% случаев.

В подгруппе иных вариантов АЭ клинически значимые изменения МРТ выявлялись у 5 из 9 пациентов, что составило 55,6%. Они включали признаки менингоэнцефалита, гиппокампальные изменения с отёком и ограничением диффузии, очаги демиелинизации, мультифокальное поражение вещества головного мозга, а также динамическое появление новых очагов с ограничением диффузии и последующими атрофическими изменениями. У 4 из 9 пациентов (44,4%) МРТ была в пределах нормы либо содержала преимущественно неспецифические, резидуальные, дисциркуляторные или сопутствующие изменения. Следует отметить, что признаки очаговых нарушений в продромальном и остром периоде были отмечены в 33,3% и 44,4% случаев.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что частота клинически значимых МРТ-изменений была относительно сопоставимой в обеих подгруппах: 53,8% при анти-NMDA-рецепторном АЭ и 55,6% при иных вариантах АЭ. При этом при иных вариантах АЭ МРТ-изменения чаще имели отчётливый очаговый, многоочаговый, демиелинизирующий или прогрессирующий структурный характер, тогда как при анти-NMDA-рецепторном АЭ чаще встречалась нормальная, неспецифическая или динамически нестойкая МР-картина.

Подробные результаты МРТ-исследований представлены в таблице П.2 (Приложение Б).

Полученные результаты свидетельствуют о сложности верификации АЭ инструментальными методами даже при неоднократном обследовании и достаточном уровне оснащения. В ряде случаев МРТ-изменения отсутствовали в остром периоде, появлялись позднее либо носили неспецифический характер. Поэтому в диагностике

АЭ решающее значение имели не изолированные инструментальные признаки, а совокупность клинической динамики, неврологической симптоматики, ЭЭГ-изменений и лабораторной верификации аутоиммунного процесса.

3.2. Феноменологическая характеристика клинко-синдромальной гетерогенности аутоиммунных энцефалитов

3.2.1. Описательная динамика клинко-синдромальной структуры при анти-NMDAr аутоиммунных энцефалитах и иных вариантах аутоиммунных энцефалитов

Для подтверждения клинко-синдромальной гетерогенности АЭ была проведена описательная оценка выраженности основных синдромов у пациентов с анти-NMDAr АЭ и иными вариантами АЭ в продромальном, остром, раннем восстановительном и катamnестическом периодах. Данный анализ был направлен на выявление клинических профилей заболевания, имеющих значение для дифференциальной диагностики с ППЭ. Подтверждающее статистическое доказательство различий между подгруппами не проводилось.

Доля выраженности каждого синдрома на соответствующем этапе заболевания рассчитывалась по формуле:

$$P = (\sum X_i / (n * 3)) * 100\%, \quad (1)$$

где X_i – балл выраженности синдрома у i -го пациента;

n – число пациентов;

3 – максимальный балл по шкале.

После вычисления абсолютных и относительных значений строились диаграммы, отражающие индивидуальные, совокупные и групповые клинко-синдромальные профили пациентов. Полученные профили использовались для описания выраженности синдромов и не рассматривались как самостоятельные статистические доказательства различий между подгруппами (Рисунки 3.1–3.4).

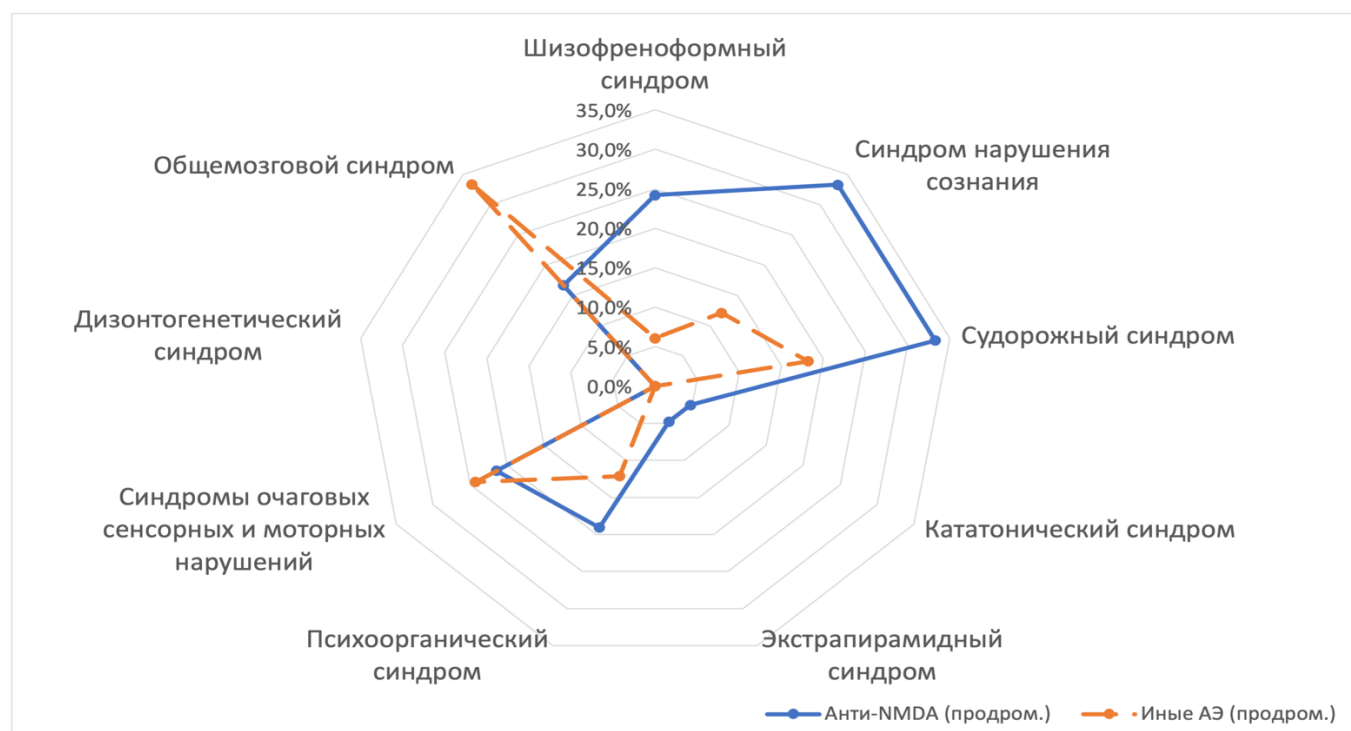


Рисунок 3.1 – Относительная выраженность ведущих клинических синдромов у пациентов с анти-NMDAr АЭ и иными АЭ в продромальном периоде



Рисунок 3.2 – Относительная выраженность ведущих клинических синдромов у пациентов с анти-NMDAr АЭ и иными АЭ в остром периоде

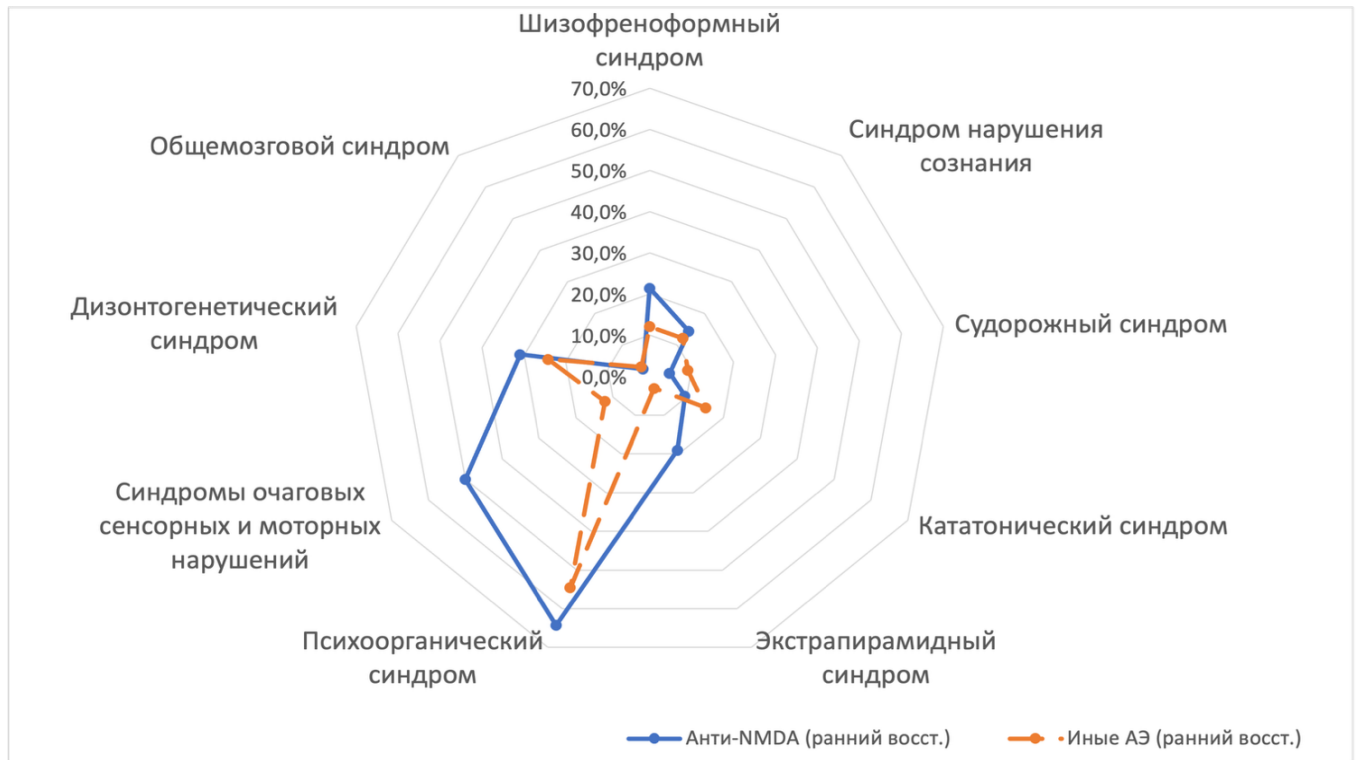


Рисунок 3.3 – Относительная выраженность ведущих клинических синдромов у пациентов с анти-NMDAр АЭ и иными АЭ в раннем восстановительном периоде

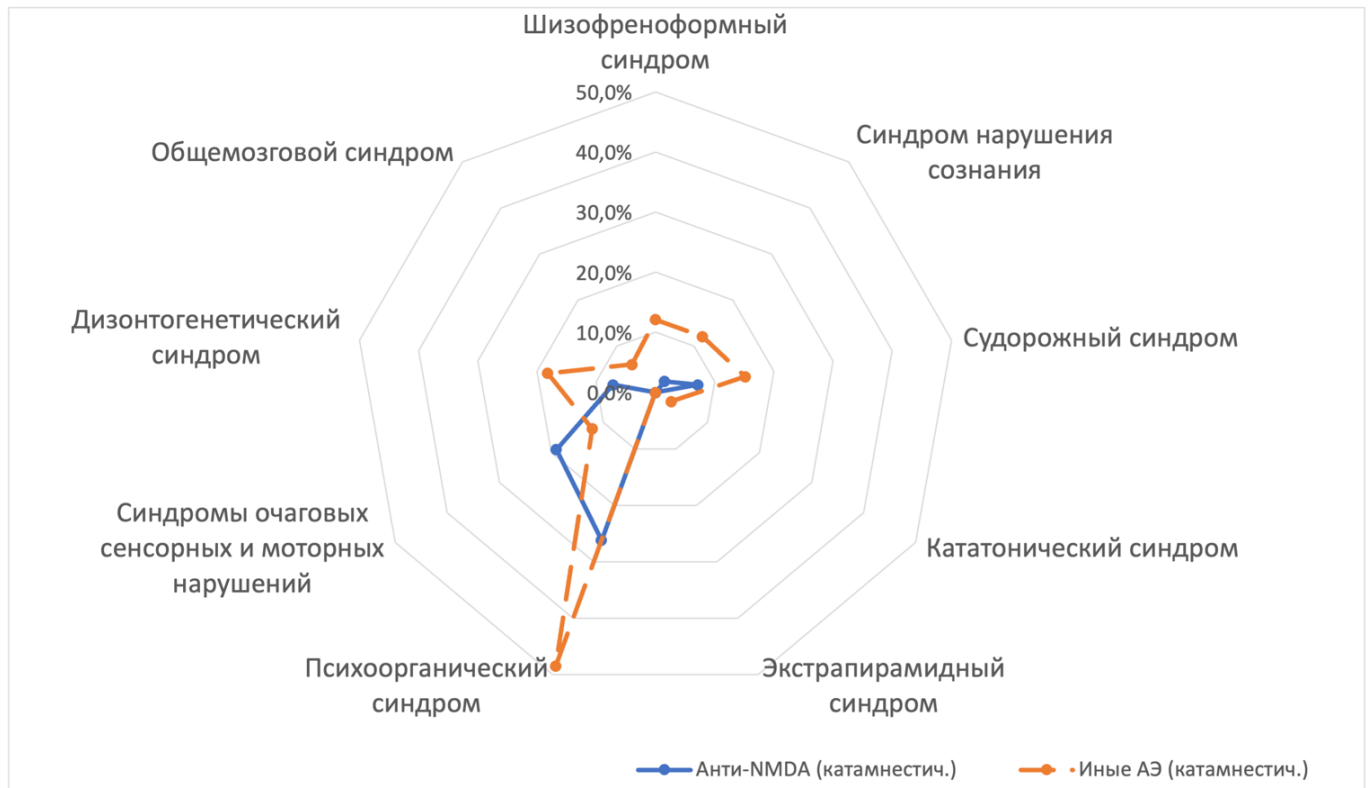


Рисунок 3.4 – Относительная выраженность ведущих клинических синдромов у пациентов с анти-NMDAр АЭ и иными АЭ в катamnестическом периоде

Сравнительный анализ синдромальной структуры выявил общее клиническое ядро АЭ, включавшее общемозговые проявления, судорожный синдром, нарушения сознания, психопатологические расстройства и очаговую неврологическую симптоматику.

В продромальном периоде средняя выраженность шизофреноформного синдрома при анти-NMDAr АЭ составляла 24,2%, тогда как при иных АЭ – 6,06%. Средний уровень выраженности нарушений сознания составлял соответственно 33,3% и 12,12%, судорожного синдрома – 33,3% и 18,18%, кататонического синдрома – 4,8% и 0%, экстрапирамидного синдрома – 4,8% и 0%. Для психоорганического синдрома также отмечалась более высокая выраженность при анти-NMDAr АЭ – 19,0% против 12,12%.

В группе иных АЭ в продромальном периоде были получены более высокие показатели выраженности общемозгового синдрома – 33,33% против 16,7% при анти-NMDAr АЭ, а также синдромов очаговых сенсорных и моторных нарушений – 24,24% против 21,4%. Дизонтогенетический синдром в данный период не регистрировался в обеих подгруппах.

В остром периоде в обеих подгруппах отмечалось увеличение выраженности психоневрологической симптоматики по сравнению с продромальным периодом. При анти-NMDAr АЭ более высокие показатели выраженности наблюдались для нарушений сознания – 78,6% против 54,5% при иных АЭ, судорожного синдрома – 54,8% против 42,4%, кататонического синдрома – 50,0% против 33,3% и экстрапирамидного синдрома – 66,7% против 27,3%.

При иных АЭ в остром периоде были получены более высокие показатели выраженности шизофреноформного синдрома – 45,5% против 38,1% при анти-NMDAr АЭ, психоорганического синдрома – 36,4% против 23,8% и дизонтогенетического синдрома – 6,1% против 2,4%. Для общемозгового синдрома, напротив, показатель выраженности был выше при анти-NMDAr АЭ – 23,8% против 9,1%. Значения выраженности синдромов очаговых сенсорных и моторных

нарушений в двух подгруппах были близкими: 33,3% при анти-NMDAr АЭ и 36,4% при иных АЭ.

В раннем восстановительном периоде наиболее высокие показатели выраженности в обеих подгруппах были получены для психоорганического синдрома. При анти-NMDAr АЭ его средний показатель составлял 64,3%, при иных АЭ – 54,5%. При анти-NMDAr АЭ также отмечались более высокие значения выраженности синдромов очаговых сенсорных и моторных нарушений – 50,0% против 12,1%, экстрапирамидного синдрома – 19,1% против 3,0% и дизонтогенетического синдрома – 30,9% против 24,2%.

В этой же подгруппе показатель выраженности шизофреноформного синдрома составлял 21,4% против 12,1% при иных АЭ. Для кататонического синдрома, напротив, более высокое значение отмечалось при иных АЭ – 15,2% против 9,5%. Показатель выраженности судорожного синдрома также был выше при иных АЭ – 9,1% против 4,8%. Значения выраженности нарушений сознания были близкими в обеих подгруппах: 14,3% при анти-NMDAr АЭ и 12,1% при иных АЭ.

В катamnестическом периоде более высокий показатель выраженности психоорганического синдрома отмечался при иных АЭ – 48,5% против 26,2% при анти-NMDAr АЭ. В этой же подгруппе были получены более высокие значения выраженности шизофреноформного синдрома – 12,1% против 0%, судорожного синдрома – 15,2% против 7,1%, кататонического синдрома – 3,0% против 0%, дизонтогенетического синдрома – 18,2% против 7,1%, нарушений сознания – 12,1% против 2,4% и общемозгового синдрома – 6,1% против 0%.

При анти-NMDAr АЭ показатель выраженности синдромов очаговых сенсорных и моторных нарушений в катamnестическом периоде составлял 19,0%, при иных АЭ – 12,1%. Экстрапирамидный синдром в катamnестическом периоде не встречался в обеих подгруппах.

Таким образом, описательная оценка клинико-синдромальной динамики показала наличие общего синдромального ядра АЭ и одновременно

продемонстрировала клиническую неоднородность отдельных вариантов заболевания. Для обеих подгрупп были характерны сочетание психопатологических, неврологических, судорожных, общемозговых и когнитивно-поведенческих нарушений, а также смена ведущих синдромов по мере перехода от продромального и острого периодов к восстановительному и катамнестическому этапам. В настоящей выборке анти-NMDAr АЭ характеризовался большей представленностью нарушений сознания, кататонических и экстрапирамидных проявлений в остром периоде, а также более заметным сохранением очаговых сенсорных, моторных и речевых нарушений в раннем восстановительном периоде. Иные варианты АЭ отличались большей клинической гетерогенностью, более разнообразным соотношением психопатологических, судорожных, очаговых неврологических и психоорганических проявлений, а также более неоднородной катамнестической динамикой. Указанные особенности следует рассматривать как феноменологические характеристики данной серии наблюдений, а не как окончательно доказанные статистические различия между подгруппами.

3.2.2. Клинико-психопатологическая характеристика ведущих синдромов в структуре аутоиммунных энцефалитов

Шизофреноформный синдром

Шизофреноформный синдром при АЭ включал продуктивные, негативные и кататонические проявления, обуславливавшие его клиническое сходство с дебютом ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. При оценке учитывалось влияние возрастного фактора. Согласно работам Г.Е. Сухаревой, «чем моложе ребенок, тем беднее и однообразнее проявление психопатологических синдромов и тем более они рудиментарны» [52]. Крупное когортное исследование дебюта шизофрении у пациентов юношеского возраста, проведенное В.Г. Каледой также показало, что характерными чертами являются: полиморфизм клинической картины с незавершенностью, фрагментарностью психопатологических симптомов; высокая

представленность различной степени выраженности аффективных расстройств в приступе; высокая встречаемость и полиморфизм кататонии; преобладание чувственного бреда над систематизированным; высокая, в сравнении с сенсорными и кинестетическими, встречаемость идеаторных автоматизмов в структуре синдрома Кандинского-Клерамбо; наличие «пубертатных черт» в картине психоза, которые проявляются как в тематике галлюцинаторных и бредовых расстройств, так и в высокой встречаемости бредоподобного фантазирования и галлюцинаций воображения; выраженность соматовегетативных расстройств в приступе; преобладание аутохтонных механизмов над психогенными и соматогенными; затяжной характер как всего приступа, так и этапа становления [21]. В группе АЭ выявленные продуктивные расстройства включали острый чувственный бред (воздействия, преследования, религиозного содержания, отношения), галлюцинации (истинные зрительные и слуховые галлюцинации, тактильные, обонятельные, галлюцинации, слуховые псевдогаллюцинации), идеаторные психические автоматизмы, онейроидное помрачение сознания. Негативные расстройства включали бедность речи, сглаженность мимики, неадекватность аффекта. Кататонические явления включали микрокататонию (кратковременные застывания, мутизм, персеверации, вербигерации), гипо- и гиперкинетические формы (ступор с каталепсией, импульсивное кататоническое возбуждение, немое возбуждение). Использование термина «шизофреноформный» определялось задачами дифференциальной диагностики, поскольку у части пациентов на ранних этапах заболевания психотические и поведенческие нарушения предшествовали отчетливой неврологической симптоматике и становились основанием для госпитализации в психиатрический стационар, отмеченной в 36,5% случаев.

При анти-NMDAr АЭ в *продромальном периоде* шизофреноформные проявления могли иметь астено-депрессивную, тревожно-депрессивную или астеническую окраску, что в ряде случаев создавало сходство с дебютом шизофрении. Отмечались тревожные опасения, связанные с учебой и межличностными

отношениями, нарушения засыпания, утомляемость, снижение школьной активности, антивитальные высказывания, жалобы на внутреннюю измененность, чувство утраты произвольного контроля над мыслями или телом, отдельные дереализационные феномены.

В *остром периоде* продуктивная симптоматика при анти-NMDA_R АЭ носила преимущественно фрагментарный и изменчивый характер. Наблюдались истинные зрительные и слуховые галлюцинации, устрашающие иллюзии в темноте, тахихрония, отрывочные бредовые интерпретации и феномены ложного узнавания близких. В ряде наблюдений искажение восприятия лица матери сопровождалось бредовой интерпретацией по типу синдрома Капгра: близкий родственник воспринимался как «не мать», «клон» или «робот». При этом эпизоды ложного узнавания могли сменяться просветлениями и частичным восстановлением критики. Флюктуация продуктивной симптоматики отражала ее связь с сумеречными и делириозными помрачениями сознания, что в совокупности с неврологическими проявлениями в большинстве наблюдений отличало эти состояния от более оформленного и устойчивого эндогенного бредообразования. Вместе с тем облик пациентов напоминал характерный для длительного течения шизофрении: отмечались особенности мимики в виде сочетания гипо- и парамимий, бедность речи, эмоциональная невыразительность, вероятнее всего связанные с постепенным нарастанием экстрапирамидного и кататонического синдрома. В двух наблюдениях были отмечены онейроидные помрачения сознания, сочетавшиеся с кататоническим и экстрапирамидным синдромами (Таблица 3.4, набл. № 11, 12)

У детей младшего школьного возраста шизофреноформные проявления чаще входили в структуру кататоно-регрессивного приступа. Галлюцинаторные и бредоподобные переживания сочетались с мутизмом, негативизмом, отказом от еды и питья, двигательными стереотипиями, регрессом поведения, судорожными пароксизмами и быстрым присоединением экстрапирамидных нарушений. В этих

наблюдениях психотическая симптоматика быстро сменялась нарушениями сознания, кататоническими и выраженными неврологическими расстройствами.

В *раннем восстановительном периоде* проявления шизофреноформного синдрома были ограничены явлениями флюктуирующей кататонии, недостаточной мимической выразительностью и снижением речевой продукции, которые полностью редуцировались в *катамнестическом периоде*.

При иных АЭ шизофреноформный синдром отличался большей клинической неоднородностью. В отдельных наблюдениях (Таблица 3.4 набл. №14, 16, 20) продуктивные расстройства приближались к галлюцинаторно-параноидной картине с истинными галлюцинациями, бредом преследования и воздействия, сенестопатическими включениями и психическими автоматизмами. В других случаях психотические проявления так же, как и при анти-NMDAr АЭ, возникали в рамках сумеречных или делириозных помрачений сознания и галлюцинаторной ауры пароксизмальных состояний, характеризовались изменчивой фабулой (Таблица 3.4 набл. №15, 18, 21). В отдельных наблюдениях отмечались хорошая переносимость антипсихотической терапии и сохранность воспоминаний о психотических переживаниях. В некоторых наблюдениях (Таблица 3.4 набл. №16, 19) *в раннем восстановительном и катамнестическом периодах* по результатам проводилась дифференциальная диагностика в отношении малопрогредиентной шизофрении с психотическими эксацербациями, однако, с учетом положительного ответа на иммуносупрессивную терапию, наблюдаемые неврозоподобный и психопатоподобный синдромы рассматривались в контексте последствий органического поражения головного мозга.

Таким образом, шизофреноформный синдром при АЭ приобретал дифференциально-диагностическое значение прежде всего в сочетании с быстрым или подострым развитием заболевания, нарушениями сознания, судорожными, очаговыми, экстрапирамидными и общемозговыми проявлениями. Для анти-NMDAr АЭ были характерны фрагментарность и флюктуация психотической симптоматики,

феномены ложного узнавания, сочетание с кататонией и быстрым присоединением неврологических нарушений. При иных АЭ шизофреноформный синдром имел более гетерогенную структуру и в отдельных случаях включал относительно оформленные галлюцинаторно-бредовые расстройства.

Синдромы нарушения сознания

Синдром нарушения сознания являлся одним из ведущих проявлений острого периода АЭ и отражал диффузную церебральную дисфункцию.

Характерными особенностями нарушений сознания в младшем школьном и подростковом возрасте являются более частое возникновение состояний помрачения сознания. Отмечено, что сумеречные помрачения более характерны для эпилепсии. Делириозные состояния, в сравнении со взрослыми пациентами, сопровождаются более выраженными аффектами, кратковременным течением и эпизодичностью. Онейроидные состояния у детей характеризуются менее глубоким помрачением сознания (в сравнении с делирием), наличием истинных и псевдогаллюцинаций, а также двойной ориентировкой. В зависимости от тяжести состояния возможен переход из онейроидного в делириозное состояние или возникновение смешанных форм. Развитие онейроидного помрачения возможно как при экзогенно-органических поражениях (нейроинфекции, менингит, ревматизме, туберкулезный менингит), так и при шизофрении. Аментивное состояние, как и у взрослых, характеризуется бессвязностью мышления, нарушением способности связывать отдельные восприятия в одно целое, полной дезориентировкой в окружающей обстановке и собственной личности, что всегда свидетельствует о глубоком нарушении корковой реактивности [52].

В обеих подгруппах нарушения сознания имели флюктуирующий характер и сочетались с общемозговыми, судорожными, кататоническими, экстрапирамидными или очаговыми неврологическими симптомами, что указывало на их органическую природу. Вместе с тем клиническая структура, глубина и динамика этих нарушений различались при анти-NMDAr АЭ и при иных вариантах АЭ.

В *продромальном периоде* при анти-NMDAr АЭ нарушения сознания варьировали от сомноленции и легкой спутанности до кратковременных эпизодов помрачения сознания, возникавших преимущественно в вечернее и ночное время. При легкой спутанности пациенты затруднялись назвать текущую дату, не понимали причины обращения за медицинской помощью или места пребывания. В отдельных наблюдениях уже на этом этапе отмечались состояния дезориентировки с ажитацией, страхом, зрительными галлюцинациями, галлюцинаторным поведением с двигательным беспокойством в виде стремления уйти или убежать. У пациентов с иными АЭ в продромальном периоде нарушения сознания проявлялись преимущественно снижением уровня бодрствования до сомноленции, тогда как сложные продуктивные формы помрачения сознания на этом этапе были менее характерны.

В *остром периоде* у пациентов с анти-NMDAr АЭ нарушения сознания отличались наибольшим клиническим полиморфизмом. Наблюдались сумеречные, онейроидные и аментивные состояния. Сумеречные эпизоды характеризовались внезапностью, кратковременностью, флюктуирующим течением, аффектом ужаса, психомоторным возбуждением, фрагментарной дезориентировкой, галлюцинаторно-бредовыми переживаниями и последующей амнезией. В отдельных наблюдениях содержание переживаний включало геометрические зрительные галлюцинации, слуховые обманы восприятия и иллюзорно-фантастическое переосмысление окружающей обстановки, например, восприятие больничной палаты как кабины локомотива. Делириозные помрачения в ряде наблюдений включали черты «профессионального» делирия, во время которых пациенты выполняли автоматизированные действия, манипулировали несуществующими предметами, отмечались ложные узнавания, сборы в поездку, в школу.

Онейроидные состояния при анти-NMDAr АЭ имели кататоно-онейроидно-делириозную структуру сочетаясь экстрапирамидной симптоматикой. Они включали фантастический или религиозно-мистический бред, истинные зрительные

галлюцинации, галлюцинаторное поведение, манипулированием несуществующими предметами, двигательные стереотипии, эхолалии, вербигерации, негативизм и частичной амнезией пережитого. В одном из наблюдений пациентка в раннем восстановительном периоде кратковременно сообщала, что «была на другой планете», где «все по-другому», с последующей амнезией переживаний. В другом наблюдении было отчетливым религиозно-мистическое содержание с картиной манихейского бреда. После выхода из состояния пациентка сообщала, что «чувствовала ответственность за происходящие в мире изменения, оказалась в эпицентре битвы добра со злом». Не отмечалось перехода онейроида в аменцию или аментивноподобное помрачение сознания, характерное для фебрильных приступов шизофрении.

Наиболее тяжелым вариантом нарушения сознания при анти-NMDAr АЭ являлось аментивное помрачение сознания. Оно характеризовалось резким ограничением доступности продуктивному контакту, отсутствием речи или ее замещением вокализациями, нецеленаправленным возбуждением в пределах постели, грубой дезорганизацией мышления, выраженными экстрапирамидными нарушениями, невозможностью самостоятельного питания и признаками вегетативной нестабильности с полной амнезией пережитого. Эти состояния развивались в структуре тяжелого органического психоневрологического синдрома и сочетались с судорожными, общемозговыми и соматоневрологическими проявлениями.

При иных АЭ в *остром периоде* нарушения сознания также занимали значимое место, однако их структура была менее полиморфной. Они чаще проявлялись снижением уровня бодрствования от сомноленции и оглушения до сопора, либо кратковременными сумеречными состояниями с психомоторным возбуждением и устрашающими зрительными галлюцинациями. В отдельных наблюдениях нарушения сознания сочетались с гиперсомнией, регрессом речи и поведения, цереброэндокринными проявлениями и тяжелыми органическими нарушениями. По

сравнению с анти-NMDAr АЭ для иных АЭ были менее характерны развернутые кататоно-онейроидные картины, тяжелые аментивные состояния и сочетание помрачения сознания с генерализованными экстрапирамидными гиперкинезами.

В *раннем восстановительном периоде* у пациентов с анти-NMDAr АЭ отмечалось постепенное прояснение сознания, однако в ряде наблюдений сохранялись флюктуации уровня бодрствования, выраженная астеническая спутанность, кратковременно возникающие зрительные иллюзии, остаточные кататонические проявления. Уровень сознания, ориентировка во времени, месте, собственной личности, критичность к поведению и перенесенному состоянию во многом зависели от тяжести дизонтогенетического и психоорганического синдромов. При слабой выраженности последних уже на этом этапе появлялись элементы критики к перенесенному состоянию, в том числе с депрессивной реакцией в связи со снижением трудоспособности. При иных АЭ ранний восстановительный период в большей степени характеризовался редукцией угнетения сознания, но у отдельных пациентов сохранялись гиперсомния, когнитивно-поведенческий регресс и признаки тяжелой органической церебральной дисфункции.

В *катамнестическом периоде* собственно нарушения сознания, как правило, не определяли клиническую картину. На первый план выходили последствия перенесенного острого состояния: астенические, когнитивные, эмоционально-волевые и психоорганические нарушения различной выраженности. При анти-NMDAr АЭ это чаще соответствовало этапу редукции кататонических, экстрапирамидных и продуктивных психопатологических проявлений с восстановлением критики к перенесенному состоянию. При иных АЭ катамнестическая динамика была более неоднородной и зависела от тяжести основного поражения, наличия нейрокогнитивных и поведенческих нарушений. Таким образом, общими признаками синдрома нарушения сознания при АЭ являлись флюктуация уровня бодрствования, изменчивость психопатологической симптоматики. Также отмечались тесное сочетание с неврологическими и

соматоневрологическими проявлениями и амнезия эпизодов помрачения. Отличительной особенностью анти-NMDAr АЭ был более широкий спектр продуктивных форм помрачения сознания – от сумеречных до кататоно-онейроидно-делириозных и аментивных состояний, тесно связанных с кататоническим, судорожным и экстрапирамидным синдромами. При иных АЭ нарушения сознания чаще проявлялись количественным снижением уровня бодрствования, гиперсомнией, оглушением, сопором или кратковременными сумеречными состояниями, а их выраженность в большей степени определялась тяжестью общемозгового и органического поражения.

Кататонический синдром

Кататонический синдром являлся одним из наиболее клинически значимых проявлений АЭ, поскольку в ряде наблюдений именно его развитие создавало сходство с ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. При этом структура и динамика кататонических нарушений различались в зависимости от варианта АЭ и периода заболевания.

В *продромальном периоде* кататонические проявления были более характерны для анти-NMDAr АЭ. Они носили субступорозный характер и проявлялись внезапными остановками движения, невозможностью продолжить начатое действие, избирательным мутизмом, затруднением ответов на сложные вопросы при сохранности выполнения простых инструкций. Такие состояния требовали дифференциации с остро развившейся транзиторной пространственной апраксией. Так, в одном из наблюдений отмечалось длительное замирание при выполнении привычных действий, развившееся на фоне общей моторной замедленности и заторможенности. Сама пациентка объясняла такое поведение словами «забыла, как это делать». При иных АЭ отчетливые кататонические нарушения в продроме не были типичными; в отдельных случаях последующее кататоническое возбуждение формировалось на фоне инсомнии и нарастающей дезорганизации поведения.

В *остром периоде* при анти-NMDAr АЭ кататоническая симптоматика была изменчивой, флюктуирующей и тесно переплеталась с экстрапирамидными, вегетативными и общемозговыми нарушениями. Наблюдались мутизм, негативизм, субступорозные и ступорозные состояния, кратковременная каталепсия, восковидная гибкость, симптом «воздушной подушки», двигательные стереотипии, персеверации, вербигерации, реже эхολалии. Характерной была быстрая смена негативистического ступора и импульсивного возбуждения. При этом возбуждение чаще имело не восторженно-патетический, а органически-импульсивный, малонаправленный характер: пациенты стремились манипулировать предметами, внезапно вставали, уходили, совершали однотипные движения. Агрессия была эпизодической и обычно возникала на фоне помрачения сознания или фрагментарной бредовой интерпретации ситуации. Не отмечалось характерной для фебрильной кататонии неправильной температурной кривой и синдромальной динамики [54]. Экстрапирамидные явления возникали как по причине начала нейролептической терапии, проявляясь острыми дистониями, и тремором, так и вне связи с лечением (см. стр. 85). Вегетативные проявления включали резкие колебания артериального давления, тахи- и брадикардии. В 5 наблюдениях отмечена лихорадка, обусловленная развитием сопутствующей аспирационной пневмонии.

При иных АЭ кататонический синдром в *остром периоде* был менее однотипным. В одних наблюдениях он приближался к люцидной кататонии с кататоно-гебефренным или немым возбуждением, сменяющимся субступором; в других развивался на фоне инсомнии, нарушения сознания и выраженных двигательных стереотипий. Отмечались массивные ритмичные стереотипии в верхних и нижних конечностях, латерально асимметричные, вербигерации, застывшая мимика, напуганный взгляд, а также кратковременные просветления уровня сознания и появление речи после сна. В отличие от анти-NMDAr АЭ, где кататония чаще включалась в более типичный полисиндромный комплекс с экстрапирамидными, вегетативными и регрессивными проявлениями, при иных АЭ

ее клиническая картина была более вариабельной и зависела от конкретного наблюдения.

У детей младшего школьного возраста при анти-NMDAr АЭ кататонический синдром нередко приобретал кататоно-регрессивный характер. Быстро развивались мутизм, негативизм, отказ от приема пищи и воды, стереотипии в крупной и мелкой моторике, кататоническое возбуждение, сочетающееся с регрессом поведения, судорожными пароксизмами и помрачением сознания. По мере углубления органического процесса кататонические проявления могли переходить в аментивное состояние с выраженной вегетативной нестабильностью и экстрапирамидными гиперкинезами.

В *раннем восстановительном периоде* при анти-NMDAr АЭ кататонические явления постепенно редуцировались, однако сохраняли флюктуирующий характер и могли усиливаться при минимальной психоэмоциональной нагрузке. Они проявлялись кратковременным застыванием, моторным «застреванием», замедленностью, снижением инициативы, отдельными стереотипиями. Возбуждение становилось менее продолжительным и обычно не сопровождалось грубой агрессией; на первый план постепенно выходили проявления психоорганического и дизонтогенетического синдромов.

При иных АЭ в *раннем восстановительном периоде* динамика кататонических нарушений была неоднородной. В одних случаях сохранялись элементы кататонического ступора в виде замедленности движений и речи, повышения мышечного тонуса по пластическому типу; в других преобладало постепенное угасание возбуждения с трансформацией вербигераций в речевые стереотипии и эхолалии. Таким образом, восстановление при иных АЭ характеризовалось большей клинической вариативностью, тогда как при анти-NMDAr АЭ более отчетливо прослеживался переход от выраженной кататонической симптоматики к психоорганическим и дизонтогенетическим проявлениям.

В *катамнестическом периоде* стойкие кататонические расстройства не являлись ведущими ни при анти-NMDAr АЭ, ни при иных АЭ. В отдельных наблюдениях могли сохраняться остаточные моторные и речевые стереотипии, элементы инертности, снижение спонтанности и инициативы, однако они чаще включались уже не в структуру собственно кататонического синдрома, а в более широкий психоорганический или дизонтогенетический симптомокомплекс.

Таким образом, кататонический синдром при АЭ имел преимущественно органически-флюктуирующий характер и часто сочетался с нарушением сознания, экстрапирамидными, судорожными, очаговыми и вегетативными проявлениями. Для анти-NMDAr АЭ была более характерна ранняя манифестация кататонических признаков, их связь с экстрапирамидными и вегетативными нарушениями, а у детей младшего возраста – кататоно-регрессивная окраска. При иных АЭ кататонический синдром встречался реже, был менее стереотипным по клинической структуре и отличался большей зависимостью от индивидуального варианта течения заболевания.

Экстрапирамидный синдром

Экстрапирамидный синдром чаще наблюдался и был более выраженным при анти-NMDAr АЭ, где он был одним из характерных компонентов клинической картины. В *продромальном периоде* его проявления были минимальными и могли ограничиваться отдельными повторяющимися движениями в верхних конечностях, подергиваниями периоральной мускулатуры, эпизодами изменения положения головы и кратковременными нарушениями артикуляции. Эти симптомы нередко имели низкую диагностическую определенность.

В *остром периоде* при анти-NMDAr АЭ экстрапирамидные нарушения становились более отчетливыми и включали орофациальные и оромандибулярные дискинезии, закусывание губ и щек, высовывание языка, гримасничанье, окулогирные кризы, торсионные дистонии, хореиформные и дистонические гиперкинезы в конечностях. Часто отмечались дизартрия, изменение темпа речи, нарушение модуляции голоса и напряжение или девиация языка. На высоте аментивного

состояния речь могла замещаться отдельными вокализациями или мычанием. Существенной особенностью было сочетание экстрапирамидных проявлений с кататонией и нарушением сознания, а также усиление дистоний и ажитации после назначения даже небольших доз антипсихотиков, что указывало на нейролептическую интолерантность.

В *раннем восстановительном периоде* экстрапирамидные нарушения при анти-NMDAr АЭ постепенно редуцировались, но дольше других сохранялись дизартрия, снижение мышечного тонуса, моторной выносливости и координации, сочетающиеся с постепенно угасающими очаговыми нарушениями (атаксия, диспраксия) психорганическим и/или дизонтогенетическим синдромом. В катamnестическом периоде у большинства пациентов эти проявления значительно уменьшались или исчезали.

При иных АЭ экстрапирамидные нарушения встречались реже и были менее типичны для синдромального ядра заболевания. В ряде случаев они возникали после назначения нейролептиков и не имели самостоятельного прогрессирования. Клинически они проявлялись кратковременными гиперкинезами рук и туловища, отдельными дистоническими реакциями и скандированностью речи, шаркающей походкой. В раннем восстановительном периоде и катamnезе такие проявления, как правило, редуцировались, хотя в отдельных наблюдениях речевые нарушения сохранялись дольше.

Таким образом, для анти-NMDAr АЭ были более характерны раннее и полиморфное экстрапирамидное поражение с орофациальными и оромандибулярными дискинезиями, окулогирными кризами, дистониями и их сочетанием с кататонией и помрачением сознания. Для иных АЭ экстрапирамидный синдром был менее выражен, чаще ограничивался тремором, кратковременными гиперкинезами или лекарственно индуцированными дистоническими реакциями.

Синдром очаговых сенсорных, моторных и речевых нарушений

Синдром очаговых сенсорных, моторных и речевых нарушений при АЭ включал парезы, атаксию, афазию, дизартрию, апраксию, нарушения ходьбы, равновесия, координации и чувствительности. Его диагностическая значимость определялась не только наличием неврологической симптоматики, но и ее ранним появлением, флюктуирующим характером, топической неустойчивостью и сочетанием с психопатологическими расстройствами.

В *продромальном периоде* при анти-NMDAr АЭ очаговые нарушения чаще проявлялись нарушениями ходьбы, падениями, неуверенностью при движении, остановками при ходьбе с невозможностью продолжить действие, слабостью в нижних конечностях, асимметрией мимической мускулатуры, речевыми нарушениями и признаками апраксии. В одном из наблюдений у пациентки появилась хромота или резкие остановки при ходьбе, с раздражением реагировала на поторапливающих ее родителей, была напугана случившимся. Состояние разрешилось самостоятельно, в дальнейшем развилась картина флюктуирующей кататонии (негативистический ступор, немое возбуждение) и галлюцинации и бред религиозного содержания, стремительно перешедшие в аментивное состояние с выраженными проявлениями экстрапирамидного синдрома.

При иных АЭ в *продромальном периоде* очаговая симптоматика была более ограниченной по феноменологии и включала нижний парепарез, амнестическую афазию, нарушения равновесия и шаткость походки. В отличие от анти-NMDAr АЭ, где очаговые нарушения в дебюте заболевания нередко сочетались с кататонической и психопатологической продуктивной симптоматикой, при иных АЭ в ряде наблюдений в дебюте выступали преимущественно неврологические проявления.

В *остром периоде* при анти-NMDAr АЭ оценка очаговой симптоматики была затруднена вследствие нарушения сознания, кататонии, шизофреноформной симптоматики и экстрапирамидных расстройств. Тем не менее, в ряде случаев

сохранялись или выявлялись флюктуирующие парезы, сенсорные нарушения, нарушения равновесия, атаксия, дизартрия и прогрессирующие речевые расстройства.

При иных АЭ в *остром периоде* очаговая симптоматика была более явной и устойчивой во времени и включала парапарез нижних конечностей, выраженную атаксию, нарушения ходьбы, равновесия, неточность движений и сохраняющиеся явления афазии. В сравнении с анти-NMDAr АЭ эти нарушения были менее связаны с психопатологической динамикой и в большей степени отражали неврологический профиль заболевания.

В *раннем восстановительном периоде* при анти-NMDAr АЭ, по мере восстановления контакта и произвольной активности, становились более заметными апраксия, нарушения программирования движений, снижение скорости и точности моторных актов, нарушения ходьбы и координации. Навыки крупной моторики и самообслуживания могли восстанавливаться в течение нескольких недель, тогда как бег, точные движения и сложное моторное программирование восстанавливались более длительно.

При иных АЭ в *раннем восстановительном периоде* динамика была неоднородной: в части наблюдений афазия, атаксия и нарушения ходьбы редуцировались на фоне лечения, тогда как при более тяжелых вариантах сохранялись стойкие двигательные нарушения, включая остаточные нарушения походки. Таким образом, для иных АЭ была характерна большая зависимость исхода очаговой симптоматики от варианта и тяжести неврологического поражения.

В *катамнестическом периоде* при анти-NMDAr АЭ основное значение имели остаточные нарушения сложного моторного программирования, точности движений, координации и отдельных речевых функций. При иных АЭ катамнестическая динамика также определялась выраженностью перенесенных очаговых неврологических нарушений, однако при благоприятном течении отмечалась редукция афатических и атактических проявлений.

Таким образом, в обеих подгруппах АЭ очаговые сенсорные, моторные и речевые нарушения имели существенное диагностическое значение, особенно при дифференциации с первичными психотическими расстройствами. Общими для анти-NMDAr АЭ и иных АЭ были нарушения ходьбы, равновесия, координации, речи и двигательной функции. Отличительной особенностью анти-NMDAr АЭ являлось более тесное сочетание очаговой симптоматики с психопатологическими, кататоническими и апраксическими проявлениями, а также выраженная флюктуация и топическая неустойчивость нарушений. При иных АЭ очаговая симптоматика была более гетерогенной, но чаще имела отчетливо неврологический характер и включала парапарез, атаксию, птоз, косоглазие и амнестическую афазию.

Общемозговой синдром

Общемозговой синдром при АЭ включал цефалгию, слабость, утомляемость, тошноту, рвоту, головокружение, гиперестезию, сомноленцию, в отдельных наблюдениях лихорадку. В обеих группах он чаще выявлялся в *продромальном периоде* и имел неспецифический характер, нередко имитируя инфекционное или соматическое заболевание.

При анти-NMDA-рецепторном АЭ общемозговые проявления были наиболее характерны для *продромального и раннего острого периодов*. В продроме они варьировали от цефалгии, тошноты, рвоты, слабости и сомноленции до более выраженных состояний с лихорадкой, вялостью, угнетением уровня бодрствования и последующим присоединением пароксизмальной или психопатологической симптоматики. В *остром периоде* общемозговая симптоматика, как правило, утрачивала самостоятельное клиническое значение и включалась в более полиморфную картину заболевания с нарушениями сознания, судорожными, кататоническими, экстрапирамидными и очаговыми проявлениями. В *раннем восстановительном периоде* могла сохраняться сомноленция, связанная как с перенесенным острым состоянием, так и с медикаментозной седацией и

восстановлением циркадной регуляции; в дальнейшем общемозговые проявления обычно редуцировались.

При иных АЭ общемозговой синдром также преимущественно регистрировался в *продромальном периоде* и проявлялся головной болью, слабостью, утомляемостью, тошнотой, рвотой, сомноленцией, иногда нарушением сна и общей вялостью. В отличие от анти-NMDA-рецепторного АЭ, у части пациентов общемозговая симптоматика могла сохраняться и в *остром периоде*, сочетаясь с очаговыми неврологическими, судорожными или психоорганическими проявлениями. В *восстановительном и катамнестическом периодах* она, как правило, не являлась ведущей, однако при неблагоприятной динамике или рецидивирующем течении могла вновь усиливаться.

Таким образом, общемозговой синдром в обеих группах имел значение раннего, но неспецифического клинического маркера АЭ. При анти-NMDA-рецепторном АЭ он преимущественно ограничивался продромальным и ранним острым этапами с последующим смещением клинической картины в сторону психопатологических, судорожных, кататонических, экстрапирамидных и очаговых нарушений. При иных АЭ общемозговые проявления также чаще преобладали в продроме, но могли дольше сохраняться в структуре заболевания и усиливаться при рецидивирующем течении.

Судорожный синдром

Судорожный синдром был одним из ведущих проявлений острого периода АЭ и имел диагностическое значение как в структуре анти-NMDAr АЭ, так и при иных АЭ. Его выраженность варьировала от редких изолированных пароксизмов до серий приступов и эпилептического статуса. В клинической структуре заболевания судорожные проявления могли выступать как инициальный симптом, предшествовать развернутой полисиндромной картине или формироваться на фоне уже имеющихся психопатологических, кататонических, экстрапирамидных и очаговых неврологических нарушений.

В *продромальном периоде* судорожные проявления выявлялись в обеих группах, однако при анти-NMDAr АЭ уже на этом этапе отмечались более тяжелые варианты течения, включая статусные формы. При иных АЭ пароксизмальные состояния также могли предшествовать развернутой клинической картине, но чаще включались в более неоднородную неврологическую симптоматику и сочетались с очаговыми сенсорными и моторными нарушениями.

В *остром периоде* при анти-NMDAr АЭ судорожный синдром нередко являлся компонентом быстро прогрессирующего полисиндромного процесса. Пароксизмы сочетались с нарушениями сознания, шизофреноформной симптоматикой, кататоническими проявлениями, экстрапирамидными расстройствами, выраженными поведенческими нарушениями и эпизодами психомоторного возбуждения. В ряде наблюдений именно сочетание судорожных приступов с грубыми психопатологическими и поведенческими нарушениями затрудняло раннюю диагностическую квалификацию состояния и требовало разграничения неврологического, инфекционного и психического заболевания.

При иных АЭ судорожный синдром в *остром периоде* отличался большей клинической неоднородностью. Наряду с тяжелыми пароксизмальными состояниями, включая серии приступов и эпилептический статус, отмечались варианты с редкими приступами на фоне постепенного нарастания шизофреноформных, кататонических, когнитивных и очаговых неврологических нарушений. В отдельных наблюдениях пароксизмы сопровождалась аурой с галлюцинаторными, бредоподобными или сенсорными феноменами, что усложняло их дифференциацию с психопатологическими проявлениями заболевания.

В *раннем восстановительном периоде* при анти-NMDAr АЭ на фоне иммунотерапии отмечалось существенное урежение или полное прекращение приступов. Это свидетельствовало о тесной связи судорожного синдрома с активностью аутоиммунного воспалительного процесса. При иных АЭ положительная динамика также могла наблюдаться на фоне сочетания

иммунотерапии и противосудорожного лечения, однако течение судорожного синдрома было менее однотипным и в большей степени зависело от характера структурно-функционального поражения головного мозга.

В *катамнестическом периоде* различия между группами становились более отчетливыми. При анти-NMDAr АЭ судорожный синдром чаще имел обратимый характер и после купирования острой фазы заболевания редко трансформировался в стойкую эпилепсию, несмотря на необходимость продолжения противоэпилептической терапии и/или препаратов бензодиазепинового ряда в течение восстановительного периода. При иных АЭ формирование эпилепсии наблюдалось чаще; в ряде случаев сохранялись приступы с упрощением ауры до элементарных зрительных, слуховых или сенсорных феноменов.

Таким образом, при анти-NMDAr АЭ судорожный синдром чаще выступал как компонент быстро разворачивающегося полисиндромного процесса с нарушениями сознания, кататоническими, экстрапирамидными и шизофреноформными проявлениями и обычно редуцировался на фоне иммунотерапии. При иных АЭ судорожный синдром был более неоднородным по клиническому течению, чаще сочетался с очаговой неврологической симптоматикой и в катамнестическом периоде чаще приводил к формированию эпилепсии.

Психоорганический синдром

Психоорганический синдром рассматривался как совокупность когнитивных, эмоционально-волевых и поведенческих нарушений, развивающихся вследствие органического поражения головного мозга. Данный термин учитывал не только нарушения памяти, внимания и программирования деятельности, но и эмоциональную лабильность, раздражительную слабость, эксплозивные, апатические и эйфорические проявления.

В *продромальном периоде* при анти-NMDAr АЭ психоорганические проявления чаще имели церебрастенический характер, что проявлялось в повышенной истощаемости, отказе от учебной деятельности, слезливости, раздражительности,

утомляемости, цефалгиях. В отдельных наблюдениях уже на этом этапе формировался взрывной вариант с бурными аффективными реакциями на минимальный дискомфорт, ожидание или несогласие взрослых. При иных АЭ продромальные психоорганические проявления были менее однотипными и включали как церебрастенические, так и взрывные расстройства.

В *остром периоде* при анти-NMDAr АЭ оценка когнитивного компонента психоорганического синдрома часто была затруднена из-за выраженности нарушений сознания, кататонических, экстрапирамидных и шизофреноформных проявлений. Тем не менее уже в этот период обращали на себя внимание крайне высокая истощаемость, кратковременность продуктивного контакта, быстрая смена доступности сонливостью или раздражительной вспышкой. При иных АЭ психоорганический синдром чаще выступал более отчетливо в структуре острого состояния и проявлялся фиксационной амнезией, плаксивостью, раздражительной слабостью, взрывными реакциями, а в отдельных случаях апатическим вариантом.

В *раннем восстановительном периоде* при анти-NMDAr АЭ психоорганический синдром становился одним из ведущих клинических проявлений. На первый план выходили амнезия острого периода, фиксационная амнезия, высокая истощаемость, эмоциональная лабильность, повышенная отвлекаемость, нарушения внимания, гипомнезия и трудности программирования деятельности. У отдельных пациентов при истощении отмечались кратковременные регрессивные состояния с резким прекращением деятельности, ступором или моторным застреванием. При иных АЭ в этот период также выявлялись выраженные психоорганические нарушения, однако их структура была более неоднородной: наряду с церебрастеническими проявлениями отмечались взрывные, апатические и эмоционально-лабильные варианты, гетероагрессивные реакции и выраженные трудности включения в обучение и реабилитацию.

В *катамнестическом периоде* при анти-NMDAr АЭ динамика психоорганического синдрома была *вариабельной*. При более мягком церебрастеническом варианте отмечалась *постепенная редукция* истощаемости, нарушений внимания, гипомнезии и раздражительной слабости с *восстановлением* преморбидного уровня функционирования. При эйфорическом и эксплозивном вариантах восстановление было более длительным; сохранялись расторможенность, снижение критики, взрывные реакции при попытках включения в учебную или реабилитационную деятельность, а также трудности возвращения к прежнему уровню социальной и образовательной адаптации. При иных АЭ катамнестическая динамика также отличалась неоднородностью: у части пациентов психоорганические проявления редуцировались, тогда как у других сохранялись или нарастали эксплозивные либо апатические нарушения, ограничивавшие образовательную и реабилитационную перспективу.

Таким образом, при обеих формах АЭ психоорганический синдром являлся одним из основных показателей постэнцефалитического исхода. Для анти-NMDAr АЭ была более характерна отсроченная клиническая верификация психоорганических нарушений после редукции тяжелой полисиндромной острой симптоматики, с преобладанием амнестико-церебрастенических и эмоционально-регуляторных расстройств в восстановительном периоде. При иных АЭ психоорганический синдром чаще имел более разнородную структуру уже в остром периоде и включал церебрастенические, эксплозивные и эмоционально-лабильные варианты. Наиболее прогностически неблагоприятными в обеих подгруппах были эксплозивный и апатический варианты, ассоциированные с трудностями обучения, реабилитации и длительного восстановления.

Дизонтогенетический синдром

В диагностические критерии педиатрического АЭ включается острый регресс психического развития [130]. В настоящем исследовании дизонтогенетический синдром рассматривался как острый или подострый регресс поведения, навыков

самообслуживания, речевой коммуникации, игровой деятельности и возрастной организации психического функционирования. Глубина регресса оценивалась с опорой на периодизацию психического развития по Д.Б. Эльконину.

В *продромальном периоде* дизонтогенетические проявления встречались редко и носили ограниченный характер. При анти-NMDAr АЭ они проявлялись преимущественно поведенческой инфантилизацией, усилением зависимости от родителей, снижением самостоятельности и возрастной организованности поведения. При иных вариантах АЭ отчетливых продромальных проявлений дизонтогенетического синдрома, как правило, не отмечалось.

В *остром периоде* при анти-NMDAr АЭ оценка регресса была затруднена вследствие выраженности нарушений сознания, психотических, кататонических, судорожных и экстрапирамидных расстройств. Поэтому глубина дизонтогенетического синдрома в данной группе становилась более очевидной после редукции острых неврологических и психопатологических проявлений. При иных вариантах АЭ регресс мог выявляться уже в *остром периоде* и проявлялся обеднением речи, упрощением игровой деятельности, снижением самостоятельности и переходом к более ранним формам поведения.

Наиболее полно дизонтогенетический синдром раскрывался в *раннем восстановительном периоде*. Его клинические проявления включали инфантилизацию поведения, утрату или снижение произвольного контроля над моторными актами, нарушение речевой коммуникации, упрощение или утрату игровой деятельности, снижение интереса к сверстникам, усиление зависимости от родителей, нарушение навыков самообслуживания и, при глубоком регрессе, утрату контроля тазовых функций.

При анти-NMDAr АЭ дизонтогенетический синдром был выявлен у 7 пациентов. Его выраженность варьировала от кратковременной поведенческой инфантилизации до глубокого регресса с утратой речи, ходьбы, навыков самообслуживания и игровой деятельности. Восстановление чаще имело поступательный характер и напоминало

повторное прохождение более ранних этапов онтогенетического развития: сначала восстанавливались моторные навыки и простые формы контакта, затем речевая активность, элементарная игровая деятельность, навыки самообслуживания и более сложные формы общения. В большинстве наблюдений обратное развитие регресса занимало от 6 до 12 месяцев. Более медленные темпы восстановления отмечались при глубоком регрессе и сочетании с выраженным психоорганическим синдромом.

При иных вариантах АЭ дизонтогенетический синдром также был наиболее заметен в *раннем восстановительном и катамнестическом периодах*, однако чаще сочетался со стойким органическим дефектом и менее полной редукцией нарушений. Для этой группы были характерны регресс речи, упрощение или утрата игровой деятельности, снижение навыков самообслуживания, нарушение саморегуляции и импульсивность. При рецидивирующем течении каждое последующее обострение могло сопровождаться дальнейшим углублением регресса и нарастанием психоорганических изменений.

В *катамнестическом периоде* у пациентов с анти-NMDAr АЭ чаще отмечалась положительная динамика с постепенным восстановлением возрастной организации поведения, речевой коммуникации, игровой активности и социальной направленности. При этом остаточные проявления могли сохраняться в виде речевых трудностей, эмоционально-волевой незрелости, снижения регуляторных возможностей и зависимости от взрослых. При иных вариантах АЭ катамнестическая динамика была менее благоприятной: чаще сохранялись признаки стойкого снижения психического функционирования, недостаточность игровой и речевой деятельности, импульсивность, нарушение самосохранения и элементы психоорганического дефекта.

Таким образом, дизонтогенетический синдром при АЭ отражал не только утрату отдельных ранее сформированных навыков, но и острое или подострое нарушение возрастной организации поведения, речевой коммуникации, игровой деятельности, самообслуживания и социальной направленности. Не были отмечены свойственные детскому аутизму варианты регресса. При анти-NMDAr АЭ его выраженность в

полной мере становилась очевидной преимущественно в раннем восстановительном периоде, после редукции нарушений сознания, кататонических, судорожных, экстрапирамидных и психотических проявлений. Для данной группы была более характерна положительная динамика с постепенным восстановлением моторных, речевых, игровых, коммуникативных и бытовых навыков, нередко по типу повторного прохождения более ранних этапов онтогенетического развития. При иных вариантах АЭ дизонтогенетический синдром чаще сочетался со стойкими психоорганическими нарушениями, недостаточностью саморегуляции, импульсивностью, нарушением самосохранения и менее полной редукцией регресса, особенно при рецидивирующем течении заболевания. При глубоком регрессе и сочетании с выраженным психоорганическим синдромом восстановление было более длительным и неполным.

3.3. Сравнение группы аутоиммунных энцефалитов с группой первых психотических эпизодов в структуре расстройств шизофренического спектра

3.3.1. Клинико-анамнестические различия пациентов с аутоиммунными энцефалитами и первыми психотическими эпизодами

Сопоставление всей основной группы АЭ с группой ППЭ являлось основным сравнительным этапом исследования, непосредственно связанным с задачей дифференциальной диагностики. Данный анализ был направлен на выявление признаков, позволяющих разграничивать АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра у детей и подростков (Таблица 3.6).

Возраст пациентов группы сравнения на момент дебюта психотического расстройства варьировал от 5 до 17 лет; медиана составила 15,50 [12,75; 17,0] года. В группе сравнения преобладали пациенты подросткового возраста – 25 человек (89,1%). Мальчики составили 17 из 28 пациентов (60,7%), девочки – 11 (39,3%). При сопоставлении с основной группой статистически значимых различий по возрасту дебюта и половому составу не выявлено ($p=0,144$ и $p=0,087$ соответственно).

Таблица 3.6 – Клинико-anamнестическое сравнение пациентов с АЭ и ППЭ

Характеристика	АЭ, n=22	ЭП, n=28	p
Возраст дебюта, Me [Q1; Q3], лет	13,5 [11,3; 16,0]	15,50 [12,75; 17,00]	0,144*
Диапазон возраста, лет	6,50-17,00	5,00-17,00	—
Дошкольный возраст	2 (9,1)	1 (3,5)	0,576**
Младший школьный возраст	3 (13,6)	2 (7,1)	0,643**
Подростковый возраст	17 (77,3)	25 (89,1)	0,277**
Пол женский	14 (63,6)	11 (39,3)	0,087***
Наличие заболеваний в анамнезе			
Психические расстройства в анамнезе	4 (18,1)	5 (17,9)	1,000**
Неврологические заболевания в анамнезе	2 (9,0)	1 (3,5)	0,576**
Аутоиммунные заболевания в анамнезе	0	1 (3,5)	1,000**
Онкологические заболевания в анамнезе	0	0 (0,0)	—
Наследственная отягощённость			
Наследственная отягощённость психическими расстройствами	3 (13,6)	8 (28,5)	0,304**
Наследственная отягощённость неврологическими заболеваниями	1 (4,5)	1 (3,5)	1,000**
Наследственная отягощённость аутоиммунными заболеваниями	1 (4,5)	3 (10,7)	0,621**
Наследственная отягощённость онкологическими заболеваниями	4 (18,8)	3 (10,7)	0,684**
Стрессовые события за 6 мес. до манифестации	3 (13,6)	3 (10,7)	1,000**
Инфекционные заболевания в пределах 1 мес. до дебюта / госпитализации	12 (54,5)	3 (10,7)	<0,001**
Патология беременности			
Внутриутробная гипоксия	3 (13,6)	1 (3,5)	0,308**
Анемия	4 (18,2)	0 (0)	0,032**
Инфекционные заболевания у матери	2 (9,0)	1 (3,5)	0,576**
Угроза прерывания беременности	6 (27,2)	5 (17,8)	0,503**
Асфиксия в родах	3 (13,6)	2 (7,1)	0,064**
Экстренное оперативное родоразрешение	3 (13,6)	3 (10,7)	1,000**
Реанимация после рождения	2 (9,0)	2 (7,1)	1,000**
Недоношенность	3 (13,6)	3 (10,7)	1,000**
Выявленные дизонтогенетические явления в анамнезе	9 (40,9)	12 (42,8)	1,000**
Особенности поведения в дошкольном и младшем школьном возрасте	9 (40,9)	21 (75,0)	0,021**
Особенности поведения в подростковом возрасте	7 (31,8)	20 (71,4)	0,005***
Общеобразовательная программа обучения	22 (100,0)	28 (100)	—

Примечание – p* – U-критерий Манна–Уитни; p** – метод точный критерий Фишера; p*** – метод хи-квадрат Пирсона; различия статистически значимы при p<0,05.

При анализе клинико-anamнестических характеристик установлено, что инфекционные заболевания в пределах 1 месяца до дебюта или госпитализации

значительно чаще отмечались у пациентов с АЭ по сравнению с группой ППЭ – 54,5% против 10,7% соответственно ($p < 0,001$). После введения поправки Холма данное различие сохраняло статистическую значимость ($p = 0,023$; отношение шансов [ОШ] 8,67; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,17–34,7).

Анемия во время беременности у матери также чаще регистрировалась в группе АЭ – у 4 пациентов (16,0%) против отсутствия таких случаев в группе ППЭ ($p = 0,032$). Однако с учётом поправки Холма это различие не относилось к статистически значимым.

В то же время особенности поведения в дошкольном и младшем школьном возрасте достоверно чаще выявлялись у пациентов с ППЭ – у 21 пациента (75,0%) против 9 пациентов с АЭ (40,9%; $p = 0,021$). Аналогичная тенденция отмечалась в отношении поведенческих особенностей подросткового возраста: они наблюдались у 20 пациентов с ППЭ (71,4%) и у 7 пациентов с АЭ (31,8%; $p = 0,005$).

По остальным анамнестическим показателям, включая наличие заболеваний в анамнезе, психические, неврологические и аутоиммунные заболевания, наследственную отягощённость, стрессовые события перед манифестацией, общую патологию беременности, внутриутробную гипоксию, инфекционные заболевания у матери, угрозу прерывания беременности, особенности родов, недоношенность, выявленные дизонтогенетические явления и обучение по общеобразовательной программе, статистически значимых различий между группами не выявлено. Таким образом, на клинико-анамнестическом этапе для пациентов с АЭ были более характерны инфекционные заболевания в течение месяца до дебюта или госпитализации, тогда как для пациентов с ППЭ – особенности поведения в дошкольном, младшем школьном и подростковом возрасте.

3.3.2. Сравнение длительности продромального, острого и раннего восстановительного периодов

Продолжительность основных периодов заболевания у пациентов с АЭ и ППЭ представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Продолжительность основных периодов заболевания у пациентов с АЭ и ППЭ

Период	АЭ, n=22	ППЭ, n=28	Манна-Уитни U	Р-уровень	Размер эффекта (r)
Продромальный / инициальный период, сут.	7,5 [3,0; 11,0]	90 [30,0; 547,5]	75,0	<0,001	0,756
Диапазон продромального / инициального периода, сут.	1,00–22,00	1,00–1825	—	—	—
Острый период, сут.	35,0 [25,0; 54,0]	31,5 [21,0; 39,0]	212	0,060	0,312
Диапазон острого периода, сут.	14,0–90,0	13,0–105,0	—	—	—
Ранний восстановительный период, сут.	16,5 [12,0; 22,0]	9,0 [7,5; 14,0]	141,5	<0,001	0,541
Диапазон раннего восстановительного периода, сут.	6,0–62,00	6,0–29,0	—	—	—

Примечание – данные представлены в виде Me [Q1; Q3]. Сравнение проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Размер эффекта оценивался с помощью r: 0,1–0,3 – слабый, 0,3–0,5 – умеренный, >0,5 – сильный.

У пациентов с АЭ продромальный период был значительно короче – медиана 7,5 сут. [3,0; 11,0] против 90 сут. [30,0; 547,5] при ППЭ; различия были статистически значимыми ($U=75,0$; $p<0,001$; $r=0,756$), что соответствует сильному эффекту. При АЭ продромальный этап, как правило, измерялся днями или неделями и сопровождался инфекционными, общемозговыми, судорожными либо очаговыми неврологическими проявлениями. Напротив, при ППЭ инициальный этап часто имел более длительное, подострое или затяжное течение, продолжаясь месяцы и даже годы, и характеризовался аффективными, невротоподобными, психопатоподобными либо негативными расстройствами.

Ранний восстановительный период также был достоверно длиннее при АЭ: 16,5 сут. [12,0; 22,0] против 9,0 сут. [7,5; 14,0] при ППЭ ($U=141,5$; $p<0,001$; $r=0,541$), что

отражает более продолжительное обратное развитие симптоматики после острого эпизода у пациентов с АЭ

В то же время продолжительность острого периода статистически значимо не различалась между группами (35,0 сут. [25,0; 54,0] при АЭ и 31,5 сут. [21,0; 39,0] при ППЭ; $U=212$; $p=0,060$).

3.3.3. Сравнение клинико-синдромальной структуры аутоиммунных энцефалитов и первых психотических эпизодов

При оценке клинической картины ППЭ в остром и раннем восстановительном периодах использовалась систематика манифестных эндогенных приступов, включающая кататонические, галлюцинаторно-бредовые и аффективно-бредовые приступы. При оценке продромального периода применялась типология инициальных этапов, включающая психопатоподобный, аффективный, неврозоподобный варианты и вариант с ведущими негативными расстройствами.

Инициальный этап заболевания был отмечен у 67% пациентов группы ППЭ. Его продолжительность колебалась от 1 мес. до 5 лет, медиана составила 90 [30,0; 547,5] сут. Аффективный инициальный этап выявлялся в 46,2% наблюдений, неврозоподобный – в 28,5%, психопатоподобный – в 10,7%, вариант с преобладанием негативных изменений – в 3,5%. Непосредственно перед госпитализацией в первые недели у 53% пациентов отмечались явления инсомнии, которые при ППЭ чаще имели характер инверсии сна и были связаны с усилением психотической тревоги в вечернее время.

В структуре острого периода ППЭ кататонические приступы выявлялись в 50,0% наблюдений. Клинико-психопатологически кататонические приступы при ППЭ отличались большей включенностью в структуру эндогенного бредового, галлюцинаторно-бредового или аффективно-бредового приступа. Кататония сочеталась с качественными нарушениями мышления, шизофазией, паралогичностью, резонёрством, бредом воздействия, отношения, преследования,

инсценировки, псевдогаллюцинациями и психическими автоматизмами. В отличие от основной группы, кататонические проявления не сопровождались закономерным присоединением судорожного синдрома, очаговой неврологической симптоматики, орофациальных дискинезий, аментивных состояний и постэнцефалитического регресса поведения.

Бредовые, галлюцинаторно-бредовые приступы отмечались в 46,4% случаев, аффективно-бредовые – в 3,5% случаев. Галлюцинаторно-бредовые и аффективно-бредовые приступы при ППЭ характеризовались большей оформленностью продуктивной симптоматики. Бредовые идеи имели более устойчивую фабулу, включали идеи преследования, воздействия, отношения, отравления, особого значения, инсценировки, религиозного или мегаломанического содержания. Псевдогаллюцинации чаще имели императивный, осуждающий или антагонистический характер; психические автоматизмы включали идеаторные и сенсорные варианты. На фоне лечения продуктивная симптоматика редуцировалась постепенно или литически, при этом у пациентов сохранялась фрагментарная память о переживаниях и поведении в остром периоде. У пациентов старшего подросткового возраста отмечались признаки инициальных этапов онейроидного помрачения сознания.

Важной особенностью группы ППЭ было наличие качественных нарушений мышления по данным динамического патопсихологического обследования: искажение обобщения, опора на латентные признаки, паралогичность суждений, резонёрство, нарушения ассоциативного процесса. Эти изменения выявлялись в раннем восстановительном периоде у всех пациентов с кататоно-галлюцинаторно-бредовыми, аффективно-кататоно-бредовыми, галлюцинаторно-бредовыми и аффективно-бредовыми приступами.

В отличие от АЭ, при ППЭ не выявлялись судорожный синдром, очаговая неврологическая симптоматика, психоорганический и дизонтогенетический синдромы в продромальном, остром и раннем восстановительном периодах. Память

на события и поведение в остром периоде у пациентов с ППЭ была фрагментарной, но полной амнезии не отмечалось. При АЭ, напротив, часто наблюдалась амнезия или выраженная фрагментарность воспоминаний острого периода. Продуктивная симптоматика возникала чаще в рамках сумеречных, делириозных или онейроидно-делириозных помрачений сознания. В раннем восстановительном периоде продолжительностью до 1 месяца могла сохраняться фиксационная амнезия (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Сравнение ведущих клинико-синдромальных признаков при АЭ и ППЭ

Признак	АЭ	ППЭ
Продромальный / инициальный этап	Короткий, чаще исчисляется днями или неделями; медиана 7,5 [3,0; 11,0] сут.; нередко включает инфекционные, общемозговые, судорожные, очаговые неврологические или соматоневрологические проявления	Более длительный, часто подострый или затяжной; медиана 90 [30,0; 547,5] сут.; представлен аффективным, неврозоподобным, психопатоподобным вариантом или вариантом с преобладанием негативных изменений
Нарушения сна	Могут сочетаться с сомноленцией, флюктуациями сознания, общемозговыми, судорожными и неврологическими проявлениями	Часто представлены инсомнией или инверсией сна, связанной с нарастанием тревоги, бредового настроения в вечернее время
Нарушения сознания	Частые, флюктуирующие; включают сомноленцию, оглушение, сумеречные, онейроидные, аментивные состояния; при анти-NMDAr АЭ возможны тяжелые формы с недоступностью контакту, амнезией и вегетативной нестабильностью	Могут отмечаться состояния с признаками помрачения сознания при кататонических приступах, особенно у старших подростков и юношей, однако без закономерного сочетания с судорожным синдромом, очаговой неврологической симптоматикой и постэнцефалитическим синдромокинезом
Судорожный синдром	Один из ведущих признаков; может быть инициальным, предшествовать развернутой полисиндромной картине или формироваться на фоне психопатологических, кататонических, экстрапирамидных и очаговых неврологических нарушений; возможны серии приступов и эпилептический статус	Не выявлялся в продромальном, остром и раннем восстановительном периодах
Очаговая неврологическая симптоматика	Включала парезы, атаксию, дизартрию, афазию, апраксию, нарушения ходьбы, координации, чувствительности; возможны флюктуации; особенно значима при сочетании с психопатологическими и кататоническими проявлениями	Не выявлялась в продромальном, остром и раннем восстановительном периодах

Продолжение таблицы 3.8

Признак	АЭ	ППЭ
Экстрапирамидный синдром	Характерен прежде всего для анти-NMDAp АЭ; включает орофациальные и оромандибулярные дискинезии, дистонии, окулогирные кризы, хореоатетонидные и дистонические гиперкинезы; часто сочетается с кататонией и нарушением сознания; возможна нейролептическая интолерантность	Выявлялся в 39,2% наблюдений, преимущественно как лекарственно-индуцированный синдром при применении АПП; редуцировался после коррекции терапии, введения биперидена и перехода на АВП
Кататонический синдром	Частый, преимущественно органически-флюктуирующий; сочетается с нарушениями сознания, экстрапирамидными, судорожными, очаговыми и вегетативными проявлениями; у детей младшего возраста может иметь кататонно-регрессивную окраску	Частый: в 50,0% наблюдений; в структуре эндогенного бредового, галлюцинаторно-бредового или аффективно-бредового приступа, сочетались с качественными нарушениями мышления, шизофазией, паралогичностью, резонерством, бредом воздействия, отношения, преследования, инсценировки, псевдогаллюцинациями и психическими автоматизмами
Шизофреноформный / психопродуктивный синдром	Часто фрагментарный, изменчивый и флюктуирующий; включает истинные зрительные и слуховые галлюцинации, отрывочные бредовые интерпретации, феномены ложного узнавания, отдельные дереализационные феномены; диагностически значим при сочетании с нарушениями сознания, судорожными, очаговыми, экстрапирамидными и общемозговыми проявлениями	Более оформленные бредовые, галлюцинаторно-бредовые и аффективно-бредовые приступы; бредовые идеи имеют более устойчивую фабулу, могут включать идеи преследования, воздействия, отношения, отравления, особого значения, инсценировки, религиозного или мегаломанического содержания; характерны псевдогаллюцинации и психические автоматизмы
Психоорганический синдром	Один из основных показателей постэнцефалитического исхода; особенно значим в раннем восстановительном и катамнестическом периодах; включает амнезию острого периода, фиксационную амнезию, истощаемость, эмоциональную лабильность, нарушения внимания, памяти и программирования деятельности	Не выявлялся как самостоятельная синдромальная структура в продромальном, остром и раннем восстановительном периодах; в раннем восстановительном периоде ведущими были качественные нарушения мышления, а не постэнцефалитический психоорганический профиль
Дизонтогенетический синдром / регресс поведения	Представляет собой острый или подострый регресс поведения, навыков самообслуживания, речевой коммуникации, игровой деятельности и возрастной организации психического функционирования; наиболее заметен в раннем восстановительном и катамнестическом периодах	Не выявлялся как острый постприступный регресс поведения, навыков самообслуживания, речевой коммуникации или игровой деятельности
Память о психотическом / остром периоде	Часто отмечается амнезия острого периода или выраженная фрагментарность воспоминаний, особенно при сумеречных, онейроидных и аментивных состояниях; в раннем восстановительном периоде возможно сохранение фиксационной амнезии	Память на события и поведение в остром периоде чаще фрагментарная, однако полной амнезии не отмечалось

Продолжение таблицы 3.8

Признак	АЭ	ППЭ
Патопсихологическое обследование	Преобладают когнитивная истощаемость, нарушения внимания, памяти, регуляции и программирования деятельности в рамках органического восстановления	Характерны качественные нарушения мышления: искажение обобщения, опора на латентные признаки, паралогичность суждений, резонерство, нарушения ассоциативного процесса
Терапевтический ответ	Клиническое улучшение связано прежде всего с патогенетической иммуносупрессивной терапией; антипсихотики могут переноситься плохо, особенно при анти-NMDAr АЭ, с усилением ажитации, дистоний или экстрапирамидных проявлений	Редукция продуктивной, кататонической и аффективно-бредовой симптоматики происходит на фоне антипсихотической терапии; экстрапирамидные осложнения преимущественно связаны с антипсихотиками первого поколения и купируются коррекцией терапии

Таким образом, галлюцинаторно-бредовые и кататонические симптомы сами по себе не являются достаточным основанием для разграничения АЭ и ППЭ, поскольку могут наблюдаться в обеих группах. Дифференциально-диагностическое значение имеет не изолированный психотический или кататонический синдром, а клинико-динамический характер заболевания и его синдромокинез.

Для АЭ характерны короткий продромальный этап, нередко инфекционный или общемозговой фон, быстрое присоединение флюктуирующих нарушений сознания, судорожных пароксизмов, очаговой неврологической симптоматики, экстрапирамидных нарушений, изменений на ЭЭГ, амнезии острого периода и последующего психоорганического либо дизонтогенетического восстановительного профиля. При анти-NMDAr АЭ особенно значимы тяжелые нарушения сознания, кататонические и экстрапирамидные проявления, а также очаговые сенсорные, моторные и речевые нарушения в раннем восстановительном периоде.

Для ППЭ более типичны длительный инициальный этап, представленный аффективными, неврозоподобными, психопатоподобными или негативными изменениями, более оформленные бредовые, галлюцинаторно-бредовые и аффективно-бредовые приступы, качественные нарушения мышления, отсутствие судорожного синдрома, очаговой неврологической симптоматики, постэнцефалитического психоорганического и дизонтогенетического синдромов. Наследственная отягощенность психическими расстройствами в группе ППЭ

встречалась чаще численно, однако статистически значимых различий с группой АЭ по этому показателю выявлено не было, поэтому ее не следует использовать как самостоятельный дифференциально-диагностический критерий.

3.3.4. Неврологические, соматовегетативные и инструментальные различия

Неврологические, соматовегетативные и инструментальные различия между АЭ и ППЭ представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Сравнение инструментальных и неврологических показателей у пациентов с АЭ и ППЭ

Показатель	АЭ, n=22	ППЭ, n=28
Судорожный синдром	Частый, клинически значимый; может быть инициальным, сочетаться с нарушениями сознания, психопатологическими, кататоническими, экстрапирамидными и очаговыми неврологическими проявлениями; возможны серии приступов и эпилептический статус	Не выявлялся
Очаговая неврологическая симптоматика	Включает парезы, атаксию, афазию, дизартрию, апраксию, нарушения ходьбы, равновесия, координации и чувствительности; при анти-NMDAr АЭ в раннем восстановительном периоде выявлялась статистически значимо чаще, чем при иных АЭ	Не выявлялась
Экстрапирамидный синдром	Характерен преимущественно для анти-NMDAr АЭ; может быть частью структуры заболевания и включать орофациальные и оромандибулярные дискинезии, окулогирные кризы, дистонии, хореоатетонидные и дистонические гиперкинезы; возможно усиление при назначении антипсихотиков	Выявлялся в 39,2% наблюдений, преимущественно в связи с применением антипсихотиков первого поколения; проявлялся тремором, замедленностью движений, повышением мышечного тонуса по типу зубчатого колеса, опистотонусом, окулогирным кризом; редуцировался после введения биперидена и перехода на антипсихотики второго поколения
Вегетативная нестабильность и соматовегетативные нарушения	Резкие колебания артериального давления, сочетающиеся с выраженным экстрапирамидным синдромом, нарушениями глотания с риском аспирации; у 5 пациентов с анти-NMDAr АЭ в остром периоде развивалась пневмония	Редкость и умеренность колебаний артериального давления и пульса; при наличии субфебрилитета всегда имела связь с явлениями ринофарингита

Продолжение таблицы 3.9

Показатель	АЭ, n=22	ППЭ, n=28
ЭЭГ-изменения	Выявлялись у большинства пациентов: у 11 пациентов с анти-NMDAr АЭ – 84,7% и у 7 пациентов с иными АЭ – 77,8%	ЭЭГ короткой записи была проведена 15 пациентам, дневной видео-ЭЭГ-мониторинг – 3 пациентам; изменения выявлены только в 2 случаях
Эпилептиформная активность	Отмечалась у 3 пациентов с анти-NMDAr АЭ – 23,1% и у 3 пациентов с иными АЭ – 33,3%; несколько чаще встречалась при иных вариантах АЭ, но не являлась ведущим ЭЭГ-паттерном	Не выявлялась
Медленно-волновая активность / замедление ритма	Диффузное или региональное замедление ритма выявлялось у 6 пациентов с анти-NMDAr АЭ – 46,2% и у 3 пациентов с иными АЭ – 33,3%; очаговая медленно-волновая активность – у 5 пациентов с анти-NMDAr АЭ – 38,5% и у 2 пациентов с иными АЭ – 22,2%	В единичных случаях выявлялись очаговая медленно-волновая активность и неспецифическая дисфункция срединно-стволовых структур
МРТ-изменения	За период наблюдения выявлялись у 7 пациентов с анти-NMDAr АЭ – 53,8% и у 5 пациентов с иными АЭ – 55,6%; в остром периоде – у 4 пациентов с анти-NMDAr АЭ – 30,8% и у 4 пациентов с иными АЭ – 44,4%; изменения чаще имели отчётливый очаговый, многоочаговый, демиелинизирующий или прогрессирующий структурный характер, тогда как при анти-NMDA-рецепторном АЭ чаще встречалась нормальная, неспецифическая или динамически нестойкая МР-картина.	Диагностически значимых МРТ-изменений, указывающих на энцефалитический процесс, не выявлялось
Ответ на терапию	Улучшение связано с иммуносупрессивной терапией; при анти-NMDAr АЭ возможна плохая переносимость антипсихотиков с усилением ажитации, дистоний и экстрапирамидных проявлений	Ответ на антипсихотическую терапию; лекарственно-индуцированные экстрапирамидные осложнения преимущественно связаны с антипсихотиками первого поколения и купировались бипериденом и переходом на антипсихотики второго поколения

В группе ППЭ ЭЭГ-обследование в режиме короткой записи было проведено 15 пациентам, в 3 случаях проводился дневной видео-ЭЭГ-мониторинг. Изменения были выявлены только в двух случаях и включали очаговую медленно-волновую активность и неспецифическую дисфункцию срединно-стволовых структур. В отличие от АЭ, данные ЭЭГ при ППЭ не имели системного диагностического

значения, не сопровождались эпилептиформной активностью и не сочетались с судорожным синдромом или очаговой неврологической симптоматикой.

Экстрапирамидный синдром при ППЭ выявлялся в 39,2% наблюдений, однако в большинстве случаев был связан с применением антипсихотиков первого поколения. Он проявлялся тремором, замедленностью движений, повышением мышечного тонуса по типу зубчатого колеса, опистотонусом, окулогирным кризом и быстро купировался на фоне введения биперидена и перехода на антипсихотики второго поколения. При АЭ, особенно при анти-NMDAr АЭ, экстрапирамидные нарушения являлись частью структуры заболевания и могли быть представлены орофациальными и оромандибулярными дискинезиями, дистониями, окулогирными кризами, хореоатетодными и дистоническими гиперкинезами.

Соматовегетативные нарушения также различались по клиническим проявлениям. При ППЭ умеренная тахикардия и субфебрилитет чаще имели неспецифический характер; субфебрилитет во всех случаях был связан с интеркуррентным ринофарингитом. При АЭ вегетативная нестабильность включалась в структуру тяжелого органического психоневрологического состояния и сочеталась с нарушениями сознания, экстрапирамидным синдромом, нарушениями глотания, риском аспирации и соматическими осложнениями.

3.4. Клинико-диагностическое обобщение результатов сравнительного анализа

Проведенный анализ показал, что АЭ у детей и подростков характеризуются полисиндромной структурой, включающей психопатологические, неврологические, судорожные, общемозговые, соматовегетативные, когнитивные и поведенческие нарушения. Внутри основной группы АЭ были выделены два клинико-иммунологических варианта: анти-NMDAr АЭ и иные АЭ.

Для изученных пациентов с анти-NMDAr АЭ был более характерен острый полисиндромный психоневрологический профиль с нарушениями сознания, кататоническими, экстрапирамидными, судорожными и шизофреноформными

проявлениями с последующим формированием психоорганического, дизонтогенетического и остаточного очагового моторно-речевого восстановительного профиля. Для иных вариантов АЭ была характерна большая клиническая и иммунологическая неоднородность, включавшая наблюдения с преобладанием судорожного, очагового неврологического, демиелинизирующего, психотического или тяжелого органического профиля.

Общим для всей группы АЭ являлось наличие клинико-динамической последовательности, отличающейся от ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. Наибольшее дифференциально-диагностическое значение имело сочетание психотических или кататонических симптомов с коротким продромальным этапом, инфекционным или общемозговым фоном, флюктуирующими нарушениями сознания, судорожными пароксизмами, очаговой неврологической симптоматикой, экстрапирамидными нарушениями, изменениями ЭЭГ, амнезией острого периода и последующим психоорганическим либо дизонтогенетическим восстановительным профилем.

У пациентов с ППЭ чаще выявлялись длительный инициальный этап, представленный аффективными, невротоподобными, психопатоподобными или негативными изменениями, более оформленные бредовые, галлюцинаторно-бредовые и аффективно-бредовые приступы, качественные нарушения мышления, отсутствие судорожного синдрома, очаговой неврологической симптоматики, постэнцефалитического психоорганического и дизонтогенетического синдромов. Экстрапирамидные нарушения при ППЭ имели преимущественно лекарственно индуцированный характер, тогда как при анти-NMDAr АЭ они являлись частью синдромальной структуры заболевания.

Выявленная последовательность от короткого продромального этапа к острому полисиндромному психоневрологическому состоянию и далее к психоорганическому или дизонтогенетическому восстановительному профилю имеет ключевое значение для дифференциальной диагностики АЭ и ППЭ.

Полученные данные послужили основанием для последующего представления клинических, неврологических, соматовегетативных и параклинических характеристик в виде бинарных признаков и укрупненных диагностических доменов. Такой переход позволил использовать результаты клинико-феноменологического анализа для разработки алгоритма дифференциальной диагностики психических расстройств, обусловленных аутоиммунным этиопатогенезом, и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра у детей и подростков.

ГЛАВА 4. МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОРГАНИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ АУТОИММУННОГО ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ПЕРВЫХ ПСИХОТИЧЕСКИХ ЭПИЗОДОВ В СТРУКТУРЕ РАССТРОЙСТВ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО-ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

В настоящей главе представлены результаты анализа параклинических, неврологических, соматовегетативных и терапевтических характеристик пациентов детского-подросткового возраста с органическими психическими расстройствами аутоиммунного этиопатогенеза в сравнении с пациентами с ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра.

В связи с задачей межгруппового статистического сравнения пациентов с АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра, выявленные клинические синдромы были дополнительно представлены в виде измеряемых клинико-диагностических признаков. Для целей статистического анализа клинико-синдромальные характеристики были преобразованы в отдельные бинарные признаки и укрупненные диагностические домены, пригодные для межгруппового сравнения, построения логистических моделей и ROC-анализа.

Таким образом, различие терминологии между 3-й и 4-й главами отражает не расхождение диагностических подходов, а разные уровни анализа одного и того же клинического материала: в 3-й главе – синдромальный и динамический, в 4-й главе – признак-ориентированный и статистический. Для обеспечения сопоставимости терминологии была проведена группировка признаков 4-й главы в домены, соответствующие основным клинико-синдромальным блокам, представленным в шкале 3-й главы (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Измеряемые индикаторы клинико-синдромальных признаков для статистического анализа

Синдромальный блок шкалы 3-й главы	Клинико-диагностические признаки в 4-й главе	Диагностический домен 4-й главы
Шизофреноформный синдром	Галлюцинации, псевдогаллюцинации, бред, психические автоматизмы, шизофазия, тахипсихия	Психопатологический профиль; признаки в пользу ППЭ
Синдром нарушения сознания	Нарушение сознания, флюктуации психического состояния (сумеречные помрачения сознания), сомноленция/оглушение	Органический психопатологический домен; неврологический домен
Кататонический синдром	Кататония, мутизм, психомоторное возбуждение, регресс поведения/речи	Психопатологический профиль; частично органический психопатологический домен
Экстрапирамидный синдром	Дискинезии, орофациальные гиперкинезы, экстрапирамидная симптоматика	Двигательно-вегетативный домен
Очаговые сенсорные, моторные, речевые нарушения	Парезы, атаксия, афазия, дисфагия, очаговая неврологическая симптоматика, прозопагнозия	Неврологический домен
Общемозговой синдром	Головная боль, тошнота/рвота, общемозговой синдром, нарушение сознания	Неврологический и соматовегетативный профиль
Судорожный синдром	Единичные, серийные судорожные пароксизмы, эпилептический статус, эпилептиформная активность на ЭЭГ	Неврологический и параклинический домен
Психоорганический синдром	Когнитивное снижение, остаточный когнитивный дефицит, флюктуации психического состояния (сумеречные помрачения сознания), церебрастенические проявления	Органический психопатологический домен
Дизонтогенетический синдром	Регресс поведения, регресс речи, утрата возрастных навыков, аутистикоподобные черты при регрессе	Органический психопатологический домен

4.1. Общая характеристика сравниваемых групп и методологические ограничения анализа

В исследование были включены 50 пациентов. Основную группу составили 22 пациента с психическими расстройствами аутоиммунного этиопатогенеза, из них 13

пациентов имели анти-NMDAr АЭ, 9 пациентов – иные варианты АЭ. Группу сравнения составили 28 пациентов с ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по структуре патологии

Группа	Количество пациентов (n)
Основная группа (АЭ)	22
Анти-NMDAr АЭ (Подгруппа 1)	13
Иные АЭ (Подгруппа 2)	9
Группа сравнения (ППЭ)	28
Всего	50

В предыдущих разделах диссертационного исследования была проведена характеристика исследуемых групп по полу, возрасту пациентов на момент обследования и возрасту дебюта заболевания. Полученные данные показали отсутствие статистически значимых различий между АЭ и ППЭ по указанным демографическим и базовым анамнестическим параметрам. В частности, различия по возрасту пациента и возрасту дебюта заболевания не достигали уровня статистической значимости, как и различия по полу. Аналогично, при рассмотрении трех подгрупп (пациентов с анти-NMDAr АЭ, иными вариантами АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра) статистически значимые различия по возрастным характеристикам также не были выявлены.

Таким образом, в рамках настоящей главы возраст пациента, возраст дебюта заболевания и пол не рассматриваются как самостоятельные факторы исходной несопоставимости групп. Это позволяет сосредоточить дальнейший анализ на оценке клинических, психопатологических и параклинических признаков, потенциально связанных с принадлежностью пациента к группе аутоиммунного этиопатогенеза или к группе ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра.

Вместе с тем пол и возрастные параметры сохраняют клиническое и методологическое значение. Несмотря на отсутствие статистически значимых

межгрупповых различий, по данным описательной статистики отмечались отдельные тенденции, в частности к более раннему возрасту дебюта у пациентов с иными вариантами АЭ, а также к различиям гендерного распределения между группами АЭ и ППЭ. Учитывая ограниченный объем выборки, такие тенденции не могут быть полностью исключены как потенциальные факторы, влияющие на устойчивость выявляемых ассоциаций.

Поэтому до построения основных логистических регрессионных моделей был выполнен дополнительный анализ влияния пола и возраста дебюта заболевания на принадлежность пациента к группе АЭ или ППЭ. Полученные логит-модели не достигли статистической значимости, что подтвердило отсутствие самостоятельного прогностического вклада данных параметров в дифференциацию групп в настоящей выборке. В связи с этим пол и возраст дебюта не рассматривались как основные предикторы, однако могли использоваться в последующих моделях в качестве контрольных ковариат при оценке устойчивости связей между клиническими, психопатологическими и параклиническими признаками и принадлежностью к диагностической группе.

Следует учитывать, что отсутствие статистически значимых различий по демографическим характеристикам не устраняет всех методологических ограничений анализа. Размер выборки был ограниченным, особенно при разделении основной группы на подгруппы анти-NMDAr АЭ и иных АЭ. Это снижает статистическую мощность межгрупповых сопоставлений и требует осторожности при интерпретации как отрицательных результатов, так и выявленных тенденций. В связи с этим дальнейший анализ в настоящей главе носит не только сравнительный, но и поисково-модельный характер, направленный на выявление признаков, наиболее значимых для дифференциации психических расстройств аутоиммунного этиопатогенеза и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра.

Для количественной оценки влияния демографических различий на групповую принадлежность были построены две базовые логистические модели. В *модель А* был

включен возраст дебюта заболевания как более клинически значимый показатель, отражающий момент манифестации патологического процесса, а в *модель Б* — возраст пациента на момент обследования. Обе модели дополнительно учитывали пол пациента.

Модель А биномиальной логистической регрессии ($AЭ \sim \text{возраст дебюта} + \text{пол}$)

В *модели А* в качестве зависимой переменной рассматривалась принадлежность пациента к группе АЭ или ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. Переменная исхода была закодирована следующим образом: 0 – ППЭ, 1 – АЭ. Следовательно, положительные значения коэффициентов в модели указывали бы на повышение шансов принадлежности к группе АЭ, а отрицательные – на снижение этих шансов, то есть на большую вероятность принадлежности к группе ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. В качестве предикторов в модель были включены возраст дебюта заболевания и пол пациента.

Модель А, включающая пол и возраст дебюта, не продемонстрировала статистически значимой прогностической ценности: в целом модель не достигла уровня значимости ($p = 0,157$). При этом вклад пола оказался статистически незначимым ($p = 0,389$; ОШ = 0,925), как и вклад возраста дебюта ($p = 0,199$; ОШ = 0,447). Таким образом, данная модель не обеспечивает надежного разделения групп и имеет лишь вспомогательное аналитическое значение (Таблицы 4.3, 4.3.1).

Таблица 4.3 – Показатели соответствия модели А (N=50)

Модель	Девииантность	AIC	R^2_{McF}	R^2_N	Тест общей значимости модели		
					χ^2	df (степеней свободы)	p
А	64,9	70,9	0,054	0,096	3,71	2	0,157

Примечание – R^2_{McF} – Р-квадрат Макфаддена; R^2_N – Р-квадрат Найджелкерка.

Таблица 4.3.1 – Коэффициенты модели А

Предиктор	Вес	SE	Z	p	Отношение шансов	95% ДИ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Константа	1,204	1,199	1,004	0,315	3,333	0,318	34,94
Возраст дебюта	-0,806	0,628	-1,284	0,199	0,447	0,131	1,53
Пол (1 - М; 0 - Ж)	-0,078	0,091	-0,861	0,389	0,925	0,775	1,10

Примечание – Зависимая переменная кодирована как 0=ППЭ, 1=АЭ. Коэффициенты логистической регрессии отражают изменение логарифма шансов диагноза АЭ при увеличении предиктора на одну единицу. Отрицательные значения весов свидетельствуют о снижении вероятности АЭ и соответствующем доминировании группы ППЭ.

Модель Б биномиальной логистической регрессии (АЭ ~ пол + возраст пациента)

Модель Б, построенная с включением пола и возраста пациента, также не показала статистически значимой связи с принадлежностью к сравниваемым группам: общая значимость модели отсутствовала ($p = 0,161$). Независимые эффекты пола ($p = 0,187$; ОШ = 0,439) и возраста пациента ($p = 0,407$; ОШ = 0,921) также не достигли статистической значимости. Следовательно, добавление возраста пациента и пола не приводит к существенному повышению прогностической силы модели (Таблицы 4.4, 4.4.1).

Таблица 4.4 – Показатели соответствия модели Б (N=50)

Модель	Девииантность	AIC	R ² _{McF}	R ² _N	Тест общей значимости модели		
					χ^2	df (степеней свободы)	p
Б	64,9	70,9	0,0533	0,0945	3,66	2	0,1606

Таблица 4.4.1 – Коэффициенты модели Б

Предиктор	Вес	SE	Z	p	Отношение шансов	95% ДИ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Константа	1,322	1,376	0,961	0,337	3,751	0,253	55,66
Пол (1 - М; 0 - Ж)	-0,823	0,623	-1,320	0,187	0,439	0,129	1,49
Возраст пациента	-0,082	0,099	-0,829	0,407	0,921	0,758	1,12

Примечание – Зависимая переменная кодирована как 0=ППЭ, 1=АЭ. Коэффициенты логистической регрессии отражают изменение логарифма шансов диагноза АЭ при увеличении предиктора на одну единицу. Отрицательные значения весов свидетельствуют о снижении вероятности АЭ и соответствующем доминировании группы ППЭ.

В целом обе модели следует рассматривать как контрольные, демонстрирующие, что демографические признаки сами по себе не обеспечивают достаточной прогностической точности и не могут служить основой для уверенного разделения групп.

В то же время часть анамнестических характеристик, включая темп развития заболевания, длительность продромального периода, наличие инфекционного или аффективного продрома, вариант продрома с ведущими негативными расстройствами, психопатоподобный продром, неврозоподобный продром, стресс в пределах 6 мес., употребление ПАВ имеют самостоятельное дифференциально-диагностическое значение и не рассматриваются только как фактор несопоставимости групп. В рамках методологии исследования проводилась коррекция уровня значимости на множественные сравнения по методу Холма (Холма–Бонферрони), что позволило минимизировать вероятность ошибки первого рода при проверке связи клинических симптомов с принадлежностью к группам. Анализ клинико-анамнестических особенностей представлен в таблице 4.5.

Как демонстрируют данные таблицы 4.5, после коррекции уровня значимости на множественные сравнения методом Холма статистически значимые межгрупповые различия сохранились по темпу развития заболевания и наличию неврозоподобного продрома на инициальном этапе. Острое начало заболевания отмечалось у 19 из 22 пациентов группы АЭ и у 13 из 28 пациентов группы ППЭ, тогда как подострое начало чаще наблюдалось в группе ППЭ (15 из 28 против 3 из 22). Различия статистически значимы как до, так и после коррекции на множественные сравнения (точный критерий Фишера: $p^*=0,049$). Вероятность острого начала заболевания в группе АЭ была выше, чем в группе ППЭ (ОШ=7,31; 95% ДИ [1,76; 30,4]).

Таблица 4.5 – Сравнительная характеристика основной группы (АЭ) и группы сравнения (ППЭ) по клинико-анамнестическим данным

	Группа АЭ (n=22)	Группа ППЭ (n=28)	Всего
Темп развития заболевания			
Острое	19	13	32
Подострое	3	15	15
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,007$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,049. Отношение шансов (ОШ) = 7,31; 95% ДИ [1,76; 30,4].			
Наличие инфекционного продрома			
Нет	12	23	35
Да	10	5	15
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,061$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,366. Отношение шансов (ОШ) = 3,831; 95% ДИ [1,064; 14,29].			
Наличие аффективного (депрессивный, тревожно-депрессивный) продрома			
Нет	18	15	33
Да	4	13	17
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,07$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,366. Отношение шансов (ОШ) = 0,256; 95% ДИ [0,069; 0,954].			
Вариант продрома с ведущими негативными расстройствами			
Нет	22	27	49
Да	0	1	1
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=1,000$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 2,55; 95% ДИ [0,099; 65,7].			
Психопатоподобный продром (инициальный этап)			
Нет	22	25	47
Да	0	3	3
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,242$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,968. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 6,43; 95% ДИ [0,314; 131].			
Неврозоподобный продром (инициальный этап)			
Нет	22	20	42
Да	0	8	8
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,006$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,048. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 19,6; 95% ДИ [1,06; 362].			
Стресс в пределах 6 мес.			
Нет	3	4	7
Да	19	24	43
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=1,000$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 0,875; 95% ДИ [0,194; 3,94].			
Употребление ПАВ			
Нет	22	26	48
Да	0	2	2
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,492$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,208; 95% ДИ [0,009; 4,54].			

Примечание – ¹ ОШ и 95% ДИ рассчитаны с поправкой Холдейна-Энскомба +0,5 из-за нулевой ячейки.

Неврозоподобный продром на инициальном этапе не выявлялся у пациентов группы АЭ и отмечался у 8 из 28 пациентов группы ППЭ. Данное различие сохраняло статистическую значимость после поправки Холма ($p^*=0,048$). Расчет отношения шансов с поправкой Холдейна–Энскомба вследствие наличия нулевой ячейки показал выраженную связь этого варианта продрома с группой ППЭ (ОШ=19,6; 95% ДИ [1,06; 362]), однако широкие границы доверительного интервала требуют осторожности при интерпретации величины эффекта.

Инфекционный и аффективный продромы имели тенденцию к межгрупповым различиям до коррекции, однако после применения поправки Холма статистическая значимость не сохранялась (соответственно $p^*=0,366$ и $p^*=0,366$). Инфекционный продром чаще выявлялся в группе АЭ (10 из 22 против 5 из 28), тогда как аффективный продром чаще отмечался в группе ППЭ (13 из 28 против 4 из 22). Эти различия могут иметь клиническое значение, однако в условиях множественных сравнений должны трактоваться как описательные тенденции. Следует отметить, что переменная «инфекционный продром» в настоящем разделе не тождественна анамнестическому факту инфекционного заболевания в пределах одного месяца до дебюта, представленному в главе 3. В главе 4 она рассматривалась как клинически оформленный вариант продромального периода, тогда как в главе 3 учитывался более широкий анамнестический показатель перенесенной инфекции.

По вариантам продрома с ведущими негативными расстройствами и психопатоподобными проявлениями, наличию стрессового фактора в течение шести месяцев, а также употреблению психоактивных веществ статистически значимых различий между группами не выявлено (для всех показателей $p^*\geq 0,968$).

Таким образом, наиболее устойчивыми клинико-анамнестическими различиями между пациентами с АЭ и ППЭ являлись более частое острое начало заболевания при АЭ и отсутствие неврозоподобного продрома на инициальном этапе, который выявлялся у части пациентов с ППЭ.

4.2. Изменения в цереброспинальной жидкости и цитологические признаки аутоиммунного поражения

Исследование ЦСЖ является одним из ключевых параклинических инструментов подтверждения интратекального воспалительного или иммунного процесса. Однако данное исследование связано с инвазивным вмешательством, вследствие чего люмбальная пункция выполнялась только по клиническим показаниям в основной группе и не проводилась ни одному пациенту в группе сравнения. По этой причине лабораторные маркеры в ЦСЖ рассматриваются исключительно как подтверждающие критерии внутри группы АЭ, определяющие ее внутреннюю гетерогенность и исходы, но не имеющие клинической сопоставимости с группой ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. Сравнительный анализ внутренней структуры группы АЭ (в зависимости от выявления специфических антител, плеоцитоза, белка и связи с исходами) представлен в таблице 4.6.

Специфические нейрональные антитела в ЦСЖ были обнаружены у 72,7% обследованных пациентов основной группы (16 из 22). Выявление антител было статистически значимо связано с этиологическим профилем заболевания: в подгруппе анти-NMDA_r АЭ антитела определялись у всех обследованных пациентов (13 из 13; 100%), тогда как в подгруппе иных АЭ – у 33,3% больных (3 из 9). Межгрупповые различия сохраняли статистическую значимость после поправки Холма на множественные сравнения ($p^*=0,006$). Отношение шансов выявления антител составило 50,1; 95% ДИ [2,24; 1021]. ОШ и 95% ДИ рассчитаны с поправкой Холдейна–Энскомба из-за наличия нулевой ячейки.

Таблица 4.6 – Клинико-лабораторные характеристики в подгруппах анти-NMDAr АЭ и иных АЭ

	Подгруппа анти- NMDAr АЭ ($n_{A.1} = 13$)	Подгруппа иные АЭ ($n_{A.2} = 9$)	Всего
Антитела в ЦСЖ			
Выявлены	13	3	16
Не выявлены	0	6	6
Всего	13	9	22
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,006. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 50,1; 95% ДИ [2,24; 1021].			
Плеоцитоз (>5 клеток в 1 мм³)			
Выявлен	7	5	12
Не выявлен	6	2	8
Всего	13	7	20
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,643$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 0,467; 95% ДИ [0,065; 3,34].			
Повышение уровня белка в ЦСЖ			
Не выявлены	10	4	14
Выявлены	2	3	5
Всего	12	7	19
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,305$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 3,75; 95% ДИ [0,445; 31,6].			
Нормальный состав ЦСЖ при манифестации			
Нет	7	4	11
Да	5	3	8
Всего	12	7	19
Примечание – Точный тест Фишера ($p=1,000$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 1,05; 95% ДИ [0,159; 6,92].			
Остаточный когнитивный дефицит			
Не обнаружен	6	1	7
Обнаружен	7	8	15
Всего	13	9	22
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,165$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,825. Отношение шансов (ОШ) = 6,86; 95% ДИ [0,656; 71,7].			
Развитие рецидива заболевания			
Нет	9	5	14
Да	4	4	8
Всего	13	9	22
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,662$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 1,8; 95% ДИ [0,308; 10,5].			

Примечание – ¹ ОШ и 95% ДИ рассчитаны с поправкой Холдейна-Энскомба (+0,5 в каждую ячейку) из-за наличия нулевой ячейки; число наблюдений по отдельным показателям ЦСЖ различается в связи с отсутствием данных в медицинской документации или невыполнением соответствующего анализа.

При оценке воспалительного профиля ЦСЖ плеоцитоз (свыше 5 клеток в 1 мм³) выявлялся у 53,8% пациентов с анти-NMDAr АЭ (7 из 13) и у 71,4% пациентов с иными АЭ (5 из 7). Различия между подгруппами статистически значимыми не являлись ($p^*=1,000$). Повышение уровня белка в ЦСЖ регистрировалось у 16,7% пациентов с анти-NMDAr АЭ (2 из 12) и у 42,9% пациентов с иными АЭ (3 из 7); выявленные различия также не достигали статистической значимости ($p^*=1,000$).

Нормальный состав ЦСЖ при манифестации заболевания отмечался у 41,7% пациентов с анти-NMDAr АЭ (5 из 12) и у 42,9% больных с иными АЭ (3 из 7). Межгрупповые различия отсутствовали ($p^*=1,000$; ОШ = 1,05; 95% ДИ [0,159; 6,92]). Таким образом, нормализация показателей ЦСЖ сопровождала дебют заболевания почти у половины обследованных.

Остаточный когнитивный дефицит выявлялся у 53,8% пациентов с анти-NMDAr АЭ (7 из 13) и у 88,9% пациентов с иными АЭ (8 из 9). Несмотря на численное преобладание данного исхода в подгруппе иных АЭ, статистически значимых различий выявлено не было ($p^*=0,825$; ОШ = 6,86; 95% ДИ [0,656; 71,7]).

Рецидив заболевания регистрировался у 30,8% пациентов с анти-NMDAr АЭ (4 из 13) и у 44,4% пациентов с иными АЭ (4 из 9). Различия между подгруппами были статистически незначимыми ($p^*=1,000$; ОШ = 1,8; 95% ДИ [0,308; 10,5]). Следовательно, принадлежность к подгруппе анти-NMDAr АЭ или иных АЭ в настоящем исследовании не была статистически значимо связана ни с развитием рецидива, ни с формированием остаточного когнитивного дефицита.

Олигоклональный характер синтеза иммуноглобулинов был обнаружен у 2 пациентов основной группы, однако интерпретация этого показателя ограничена значительным числом невыполненных исследований: сведения отсутствовали у 23 пациентов. Полученные данные подтверждают, что отсутствие воспалительных и специфических изменений в ЦСЖ не позволяет исключить аутоиммунный генез поражения центральной нервной системы и подчеркивает необходимость

комплексной оценки клинических и серологических признаков, а также показателей ЦСЖ и инструментальных данных [142, 143, 144].

4.3. Специфические иммунологические маркеры

Специфические иммунологические маркеры занимают центральное место в верификации аутоиммунного этиопатогенеза психического расстройства. В структуре обследованных с АЭ преобладали пациенты с белками-мишенями к NMDA-рецепторам (59,1%, 13 из 22); остальные 9 (40,9%) пациентов относились к группе иных АЭ. Выявление антител в ЦСЖ или сыворотке следует рассматривать как один из наиболее значимых подтверждающих признаков аутоиммунного поражения ЦНС.

При этом наличие специфического антительного маркера не всегда прямо коррелирует со всеми отдельными клиническими симптомами. Проведенный корреляционный анализ Спирмена показал статистически значимую положительную связь анти-NMDAr АЭ с дискинезиями $\rho=0,601$; $p=0,002$ и автономной нестабильностью $\rho=0,513$; $p=0,009$. Связь анти-NMDAr АЭ с кататонией была слабой и статистически незначимой $\rho=0,175$; $p=0,404$ (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Матрица ранговой корреляции Спирмена (ρ) между наличием антител к NMDA-рецепторам и двигательными/вегетативными симптомами

		анти-NMDAr АЭ	Автономная нестабильность	Дискинезии	Кататония
анти-NMDAr АЭ	Спирмен $\rho(\rho)$	—			
	p-значение	—			
Автономная нестабильность	Спирмен $\rho(\rho)$	0,513**	—		
	p-значение	0,009	—		
Дискинезии	Спирмен $\rho(\rho)$	0,601**	0,083	—	
	p-значение	0,002	0,694	—	
Кататония	Спирмен $\rho(\rho)$	0,175	-0,161	0,379	—
	p-значение	0,404	0,442	0,062	—

Примечание – коэффициент корреляции Спирмена; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Полученные данные соответствуют клиническому профилю анти-NMDA_r АЭ, для которого характерно сочетание психопатологической симптоматики с двигательными нарушениями и автономной дисрегуляцией. Статистически значимая связь анти-NMDA_r-статуса с дискинезиями и автономной нестабильностью согласуется с представлениями об антитело-опосредованном нарушении NMDA-рецепторной передачи. В то же время отсутствие значимой связи с кататонией указывает, что кататонические проявления не являются изолированно нозоспецифичным признаком и могут отражать общий диффузный энцефалопатический процесс.

Таким образом, специфические иммунологические маркеры в данном исследовании следует рассматривать прежде всего как верифицирующие признаки аутоиммунного процесса, а не как универсальные предикторы отдельных психопатологических, двигательных или вегетативных проявлений. Для клинической интерпретации важно не изолированное наличие антител, а их сочетание с острым или подострым дебютом, когнитивным снижением, флюктуациями психического состояния (сумеречные помрачения сознания), неврологической симптоматикой, патологическими изменениями ЭЭГ и данными исследования ЦСЖ.

4.4. Неспецифические серологические и иммунологические показатели

Неспецифические серологические и иммунологические показатели рассматривались как дополнительные признаки системной воспалительной или соматической вовлеченности (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Частота встречаемости неспецифических гематологических отклонений в сравниваемых группах

	Группа АЭ	Группа ППЭ	Всего
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)			
Норма	8	22	30
Повышена	8	4	12
Всего	16	26	42
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,032$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,108. Отношение шансов (ОШ) = 0,182; 95% ДИ [0,043; 0,773].			
Снижение гемоглобина			
Нет	16	26	42
Да	5	1	6
Всего	21	27	48
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,073$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,146. Отношение шансов (ОШ) = 8,13; 95% ДИ [0,870; 76,9].			
Снижение эритроцитов			
Нет	16	27	43
Есть	4	0	4
Всего	20	27	47
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,027$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,108. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,067 [0,004; 1,32]			
Лейкоцитоз			
Нет	16	21	37
Есть	5	6	11
Всего	21	27	48
Примечание – Точный тест Фишера ($p=1,000$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 0,914; 95% ДИ [0,24; 3,54].			

Примечание – ¹ ОШ и 95% ДИ рассчитаны с поправкой Холдейна-Энскомба +0,5 из-за наличия нулевой ячейки.

Лейкоцитоз наблюдался у 5 из 21 пациента группы АЭ (23,8%) и у 6 из 27 пациентов группы ППЭ (22,2%); статистически значимых различий не выявлено ($p^*=1,000$).

Сравнительный качественный анализ гематологических отклонений показал, что после применения поправки Холма статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали по всем изученным показателям.

Повышение СОЭ выявлялось у 8 из 16 пациентов группы АЭ (50,0%) и у 4 из 26 пациентов группы ППЭ (15,4%); исходно различия достигали статистической

значимости (точный тест Фишера: $p=0,032$), однако после коррекции на множественные сравнения утратили ее ($p^*=0,108$; ОШ = 0,182; 95% ДИ [0,043; 0,773]).

Снижение гемоглобина отмечалось у 5 из 21 пациента группы АЭ (23,8%) и у 1 из 27 пациента группы ППЭ (3,7%), однако различия не достигли статистической значимости как до, так и после коррекции ($p^*=0,146$). Снижение числа эритроцитов выявлялось у 4 из 20 пациентов группы АЭ (20,0%) и не отмечалось в группе ППЭ; исходный уровень значимости составлял $p=0,027$, но после поправки Холма различия также не сохранялись ($p^*=0,108$).

Таким образом, неспецифические гематологические отклонения не могут рассматриваться как самостоятельные диагностические маркеры АЭ. Вместе с тем тенденции к более частому повышению СОЭ, снижению гемоглобина и эритроцитов в группе АЭ могут иметь вспомогательное значение при интерпретации результатов в совокупности с клиническими, неврологическими, иммунологическими и инструментальными данными.

Для получения более четкой картины системного соматического воспаления количественные параметры биологических маркеров были проанализированы в непрерывной шкале (в виде медианных значений у тех пациентов, у которых были выполнены измерения). Результаты данного количественного анализа представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Количественные характеристики и сравнительный анализ серологических/иммунологических признаков

Лабораторный параметр	Пропущено		Группа АЭ Медиана [Q1; Q3]	Группа ППЭ Медиана [Q1; Q3]	U Манна-Уитни	p- уровень	p^* - уровень
	1- АЭ	2- ППЭ					
Уровень белка в ЦСЖ	6	-	0,28 [0,2; 0,42]	-	-	-	-
Эритроциты ($\times 10^{12}$ /л)	2	1	4,40 [4,19; 4,86]	4,86 [4,56; 5,24]	141,0	0,006	0,042
Гемоглобин (г/л)	2	1	128 [112; 139]	141 [132; 152]	133,0	0,003	0,027
Альбумин (г/л)	7	5	42,8 [41,0; 43,8]	49,0 [43,8; 50,5]	71,0	0,003	0,027
FARP	7	12	0,06 [0,06; 0,08]	0,04 [0,04; 0,05]	40,0	0,002	0,020
Фибриноген (г/л)	6	12	2,55 [2,25; 3,79]	2,06 [1,83; 2,92]	71,0	0,032	0,192
NEU/LYM (индекс)	4	1	2,95 [2,25; 4,45]	2,09 [1,33; 2,90]	162,0	0,061	0,240
MON/LYM (индекс)	3	1	0,29 [0,22; 0,49]	0,26 [0,19; 0,35]	189,0	0,135	0,270
PLT/LYM (индекс)	3	1	115 [98,8; 222]	124 [110; 150]	239,0	0,707	0,707
Системный иммуновоспалительный индекс	4	1	802 [521; 1063]	539 [336; 767]	161,0	0,059	0,240
Индекс системного воспалительного ответа	4	1	1,77 [1,23; 2,62]	1,16 [0,61; 1,73]	157,0	0,048	0,240

Примечание – p^* -уровень – скорректированное p с учетом поправки Холма на множественные сравнения; анти-GAD, анти-GFAP регистрировались только у ограниченного числа лиц группы АЭ, ввиду чего количественное сопоставление невозможно; FARP fibrinogen-to-albumin ratio, отношение фибриногена к альбумину; показатель «уровень белка в ЦСЖ» приведен описательно только для группы АЭ и не участвовал в межгрупповом статистическом сравнении; полужирным шрифтом обозначены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Количественное исследование гематологического и иммуновоспалительного спектра выявило статистически значимые межгрупповые различия по ряду параметров. В группе АЭ зарегистрировано статистически значимое снижение уровня эритроцитов: медиана $4,40 \times 10^{12}/л$ против $4,86 \times 10^{12}/л$ в группе ППЭ ($p^*=0,042$); уровня гемоглобина: 128 г/л против 141 г/л ($p^*=0,027$); а также сывороточного альбумина: 42,8 г/л против 49,0 г/л ($p^*=0,027$). Одновременно у пациентов с АЭ отмечалось статистически значимое повышение коэффициента FARP: 0,06 против 0,04 в группе ППЭ ($p^*=0,020$).

Уровень фибриногена в группе АЭ был выше, чем в группе ППЭ (2,55 против 2,06 г/л), однако исходно выявленное различие ($p=0,032$) утратило статистическую значимость после коррекции на множественные сравнения по Холму ($p^*=0,192$). Аналогично, тенденции к более высоким значениям NEU/LYM, системного иммуновоспалительного индекса и индекса системного воспалительного ответа у пациентов с АЭ не достигли статистической значимости после коррекции. Показатели MON/LYM и PLT/LYM также не имели статистически значимых межгрупповых различий.

Таким образом, для АЭ были характерны снижение показателей красной крови и сывороточного альбумина, а также увеличение FARP, что может отражать системную воспалительную, соматическую или метаболическую вовлеченность. Вместе с тем неспецифические лабораторные показатели не следует рассматривать как самостоятельные дифференциально-диагностические критерии; их информативность возрастает при комплексной интерпретации с клиническими проявлениями, данными ЭЭГ, исследования ЦСЖ и специфическими иммунологическими маркерами.

4.5. Электроэнцефалографические корреляты

Электроэнцефалография оказалась одним из наиболее информативных параклинических методов при дифференциации аутоиммунных психических расстройств и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра у детей. ЭЭГ-исследование было выполнено у 22 пациентов основной группы (АЭ) и у 20

пациентов группы сравнения (ППЭ). Структурный сравнительный анализ патологических феноменов на ЭЭГ в исследуемых группах приведен в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Сравнительная характеристика основной группы (АЭ) и группы сравнения (ППЭ) по ЭЭГ признакам

	Группа АЭ (n=22)	Группа ППЭ (n=20)	Всего
ЭЭГ в пределах физиологической нормы			
Нет	18	3	21
Да	4	17	21
Всего	22	20	42
Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0005. Отношение шансов (ОШ) = 25,5; 95% ДИ [4,96; 131,0].			
Диффузное замедление биоэлектрической активности			
Не обнаружено	13	20	33
Обнаружено	9	0	9
Всего	22	20	42
Примечание – Точный тест Фишера ($p = 0,002$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,006. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,035; 95% ДИ [0,002; 0,646].			
Очаговая медленноволновая активность			
Не обнаружено	15	18	33
Обнаружено	7	2	9
Всего	22	20	42
Примечание – Точный тест Фишера ($p = 0,135$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,135. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 4,20; 95% ДИ [0,756; 23,3].			
Эпилептиформная активность			
Не обнаружено	16	20	36
Обнаружено	6	0	6
Всего	22	20	42
Примечание – Точный тест Фишера ($p = 0,022$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,044. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,062; 95% ДИ [0,003; 1,18].			
Нарушение организации основного ритма			
Не обнаружено	9	20	29
Обнаружено	13	0	13
Всего	22	20	42
Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0005. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,017; 95% ДИ [9,21e-4; 0,320].			

Примечание – ¹ ОШ и 95% ДИ рассчитаны с поправкой Холдейна-Энскомба +0,5 из-за наличия нулевой ячейки.

Инструментальная оценка биоэлектрической активности выявила высокую информативную ценность патологических изменений ЭЭГ у больных с верифицированным аутоиммунным генезом заболевания. ЭЭГ в пределах физиологической нормы статистически значимо чаще регистрировалась в группе сравнения у 85,0% пациентов (17 из 20), тогда как в основной группе ЭЭГ в рамках физиологической нормы выявлена лишь у 18,2% (4 из 22) больных ($p^*=0,0005$).

Ключевыми патологическими электрофизиологическими признаками у детей с АЭ при сопоставлении с ППЭ являлись:

- грубое нарушение организации основного ритма, зарегистрированное у 59,1% больных АЭ (13 из 22) и отсутствовавшее в группе сравнения ($p^*=0,0005$);
- диффузное замедление биоэлектрической активности, выявленное у 40,9% пациентов с АЭ (9 из 22) и не обнаруженное у пациентов с ППЭ ($p^*=0,006$);
- эпилептиформная активность, выявленная у 27,3% пациентов с АЭ (6 из 22) и не встречавшаяся при ППЭ ($p^*=0,044$).

Таким образом, у детей с аутоиммунными психическими расстройствами патологические изменения ЭЭГ встречались существенно чаще, чем у пациентов с ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. Наиболее значимыми дифференциально-диагностическими признаками являлись нарушение организации основного ритма, диффузное замедление биоэлектрической активности, а также эпилептиформная активность. ЭЭГ в рамках физиологической нормы не исключает аутоиммунный процесс, однако выявление патологических изменений биоэлектрической активности у ребенка с острым психотическим дебютом, особенно при наличии когнитивного снижения, флюктуации психического состояния, сумеречных помрачений сознания, судорожных пароксизмов или неврологической симптоматики, должно рассматриваться как основание для расширенного неврологического и иммунологического обследования.

Поскольку ЭЭГ-признаки показали выраженную межгрупповую дифференцирующую способность, была построена дополнительная логистическая модель с включением ЭЭГ-показателя наряду с возрастом дебюта и полом. В

качестве ЭЭГ-предиктора использовался бинарный признак ЭЭГ в рамках физиологической нормы, поскольку именно сохранность физиологического ЭЭГ-паттерна наиболее отчетливо ассоциировалась с группой ППЭ, тогда как патологические изменения биоэлектрической активности были характерны для АЭ. Данная модель позволяла оценить, сохраняет ли ЭЭГ самостоятельную диагностическую значимость после учета демографических факторов.

Модель В биномиальной логистической регрессии ($АЭ \sim ЭЭГ$ в пределах физиологической нормы + возраст дебюта + пол)

Модель В включала два ковариата (возраст дебюта и пол) и один предиктор (наличие ЭЭГ в рамках физиологической нормы). Зависимая переменная была закодирована как 0 – ППЭ, 1 – АЭ. Модель продемонстрировала хорошие показатели качества и статистически значимо описывала различия между группами (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Показатели соответствия модели В

Модель	Девииантность	AIC	R^2_{McF}	R^2_N	Тест общей значимости модели		
					χ^2	df (степеней свободы)	p
В	37,6	45,6	0,353	0,516	20,5	3	0,0001

ЭЭГ в рамках физиологической нормы оказалась статистически значимым предиктором: $\beta = -3,2647$, $p = 0,0002$, ОШ = 0,038, 95% ДИ: 0,007–0,210. При кодировке 0 = ППЭ, 1 = АЭ отрицательный коэффициент означает, что наличие ЭЭГ в пределах физиологической нормы снижает шансы принадлежности к группе АЭ и связано с большей вероятностью ППЭ. Возраст дебюта и пол статистически значимыми предикторами не являлись. Следовательно, в модели В самостоятельное различие групп обеспечивается главным образом наличием ЭЭГ в рамках физиологической нормы, тогда как возраст дебюта и пол не вносят статистически значимого вклада (Таблица 4.11.1).

Таблица 4.11.1 – Коэффициенты модели В

Предиктор	Вес	SE	Z	p	Отношение шансов	95% ДИ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Константа	1,461	1,585	0,921	0,357	4,308	0,193	96,31
Возраст дебюта	0,031	0,125	0,246	0,806	1,031	0,807	1,32
Пол	-0,140	0,896	-0,156	0,876	0,869	0,150	5,03
ЭЭГ-норма	-3,265	0,868	-3,760	0,0002	0,038	0,007	0,210

Примечание – Зависимая переменная кодирована как 0=ППЭ, 1=АЭ. Коэффициенты логистической регрессии отражают изменение логарифма шансов диагноза АЭ при увеличении предиктора на одну единицу. Отрицательные значения весов свидетельствуют о снижении вероятности АЭ и соответствующем доминировании группы ППЭ.

Модель В показала следующие классификационные характеристики: точность = 0,833; специфичность = 0,850; чувствительность = 0,818; AUC = 0,840. Это свидетельствует о хорошей способности модели различать АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра (Таблица 4.11.2, Рисунок 4.1).

Таблица 4.11.2 – Классификационная таблица (прогноз) модели В

Наблюдаемый	Предсказанный		% Правильных
	0	1	
АЭ	17	3	85,0
ППЭ	4	18	81,8

Примечание – прогностические меры: Точность = 0,833; Специфичность = 0,850; Чувствительность = 0,818; AUC = 0,840. Значение отсечки установлено на 0,5

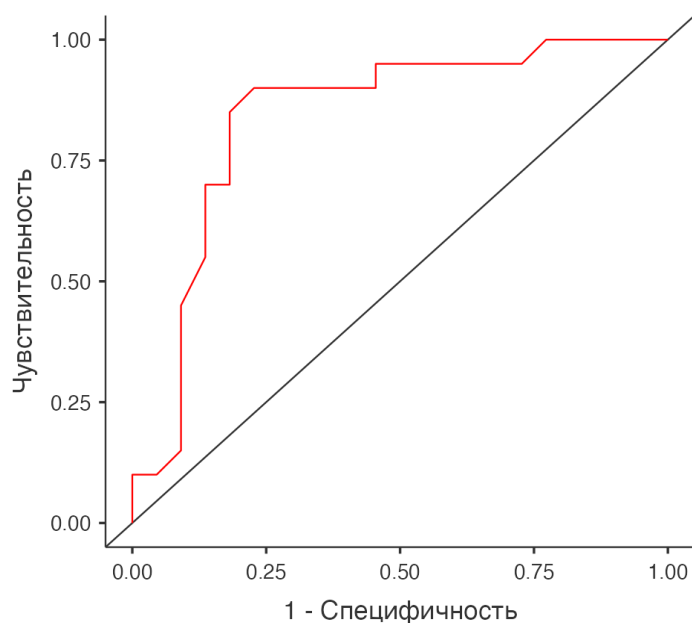


Рисунок 4.1 – ROC кривая модели В

4.6. Связь иммунологического профиля с клиническими проявлениями внутри группы аутоиммунных энцефалитов

Для глубокого клинико-параклинического анализа важно оценить, какие параклинические маркеры сопряжены с клинической манифестацией. Особый интерес представляет различие клинических признаков у пациентов с непосредственным анти-NMDAr механизмом поражения и у больных с иными аутоиммунными формами. Детальное внутригрупповое попарное сравнение психоневрологических признаков в данных двух этиологических подгруппах приведено в таблице 4.12.

Сравнительный анализ клинико-синдромальной структуры подгруппы анти-NMDAr АЭ и подгруппы иных АЭ выявил статистически значимые различия по двум ключевым признакам. Наиболее выраженные межгрупповые различия касались автономной нестабильности: она отмечалась у 11 из 13 пациентов с анти-NMDA-рецепторным АЭ (84,6%) и лишь у 1 из 9 пациентов с иными АЭ (11,1%). Различия сохраняли статистическую значимость как по точному критерию Фишера ($p=0,002$), так и после поправки Холма на множественные сравнения ($p^*=0,014$). Вторым значимым различием стала представленность пароксизмальных флюктуаций психического состояния в виде сумеречных помрачений сознания. Этот симптомокомплекс был выявлен у всех 13 пациентов группы анти-NMDA-рецепторного АЭ (100%) и у 4 из 9 пациентов группы сравнения (44,4%). Различие также сохраняло статистическую значимость после поправки Холма ($p^*=0,030$). Дискинезии чаще встречались при анти-NMDAr АЭ, однако после поправки Холма различие не сохраняло статистической значимости ($p^*=0,138$), поэтому этот признак следует рассматривать как клинически значимую тенденцию.

Таблица 4.12 – Распределение основных неврологических и психопатологических проявлений в подгруппах анти-NMDAr АЭ и иных АЭ

	Анти-NMDAr, АЭ (n=13)	Иные АЭ, (n=9)	Всего
Кататония			
Не обнаружена	4	3	7
Обнаружена	9	6	15
Всего	13	9	22
Примечание – Точный тест Фишера ($p=1,000$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 1,13; 95% ДИ [0,183; 6,93].			
Дискинезии			
Обнаружены	12	4	16
Не обнаружены	1	5	6
Всего	13	9	22
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,023$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,115. Отношение шансов (ОШ) = 15,0; 95% ДИ [1,32; 170].			
Автономная нестабильность			
Не обнаружена	2	8	10
Обнаружена	11	1	12
Всего	13	9	22
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,002$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,014. Отношение шансов (ОШ) = 0,023 95% ДИ [0,002; 0,296].			
Судорожные приступы			
Обнаружены	10	5	15
Не обнаружены	3	4	7
Всего	13	9	22
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,376$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,752. Отношение шансов (ОШ) = 2,67; 95% ДИ [0,423; 16,8].			
Когнитивное снижение			
Обнаружено	10	9	19
Не обнаружено	3	0	3
Всего	13	9	22
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,240$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,720. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,158; 95% ДИ [0,007; 3,47].			
Флюктуации психического состояния (сумеречные помрачения сознания)			
Обнаружены	13	4	17
Не обнаружены	0	5	5
Всего	13	9	22
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,005$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,030. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 33,0; 95% ДИ [1,51; 722].			
Остаточный когнитивный дефицит			
Не обнаружен	6	1	7
Обнаружен	7	8	15
Всего	13	9	22
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,09$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,360. Отношение шансов (ОШ) = 0,133; 95% ДИ [0,013; 1,35].			

Примечание – ¹ ОШ и 95% ДИ рассчитаны с поправкой Холдейна-Энскомба +0,5 из-за нулевой ячейки.

Таким образом, в исследуемой когорте наиболее значимыми синдромальными маркерами, позволявшими дифференцировать анти-NMDAr АЭ от других форм АЭ, были автономная дисфункция и сумеречные помрачения сознания с флюктуирующим течением.

4.7. Мультидисциплинарный сравнительный анализ клинической картины

4.7.1. Психопатологический профиль

Для специалистов психиатрической службы первого контакта ведущим диагностическим ориентиром выступает психопатологический статус пациента. Однако изолированное выявление тяжелых синдромов часто маскирует этиопатогенетическую сущность заболевания.

В 3-й главе термин «шизофреноформный синдром» использовался для описания продуктивной психотической симптоматики при АЭ без отождествления ее с эндогенным шизофреническим процессом. В 4-й главе данный синдром был разложен на отдельные феноменологические признаки: галлюцинации, псевдогаллюцинации, бредовые идеи, психические автоматизмы, нарушения мышления и речи, поскольку именно их частота и структура подлежали межгрупповому статистическому сравнению.

Сравнительный анализ показал, что изолированные психотические симптомы сами по себе не обеспечивают надежной дифференциации аутоиммунных психических расстройств и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. Так, по ряду продуктивных феноменов были получены как различия, так и перекрывающиеся значения, что не позволяет оценивать каждый симптом вне общего клинико-психопатологического контекста.

При этом наиболее выраженными дифференциально-диагностическими признаками аутоиммунного этиопатогенеза выступали когнитивное снижение и флюктуации психического состояния, в том числе сумеречные помрачения сознания. Когнитивное снижение отмечалось у 86,4% (19 из 22) пациентов основной группы и у 2 пациентов группы сравнения ($p^*=0,140$). Флюктуации психического состояния были зарегистрированы у 77,3% (17 из 22) пациентов с АЭ и лишь у 10,7% (3 из 28)

пациентов с ППЭ, что свидетельствует о многократно более высоких шансах их выявления при аутоиммунной этиологии расстройства ($p^*=0,004$).

Значимыми клиническими признаками АЭ также являлись нарушения поведения и речи, а также расстройства сна. Регресс поведения выявлялся у 45,5% (10 из 22) пациентов с АЭ и лишь в одном случае в группе сравнения – 3,6% (1 из 28), увеличивая шансы его регистрации при аутоиммунной патологии почти в 23 раза (ОШ = 22,5; 95% ДИ [2,58; 196]; $p^*=0,015$). Регресс речи встречался исключительно в основной группе у 40,9% (9 из 22) пациентов и полностью отсутствовал в группе сравнения ($p^*=0,006$). Различные варианты гиперсомнии также регистрировались только у пациентов основной группы (50,0%, 11 из 22 против 0% в группе сравнения; $p^*=0,004$). Следует подчеркнуть, что нарушения сна при АЭ имели фазовый характер: в продромальном и остром периодах у части пациентов преобладала тяжелая инсомния, нередко сочетавшаяся с ночными эпизодами помрачения сознания, психомоторным возбуждением и усилением двигательных расстройств. Гиперсомния чаще регистрировалась в раннем восстановительном периоде или на фоне общей церебральной дисфункции и проводимой терапии.

Для структуры ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра в качестве более характерных признаков выступали псевдогаллюцинации, бредовые расстройства, тахипсихия и шизофазия. Сравнительный анализ продемонстрировал выраженное преобладание в группе сравнения псевдогаллюцинаций (46,4%, 13 из 28 против 9,1%, 2 из 22 в основной группе; $p=0,005$, однако потерявших статистическую значимость после применения поправки Холма ($p^*=0,004$)) и бредовых расстройств в целом (100%, 28 из 28 против 54,6%, 12 из 22 в основной группе; $p<0,0001$, $p^*=0,004$; ОШ=0,021; 95% ДИ [0,001; 0,385]). Тахипсихия отмечалась исключительно в группе ППЭ (42,9%, 12 из 28 против 0% в основной группе; $p=0,0004$, $p^*=0,012$).

Ряд признаков, традиционно связываемых с ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра, после введения строгой статистической поправки Холма на множественные сравнения перешел в разряд недостоверных тенденций. Бред преследования клинически чаще определялся в группе сравнения (46,4%, 13 из 28 против 13,6%, 3 из 22 в основной; $p=0,017$, но $p^*=0,425$). Психические автоматизмы

также преобладали в группе ППЭ (35,7%, 10 из 28 против 4,6%, 1 из 22 в основной), однако различие находилось на уровне статистической тенденции ($p=0,014$, $p^*=0,378$). Шизофазия в группе сравнения чаще регистрировалась в группе сравнения у 42,9% (12 из 28) пациентов против 13,6% (3 из 22) в основной группе ($p=0,033$, $p^*=0,759$). Суицидальные проявления встречались только в группе ППЭ у 25,0% (7 из 28) пациентов и отсутствовали в основной группе, но и они не достигли необходимого порога статистической значимости с учетом множественности сравнений ($p=0,014$, $p^*=0,378$) (подробные таблицы сопряженности по всем изучаемым психопатологическим симптомам представлены в таблице П.3 Приложения В).

Следовательно, при сравнительном анализе клинико-психопатологических проявлений было показано, что наибольшее дифференциально-диагностическое значение имеют не отдельные продуктивные психотические симптомы, а их сочетание с признаками органического и аутоиммунного поражения. В частности, для АЭ более характерны когнитивное снижение, флюктуации психического состояния, регресс поведения и речи, нарушения сна по типу гиперсомнии, тогда как для ППЭ – псевдогаллюцинации, бредовые расстройства, тахипсихия и шизофазия. Таким образом, основное значение приобретает не сам факт наличия галлюцинаторного, бредового или кататонического синдромов, а внутренняя структура симптоматики и ее облигатное сочетание с когнитивным снижением, флюктуациями психического состояния, регрессом поведения и речи, нарушениями сна, неврологическими и параклиническими признаками.

Для оценки самостоятельного вклада психопатологических признаков, наиболее характерных для органического поражения ЦНС, была построена логистическая модель с включением органического психопатологического домена, возраста дебюта и пола. Органический психопатологический домен включал признаки, отражающие нарушение интегративных когнитивных, поведенческих и речевых функций: когнитивное снижение, флюктуацию психического состояния (сумеречные помрачения сознания), регресс речи и/или поведения. Такой подход позволял проверить, сохраняют ли эти признаки дифференциально-диагностическое значение после учета демографических различий между группами.

Модель 1 биномиальной логистической регрессии психопатологическая (АЭ ~ возраст дебюта + пол + органический психопатологический домен)

К органическому психопатологическому домену относили: когнитивное снижение, флюктуации психического состояния (сумеречные помрачения сознания), регресс речи и/или поведения. Таким образом, органический психопатологический домен включает психоорганические и дизонтогенетические проявления. Домен кодировался как положительный при наличии хотя бы одного из указанных признаков. Первичная попытка построения биномиальной логистической регрессии методом максимального правдоподобия столкнулась с проблемой квазиполного разделения данных. Вследствие малого объема выборки (N=50) и высокой прогностической силы признака «органический психопатологический домен», стандартные алгоритмы оценки выдали расходящиеся коэффициенты с бесконечно большой стандартной ошибкой, что сделало интерпретацию модели невозможной (Таблицы 4.13 и 4.13.1).

Таблица 4.13 – Показатели стандартной логистической регрессии психопатологической модели при квазиполном разделении данных

Модель	Девииантность	AIC	R ² _{McF}	R ² _N	Тест общей значимости модели		
					χ^2	df (степеней свободы)	p
1	25,4	33,4	0,630	0,775	43,2	3	<0,0001

Таблица 4.13.1 – Коэффициенты модели 1

Предиктор	Вес	SE	Z	p	Отношение шансов	95% ДИ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Константа	-19,154	3662,299	-0,005	0,996	4,80e-9	0,000	н/о
Возраст дебюта	-0,104	0,155	-0,670	0,503	0,901	0,665	1,22
Пол (0 - ж, 1 - м)	0,038	1,047	0,036	0,971	1,038	0,133	8,08
Органический психопатологический домен	22,0178	3662,298	0,006	0,9952	3,65e+9	0,000	н/о

Примечание – Зависимая переменная кодирована как 0=ППЭ, 1=АЭ. Коэффициенты логистической регрессии отражают изменение логарифма шансов диагноза АЭ при увеличении предиктора на одну единицу. Отрицательные значения весов свидетельствуют о снижении вероятности АЭ и соответствующем доминировании группы ППЭ; н/о – не определено; из-за квазиполного разделения данных коэффициенты стандартной модели не подлежат содержательной интерпретации; для оценки предикторов использовалась регрессия Фирта.

Для решения данной проблемы была применена процедура логистической регрессии с коррекцией Фирта. Данный метод позволяет получить конечные и несмещенные оценки параметров путем сведения к нулю эффекта малых частот в таблицах сопряженности. Применение метода Фирта позволило стабилизировать вес предикторов и оценить независимый вклад органического психопатологического домена в дифференциацию групп с учетом возраста дебюта заболевания и пола пациента в качестве контрольных ковариат (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Результаты логистической регрессии Фирта для психопатологической модели

	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка коэффициента	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Хи-квадрат Вальда	р-уровень	Метод
(Константа)	-2.486	2,060	-8,177	1,455	1,379048e+00	2,402e-01	2
Возраст дебюта	-0,085	0,127	-0,387	0,179	3,843397e-01	5,353e-01	2
Пол	0,001	0,902	-1,858	1,988	1,768905e-06	9,989e-01	2
Органический психопатологический домен	4,910	1,379	2,759	9,781	3,403241e+01	5,420e-09	2
Метод: 1-Wald, 2-Profile penalized log-likelihood, 3-None Likelihood ratio test=37,468 on 3 df, p=3,662e-08, n=50 Wald test = 16,252 on 3 df, p = 0,001							

Логистическая регрессия Фирта показала, что статистически значимым независимым предиктором принадлежности к группе АЭ является наличие признаков органического психопатологического домена: коэффициент составил $\beta=4,910$, 95% ДИ: 2,759–9,781, $p=5,420 \times 10^{-9}$. Возраст дебюта заболевания не достиг статистической значимости, как и пол пациента. При этом модель в целом была статистически значимой по данным отношения правдоподобия, а также по критерию Вальда.

Таким образом, предварительный анализ и последующая скорректированная логистическая регрессия показали, что возраст дебюта заболевания и пол пациента не являются самостоятельными статистически значимыми предикторами принадлежности к группе АЭ. Их включение в модель в качестве контрольных ковариат не изменило основного результата: значимый независимый вклад в

дифференциацию АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра сохранял только органический психопатологический домен.

4.7.2. Неврологический профиль

Неврологические проявления оказались одним из наиболее значимых блоков для дифференциации аутоиммунного этиопатогенеза и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. Неврологические нарушения формировали важную часть клинического синдрома АЭ и в большинстве случаев отсутствовали либо встречались существенно реже у пациентов с ППЭ. Сводные сравнительные результаты оценки неврологической картины между основными группами зафиксированы в таблице П.4 Приложения Г.

Судорожные приступы были зарегистрированы у 15 из 22 пациентов основной группы (68,2%) и отсутствовали у всех пациентов группы сравнения (0 из 28; $p^* = 0,0014$). Серийные судорожные пароксизмы или эпилептический статус отмечались у 10 из 22 пациентов основной группы (45,5%) и также не выявлялись в группе сравнения (0 из 28; $p^* = 0,0014$).

Двигательные нарушения также существенно чаще встречались при аутоиммунном этиопатогенезе. Дискинезии были выявлены у 16 из 22 пациентов основной группы (72,7%) и у 5 из 28 пациентов группы сравнения (17,9%; $p^* = 0,0014$). Орофациальные гиперкинезы отмечались у 10 из 22 пациентов основной группы (45,5%) и отсутствовали в группе сравнения (0 из 28; $p^* = 0,0014$). Экстрапирамидная симптоматика выявлялась у 19 из 22 пациентов основной группы (86,4%) и у 9 из 28 пациентов группы сравнения (32,1%; $p^* = 0,0014$).

Очаговые и общемозговые неврологические признаки были преимущественно характерны для аутоиммунной группы. Атаксия отмечалась у 8 из 22 пациентов основной группы (36,4%) и отсутствовала в группе сравнения (0 из 28; $p^* = 0,003$). Парезы регистрировались у 8 из 22 пациентов основной группы (36,4%) и не выявлялись у пациентов группы сравнения (0 из 28; $p^* = 0,003$). Нарушение речи по типу афазии было зарегистрировано у 10 из 22 пациентов основной группы (45,5%) и отсутствовало в группе сравнения (0 из 28; $p^* = 0,0014$). Нарушение глотания,

требующее зондового питания, отмечалось у 12 из 22 пациентов основной группы (54,5%) и не встречалось в группе сравнения (0 из 28; $p^* = 0,0014$). Общемозговой синдром был выявлен у 11 из 22 пациентов основной группы (50,0%) и отсутствовал у пациентов группы сравнения (0 из 28; $p^* = 0,0014$). Очаговая неврологическая симптоматика регистрировалась у 13 из 22 пациентов основной группы (59,1%) и не выявлялась в группе сравнения (0 из 28; $p^* = 0,0014$).

Прозопагнозия встречалась у 4 из 22 пациентов основной группы (18,2%) и не была зарегистрирована в группе сравнения (0 из 28). Однако после поправки Холма различия по данному признаку не достигали статистической значимости ($p = 0,032$; $p^* = 0,064$), поэтому этот показатель следует интерпретировать как тенденцию, а не как самостоятельный статистически подтвержденный дифференциальный признак.

Нарушение сознания также имело дифференциально-диагностическое значение: количественные нарушения сознания были отмечены у 7 из 22 пациентов основной группы (31,8%) и отсутствовали в группе сравнения (0 из 28; $p^* = 0,006$). Головная боль чаще наблюдалась у пациентов основной группы – 7 из 22 случаев (31,8%) против 4 из 28 случаев (14,3%) в группе сравнения, однако различия не достигали статистической значимости ни до, ни после поправки на множественные сравнения ($p = 0,178$; $p^* = 0,178$).

Таким образом, большинство неврологических признаков сохраняли высокую статистическую значимость после поправки Холма. Наиболее выраженное дифференциально-диагностическое значение имели судорожные приступы, серийные судорожные пароксизмы или эпилептический статус, дискинезии, орофациальные гиперкинезы, экстрапирамидная симптоматика, атаксия, парезы, афазия, нарушение глотания, общемозговой синдром, количественные нарушения сознания и очаговая неврологическая симптоматика. Для прозопагнозии после коррекции на множественные сравнения сохранялась только тенденция к различиям, а головная боль не продемонстрировала статистически значимого межгруппового различия.

При этом судорожные пароксизмы, серийные судорожные пароксизмы или эпилептический статус, орофациальные гиперкинезы, атаксия, парезы, афазия, дисфагия с необходимостью зондового питания, общемозговой синдром,

количественные нарушения сознания и грубая очаговая неврологическая симптоматика встречались исключительно в группе АЭ и полностью отсутствовали в группе ППЭ. Эти данные могут рассматриваться как клинические «красные флаги» аутоиммунного этиопатогенеза и служат основанием для срочного неврологического обследования и решения вопроса о госпитализации в специализированный соматоневрологический стационар. При нарушении сознания, эпилептическом статусе, дыхательных или бульбарных нарушениях – в отделение интенсивной терапии.

С учетом того, что неврологические симптомы показали наиболее выраженные межгрупповые различия, была построена отдельная логистическая модель для оценки вклада неврологического домена. В отличие от отдельных симптомов, доменный показатель отражал наличие хотя бы одного клинически значимого признака поражения ЦНС. Это позволяло снизить избыточность взаимосвязанных неврологических проявлений и оценить общий вклад неврологического блока в дифференциацию АЭ и ППЭ.

Модель 2 биномиальной логистической регрессии неврологическая (АЭ ~ возраст дебюта + пол + неврологический домен)

Неврологический домен включал симптомы: судорожные пароксизмы, нарушение сознания, очаговые симптомы, атаксию, парезы, афазию, дисфагию. Неврологический домен объединяет синдромы: судорожные, очаговые, общемозговые и нарушения сознания. Домен кодировался как положительный при наличии хотя бы одного признака.

Таблица 4.15 – Показатели стандартной логистической регрессии неврологической модели при полном/квазиполном разделении данных

Модель	Девииантность	AIC	R ² _{McF}	R ² _N	Тест общей значимости модели		
					χ^2	df (степеней свободы)	p
2	6,30	14,3	0,908	0,954	62,3	3	<0,0001

Таблица 4.15.1 – Коэффициенты модели 2

Предиктор	Вес	SE	Z	p	Отношение шансов	95% ДИ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Константа	-0,281	2,808	-0,100	0,920	0,755	0,003	185,33
Возраст дебюта	-0,199	0,280	-0,712	0,476	0,819	0,474	1,42
Пол (0 - ж, 1 - м)	-18,536	8030,130	-0,002	0,998	8,91e0-9	0,000	н/о
Неврологический домен	42,962	12197,997	0,004	0,997	4,55e+18	0,000	н/о

Примечание – Зависимая переменная кодирована как 0=ППЭ, 1=АЭ. Коэффициенты логистической регрессии отражают изменение логарифма шансов диагноза АЭ при увеличении предиктора на одну единицу. Отрицательные значения весов свидетельствуют о снижении вероятности АЭ и соответствующем доминировании группы ППЭ; н/о – не определено; из-за квазиполного разделения данных коэффициенты стандартной модели не подлежат содержательной интерпретации; для оценки предиктора и ковариат использовалась регрессия Фирта.

Вследствие малого объема выборки (N=50) и высокой прогностической силы признака «неврологический домен», стандартные алгоритмы оценки выдали расходящиеся коэффициенты с бесконечно большой стандартной ошибкой (Таблица 4.15.1), что сделало интерпретацию модели невозможной.

Для устранения проблемы расходимости оценок коэффициентов и завышенных стандартных ошибок была применена логистическая регрессия с коррекцией Фирта (Таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Результаты логистической регрессии Фирта для неврологической модели

	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка коэффициента	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Хи-квадрат Вальда	p-уровень	Метод
(Константа)	-0,309	1,940	-5,867	4,122	0,020	8,888e-01	2
Возраст дебюта	-0,148	0,172	-0,655	0,266	0,534	4,649e-01	2
Пол	-0,992	1,488	-6,135	3,061	0,307	5,794e-01	2
Неврологический домен	6,225	1,511	3,803	11,438	49,441	2,044e-12	2
Метод: 1-Wald, 2-Profile penalized log-likelihood, 3-None Likelihood ratio test=52,889 on 3 df, p=1,936e-11, n=50 Wald test = 18,599 on 3 df, p = 0,0003							

Модель логистической регрессии Фирта оказалась статистически значимой в целом: тест отношения правдоподобия =52,889, при df=3, p=1,936×10⁻¹¹; Wald test

=18,599, при $df=3$, $p=0,0003$. Это свидетельствует о высокой объясняющей способности включенного набора предикторов в отношении принадлежности пациентов к группе АЭ или ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра.

Среди включенных предикторов независимым статистически значимым фактором групповой принадлежности выступило наличие неврологического домена. При пересчете коэффициента в отношение шансов наличие неврологического домена увеличивало шансы принадлежности к группе АЭ приблизительно в $e^{6,225} = 505,0$ раза. Соответствующий 95% ДИ для ОШ составил $e^{3,803} - e^{11,438}$, то есть приблизительно 44,8–92 680,0. Широкий доверительный интервал обусловлен малым объемом выборки и почти полным разделением групп по этому признаку, так как в группе сравнения неврологические нарушения практически не встречались, однако нижняя граница интервала существенно превышает 1, что подтверждает статистическую и клиническую значимость ассоциации.

Возраст дебюта и пол не являлись статистически значимым независимым предиктором групповой принадлежности. Включение в модель данных переменных в качестве контрольных ковариат не изменило основного результата.

4.7.3. Соматовегетативный профиль

Соматовегетативный дисбаланс является важным параклиническим маркером, указывающим на вовлечение в патологический процесс гипоталамических и срединно-стволовых систем ЦНС (Таблица 4.17).

Лихорадка, включая продромальный период, отмечалась у 17 из 22 пациентов основной группы с АЭ (77,3%) и у 8 из 28 пациентов группы сравнения с ППЭ (28,6%). Различия между группами были статистически значимыми как до, так и после коррекции на множественные сравнения методом Холма ($p=0,0014$; $p^*=0,007$). Отношение шансов составило 8,50; 95% ДИ [2,34; 30,9], что указывает на существенно более частую встречаемость лихорадки у пациентов с АЭ.

Колебания артериального давления были зарегистрированы у 9 из 19 пациентов основной группы (47,4%) и у 2 из 28 пациентов группы сравнения (7,1%). Межгрупповые различия также сохраняли статистическую значимость после поправки Холма ($p=0,003$; $p^*=0,012$).

Таблица 4.17 – Встречаемость и сравнительный анализ соматовегетативного статуса

	Группа АЭ (n=22)	Группа ППЭ (n=28)	Всего
Лихорадка, в том числе в продромальный период			
Обнаружена	17	8	25
Не обнаружена	5	20	25
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,0014$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,007. Отношение шансов (ОШ) = 8,50; 95% ДИ [2,34; 30,9].			
Колебания артериального давления			
Не обнаружены	10	26	36
Обнаружены	9	2	12
Всего	19	28	47
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,003$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,012. Отношение шансов (ОШ) = 0,086; 95% ДИ [0,016; 0,466].			
Нарушения дыхания			
Не обнаружены	17	28	45
Обнаружены	3	0	3
Всего	20	28	48
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,066$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,132. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,088; 95% ДИ [0,004; 1,80].			
Тошнота/рвота			
Не обнаружена	17	28	45
Обнаружена	3	0	3
Всего	20	28	48
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,066$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,132. Отношение шансов (ОШ) = 0,088; 95% ДИ [0,004; 1,80].			
Кожная сыпь			
Не обнаружена	18	28	46
Обнаружена	4	0	4
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,032$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,096. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,072; 95% ДИ [0,004; 1,42].			
Автономная нестабильность			
Обнаружена	12	1	13
Не обнаружена	10	27	37
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p<0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0006. Отношение шансов (ОШ) = 0,031; 95% ДИ [0,004; 0,269].			

Примечание – ¹ ОШ и 95% ДИ рассчитаны с поправкой Холдейна-Энскомба +0,5 из-за нулевой ячейки.

Различия между группами по нарушению дыхания, тошноте, кожной сыпи, несмотря на более частое выявление при АЭ, не достигали статистической значимости после коррекции Холма.

Автономная нестабильность регистрировалась у 12 из 22 пациентов основной группы (54,5%) и у 1 из 28 пациентов группы сравнения (3,6%). Данный показатель демонстрировал наиболее выраженные межгрупповые различия и сохранял статистическую значимость после коррекции Холма ($p < 0,0001$; $p^* = 0,0006$). Отношение шансов, рассчитанное для отсутствия признака, составило 0,031; 95% ДИ [0,004; 0,269]. В клиническом отношении это соответствует значительно более частому выявлению автономной нестабильности у пациентов с АЭ.

Таким образом, статистически устойчивыми соматовегетативными различиями между группами были лихорадка, колебания артериального давления и автономная нестабильность. Эти признаки сохраняют значимость после коррекции Холма и могут рассматриваться как наиболее информативные соматовегетативные маркеры, ассоциированные с АЭ. Напротив, нарушения дыхания, тошнота/рвота и кожная сыпь, несмотря на численное преобладание в основной группе, после коррекции на множественные сравнения не достигли статистической значимости и должны интерпретироваться как описательные или предварительные признаки.

Двигательно-вегетативные проявления занимают промежуточное положение между неврологическим и соматовегетативным профилями и особенно важны при распознавании анти-NMDAr АЭ. Для оценки их самостоятельного вклада была построена модель 3, включавшая двигательнo-вегетативный домен, возраст дебюта и пол. Для регрессионной модели был выбран не весь соматовегетативный блок, а двигательнo-вегетативный домен, поскольку он отражал наиболее специфичное сочетание экстрапирамидных и автономных проявлений, характерное для анти-NMDAr АЭ и других аутоиммунных поражений ЦНС. В данный домен вошли: дискинезии, орофациальные гиперкинезы, автономная нестабильность. Лихорадка, несмотря на высокую диагностическую информативность и статистическую значимость в межгрупповом сравнении, не включалась в двигательнo-вегетативный домен, поскольку она относится к системным воспалительным и продромальным

проявлениям, а не к собственно двигательным нарушениям или центральной автономной дисрегуляции. По этой же причине тошнота/рвота и кожная сыпь также рассматривались в рамках описательного соматовегетативного анализа, но не использовались как компоненты доменного предиктора. Такое разграничение позволило сохранить патофизиологическую однородность домена и оценить в модели именно вклад сочетанного двигательного-вегетативного профиля, а не общего соматического или воспалительного фона.

Модель 3 биномиальной логистической регрессии двигательно-вегетативного профиля ($AЭ \sim \text{возраст дебюта} + \text{пол} + \text{двигательно-вегетативный домен}$)

Модель 3 биномиальной логистической регрессии была построена для оценки вклада двигательно-вегетативного домена в дифференциацию АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра с поправкой на возраст дебюта и пол. В качестве зависимой переменной использовался диагностический исход, закодированный как 0 – ППЭ, 1 – АЭ. Таким образом, положительные коэффициенты модели отражали увеличение вероятности отнесения пациента к группе АЭ, а отрицательные снижение вероятности данного исхода и относительное смещение прогноза в сторону ППЭ.

Общая значимость модели была высокой: $\chi^2=24,0$; $df=3$; $p<0,0001$. Это свидетельствует о том, что совокупность включенных предикторов статистически значимо улучшала различение групп по сравнению с нулевой моделью. Значения псевдо- R^2 также указывали на удовлетворительную/хорошую объяснительную способность модели: R^2 Мак-Фаддена составил 0,350, а R^2 Найджелкерка – 0,511. Следовательно, модель обладала значимой объяснительной способностью и позволяла учитывать существенную долю вариативности диагностического исхода (Таблица 4.18).

Среди включенных предикторов статистически значимым был только двигательно-вегетативный домен. Возраст дебюта и пол статистически значимого влияния на принадлежность к группе АЭ не оказали.

Таблица 4.18 – Показатели стандартной логистической регрессии двигательно-вегетативной модели

Модель	Девииантность	AIC	R ² _{McF}	R ² _N	Тест общей значимости модели		
					χ^2	df (степеней свободы)	p
3	44,6	52,6	0,350	0,511	24,0	3	<0,0001

Наиболее выраженный и статистически значимый вклад в модель вносил двигательно-вегетативный домен. Его наличие было связано с существенным увеличением вероятности диагноза АЭ: $\beta=3,265$; $SE=0,865$; $z=3,775$; $p=0,0002$. Отношение шансов составило ОШ=26,173; 95% ДИ: 4,805–142,580. Это означает, что при наличии двигательно-вегетативных проявлений, включавших дискинезии, орофациальные гиперкинезы и автономную нестабильность, шансы принадлежности к группе АЭ были примерно в 26 раз выше по сравнению с пациентами без данного домена при контроле возраста дебюта и пола (Таблица 4.18.1).

Таблица 4.18.1 – Коэффициенты модели 3

Предиктор	Вес	SE	Z	p	Отношение шансов	95% ДИ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Константа	0,283	1,532	0,185	0,854	1,327	0,066	26,72
Возраст дебюта	-0,171	0,121	-1,409	0,159	0,843	0,665	1,07
Пол (0 - ж, 1 - м)	0,365	0,872	0,419	0,676	1,440	0,261	7,95
Двигательно-вегетативный домен	3,265	0,865	3,775	0,0002	26,173	4,805	142,58

Примечание – Зависимая переменная кодирована как 0=ППЭ, 1=АЭ. Коэффициенты логистической регрессии отражают изменение логарифма шансов диагноза АЭ при увеличении предиктора на одну единицу. Отрицательные значения весов свидетельствуют о снижении вероятности АЭ и соответствующем доминировании группы ППЭ.

Доверительный интервал для отношения шансов двигательно-вегетативного домена был достаточно широким, что отражает ограниченный объем выборки и выраженную межгрупповую ассоциацию данного признака с АЭ. Однако нижняя граница доверительного интервала существенно превышала 1, что подтверждает статистическую устойчивость выявленной связи. Следовательно, данный результат следует интерпретировать как свидетельство значимого диагностического вклада

двигательно-вегетативного домена, а не только как следствие нестабильности оценки.

Классификационные характеристики модели указывали на хорошую, но не максимальную диагностическую эффективность. Общая точность классификации составила 82,0%. Модель правильно классифицировала 23 из 28 пациентов с ППЭ, что соответствовало специфичности 82,1%, и 18 из 22 пациентов с АЭ, что соответствовало чувствительности 81,8%. Таким образом, модель демонстрировала сбалансированную способность как к распознаванию АЭ, так и к правильному исключению данного диагноза у пациентов с ППЭ (Таблица 4.18.2).

Таблица 4.18.2 – Классификационная таблица (прогноз) модели 3

Наблюдаемый	Предсказанный		% Правильных
	0	1	
0	23	5	82,1
1	4	18	81,8
Примечание – прогностические меры: Точность = 0,820; Специфичность = 0,821; Чувствительность = 0,818; AUC = 0,878; Значение отсечки установлено на 0,5			

Площадь под ROC-кривой составила AUC=0,878, что соответствует хорошему качеству дискриминации между группами. Следовательно, модель 3 обладала достаточно высокой способностью различать пациентов с АЭ и ППЭ на основании двигательно-вегетативного домена с учетом возраста дебюта и пола (Рисунок 4.2).

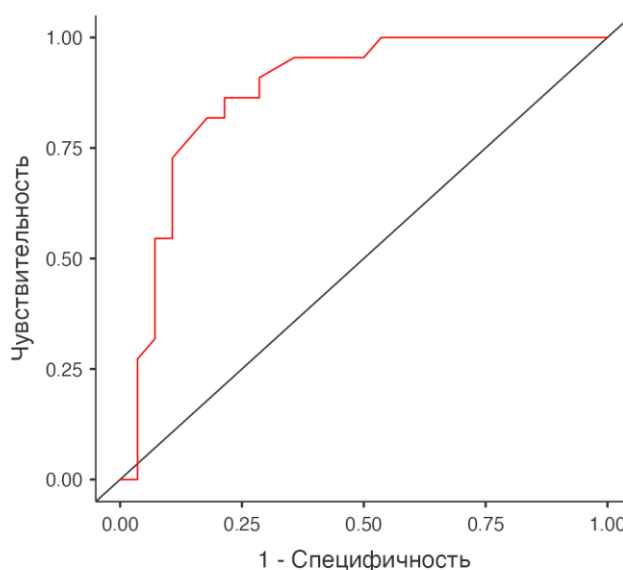


Рисунок 4.2 – ROC-кривая модели 3

4.7.4. Параклинический профиль

Параклинический профиль аутоиммунного этиопатогенеза включал специфические иммунологические маркеры, изменения в ЦСЖ, патологические ЭЭГ-признаки, МРТ-изменения и неспецифические лабораторные признаки воспалительной или соматической вовлеченности. Изменения на МРТ в остром периоде заболевания в основной группе обнаруживались у 8 (36,4%) (см. Таблицу 3.5).

Ключевым параклиническим отличием основной группы была высокая частота патологических ЭЭГ-изменений. При ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра, напротив, ЭЭГ в рамках физиологической нормы встречалась значительно чаще (см. раздел 4.5). Показатели ЦСЖ имели подтверждающее значение: антитела в ЦСЖ выявлялись у 72,7% пациентов основной группы, плеоцитоз – у 54,6%, повышение белка – у 22,7% (см. Таблицу 4.9). Нормальный состав ЦСЖ при этом не исключал аутоиммунный этиопатогенез, поскольку встречался у части пациентов с клинически и иммунологически подтвержденным заболеванием (см. разделы 4.2–4.4).

Таким образом, параклинический профиль аутоиммунного психического расстройства также формируется сочетанием специфических иммунологических показателей, данных исследования ЦСЖ, ЭЭГ-, МРТ- и неспецифических лабораторных признаков.

Поскольку параклинические признаки являются важным этапом подтверждения органического поражения ЦНС, была построена отдельная модель для оценки вклада ЭЭГ-изменений. В отличие от показателей ЦСЖ, которые доступны не всем пациентам на первичном этапе и в настоящем исследовании не были сопоставимо представлены в группе ППЭ, ЭЭГ может использоваться как более ранний инструмент маршрутизации. Кроме того, так как МРТ головного мозга не выполнялась систематически у пациентов группы сравнения, МРТ-признаки рассматривались как описательный и подтверждающий компонент параклинического профиля АЭ, но не включались в сопоставимую межгрупповую

регрессионную модель. В качестве основного параклинического предиктора для статистического сравнения использовались ЭЭГ-признаки, поскольку данные ЭЭГ были доступны у всех пациентов основной группы и у части пациентов группы сравнения.

Параклинический домен не является частью клинико-синдромальной шкалы 3-й главы, однако был введен в 4-й главе в соответствии с целью исследования, предполагающей интеграцию клинико-психопатологических и лабораторно-инструментальных критериев дифференциальной диагностики.

Модель 4 биномиальной логистической регрессии параклиническая (АЭ ~ возраст дебюта + пол + патологическая ЭЭГ)

Параклинический домен включал патологическую ЭЭГ, соответствующую органическому поражению ЦНС.

Модель 4 биномиальной логистической регрессии была построена для оценки диагностической значимости параклинического домена в дифференциации АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра с учетом пола и возраста дебюта в качестве ковариат. Зависимая переменная была закодирована как 0 – ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра, 1 – АЭ. Следовательно, положительные коэффициенты отражали увеличение вероятности диагноза АЭ, а отрицательные – снижение вероятности данного исхода.

Модель 4 была статистически значимой в целом: $\chi^2=20,5$; $df=3$; $p=0,0001$. Это указывает на то, что включение возраста дебюта, пола и патологической ЭЭГ значительно улучшало прогноз диагностического исхода по сравнению с моделью без предикторов. Девиантность модели составила 37,6, AIC – 45,6. Показатели псевдо- R^2 свидетельствуют об умеренно высокой объяснительной способности модели: R^2 Мак-Фаддена составил 0,353, а R^2 Найджелкерка – 0,516. Таким образом, модель объясняла существенную долю межгрупповых различий и обладала диагностической информативностью (Таблица 4.19).

Таблица 4.19 – Показатели стандартной логистической регрессии параклинической модели

Модель	Девииантность	AIC	R^2_{McF}	R^2_N	Тест общей значимости модели		
					χ^2	df (степеней свободы)	p
4	37,6	45,6	0,353	0,516	20,5	3	0,0001

Возраст дебюта и пол в данной модели не были статистически значимыми и не оказывали самостоятельного влияния на принадлежность к группе АЭ.

Патологическая ЭЭГ являлась статистически значимым предиктором диагностического исхода: $\beta=3,265$; $SE=0,868$; $z=3,760$; $p=0,0002$. Отношение шансов составило $ОШ=26,172$; 95% ДИ: 4,772–143,54. С учетом кодирования зависимой переменной как 0=ППЭ и 1=АЭ положительный коэффициент означает, что наличие патологической ЭЭГ было связано с существенным повышением шансов отнесения пациента к группе АЭ. Иными словами, при наличии патологической ЭЭГ шансы диагноза АЭ были примерно в 26,2 раза выше по сравнению с пациентами без данного признака. Доверительный интервал для отношения шансов патологической ЭЭГ не включал 1, а уровень статистической значимости был высоким, что подтверждает наличие статистически достоверной связи данного параклинического показателя с диагностическим исходом. В данной модели патологическая ЭЭГ выступала как независимый параклинический маркер, ассоциированный с повышенной вероятностью АЭ (Таблица 4.20.1).

Таблица 4.20.1 – Коэффициенты модели 4

Предиктор	Вес	SE	Z	p	Отношение шансов	95% ДИ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Константа	-1,804	1,762	-1,024	0,306	0,165	0,005	5,20
Возраст дебюта	0,031	0,125	0,246	0,806	1,031	0,807	1,32
Пол (0 - ж, 1 - м)	-0,140	0,896	-0,156	0,876	0,869	0,150	5,03
Патологическая ЭЭГ	3,265	0,868	3,760	0,0002	26,172	4,772	143,54

Примечание – Зависимая переменная кодирована как 0=ППЭ, 1=АЭ. Коэффициенты логистической регрессии отражают изменение логарифма шансов диагноза АЭ при увеличении предиктора на одну единицу. Отрицательные значения весов свидетельствуют о снижении вероятности АЭ и соответствующем доминировании группы ППЭ.

Классификационные характеристики модели 4 также свидетельствуют о достаточно высокой диагностической эффективности. Общая точность классификации составила 83,3%. Модель правильно классифицировала 17 из 20 пациентов с АЭ, что соответствовало чувствительности 85,0%, и 18 из 22 пациентов с ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра, что соответствовало специфичности 81,8%.

Таким образом, модель 4 демонстрировала сбалансированную способность как выявлять случаи АЭ, так и правильно относить пациентов к группе ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. При пороге классификации 0,5 чувствительность модели составила 0,850, специфичность – 0,818, а общая точность – 0,833 (Таблица 4.20.2).

Таблица 4.20.2 – Классификационная таблица (прогноз) модели 4

Наблюдаемый	Предсказанный		% Правильных
	АЭ	ППЭ	
АЭ	18	3	85,0
ППЭ	4	17	81,8
Примечание – прогностические меры: Точность = 0,833; Специфичность = 0,850; Чувствительность = 0,818; AUC = 0,840; Значение отсечки установлено на 0,5.			

Площадь под ROC-кривой составила AUC=0,840, что соответствует хорошей дискриминационной способности модели. Это означает, что модель обладает выраженной способностью различать пациентов с АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра на основании включенных предикторов.

В клиническом отношении результаты модели 4 показывают, что параклинические признаки органического поражения ЦНС, выявляемые по данным ЭЭГ, являются значимым независимым маркером АЭ. Наличие патологической ЭЭГ существенно повышает вероятность отнесения пациента к группе АЭ даже после учета возраста дебюта и пола (Рисунок 4.3).

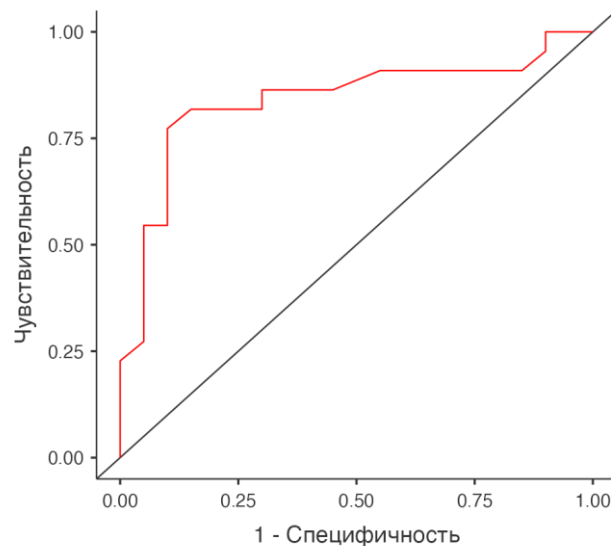


Рисунок 4.3 – ROC-кривая модели 4

Таким образом, результаты анализа моделей 3 и 4 подтверждают диагностическую значимость как двигательно-вегетативных проявлений, так и параклинических признаков органического поражения ЦНС при дифференциации АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. Наиболее информативной с точки зрения классификационной точности и объясненной вариативности являлась модель 3. В практическом отношении это позволяет рассматривать обе группы признаков как важные компоненты комплексной дифференциальной диагностики, причем двигательно-вегетативные симптомы могут иметь особенно высокую диагностическую значимость, а параклинические данные – служить объективным подтверждением органического характера патологического процесса.

4.7.5. Терапевтический профиль

Терапевтическая динамика рассматривалась как ретроспективный подтверждающий и вспомогательный критерий, а не как независимый первичный диагностический маркер, поскольку назначение терапии определялось клинической ситуацией, тяжестью состояния и диагностической гипотезой (Таблица 4.21).

Таблица 4.21 – Сравнительная характеристика основной группы (АЭ) и группы сравнения (ППЭ) по ответу на терапию

	Группа АЭ	Группа ППЭ	Всего
Применение антипсихотической терапии – АПТ			
Применялась	15	28	43
Не применялась	7	0	7
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,002$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,008. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,036; 95% ДИ [0,002; 0,678].			
Ответ на АПТ			
Отсутствует	11	0	11
Частичный	1	12	13
Хороший	3	16	19
Всего	15	28	43
Примечание – Точный тест Фишера ($p<0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,001.			
Плохая переносимость АПТ			
Да	11	8	19
Нет	5	20	25
Всего	16	28	44
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,013$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,039. Отношение шансов (ОШ) = 5,50; 95% ДИ [1,44; 21,0].			
Применение антиэпилептической терапии – АЭТ			
Применялась	17	7	24
Не применялась	5	21	26
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,0005$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,025. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 10,2; 95% ДИ [2,74; 37,9].			
Ответ на АЭТ			
Отсутствует	1	1	2
Частичный	8	6	14
Хороший	8	1	19
Всего	17	8	25
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,254$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,508.			
Сложности подбора АЭТ, АПТ фармакорезистентность			
Нет	11	19	30
Да	6	9	15
Всего	17	28	45
Примечание – Точный тест Фишера ($p=1,000$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 0,868; 95% ДИ [0,243; 3,10].			
Ответ на внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ)			
Не применялись	6	27	33
Есть	11	0	11
Нет	5	1	6
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p<0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,001.			

Продолжение таблицы 4.21

	Группа АЭ	Группа ППЭ	Всего
Ответ на стероиды			
Нет	9	1	10
Есть	13	0	13
Не применялись	0	27	27
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,001.			
Ответ на плазмаферез			
Не применялся	9	27	36
Есть	8	0	8
Нет	5	1	6
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,001.			
Ответ на ритуксимаб			
Нет	1	1	2
Есть	13	0	13
Не применялся	8	27	35
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,001.			

Примечание – ¹ ОШ и 95% ДИ рассчитаны с поправкой Холдейна-Энскомба +0,5 из-за нулевой ячейки.

В группе АЭ антипсихотическая терапия применялась у 15 из 22 пациентов, тогда как в группе ППЭ у всех 28 пациентов. Различия между группами были статистически значимыми ($p^* = 0,008$).

Ответ на антипсихотическую терапию также статистически значимо различался между группами. В группе АЭ отсутствие ответа отмечено у 11 пациентов, частичный ответ – у 1 пациента, хороший ответ – у 3 пациентов. В группе ППЭ отсутствие ответа на антипсихотическую терапию не зарегистрировано, частичный ответ наблюдался у 12 пациентов, хороший ответ – у 16 пациентов. Различия были статистически значимыми ($p^* = 0,001$). У пациентов с АЭ ответ на антипсихотическую терапию был менее выраженным, тогда как в группе ППЭ преобладали частичный и хороший терапевтический ответ.

Плохая переносимость антипсихотической терапии чаще отмечалась в группе АЭ: у 11 из 16 пациентов против 8 из 28 пациентов в группе ППЭ. Различия достигали статистической значимости ($p^* = 0,039$). Отношение шансов составило

5,50; 95% ДИ [1,44; 21,0], что указывает на более высокую вероятность плохой переносимости антипсихотической терапии у пациентов с АЭ.

Антиэпилептическая терапия применялась у 17 из 22 пациентов группы АЭ и у 7 из 28 пациентов группы ППЭ. Межгрупповые различия были статистически значимыми ($p^*=0,025$).

Для переменных ответ на АЭТ, сложности подбора АЭТ и АПТ статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таким образом, группа АЭ по сравнению с группой ППЭ характеризовалась менее частым применением антипсихотической терапии, худшим ответом на нее и более частой плохой переносимостью антипсихотических препаратов. Одновременно в этой группе значительно чаще применялась антиэпилептическая терапия. При этом ответ на антиэпилептическую терапию, а также частота сложностей подбора терапии статистически значимо между группами не различались.

4.8. Дифференциально-диагностические признаки аутоиммунных энцефалитов и первых психотических эпизодов в структуре расстройств шизофренического спектра

Выделенные диагностические блоки были соотнесены с клинико-синдромальной шкалой, использованной в 3-й главе, однако для целей дифференциальной диагностики были расширены за счет анамнестических, соматовегетативных, лабораторных, ЭЭГ- и терапевтических параметров (Таблица 4.22).

Таблица 4.22 – Соответствие признаков 4-й главы синдромальным блокам шкалы 3-й главы и доменам интегрального индекса

Переменная 4-й главы	Синдромальный блок шкалы 3-й главы	Домен
Когнитивное снижение	Психоорганический синдром	Органический психопатологический
Флюктуации психического состояния (сумеречные помрачения сознания)	Синдром нарушения сознания / психоорганический синдром	Органический психопатологический
Регресс речи	Дизонтогенетический синдром / очаговые речевые нарушения	Органический психопатологический
Регресс поведения	Дизонтогенетический синдром	Органический психопатологический
Судорожные пароксизмы	Судорожный синдром	Неврологический
Эпилептический статус	Судорожный синдром	Неврологический
Нарушение сознания	Синдром нарушения сознания	Неврологический
Парезы	Очаговые моторные нарушения	Неврологический
Афазия	Очаговые речевые нарушения	Неврологический
Дисфагия	Очаговые/бульбарные нарушения	Неврологический
Дискинезии	Экстрапирамидный синдром	Двигательно-вегетативный
Орофациальные гиперкинезы	Экстрапирамидный синдром	Двигательно-вегетативный
Автономная нестабильность	Дополнительный вегетативный критерий, не входящий напрямую в шкалу 3-й главы	Двигательно-вегетативный
Патологическая ЭЭГ	Параклинический коррелят судорожного/общемозгового/органического поражения	Параклинический

Сравнительная интегральная оценка анамнестических, клинических параклинических и фармакотерапевтических параметров позволила выделить признаки, наиболее значимые для дифференциальной диагностики аутоиммунного этиопатогенеза психических расстройств и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра у детей (Таблица 4.23).

Таблица 4.23 – Интегрированная матрица дифференциальной диагностики психопатологии аутоиммунного генеза и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра у пациентов детско-подросткового возраста

Диагностический блок	Признаки в пользу АЭ	Признаки в пользу ППЭ
Анамнез и дебют	Лихорадка, острое начало	Неврозоподобный продром (инициальный этап), нормотермия
Сфера психопатологии	Регресс поведения и речи, гиперсомния, когнитивное снижение, флюктуации психического состояния (сумеречные помрачения сознания)	Псевдогаллюцинации, бред, бред преследования, психические автоматизмы, тахипсихия, шизофазия
Неврологический статус	Судорожные пароксизмы, эпилептический статус, дискинезии, орофациальные гиперкинезы, дисфагия, парезы, общемозговой синдром, количественные нарушения сознания, включая сопорозные состояния при тяжелом течении	Неврологическая симптоматика отсутствует или не определяет клиническую картину
Соматовегетативные признаки	Лихорадка, автономная нестабильность, колебания артериального давления, нарушения дыхания, кожная сыпь	Соматовегетативные нарушения менее выражены и не формируют ведущий синдром
ЦСЖ и иммунология	Антитела в ЦСЖ или сыворотке, плеоцитоз, повышение белка; нормальный состав ЦСЖ не исключает аутоиммунный диагноз	В настоящем исследовании данные исследования ЦСЖ для группы ППЭ отсутствовали
ЭЭГ-паттерны	Диффузное замедление, эпилептиформная активность, нарушение организации основного ритма	Чаще ЭЭГ в рамках физиологической нормы
Терапевтическая динамика	Недостаточный ответ на антипсихотики, более частое применение АЭТ, потребность в иммунной терапии, улучшение на фоне этиопатогенетической иммунотерапии	Частичный или клинически значимый ответ на антипсихотическую терапию

Учитывая высокую степень взаимной корреляции клинических доменов (коэффициент Спирмена r до 0,86) и ограниченный объем выборки ($N=50$), построение интегративной логистической модели было признано нецелесообразным ввиду риска нестабильности весов регрессии.

Для оценки совокупного вклада симптоматики была сконструирована композитная балльная шкала верификации аутоиммунной у пациентов детского возраста (сокр. ВЕРА (дети)), представляющая собой сумму положительных доменов.

Домены были сформированы на основании клинко-синдромальных блоков, использованных в 3-й главе, но адаптированы для задач статистического анализа и дифференциальной диагностики. В отличие от шкалы клинко-синдромальной динамики, где оценивалась выраженность синдромов в баллах, доменная шкала ВЕРА (дети) отражала не тяжесть отдельного синдрома, а широту вовлечения различных диагностических блоков.

Для построения интегрального индекса все признаки были сгруппированы в четыре клинически интерпретируемых домена. Каждый домен кодировался бинарно: 1 балл присваивался при наличии хотя бы одного признака внутри домена, 0 баллов – при отсутствии всех признаков соответствующего домена. Блок иммунологических и цереброспинальных показателей не включался в первичную шкалу, поскольку рассматривался как подтверждающий этап диагностики.

Индекс ВЕРА (дети) не является заменой клинического диагноза и не предназначен для самостоятельного подтверждения АЭ. Его задача оптимизировать первичную оценку вероятности аутоиммунного процесса у пациента с острым или подострым психотическим состоянием. Индекс отражает число вовлеченных диагностических доменов. Такой подход был выбран, так как отдельные признаки внутри одного домена часто взаимосвязаны и могут отражать один и тот же патофизиологический процесс (Таблица 4.24).

Таблица 4.24 – Содержание диагностических доменов интегральной шкалы ВЕРА (дети)

Домен	Содержание	Правило
Органический психопатологический	когнитивное снижение, флюктуации, регресс речи и/или поведения	1, если есть ≥ 1 признака
Неврологический	Судорожные пароксизмы, нарушение сознания, очаговые симптомы, атаксия, парезы, афазия, дисфагия	1, если есть ≥ 1 признака
Двигательно-вегетативный	дискинезии, орофациальные гиперкинезы, автономная нестабильность	1, если есть ≥ 1 признака
Параклинический	патологическая ЭЭГ; МРТ-признаки органического поражения ЦНС учитываются как подтверждающий признак при наличии данных, но не являются обязательным компонентом первичного межгруппового индекса	1, если есть ≥ 1 признака
Показатели ЦСЖ и серологические маркеры	антитела, воспалительные изменения в ЦСЖ	не включается в первичную оценку, используется для подтверждения

Показатели ЦСЖ и серологические маркеры не были включены в первичную шкалу ВЕРА (дети), поскольку они не доступны на этапе первичного психиатрического маршрута и не были сопоставимо исследованы в группе ППЭ. Поэтому они используются как подтверждающий, а не скрининговый домен.

Формула общего индекса:

$$BEPA = D1 + D2 + D3 + D4, \quad (2)$$

где:

D1 — органический психопатологический домен;

D2 — неврологический домен;

D3 — двигательнo-вегетативный домен;

D4 — параклинический домен.

Диапазон: от 0 до 4 баллов. Каждый домен принимает значение 0 или 1.

ROC-анализ результатов интегрального индекса определения АЭ

Для оценки диагностической информативности показателя ВЕРА (дети) в отношении дифференциации групп был проведен ROC-анализ. В качестве положительного результата теста рассматривалось значение показателя, равное или превышающее выбранную пороговую точку, то есть ВЕРА (дети) $\geq$ порогового значения. В ROC-анализе положительным классом считалась принадлежность к группе АЭ. Направление классификации было выбрано автоматически таким образом, чтобы максимизировать площадь под ROC-кривой (Рисунок 4.4).

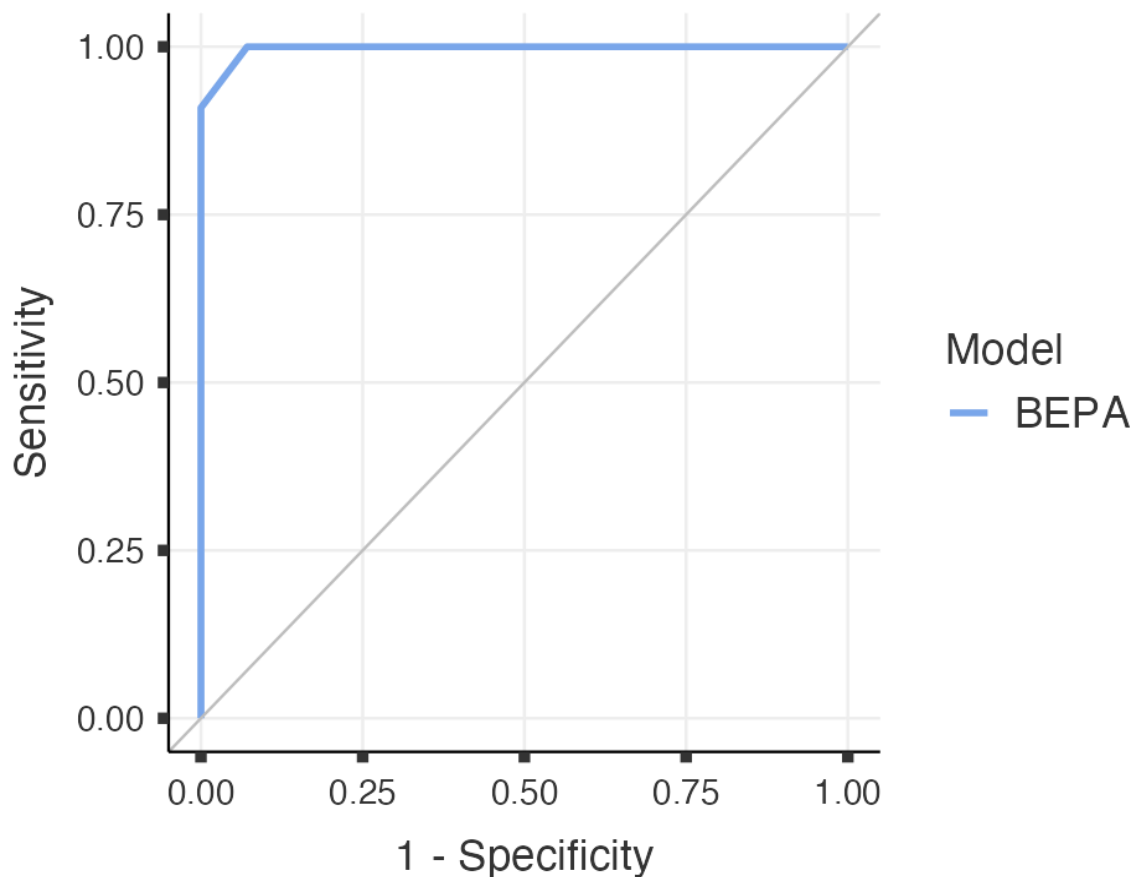


Рисунок 4.4 – ROC-кривая интегральной шкалы ВЕРА (дети)

Примечание – AUC=0,997; Стандартная ошибка = 0,003; 95% ДИ [0,991; 1,000]; $p < 0,0001$.

По результатам анализа площадь под ROC-кривой составила 0,997 при стандартной ошибке 0,003. 95% доверительный интервал для AUC находился в пределах от 0,991 до 1,000, а статистическая значимость модели была высокой: $p < 0,0001$. Полученное значение AUC указывает на практически максимальную

дискриминационную способность показателя ВЕРА (дети), то есть данный показатель с очень высокой точностью различает сравниваемые группы. Величина AUC, близкая к 1, свидетельствует о том, что вероятность правильного ранжирования случайно выбранных представителей двух групп крайне высока. Иными словами, у пациента из группы АЭ значение ВЕРА (дети) с высокой вероятностью будет выше, чем у пациента из группы ППЭ.

Таким образом, показатель ВЕРА (дети) в данной выборке продемонстрировал высокую диагностическую информативность и может рассматриваться как перспективный инструмент первичной клинической настороженности, требующий дальнейшей внешней валидации.

Поскольку шкала ВЕРА (дети) принимает только целочисленные значения, статистические пороги 0,5; 1,5; 2,5 и 3,5 клинически соответствуют правилам $ВЕРА \geq 1$, $ВЕРА \geq 2$, $ВЕРА \geq 3$ и $ВЕРА = 4$ соответственно. Для определения оптимального диагностического порога были рассчитаны чувствительность, специфичность, прогностические значения, отношения правдоподобия, диагностическая точность, F1-мера и индекс Юдена для нескольких возможных пороговых значений (Таблица 4.25).

Таблица 4.25 – Диагностические характеристики шкалы ВЕРА (дети) при различных пороговых значениях

Пороговое значение	0,5	1,5	2,5	3,5
Чувствительность	100,0%	100,0%	90,9%	68,2%
Специфичность	60,7%	92,9%	100,0%	100,0%
Истинно положительный	22	22	20	15
Ложно положительный	11	2	0	0
Истинно отрицательный	17	26	28	28
Ложно отрицательный	0	0	2	7
Прогностическая ценность положительного результата	66,7%	91,7%	100,0%	100,0%
Прогностическая ценность отрицательного результата	100,0%	100,0%	93,3%	80,0%
Отношение правдоподобия положительное	2,55	14	н/р	н/р
Отношение правдоподобия отрицательное	0	0	0,091	0,318
Диагностическая точность	78,0%	96,0%	96,0%	86,0%
Распространенность	44,0%	44,0%	44,0%	44,0%
F-мера	0,8	0,957	0,952	0,811
Индекс Юдена	0,607	0,929	0,909	0,682

Примечание – н/р – не рассчитывается.

По данным анализа, при пороге ВЕРА (дети) ≥ 1 чувствительность составила 100,0%, однако специфичность была относительно невысокой – 60,7%. Это означает, что данный порог позволяет выявить всех пациентов группы АЭ, но сопровождается значительным числом ложноположительных результатов. Из 28 наблюдений группы ППЭ 11 были ошибочно классифицированы как положительные. Общая диагностическая точность при данном пороге составила 78,0%, F1-мера – 0,800, индекс Юдена – 0,607.

При увеличении порога до ВЕРА (дети) ≥ 2 чувствительность сохранялась на уровне 100,0%, тогда как специфичность возросла до 92,9%. Количество ложноположительных результатов снижалось до 2, при отсутствии ложноотрицательных результатов. Общая диагностическая точность составила 96,0%, положительная прогностическая ценность – 91,7%, отрицательная прогностическая ценность – 100,0%, F1-мера – 0,957, индекс Юдена – 0,929. Данное значение индекса Юдена было максимальным среди всех исследованных порогов, что позволяет рассматривать ВЕРА ≥ 2 как статистически оптимальную точку отсечения в данной выборке.

При пороге ВЕРА (дети) ≥ 3 специфичность достигала 100,0%, то есть ложноположительные результаты отсутствовали. Однако чувствительность снижалась до 90,9%, поскольку 2 пациента группы АЭ были классифицированы как отрицательные. Общая диагностическая точность при этом сохранялась на уровне 96,0%, положительная прогностическая ценность составляла 100,0%, отрицательная прогностическая ценность – 93,3%, F1-мера – 0,952, индекс Юдена – 0,909. Следовательно, данный порог характеризуется максимальной специфичностью и отсутствием ложноположительных результатов, но уступает порогу ВЕРА ≥ 2 по чувствительности и индексу Юдена.

При дальнейшем повышении порога до ВЕРА (дети) = 4 специфичность также оставалась максимальной и составляла 100,0%, однако чувствительность снижалась до 68,2%. Это сопровождалось увеличением числа ложноотрицательных результатов до 7 и снижением общей диагностической точности до 86,0%. Несмотря на отсутствие ложноположительных классификаций, данный порог

является менее предпочтительным для скрининговой диагностики, поскольку приводит к пропуску значительной части случаев АЭ.

Таким образом, в обновленной выборке оптимальным статистическим порогом по максимальному значению индекса Юдена является ВЕРА (дети) ≥ 2 , соответствующий отсечке 1,5. Этот порог обеспечивает 100,0% чувствительность при высокой специфичности 92,9% и позволяет минимизировать риск пропуска пациентов с АЭ.

В то же время порог ВЕРА (дети) ≥ 3 сохраняет самостоятельное клиническое значение как более строгий критерий высокой вероятности АЭ. Его использование обеспечивает 100,0% специфичность и 100,0% положительную прогностическую ценность в данной выборке, то есть положительный результат при данном пороге практически не сопровождался ложноположительными классификациями. Поэтому порог ВЕРА ≥ 3 может рассматриваться не как оптимальная скрининговая отсечка, а как порог высокой специфичности, применимый для выделения пациентов с высокой вероятностью АЭ и обоснования углубленного диагностического поиска.

На основании максимального значения индекса Юдена оптимальной точкой отсечения было определено значение ВЕРА (дети) ≥ 2 . При использовании данного порога из 22 наблюдений группы АЭ все 22 были корректно классифицированы как положительные. Среди 28 наблюдений группы ППЭ 26 были правильно классифицированы как отрицательные, тогда как 2 наблюдения были ошибочно отнесены к положительным. Общее число корректно классифицированных наблюдений составило 48 из 50, что соответствует диагностической точности 96,0% (Таблицы 4.26, 4.27).

Таблица 4.26 – Матрица классификации результатов применения шкалы ВЕРА (дети) при пороге $\geq 1,5$

	Группа АЭ	Группа ППЭ	Всего
$\geq 1,5$	22	2	24
$< 1,5$	0	26	26
Всего	22	28	50

Таблица 4.27 – Диагностические показатели шкалы ВЕРА (дети) при оптимальном пороге $\geq 1,5$

		95% Доверительный интервал	
	Результат	Нижняя граница	Верхняя граница
Чувствительность	100,00%	84,56%	100,00%
Специфичность	92,86%	76,50%	99,12%
ОП+	14,0	3,68	53,2
ОП-	0,0	0,00	н/р
Распространенность	44,00%	29,99%	58,75%
ПЦП	91,67%	74,31%	97,66%
ПЦО	100,00%	н/р	100,00%
Диагностическая точность	96,00%	86,29%	99,51%

Примечание – ОП+/ОП- – отношение правдоподобия положительного результата/отношение правдоподобия отрицательного результата; ПЦП – прогностическая ценность положительного результата; ПЦО – прогностическая ценность отрицательного результата; н/р – не рассчитывается.

Таким образом, при оптимальном пороге ВЕРА (дети) ≥ 2 тест продемонстрировал максимальную чувствительность и высокую специфичность. Отсутствие ложноотрицательных результатов указывает на высокую пригодность данного порога для скринингового выявления пациентов с вероятной АЭ, тогда как наличие двух ложноположительных случаев отражает необходимость последующего клинического и параклинического уточнения диагноза.

В целом ROC-анализ подтверждает высокую диагностическую точность интегрального показателя ВЕРА (дети). В данной выборке статистически оптимальным является порог ВЕРА ≥ 2 , тогда как порог ВЕРА ≥ 3 может быть сохранен в диагностическом алгоритме как критерий высокой специфичности и высокой вероятности АЭ.

4.9. Алгоритм дифференциальной диагностики

На основании полученных данных предложен поэтапный алгоритм дифференциальной диагностики психических расстройств аутоиммунного этиопатогенеза и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра у детей. Алгоритм основан на последовательной оценке клинических, неврологических, соматовегетативных, параклинических, показателей ЦСЖ и иммунологических признаков, а также на использовании интегрального индекса ВЕРА (дети), отражающего число вовлеченных диагностических доменов.

ЭТАП 1. Скрининговое выявление «красных флагов». На первом этапе необходимо оценить наличие признаков, нехарактерных для ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра и повышающих вероятность аутоиммунного поражения ЦНС: лихорадки или инфекционного продрома, судорожных приступов, нарушения сознания, флюктуаций психического состояния, включая сумеречные помрачения сознания, когнитивного снижения, регресса речи или поведения, гиперсомнии, дискинезий, экстрапирамидных нарушений, автономной нестабильности, очаговой неврологической симптоматики, а также атипичного течения или недостаточного ответа на антипсихотическую терапию.

При наличии двух и более указанных признаков, а также при наличии хотя бы одного критического неврологического признака – судорожных пароксизмов, нарушения сознания, выраженного когнитивного снижения, дискинезий, автономной нестабильности или очаговой неврологической симптоматики – пациент должен быть направлен на расширенное неврологическое и параклиническое обследование.

ЭТАП 2. Неврологическое и соматическое обследование. На данном этапе проводится осмотр невролога с оценкой очаговой неврологической симптоматики, экстрапирамидных и двигательных нарушений, дискинезий, орофациальных гиперкинезов, атаксии, парезов, афазии, нарушений речи и глотания, уровня сознания, а также мониторинг соматовегетативного статуса.

Особое внимание следует уделять судорожным приступам, эпилептическому статусу, флюктуациям уровня бодрствования и психического состояния, автономной нестабильности, нарушениям сна по типу гиперсомнии, регрессу поведения или речи и сочетанию психотической симптоматики с неврологическими признаками. Наличие таких проявлений снижает вероятность ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра и требует продолжения аутоиммунного диагностического маршрута.

ЭТАП 3. Базовое параклиническое обследование. На этапе базового параклинического обследования целесообразно выполнить ЭЭГ-, МРТ- исследование, а также провести лабораторную оценку маркеров системной воспалительной или

соматической вовлеченности, включая общий белок крови, СОЭ, FARP, гемоглобин и альбумин.

Патологические изменения ЭЭГ, особенно диффузное замедление биоэлектрической активности, эпилептиформная активность и нарушение организации основного ритма, являются важными параклиническими признаками в пользу аутоиммунного поражения ЦНС. ЭЭГ в рамках физиологической нормы не исключает аутоиммунный процесс, однако патологическая ЭЭГ у пациента с острым психотическим дебютом, особенно при наличии когнитивного снижения, флюктуаций психического состояния, судорожных пароксизмов или неврологической симптоматики, должна рассматриваться как основание для расширенного неврологического и иммунологического обследования.

МРТ головного мозга также включается в базовый диагностический маршрут, однако отсутствие структурных изменений не исключает АЭ. Поэтому результаты МРТ должны интерпретироваться не изолированно, а в совокупности с клиническими, ЭЭГ-, показателями ЦСЖ и иммунологическими данными.

ЭТАП 4. Интегральная оценка вероятности АЭ по доменной шкале ВЕРА (дети):

После первичного клинико-неврологического осмотра и базового параклинического обследования проводится расчет интегрального показателя ВЕРА (дети), отражающего число вовлеченных диагностических доменов. Шкала выполняет функцию первичной клинической настороженности и позволяет определить, каким пациентам достаточно стандартного ведения психиатром с динамическим наблюдением, каким требуется расширенное неврологическое обследование, а каким показан целенаправленный аутоиммунный диагностический маршрут.

По данным ROC-анализа, интегральный показатель ВЕРА (дети) продемонстрировал высокую способность различать пациентов с психическими расстройствами аутоиммунного этиопатогенеза и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра: $AUC = 0,997$, 95% ДИ 0,991–1,00, $p < 0,0001$. Это свидетельствует о выраженной дискриминационной способности доменного индекса в исследуемой выборке.

При выборе клинического порога необходимо учитывать не только статистически оптимальное значение индекса Юдена, но и практическую задачу алгоритма. Поскольку в детской популяции при подозрении на АЭ особенно важно минимизировать риск пропуска потенциально курабельного органического процесса, в качестве основного маршрутизирующего порога целесообразно использовать значение $BEPA \text{ (дети)} \geq 2$. Данный уровень сохраняет максимальную чувствительность и одновременно обеспечивает приемлемую специфичность, что делает его оптимальным для отбора пациентов на расширенное неврологическое, параклиническое и иммунологическое обследование.

Значение $BEPA \text{ (дети)} \geq 3$ соответствует более строгому порогу высокой вероятности АЭ. Этот уровень характеризуется максимальной специфичностью и отсутствием ложноположительных классификаций в исследуемой выборке, однако сопровождается снижением чувствительности. Поэтому он не должен использоваться как единственный критерий для исключения аутоиммунного процесса, но имеет значение как подтверждающий уровень высокой диагностической уверенности.

Интерпретация значений $BEPA \text{ (дети)}$ в настоящее время может носить лишь предварительный характер. Пороговые значения получены на исследованной выборке и до внешней валидации на независимых когортах не могут рассматриваться как самостоятельные критерии для клинических решений. Шкала не предназначена для того, чтобы подтверждать или исключать аутоиммунный энцефалит (АЭ). Её назначение структурировать клиническую оценку и помочь врачу понять, насколько клиническая картина отклоняется от типичного течения первичного психотического расстройства.

$BEPA \text{ (дети)} = 0-1$ балл – данных в пользу аутоиммунного процесса недостаточно. Однако низкий балл не является основанием для исключения АЭ. Заболевание может дебютировать с изолированной психической симптоматики, а неврологические и параклинические признаки могут появиться позже. Поэтому даже при минимальных значениях шкалы важно наблюдать за состоянием в динамике. Появление судорожных пароксизмов, нарушений сознания, когнитивного снижения, регресса речи или поведения, дискинезий, автономной нестабильности, очаговой

неврологической симптоматики или новых изменений на ЭЭГ и МРТ, требуют повторной оценки независимо от исходного балла.

ВЕРА (дети) = 2 балла – вероятность АЭ становится клинически значимой. При этом уровне показано расширенное неврологическое и параклиническое обследование. Вопрос о проведении люмбальной пункции и исследовании антител к нейрональным антигенам решается с учетом наличия критических признаков: патологической ЭЭГ, судорожных пароксизмов, нарушения сознания, выраженного когнитивного снижения, регресса речи или поведения, дискинезий, автономной нестабильности, очаговой неврологической симптоматики, воспалительных или соматических лабораторных отклонений, изменений МРТ либо отсутствия типичного ответа на антипсихотическую терапию. При наличии хотя бы одного из этих признаков следует рассматривать переход к целенаправленному аутоиммунному диагностическому маршруту.

ВЕРА (дети) ≥ 3 баллов – клиническая картина заметнее отличается от типичной для первичного психоза. Пациенту показан целенаправленный аутоиммунный диагностический маршрут, включающий исследование ЦСЖ и сыворотки на антитела к нейрональным антигенам, углубленную оценку ЭЭГ- и МРТ-данных, а также междисциплинарное ведение с участием психиатра, невролога и при необходимости педиатра/соматического специалиста.

ВЕРА (дети) = 4 балла – очень высокая вероятность АЭ. В этой ситуации требуется срочная госпитализация в специализированный неврологический или соматоневрологический стационар. При наличии подтверждающих клинических, ЭЭГ-, МРТ- и иммунологических данных, а также результатов исследования ЦСЖ, необходимо обсуждение этиопатогенетической терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и междисциплинарным консилиумом.

Таким образом, в клиническом алгоритме значение ВЕРА (дети) ≥ 2 может служить ориентиром для расширенного обследования, а значение ВЕРА (дети) ≥ 3 указывает на более высокую вероятность АЭ, при которой исследование ЦСЖ представляется обоснованным.

ЭТАП 5. Целенаправленное исследование ЦСЖ и иммунологическое обследование на основании индекса и критических признаков. Целенаправленное исследование ЦСЖ и иммунологическое обследование проводятся при высокой вероятности АЭ по шкале ВЕРА (дети), то есть при значении ≥ 3 баллов, а также при значении 2 балла в сочетании с критическими неврологическими, параклиническими или динамическими признаками аутоиммунного процесса. Исследование ЦСЖ должно включать оценку цитоза, уровня белка, при возможности – олигоклональных полос, а также исследование антител к нейрональным антигенам в ЦСЖ и сыворотке. Нормальный состав ЦСЖ не исключает АЭ и требует сопоставления с клиническими, ЭЭГ-, МРТ- и иммунологическими данными. Отсутствие отдельных лабораторных отклонений также не должно рассматриваться как самостоятельное основание для исключения аутоиммунного этиопатогенеза при наличии полимодального клинико-параклинического профиля.

ЭТАП 6. Терапевтическая и динамическая переоценка. Диагностический алгоритм не должен рассматриваться как однократная процедура. При первичном установлении диагноза ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра необходима динамическая оценка состояния, особенно в первые недели и месяцы заболевания. Если в дальнейшем появляются судорожные пароксизмы, нарушение сознания, флуктуации психического состояния, когнитивное снижение, регресс поведения или речи, дискинезии, экстрапирамидные нарушения, автономная нестабильность, гиперсомния, ухудшение состояния или необычная реакция на антипсихотическую терапию, новые ЭЭГ- или МРТ-изменения, необходимо вернуться к аутоиммунному диагностическому маршруту и повторно рассчитать индекс ВЕРА (дети). Особое значение имеет терапевтическая переоценка. Для ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра более характерен предсказуемый клинический ответ на антипсихотическую терапию при отсутствии прогрессирующей неврологической, когнитивной и соматовегетативной симптоматики. Напротив, недостаточный эффект, атипичная динамика, ухудшение состояния на фоне терапии или нарастание неврологических и когнитивных нарушений должны повышать

вероятность аутоиммунного процесса и служить основанием для пересмотра диагностической тактики.

Внутренняя проверка устойчивости предложенного алгоритма проводилась без деления выборки на обучающую и тестовую части, поскольку при общей численности 50 пациентов такое деление приводило бы к существенному снижению статистической мощности. Для оценки дискриминационной способности фиксированного доменного индекса использовалась bootstrap-процедура с 1000 повторов. Медианное значение площади под ROC-кривой составило 0,998, 95% bootstrap-ДИ: 0,987–1,000. Это указывает на высокую способность индекса различать пациентов с психическими расстройствами аутоиммунного этиопатогенеза и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра в исследуемой выборке. Вместе с тем данные результаты следует интерпретировать именно как внутреннюю проверку устойчивости, а не как полноценную внешнюю валидацию алгоритма. Высокие значения AUC могут быть частично обусловлены малым объемом выборки, выраженностью межгрупповых различий, особенностями структуры исследуемой когорты и использованием заранее отобранных клинико-параклинических признаков. Поскольку доменный индекс был сформирован на основании клинически обоснованных признаков, выделенных в рамках настоящего исследования, проведенная bootstrap-оценка характеризует внутреннюю устойчивость дискриминационной способности индекса, но не исключает риска оптимистического смещения.

Таким образом, проведенный анализ показал, что психические расстройства аутоиммунного этиопатогенеза у детей и подростков отличаются от ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра полимодальным клинико-параклиническим профилем. Наибольшую дифференциально-диагностическую значимость имеют сочетание острого дебюта, инфекционного продрома, когнитивного снижения, флюктуации психического состояния (сумеречные помрачения сознания), регресса поведения и речи, гиперсомнии, судорожных приступов, двигательных и очаговых неврологических нарушений, автономной нестабильности, патологических ЭЭГ-изменений и специфических иммунологических маркеров.

Параклинический профиль аутоиммунных психических расстройств у пациентов детско-подросткового возраста характеризуется сочетанием специфических иммунологических маркеров, возможных изменений в ЦСЖ, высокой частоты патологических ЭЭГ-изменений и ряда неспецифических признаков системной воспалительной или соматической вовлеченности. При этом отсутствие отдельных лабораторных отклонений не исключают аутоиммунный этиопатогенез, если клиническая картина содержит неврологические, когнитивные, флюктуирующие и соматовегетативные признаки.

ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую ценность доменной шкалы ВЕРА (дети). Оптимальным статистическим порогом является ВЕРА (дети) ≥ 2 . Данный результат следует рассматривать как основной порог для расширенного обследования и маршрутизации, тогда как значение ВЕРА (дети) ≥ 3 – как основание для целенаправленного исследования ЦСЖ.

Полученные данные легли в основу предложенного алгоритма дифференциальной диагностики, основанного на последовательной оценке психопатологических, неврологических, соматовегетативных признаков, а также ЭЭГ-, показателей ЦСЖ и иммунологических критериев. Дальнейшим этапом исследований должна стать внешняя валидация предложенного алгоритма на независимых выборках, а также уточнение устойчивости доменной шкалы в многоцентровых когортах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема дифференциальной диагностики психических расстройств аутоиммунного этиопатогенеза и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра у детей и подростков имеет высокую клиническую значимость. Аутоиммунные энцефалиты, прежде всего анти-NMDAr АЭ, могут манифестировать психопатологической симптоматикой, включающей галлюцинаторные, бредовые, кататонические, аффективные и поведенческие нарушения. На ранних этапах заболевания эти проявления способны имитировать дебют эндогенного психотического процесса и приводить к первичной психиатрической маршрутизации пациента, задержке иммунологической диагностики и отсрочке этиопатогенетического лечения.

Современные представления об АЭ подчеркивают необходимость раннего распознавания состояний, при которых психические нарушения сочетаются с неврологическими, соматовегетативными и параклиническими признаками [59, 130, 142]. Особое место среди них занимает анти-NMDAr АЭ, при котором психотические и кататонические проявления могут предшествовать развернутой неврологической картине, а дальнейшее течение сопровождается нарушениями сознания, дискинезиями, судорожными приступами, автономной нестабильностью и когнитивным снижением [82, 208, 233]. По данным литературы, психотическая симптоматика при анти-NMDAr АЭ развивается в 45–70% наблюдений и часто предшествует появлению неврологических знаков на 1–2 недели [241]. В связи с этим для детской психиатрической практики принципиальное значение имеет не только распознавание отдельных психотических симптомов, но и оценка всего клинико-динамического профиля заболевания.

В связи с вышесказанным целью исследования было описание клинико-психопатологических особенностей, выявление параклинических отклонений для установления критериев дифференциальной диагностики органических

психических расстройств с аутоиммунным этиопатогенезом и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра у пациентов детско-подросткового возраста. В исследование были включены 50 пациентов: 22 пациента с АЭ (медиана возраста – 14,0 [12,0; 16,4] лет), составившие основную группу, и 28 пациентов с ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра (медиана возраста – 16,0 [14,1; 17,0] лет), составившие группу сравнения. Набор проводился на базе психиатрических и многопрофильных стационаров регионального и федерального подчинения г. Москвы и Московской области, а также в рамках амбулаторного приема в период с 2024 по 2026 гг. Объём основной группы определялся числом последовательно поступивших пациентов с подтверждённым диагнозом и обусловлен низкой распространённостью АЭ (13,7 случаев на 100 тыс. человек) [110, 143]. Заболеваемость анти-NMDAr АЭ, оценивается примерно 1,5 на 1 миллион населения в год [76]. Данных о распространённости и заболеваемости АЭ в Российской Федерации на сегодняшний день нет. В основной группе были выделены две клинко-иммунологические подгруппы: 13 пациентов с анти-NMDAr АЭ и 9 пациентов с иными вариантами АЭ. Такой дизайн позволил описать клинко-психопатологическую структуру психических расстройств при АЭ, определить динамику синдромов и выделить признаки, обладающие наибольшей дифференциально-диагностической значимостью при сопоставлении с ППЭ. Внутригрупповое сопоставление анти-NMDAr АЭ и иных АЭ проводилось для феноменологического описания клинической гетерогенности, а не для окончательного статистического доказательства различий между подгруппами.

При решении первой задачи был проведен сравнительный анализ анамнестических данных у пациентов с психическими расстройствами аутоиммунного этиопатогенеза и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. Возраст дебюта в основной группе АЭ составил 13,5 [11,3; 16,0] года, в группе ППЭ – 15,50 [12,75; 17,0] года.

Анамнестический анализ показал, что АЭ и ППЭ различаются прежде всего по характеру предшествующего периода и темпу развития заболевания. Для АЭ более характерен короткий продромальный этап, обычно исчислявшийся днями или неделями, а также более частое наличие инфекционного заболевания в пределах одного

месяца до дебюта. Для ППЭ, напротив, более типичен длительный инициальный этап, продолжающийся месяцы и в отдельных случаях годы, с аффективными, невротоподобными, психопатоподобными или негативными изменениями. В главе 4 после коррекции на множественные сравнения статистически устойчивыми клинико-анамнестическими различиями стали острый темп развития заболевания, более характерный для АЭ, и невротоподобный продром на инициальном этапе, выявлявшийся у части пациентов с ППЭ и отсутствовавший в группе АЭ.

При решении второй задачи были выявлены феноменологические и синдромальные особенности психических нарушений у пациентов при АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра. Проведенное исследование показало, что клиническая картина АЭ у детей и подростков не сводится к отдельным психопатологическим феноменам. Галлюцинации, бредовые идеи, кататония, тревога, агрессия и нарушения сна могут встречаться как при АЭ, так и при ППЭ. Поэтому решающее значение имеет сочетание психотической симптоматики с признаками органического поражения ЦНС: флюктуациями психического состояния, нарушениями сознания, когнитивным снижением, регрессом речи и поведения, судорожными приступами, очаговой неврологической симптоматикой, экстрапирамидными и соматовегетативными нарушениями.

Важным результатом исследования стало выделение гетерогенности синдромальной динамики АЭ. В продромальном и остром периодах заболевания у пациентов с анти-NMDAr АЭ были представлены шизофреноформный, кататонический, экстрапирамидный, судорожный синдромы, синдром нарушения сознания, общемозговые и очаговые неврологические проявления. В раннем восстановительном и катамнестическом периодах на первый план выходили психоорганические и дизонтогенетические проявления, отражающие последствия диффузного и/или очагового поражения ЦНС. Для иных АЭ была характерна большая клиническая и иммунологическая гетерогенность, более частое выявление МРТ-изменений, неоднородное течение судорожного синдрома и более вариабельный катамнестический исход.

Шизофреноформный синдром при АЭ включал продуктивные, негативные и кататоноподобные проявления, создававшие сходство с дебютом ППЭ. При анти-NMDAr АЭ продуктивная симптоматика носила преимущественно фрагментарный, изменчивый и флюктуирующий характер, часто сочеталась с нарушениями сознания, кататонией, экстрапирамидными проявлениями и последующей амнезией эпизодов. При иных АЭ шизофреноформный синдром был более гетерогенным и в отдельных случаях приближался к галлюцинаторно-параноидной картине.

Синдром нарушения сознания являлся одним из центральных проявлений острого периода АЭ и отражал диффузную церебральную дисфункцию. При анти-NMDAr АЭ отмечались сомноленция, оглушение, сумеречные, онейроидные и аментивные состояния. Нарушение сознания при АЭ имело флюктуирующий характер, сопровождалось изменчивыми продуктивными переживаниями, амнезией эпизодов, судорожными пароксизмами, кататоническими, экстрапирамидными и соматовегетативными нарушениями. При иных вариантах АЭ нарушения сознания чаще проявлялись количественным снижением уровня бодрствования, гиперсомнией, оглушением, сопором или кратковременными сумеречными состояниями, что согласуется со стандартными клиническими подходами к диагностике данных состояний [59].

Кататонический синдром был одним из наиболее клинически значимых проявлений АЭ, поскольку именно его развитие часто создавало сходство с шизофреноподобной картиной ППЭ. Кататония при АЭ имела органически-флюктуирующий характер, сочеталась с нарушением сознания, экстрапирамидными, судорожными, очаговыми и вегетативными проявлениями. При ППЭ кататонические проявления также встречались часто, однако они развивались в структуре эндогенного бредового, галлюцинаторно-бредового или аффективно-бредового приступа и не сопровождалась закономерным присоединением судорожного синдрома, очаговой неврологической симптоматики, аментивных состояний и постэнцефалитического регресса поведения. Полученные результаты согласуются с представлениями о кататонии как одном из характерных проявлений анти-NMDAr АЭ [200]. Сходство кататонических нарушений при АЭ и ППЭ имеет и практическое значение, так как

ошибочная диагностика АЭ как эндогенного психоза ведёт к назначению антипсихотиков, на фоне которых повышается риск жизнеугрожающей фебрильной кататонии и злокачественного нейролептического синдрома [76]. В нашей выборке подобные осложнения мы не наблюдали.

Экстрапирамидный синдром был одним из характерных проявлений анти-NMDAr АЭ и имел наибольшее значение в остром периоде, когда он проявлялся орофациальными и оромандибулярными дискинезиями, дистониями, окулогирными кризами, дизартриями, нарушениями глотания, хореоатетоидными и генерализованными гиперкинезами. При ППЭ экстрапирамидные нарушения имели преимущественно лекарственно-индуцированный характер и, как правило, редуцировались после коррекции терапии. Полученные данные согласуются с результатами крупных когортных исследований, в которых аналогичные разнообразные тяжелые гиперкинезы также описываются как характерное проявление анти-NMDAr АЭ [189, 228, 232], причем отмечается, что у детей они могут быть выражены сильнее, чем у взрослых [208].

Судорожный синдром был одним из ведущих проявлений острой фазы АЭ и имел высокую дифференциально-диагностическую значимость. Судорожные приступы выявлялись у 15 из 22 пациентов основной группы и отсутствовали у всех пациентов группы сравнения. Серии пароксизмов или эпилептический статус отмечались у 10 из 22 пациентов с АЭ. Спектр пароксизмальных проявлений при АЭ варьировал от единичных приступов до эпилептического статуса; при анти-NMDAr АЭ судорожный синдром чаще включался в быстро разворачивающийся полисиндромный процесс, при иных АЭ был более неоднородным и в катамнестическом периоде чаще ассоциировался с формированием эпилепсии. Полученные результаты согласуются с данными литературы о судорожном синдроме как одном из ведущих клинических проявлений анти-NMDAr АЭ [198].

Очаговые неврологические нарушения (двигательные, чувствительные, координаторные и речевые) имели высокую дифференциально-диагностическую значимость. У пациентов с АЭ выявлялись парезы, атаксия, нарушения ходьбы, равновесия и координации, апраксия, афазия, дизартрия, расстройства

чувствительности и глотания. Очаговая неврологическая симптоматика была зарегистрирована у 13 из 22 пациентов основной группы и не встречалась в группе сравнения. По результатам межгруппового сравнения афазия, дисфагия, парезы и атаксия, а также общемозговой синдром и количественные нарушения сознания наблюдались преимущественно или исключительно при АЭ. Важной клинической особенностью был флюктуирующий характер неврологических нарушений, из-за чего в ряде наблюдений обсуждалась их возможная конверсионная природа. Изменения на МРТ при этом могли отсутствовать или быть неспецифическими, поэтому решающее значение приобретало клиническое выявление очаговой симптоматики [64, 82].

В раннем восстановительном и катамнестическом периодах ведущим проявлением резидуального состояния при АЭ был психоорганический синдром. Астенические (церебрастенические) явления в ряде наблюдений отмечались уже в продромальном периоде, а после разрешения острой фазы выходили на первый план. Помимо амнезии острого периода, у пациентов выявлялись истощаемость, эмоциональная лабильность, фиксационные нарушения памяти, нарушения внимания и программирования деятельности, снижение критики. У части больных сохранялись трудности возвращения к прежнему уровню функционирования. Остаточный когнитивный дефицит был выявлен у 15 из 22 пациентов основной группы: у 7 из 13 с анти-NMDAr АЭ и у 8 из 9 с иными АЭ. Полученные данные согласуются с результатами исследований, согласно которым когнитивные нарушения после АЭ могут сохраняться длительно после купирования острой симптоматики [137]. Вместе с тем резидуальные расстройства у обследованных пациентов не ограничивались когнитивной сферой, а включали также эмоционально-волевые и поведенческие нарушения, отражавшиеся на уровне социального функционирования. Именно поэтому использование понятия психоорганического синдрома представляется более адекватным для описания выявленного резидуального профиля. В отечественной психиатрической традиции оно охватывает не только когнитивные, но и эмоционально-волевые и поведенческие расстройства, тогда как в зарубежной литературе чаще используется более узкая категория когнитивной дисфункции. С этих

позиций психоорганический синдром можно рассматривать как один из ключевых восстановительных профилей АЭ.

Дизонтогенетический синдром был выделен как особый восстановительный профиль у пациентов детско-подросткового возраста после перенесённого АЭ и проявлялся острым или подострым регрессом поведения, речи, возрастных навыков, самообслуживания, игровой деятельности, автономии и социального функционирования. Клиническая значимость данного феномена отражена в диагностических критериях АЭ у детей, где острое нарушение или утрата ранее сформированных навыков рассматриваются как один из возможных признаков заболевания [130]. Вместе с тем его клинико-психопатологическая оценка в постэнцефалитическом периоде у детей остаётся недостаточно разработанной. В настоящем исследовании регресс поведения и речи оказался одним из значимых признаков, свидетельствующих в пользу аутоиммунного этиопатогенеза. Признаки регресса преимущественно возникали в раннем восстановительном периоде. Лишь в одном наблюдении были отмечены легкие проявления на начальном этапе заболевания. Регресс по аутистическому типу не был отмечен ни в одном случае. В большинстве наблюдений изменения носили гармоничный характер, проявляясь в инфантилизации поведения с органическими чертами в виде выраженной импульсивности, истощаемости внимания, гипомнезии. При глубокой степени происходил распад речи до уровня отдельных слов или слогов, утрачивались навыки самообслуживания и гигиены. Восстановление могло быть полным и частичным, занимало от 6 месяцев до 1-1,5 лет.

Таким образом, сравнение с группой ППЭ показало, что для ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра более характерны длительный инициальный этап, неврозоподобные, аффективные, психопатоподобные или негативные изменения, более оформленные бредовые, галлюцинаторно-бредовые и аффективно-бредовые приступы, псевдогаллюцинации, психические автоматизмы, тахипсихия, шизофазия и качественные нарушения мышления. Эти признаки не должны рассматриваться изолированно, но в совокупности они помогают сместить диагностическую гипотезу в сторону эндогенного процесса. В группе ППЭ продуктивная симптоматика была более

структурированной, бредовые идеи имели более устойчивую фабулу, а память на события острого периода чаще была фрагментарной, но без полной амнезии, характерной для части пациентов с АЭ.

По результатам решения второй задачи, направленной на выявление феноменологических и синдромальных особенностей психических нарушений у детей и подростков при АЭ и ППЭ в продромальном, остром и восстановительном периодах, установлено, что ведущим отличием у пациентов основной группы от группы сравнения является синдромокинез. При АЭ психопатологические симптомы развиваются в структуре полимодального психоневрологического состояния с флюктуациями сознания, судорожными пароксизмами, экстрапирамидными, очаговыми и соматовегетативными нарушениями, а в восстановительном периоде сменяются психоорганическим и/или дизонтогенетическим профилем. При ППЭ клиническая картина определяется более оформленными шизофреноподобными психотическими синдромами без закономерного присоединения неврологического и параклинического комплекса, характерного для АЭ.

При решении третьей задачи в остром периоде была проведена верификация лабораторно-инструментальных коррелятов психических нарушений у детей и подростков с АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра, включая цитологические, серологические, иммунологические и электроэнцефалографические показатели.

Исследования ЦСЖ и иммунологические данные имели решающее подтверждающее значение. Специфические нейрональные антитела в ЦСЖ были обнаружены у 16 из 22 пациентов основной группы. В подгруппе анти-NMDAr АЭ антитела в ЦСЖ были выявлены у всех обследованных пациентов, тогда как в подгруппе иных АЭ – у 3 из 9 пациентов. Выявление антител к нейрональным антигенам в ЦСЖ или сыворотке явилось важным критерием верификации аутоиммунного этиопатогенеза, однако клиническая интерпретация должна проводиться в совокупности с психопатологическими, неврологическими, ЭЭГ- и МРТ-данными.

Плеоцитоз в ЦСЖ был зарегистрирован у 12 из 20 обследованных основной группы, повышение уровня белка – у 5 из 19 пациентов. Нормальный состав ЦСЖ при манифестации заболевания отмечался у 8 из 19 обследованных пациентов. Следовательно, отсутствие плеоцитоза или повышения белка в ЦСЖ не исключает АЭ, что особенно важно для анти-NMDAr АЭ и других антитело-опосредованных поражений ЦНС [142]. Полученные данные согласуются с международными диагностическими подходами, согласно которым диагностика АЭ должна основываться на комплексной оценке клинических, цереброспинальных, нейровизуализационных, ЭЭГ- и иммунологических признаков [59, 130].

Специфический иммунологический профиль был связан не со всеми отдельными клиническими симптомами, а преимущественно с двигательными и вегетативными проявлениями. Наличие анти-NMDAr АЭ статистически значимо коррелировало с дискинезиями ($p=0,601$; $p=0,002$) и автономной нестабильностью ($p=0,513$; $p=0,009$), тогда как связь с кататонией не достигала статистической значимости ($p=0,175$; $p=0,404$). Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых анти-NMDAr АЭ описывается как синдромокомплекс, включающий психические нарушения, судорожные пароксизмы, двигательные расстройства и автономную дисфункцию, тогда как кататонические проявления рассматриваются как часть более широкого клинко-неврологического спектра, а не как самостоятельный нозоспецифичный признак [74, 225]. Следовательно, кататония приобретает диагностическое значение преимущественно в сочетании с другими маркерами органического поражения ЦНС, прежде всего дискинезиями, вегетативной нестабильностью, судорожными приступами и нарушением сознания.

Неспецифические лабораторные показатели отражали системную воспалительную, соматическую или метаболическую вовлеченность, но не могли рассматриваться как самостоятельные критерии диагностики. Качественный анализ гематологических отклонений показал, что после применения поправки Холма статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали по всем изученным показателям. Вместе с тем количественный анализ выявил статистически значимое снижение уровня эритроцитов, гемоглобина и альбумина, а также повышение

коэффициента FARP в основной группе. Эти признаки усиливают диагностическое предположение об аутоиммунном или соматически осложненном процессе, но имеют значение только в комплексе с клинико-неврологическими и параклиническими данными.

Параклинические данные подтвердили значение ЭЭГ как одного из наиболее доступных и информативных методов первичной дифференциации. ЭЭГ-изменения выявлялись у большинства пациентов с АЭ: у 11 из 13 пациентов с анти-NMDAr АЭ и у 7 из 9 пациентов с иными вариантами АЭ. В группе ППЭ ЭЭГ-обследование было выполнено не всем пациентам. Короткая запись проводилась 15 пациентам, дневной видео-ЭЭГ-мониторинг – 3 пациентам. Изменения были выявлены только в 2 случаях и носили неспецифический характер, эпилептиформная активность не регистрировалась. В отличие от ППЭ, при АЭ ЭЭГ-изменения включали нарушение организации основного ритма, диффузное или региональное замедление, очаговую медленно-волновую активность и эпилептиформную активность, что подтверждает значение ЭЭГ для выявления диффузной или очаговой церебральной дисфункции [59, 233].

MPT-изменения в основной группе выявлялись не во всех случаях. В остром периоде MPT-изменения были зарегистрированы у 4 из 13 пациентов с анти-NMDAr АЭ и у 4 из 9 пациентов с иными АЭ. На протяжении наблюдения клинически значимые MPT-изменения выявлялись у 7 из 13 пациентов с анти-NMDAr АЭ и у 5 из 9 пациентов с иными АЭ. Следовательно, подгруппы были относительно сопоставимы по общей частоте MPT-изменений, однако при иных АЭ нейровизуализационная картина отличалась большей структурной неоднородностью, включая воспалительные, демиелинизирующие, мультифокальные и атрофические изменения. Отсутствие патологических изменений на MPT не исключает аутоиммунный процесс, особенно при наличии характерного клинического синдрома кинеза, изменений ЭЭГ и специфических иммунологических маркеров. По данным литературы, MPT-изменения при анти-NMDAr АЭ выявляются лишь в 25–36% случаев, что подчеркивает значение клинической и ЭЭГ-оценки [59, 64, 82, 233].

Результаты главы 4 дополнили данные клинико-психопатологического анализа и подтвердили, что дифференциальная диагностика АЭ и ППЭ у пациентов детско-подросткового возраста должна основываться на мультидисциплинарной оценке клинических, неврологических, соматовегетативных и параклинических признаков. Наиболее информативными в пользу аутоиммунного этиопатогенеза оказались органический психопатологический, неврологический, двигательно-вегетативный и параклинический домены.

К органическому психопатологическому домену были отнесены когнитивное снижение, флюктуации психического состояния, регресс речи и/или поведения. При построении стандартной логистической модели была выявлена проблема квазиполного разделения данных, поэтому для оценки независимого вклада домена использовалась логистическая регрессия Фирта. Наличие органического психопатологического домена являлось статистически значимым независимым предиктором принадлежности к группе АЭ ($\beta=4,910$; $p=5,420 \times 10^{-9}$), тогда как возраст дебюта и пол самостоятельного значимого вклада не вносили.

Наибольшую дифференциально-диагностическую ценность имел неврологический домен. В него вошли судорожные пароксизмы, нарушения сознания и очаговые неврологические симптомы (атаксия, парезы, афазия, дисфагия). По данным логистической регрессии Фирта, неврологические нарушения были независимо связаны с принадлежностью к группе АЭ ($\beta=6,225$; $p=2,044 \times 10^{-12}$). Это соответствует отношению шансов около 505 (95% ДИ: [44,8–92680,0]). Широкий доверительный интервал обусловлен ограниченным объёмом выборки и почти полным разделением групп по этому признаку, так как в группе сравнения неврологические нарушения практически не встречались.

Существенное значение имел двигательно-вегетативный профиль. Дискинезии, орофациальные гиперкинезы и автономная нестабильность были значительно чаще представлены при АЭ. Двигательно-вегетативный домен сохранял самостоятельную связь с АЭ после учета возраста дебюта и пола: $\beta=3,265$; ОШ=26,173; 95% ДИ [4,805; 142,580]; $p=0,0002$. Модель имела хорошую диагностическую эффективность: точность 82,0%, чувствительность 81,8%, специфичность 82,1%, AUC=0,878.

Соматовегетативные признаки также имели дифференциально-диагностическое значение. После коррекции Холма статистически устойчивыми различиями между группами были лихорадка, колебания артериального давления и автономная нестабильность. Нарушения дыхания, тошнота/рвота и кожная сыпь, несмотря на численное преобладание в группе АЭ, после коррекции на множественные сравнения не достигали статистической значимости и должны интерпретироваться как описательные признаки.

Среди параклинических методов наибольшую практическую значимость имела ЭЭГ. Патологическая ЭЭГ сохраняла самостоятельную связь с АЭ после учета возраста дебюта и пола: $\beta=3,265$; ОШ=26,172; 95% ДИ [4,772; 143,54]; $p=0,0002$. Площадь под ROC-кривой составила $AUC=0,840$, что соответствует хорошей дискриминационной способности модели. Следовательно, патологическая ЭЭГ может использоваться как доступный ранний инструмент маршрутизации пациента к углубленному неврологическому и иммунологическому обследованию.

Исследования ЦСЖ и иммунологические показатели у пациентов основной группы имели преимущественно подтверждающее значение. Антитела к нейрональным антигенам в ЦСЖ были обнаружены у 16 из 22 пациентов основной группы; при анти-NMDAr АЭ антитела в ЦСЖ определялись во всех наблюдениях. Плеоцитоз выявлялся у 12 из 20 обследованных пациентов, повышение уровня белка – у 5 из 19. Однако у 8 из 19 пациентов с выполненным исследованием ЦСЖ ее показатели были в пределах нормы. Полученные данные соответствуют результатам других исследований, согласно которым отсутствие плеоцитоза и гиперпротеинарии в ЦСЖ не исключает аутоиммунный генез поражения ЦНС [142].

Внутри группы АЭ анти-NMDAr-статус статистически значимо коррелировал с дискинезиями и автономной нестабильностью, но не с кататонией. При сравнении анти-NMDAr АЭ с иными АЭ после коррекции Холма статистически значимыми клиническими различиями были автономная нестабильность и флуктуации психического состояния в виде сумеречных помрачений сознания. Дискинезии чаще встречались при анти-NMDAr АЭ, однако после поправки Холма различие не

сохраняло статистической значимости и должно рассматриваться как клинически значимая тенденция.

На основании полученных данных была разработана доменная шкала ВЕРА (дети), включающая органический психопатологический, неврологический, двигательно-вегетативный и параклинический домены. Шкала не предназначена для самостоятельной верификации АЭ и не заменяет исследования ЦСЖ, определение антител или клиническое решение специалиста; ее целью является оптимизация первичной оценки вероятности аутоиммунного поражения и маршрутизация ребенка с острым или подострым психотическим состоянием.

ROC-анализ показал высокую дискриминационную способность шкалы ВЕРА (дети): AUC=0,997; стандартная ошибка 0,003; 95% ДИ [0,991; 1,000]; $p < 0,0001$. При пороге ВЕРА (дети) ≥ 2 чувствительность составила 100,0%, специфичность – 92,9%, положительная прогностическая ценность – 91,7%, отрицательная прогностическая ценность – 100,0%, диагностическая точность – 96,0%, F1-мера – 0,957, индекс Юдена – 0,929. Данный порог является статистически оптимальным в исследуемой выборке и может рассматриваться как основной уровень для расширенного обследования.

Порог ВЕРА (дети) ≥ 3 сохраняет самостоятельное клиническое значение как критерий высокой вероятности АЭ. При данном пороге специфичность и положительная прогностическая ценность составили 100,0%, однако чувствительность снижалась до 90,9%. Поэтому ВЕРА (дети) ≥ 3 целесообразно рассматривать как уровень, обосновывающий целенаправленное исследование ЦСЖ.

Внутренняя проверка устойчивости предложенного алгоритма проводилась с использованием bootstrap-процедуры с 1000 повторов. Медианное значение площади под ROC-кривой составило 0,998, 95% bootstrap-ДИ – [0,987–1,000]. Это указывает на высокую способность индекса различать пациентов с психическими расстройствами аутоиммунного этиопатогенеза и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра в исследуемой выборке. Вместе с тем данные результаты следует интерпретировать как внутреннюю проверку устойчивости, а не как внешнюю валидацию. Высокие значения AUC могут быть частично обусловлены малым объемом выборки, выраженностью межгрупповых различий, особенностями структуры

исследуемой когорты и использованием заранее отобранных клинико-параклинических признаков.

Полученные данные в своей совокупности подтверждают необходимость ранней диагностики АЭ у детей и подростков, базирующейся на комплексном анализе психопатологических, неврологических, соматовегетативных, электроэнцефалографических, цереброспинальных и иммунологических показателей [109, 113]. Наибольшую практическую значимость имеют выявление «красных флагов» органического поражения ЦНС, проведение ЭЭГ на раннем этапе, оценка доменного индекса ВЕРА (дети) и своевременная маршрутизация пациента для углубленного неврологического, цереброспинального и иммунологического обследования. Предложенный алгоритм и шкала ВЕРА (дети) могут использоваться как инструменты клинической настороженности и маршрутизации, однако требуют внешней валидации на независимых и многоцентровых выборках. Их назначение структурировать клиническую оценку и помочь врачу понять, насколько клиническая картина отклоняется от типичного течения первичного психотического расстройства.

ВЫВОДЫ

1. Психические расстройства аутоиммунного этиопатогенеза (АЭ) у детей и подростков отличаются от первого психотического эпизода (ППЭ) в структуре расстройств шизофренического спектра прежде всего характером дебюта и продромального периода, при этом для АЭ более характерны короткий продромальный этап, острое развитие заболевания, инфекционные и соматоневрологические проявления, тогда как для ППЭ – более длительный инициальный этап с аффективными, неврозоподобными, психопатоподобными или негативными изменениями.
2. Феноменологический и синдромальный анализ психических нарушений выявил, что расстройства аутоиммунного этиопатогенеза имеют полимодальную клиническую структуру, включающую сочетание психопатологических, когнитивных, неврологических и соматовегетативных проявлений, и различающуюся в зависимости от патогенеза.
 - 2.1. При анти-NMDAr АЭ в продромальном и остром периодах наиболее характерны нарушения сознания, шизофреноформный, кататонический, экстрапирамидный и судорожный синдромы, а также двигательнo-вегетативные проявления. В раннем восстановительном и катамнестическом периодах на первый план выступают психоорганический и дизонтогенетический синдромы, очаговые сенсорные, моторные и речевые нарушения, когнитивная истощаемость и регресс возрастных навыков. Внутри группы АЭ анти-NMDAr-статус статистически значимо коррелировал с дискинезиями и автономной нестабильностью, но не с кататонической симптоматикой.
 - 2.2. Иные варианты АЭ характеризуются большей клинической, иммунологической и нейровизуализационной гетерогенностью с различным сочетанием психотических, кататонических, судорожных,

очаговых, демиелинизирующих и органических проявлений. По сравнению с подгруппой больных анти-NMDAr АЭ у этой подгруппы МРТ-изменения в остром периоде выявлялись несколько чаще, однако основное различие заключалось в большей неоднородности их характера. Течение заболевания было более вариабельным, а исход на момент катamnестического обследования в большей степени зависел от характера, распространённости и тяжести основного поражения ЦНС.

- 2.3. При ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра клиническая картина определяется преимущественно психопатологическими расстройствами без присоединения неврологического и параклинического комплексов, длительным инициальным этапом, неврозоподобными, аффективными, психопатоподобными или негативными изменениями, оформленными бредовыми, галлюцинаторно-бредовыми и аффективно-бредовыми приступами, появлением псевдогаллюцинаций, психических автоматизмов, тахипсихии, шизофазии и качественными нарушениями мышления. Судорожный синдром, очаговая неврологическая симптоматика, постэнцефалитический психоорганический и дизонтогенетический синдромы в этой группе не выявлялись.
3. Комплексное параклиническое обследование имеет важное значение для верификации аутоиммунного этиопатогенеза психических расстройств и дифференциальной диагностики АЭ и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра у детей и подростков в остром периоде.
- 3.1. Показатели ЦСЖ и специфические иммунологические признаки имеют наибольшее подтверждающее значение при диагностике АЭ. Среди обследованных пациентов с АЭ специфические нейрональные антитела в ЦСЖ были выявлены у 72,7% пациентов, включая всех пациентов с анти-NMDAr АЭ. Плеоцитоз регистрировался у 60% обследованных пациентов, повышение уровня белка – у 26,3%. При этом нормальный состав ЦСЖ отмечался у 42,1% обследованных пациентов и не исключал аутоиммунный этиопатогенез, среди пациентов.

- 3.2. Неспецифические лабораторные показатели не могут использоваться как самостоятельные диагностические критерии АЭ. После коррекции Холма качественные гематологические признаки не сохраняли статистически значимых межгрупповых различий. Вместе с тем количественный анализ выявил статистически значимое снижение уровня эритроцитов, гемоглобина и альбумина, а также повышение FARP у пациентов с АЭ, что может отражать системную воспалительную, соматическую или метаболическую вовлеченность и имеет вспомогательное значение при комплексной интерпретации.
- 3.3. ЭЭГ является доступным и клинически значимым параклиническим методом, способным вносить существенный вклад в первичную дифференциацию АЭ и ППЭ. ЭЭГ в рамках физиологической нормы значительно чаще регистрировалась у пациентов с ППЭ, тогда как при АЭ преобладали патологические изменения биоэлектрической активности: нарушение организации основного ритма, диффузное замедление и эпилептиформная активность. Патологическая ЭЭГ сохраняла самостоятельную связь с АЭ после учета возраста дебюта и пола ($\beta=3,265$; ОШ=26,172; $p=0,0002$), что позволяет рассматривать ее как важный инструмент ранней маршрутизации.
4. Мультидисциплинарный сравнительный анализ подтвердил независимое диагностическое значение органического психопатологического, неврологического, двигательного-вегетативного и параклинического доменов. Органический психопатологический домен включал когнитивное снижение, флюктуации психического состояния, регресс речи и/или поведения; неврологический домен – судорожные пароксизмы, нарушение сознания, очаговые симптомы, атаксию, парезы, афазия и дисфагию; двигательного-вегетативный домен – дискинезии, орофациальные гиперкинезы и автономную нестабильность; параклинический домен – патологическую ЭЭГ. Возраст дебюта и пол в построенных моделях самостоятельного статистически значимого вклада не вносили.

5. На основании полученных данных разработан алгоритм дифференциальной диагностики психических расстройств аутоиммунного этиопатогенеза и ППЭ в структуре расстройств шизофренического спектра у детей и подростков. В его основу положена интегральная шкала ВЕРА (дети), включающая четыре домена: органический психопатологический, неврологический, двигательно-вегетативный и параклинический. ROC-анализ в исследуемой выборке показал высокую диагностическую информативность шкалы: $AUC=0,997$; 95% ДИ $[0,991; 1,000]$; $p<0,0001$. Оптимальным статистическим и маршрутизирующим порогом является $ВЕРА \geq 2$, обеспечивающий чувствительность 100,0%, специфичность 92,9% и диагностическую точность 96,0%. Значение $ВЕРА \geq 3$ целесообразно рассматривать как уровень, обосновывающий целенаправленное исследование ЦСЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей и подростков с острым или подострым психотическим, кататоническим, поведенческим или регрессивным состоянием необходимо целенаправленно оценивать наличие «красных флагов» АЭ: лихорадки или инфекционного продрома, судорожных приступов, нарушения сознания, флюктуаций психического состояния, когнитивного снижения, регресса речи или поведения, гиперсомнии, дискинезий, орофациальных гиперкинезов, автономной нестабильности, колебаний артериального давления и очаговой неврологической симптоматики.
2. При сочетании психотической или кататонической симптоматики с судорожными пароксизмами, нарушением сознания, когнитивным снижением, регрессом речи или поведения, дискинезиями, автономной нестабильностью, афазией, атаксией, парезами, дисфагией или иной очаговой неврологической симптоматикой пациент должен быть направлен на расширенное неврологическое и параклиническое обследование.
3. Галлюцинаторные, бредовые и кататонические симптомы не следует использовать как изолированные критерии разграничения АЭ и ППЭ. При их оценке необходимо учитывать темп развития заболевания, длительность продромального или инициального периода, наличие инфекционного или соматоневрологического фона, флюктуации состояния, амнезию эпизодов, неврологические признаки, данные ЭЭГ и терапевтическую динамику.
4. ЭЭГ следует рассматривать как обязательный базовый метод обследования у детей и подростков с ППЭ при наличии признаков органического поражения ЦНС. Диффузное замедление биоэлектрической активности, эпилептиформная активность или нарушение организации основного ритма должны повышать настороженность в отношении аутоиммунного процесса и служить основанием для расширенного неврологического и иммунологического обследования.

5. МРТ головного мозга целесообразно выполнять при наличии очаговой неврологической симптоматики, судорожных приступов, нарушения сознания, когнитивного снижения, регресса речи или поведения, патологических изменений ЭЭГ, выраженной автономной нестабильности или атипичной динамики психического состояния. Отсутствие МРТ-изменений не исключает АЭ, особенно анти-NMDAr АЭ.
6. Нормальный состав ЦСЖ не должен рассматриваться как основание для исключения АЭ. При клинической настороженности необходимо проводить исследование ЦСЖ и сыворотки на антитела к нейрональным антигенам, а также оценивать цитоз, уровень белка и, при возможности, олигоклональный синтез иммуноглобулинов.
7. У пациентов с острым психотическим состоянием и подозрением на АЭ следует осторожно подходить к назначению нейролептиков, особенно препаратов первого поколения. Усиление двигательных нарушений, дистоний, орофациальных гиперкинезов, вегетативной нестабильности, нарушения сознания или появление ЗНС-подобных реакций требует пересмотра диагностической гипотезы и исключения аутоиммунного поражения ЦНС.
8. Появление психотической симптоматики или кататонии на фоне судорожного синдрома, изменения характера пароксизмов, нарастания когнитивного дефицита, флюктуации сознания, афазии, атаксии или регресса высших психических функций требует исключения аутоиммунного этиопатогенеза и является показанием к расширенному обследованию, включающему ЭЭГ, МРТ, а также исследование ЦСЖ и иммунологический скрининг.
9. Для первичной клинической настороженности целесообразно использовать доменную шкалу ВЕРА (дети), включающую органический психопатологический, неврологический, двигательно-вегетативный и параклинический домены.
10. При установлении диагноза ППЭ необходимо проводить динамическую переоценку состояния в первые недели и месяцы заболевания. Появление судорожных пароксизмов, нарушения сознания, флюктуаций психического

состояния, когнитивного снижения, регресса речи или поведения, дискинезий, автономной нестабильности, очаговой неврологической симптоматики, патологических ЭЭГ- или МРТ-изменений либо атипичной реакции на антипсихотическую терапию требует возврата к аутоиммунному диагностическому маршруту.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВП — антипсихотики второго/нового поколения;

АПП — антипсихотики первого поколения;

АПТ — антипсихотическая терапия;

АЭ — аутоиммунный энцефалит;

АЭТ — антиэпилептическая терапия;

ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины;

ВЕРА — композитная балльная шкала верификации аутоиммунности у пациентов детского возраста;

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота;

ГКС — глюкокортикостероиды;

ИВЛ — искусственная вентиляция легких;

КР — клинические рекомендации;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография;

ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография;

ПФ — плазмаферез;

ПЦР — полимеразная цепная реакция;

ППЭ — первые психотические эпизоды;

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография;

ЦМВ — цитомегаловирус;

ЦСЖ — цереброспинальная жидкость;

ЭЭГ — электроэнцефалография;

Анти-AMPH АЭ — аутоиммунный энцефалит с антителами к амфифизину;

Анти-CASPR2 АЭ — аутоиммунный энцефалит с антителами к contactin-associated protein-like 2 / контактин-ассоциированному белку 2;

Анти-CV2 АЭ — аутоиммунный энцефалит с антителами к CV2/CRMP5;

Анти-D2 АЭ — аутоиммунный энцефалит с антителами к дофаминовым D2-рецепторам;

Анти-GAD АЭ — аутоиммунный энцефалит с антителами к глутаматдекарбоксилазе;

Анти-Hu / ANNA-1 — антитела к Hu-антигену / антинейрональные ядерные антитела 1-го типа;

Анти-MOG АЭ — аутоиммунный энцефалит с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину;

анти-NMDAr (анти-NMDAR) — антитела к N-метил-D-аспартатному рецептору; анти-NMDA-рецепторный;

AUC — area under the curve; площадь под ROC-кривой;

CAMK-II — calcium/calmodulin-dependent protein kinase II; кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II;

DAT — dopamine transporter; дофаминовый транспортер;

GFAP — glial fibrillary acidic protein; глиальный фибриллярный кислый белок;

PANDAS — pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; педиатрические аутоиммунные нейropsychиатрические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями;

PANS — pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome; педиатрический нейropsychиатрический синдром с острым началом;

PANSS — positive and negative syndrome scale; шкала оценки позитивных и негативных синдромов;

ROC-кривая — receiver operating characteristic curve; ROC-кривая, кривая операционных характеристик приемника;

SANS — scale for the assessment of negative symptoms; шкала оценки негативных симптомов;

SAPS — scale for the assessment of positive symptoms; шкала оценки позитивных симптомов;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, А. В. Аутоиммунный энцефалит в детском возрасте: клиническая оценка психиатром / А. В. Абрамов, Ю. А. Чайка, А. В. Горюнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Т. 125, № 10. – С. 144-149.
2. Абрамов, А.В. Клинико-психопатологические аспекты аутоиммунных энцефалитов с антителами к NMDA-рецепторам и глутаматдекарбоксилазе в детском возрасте / А. В. Абрамов, А. В. Горюнов, Ю. А. Чайка // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2026. – Т. 126, № 6. – С. 7-16.
3. Абрамов, А. В. Нарушения нейропсихического развития, обусловленные генетическими дефектами структуры рецепторов глутаматергической системы / А. В. Абрамов, Е. В. Макушкин // Психиатрия. – 2024. – Т. 22. – № 1. – С. 90-98.
4. Аутоиммунные энцефалиты в клинической практике / Е. В. Булатова, Н. А. Малкова, И. Ю. Вергунова, Л. А. Щепанкевич // Неврология Сибири. – 2021. – Т. 1. – № 9. – С. 23-29.
5. Аутоиммунные энцефалиты у детей - клинический подход к диагностике. / Е. В. Левитина, О. А. Рахманина, Е. Б. Хамова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2022. – Т. 23. – № 3. – С. 146-149.
6. Аутоиммунные энцефалиты: психиатрические аспекты / А. Н. Ханнанова, Л. В. Брылев, А. А. Пруснова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124. – № 2. – С. 20.
7. Аутоиммунный энцефалит в практике психиатра (клинический случай) / А. Н. Ханнанова, Ш. Р. Набиев, В. В. Фоминых [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 1. – С. 49.
8. Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с антителами к глутаматдекарбоксилазе, в педиатрической практике. / Е. Ю. Горелик, Н. В.

- Скрипченко, С. В. Лапин [и др.] // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 75-81.
9. Бархатова, А. Н. Эндогенный юношеский приступообразный психоз с кататоническими расстройствами в структуре манифестного приступа : Дисс. канд. мед. наук : 14.00.18 / А. Н. Бархатова. – Москва : НЦПЗ РАМН, 2005. – 291 с.
 10. Бембеева, Р. Ц. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит / Р. Ц. Бембеева, А. А. Козырева, У. М. Азизова // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. – 2021. – Т. 2. – № 3. – С. 137-145.
 11. Бехтерев, В. М. Избранные произведения / В. М. Бехтерев ; под редакцией В. Н. Мясищева. — Москва : Медгиз, 1954. — 528 с. — Текст : непосредственный.
 12. Волкова, Л. И. Аутоиммунный лимбический энцефалит (клиническое наблюдение) / Л. И. Волкова, А. Д. Ситникова, А. Б. Галунова // Уральский Медицинский Журнал. – 2018. – № 11. – С. 19-22.
 13. Гайфутдинов, Р. Т. Постинфекционный аутоиммунный энцефалит с опсоклонус-миоклонус-синдромом / Р. Т. Гайфутдинов, Т. В. Матвеева, З. А. Залялова // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103. – № 1. – С. 126-132.
 14. Гареева, К. С. Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с антителами к NMDA-рецепторам нейронов в практике врача-психиатра (клинический случай). / К. С. Гареева, Р. Г. Валинуров, Д. Ф. Хритинин // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 8. – С. 586-593.
 15. Давлетова, А. Б. Идиопатический аутоиммунный энцефалит с рецидивирующим течением: клинический случай / А. Б. Давлетова, А. Ю. Рябченко // Русский журнал детской неврологии. – 2023. – Т. 18. – № 1. – С. 52-56.
 16. Дедова, А. В. Клинический случай аутоиммунного энцефалита у ребенка / А. В. Дедова // Вселенная мозга. – 2020. – Т. 2. – № 1(4). – С. 10-12.

17. Захарова, В. В. Синдром ригидного человека / В. В. Захарова, Е. А. Руина, Е. А. Антипенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Vol. 124. – № 6. – Р. 139-144.
18. Идиопатический аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам / Ю. А. Ширшов, А. Ю. Ма-Ван-дэ, Н. А. Маруева, А. Д. Балданшириева // Забайкальский медицинский вестник. – 2022. – № 2. – С. 99-105.
19. Иммунообусловленные эпилепсии у детей / Е. Д. Белоусова, М. И. Яблонская, М. К. Тагирова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 5. – С. 26-32.
20. Исаев, Д. Н. Психиатрия детского возраста: психопатология развития : учебник для вузов / Д. Н. Исаев. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. — 481 с. — ISBN 978-5-299-00524-0. — Текст : непосредственный.
21. Каледа, В. Г. Первый приступ юношеского эндогенного психоза : Дисс. докт. мед. наук : 14.00.18 / В. Г. Каледа. – Москва : НЦПЗ РАМН, 2007. – 470 с.
22. Кирьянова, Е. М. Клинический случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита / Е. М. Кирьянова, Л. И. Сальникова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2023. – Т. 33. – № 4. – С. 81-89.
23. Клинико-иммунологические взаимосвязи у пациентов на раннем этапе шизофрении / В. С. Серазетдинова, Н. Н. Петрова, В. В. Дорофейков, М. А. Майрова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Т. 125. – № 2. – С. 35.
24. Клинический случай нетипичного течения аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита / В. В. Голдобин, Е. Г. Ключева, А. В. Диль [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 1. – С. 75-81.
25. Клинический случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам / Л. Ю. Улуханова, Н. С. Карнаева, М. М. Яралиев, С. Г. Агаева // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 67-69.
26. Клинический случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / М. А. Хорева, И. Ю. Серикова,

- И. В. Смагина [и др.] // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 1. – С. 106-112.
27. Клиническое наблюдение анти-NMDA-рецепторного энцефалита, протекающего с психическими нарушениями / М. С. Шейфер, Е. Г. Палойко, А. Ж. Гайдук [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124. – № 5. – С. 142-144.
28. Ковалев, В. В. Психиатрия детского возраста : (руководство для врачей) / В. В. Ковалев. — Москва : Медицина, 1979. — 608 с. — Текст : непосредственный
29. Корсаков, С. С. Клиническая психиатрия : из глав учебника «Курс психиатрии» / С. С. Корсаков. — Москва : Юрайт, 2024. — 316 с. — (Антология мысли). — ISBN 978-5-534-10274-1. — Текст : непосредственный.
30. Кутлубаев, М. А. Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с анти-LGI1-антителами (клинический случай и краткий обзор) / М. А. Кутлубаев, А. Р. Исанбаева, О. В. Лютов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2024. – Т. 19. – № 3(111). – С. 65-70.
31. Кутлубаев, М. А. Энцефалопатия Хашимото (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение) / М. А. Кутлубаев, О. В. Гехтман, Е. Н. Закирова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 79-83.
32. Макушкин, Е. В. Психиатрия будущего: обзор мнений зарубежных исследователей о позиции психиатрии в современном мире / Е. В. Макушкин, С. Н. Осколкова, Г. А. Фастовцев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Vol. 117. – № 7. – Р. 107-111.
33. Малин, Д. И. Клинико-психопатологические проявления при аутоиммунном NMDA-рецепторном энцефалите / Д. И. Малин, В. Н. Гладышев, Р. С. Равилов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – Т. 30. – № 2. – С. 71-79.
34. Мамытова, Э. М. Клинический случай идиопатического аутоиммунного энцефалита у молодого мужчины с летальным исходом / Э. М. Мамытова, А. Т. Советов, Т. С. Кадыров // Вестник медицины и образования. – 2023. – Т. 1. – С. 37-41.

- 35.Метальников, С. И. Роль условных рефлексов при иммунитете / С. И. Метальников. — Текст : непосредственный // Природа. — 1928. — № 12. — С. 1055–1056.
- 36.Метод иммуноферментного анализа для количественного определения аутоантител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови / О. В. Павлова, А. А. Мурашко, А. Ю. Морозова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2022. — Т. 32. — № 4. — С. 5-13.
- 37.Мечников, И. И. Лекции о сравнительной патологии воспаления / И. И. Мечников ; под редакцией и с примечаниями Л. А. Зильбера. — 2-е изд. — Москва : Гос. изд-во, 1923. — 236 с. : ил. — Текст : непосредственный.
- 38.МКБ-11 : Международная классификация болезней 11-го пересмотра. — Всемирная организация здравоохранения. — URL: <https://icd.who.int/browse/2026-01/mms/en> (дата обращения: 19.02.2026). — Текст : электронный.
- 39.Мурашко, А. А. Антитела к NMDA-рецепторам: аутоиммунный энцефалит и психотические расстройства / А. А. Мурашко // Социальная и клиническая психиатрия. — 2019. — Т. 29. — № 4. — С. 78-83.
- 40.Мурашко, А. А. Мимикрия: анти-NMDA-рецепторный энцефалит и психические расстройства / А. А. Мурашко // Социальная и клиническая психиатрия. — 2022. — Т. 32. — № 4. — С. 59-67.
- 41.Мурашко, А. А. Психические нарушения при аутоиммунных энцефалитах / А. А. Мурашко // Социальная и клиническая психиатрия. — 2021. — Т. 31. — № 1. — С. 74-79.
- 42.Мурашко, А. А. Распространенность и клинические особенности психотических состояний, ассоциированных с антителами к NMDA-рецепторам / А. А. Мурашко, К. А. Павлов, О. В. Павлова // Социальная и клиническая психиатрия. — 2022. — Т. 32. — № 2. — С. 12-16.
- 43.Окислительные повреждения ДНК клеток периферической крови и внеклеточной ДНК плазмы крови как показатель тяжести окислительного стресса при расстройствах аутистического спектра и шизофрении у детей. / С.

- Г. Никитина, Е. С. Ершова, Ю. М. Чудакова [и др.] // Психиатрия. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 15-25.
44. Павлов, И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных / И. П. Павлов. — Москва : Наука, 1973. — 661 с. — Текст : непосредственный.
45. Панина, Ю. С. Клинический случай ранней диагностики аутоиммунной эпилепсии / Ю. С. Панина, Д. В. Дмитриенко, М. Р. Сапронова // Доктор.Ру. – 2019. – Т. 156. – № 1. – С. 10-13.
46. Парные и частные корреляционные связи иммунных показателей нейроиммунотеста и коагуляционных параметров тромбодинамики у больных детским аутизмом / О. С. Брусов, Т. П. Ключник, С. А. Зозуля [et al.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – Vol. 122. – № 9. – Р. 68.
47. Петрова, Н. Н. Шизофрения как аутоиммунное заболевание: гипотезы и факты / Н. Н. Петрова, М. А. Майрова, Л. П. Чурилов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8. – № 4. – С. 62-80.
48. Полиморфизм аутоиммунного энцефалита / Е. Л. Полонский, Д. И. Скулябин, С. В. Лапин [и др.]. – Текст : электронный // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13. – № 2. – URL: <http://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/article/view/594> (дата обращения: 18.02.2026).
49. Психические расстройства с уточненным патогенезом: анти-NMDA энцефалит в практике детских и подростковых психиатров / А. В. Абрамов, Е. В. Макушкин, Ю. А. Чайка [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2025. – Т. 59, № 3. – С. 71-79.
50. Сарапулова, А. А. Аутоиммунные энцефалопатии. Описание двух клинических случаев. / А. А. Сарапулова, С. О. Айвазян, К. В. Осипова // «QUANTUM SATIS». – Т. I. – № 2. – С. 72-83.
51. Спектор, В. А. Клиническое значение повышения уровня аутоантител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови пациентов с расстройствами шизофренического

- спектра и аффективными расстройствами / В. А. Спектор, Е. М. Кирьянова, Л. И. Сальникова [и др.]. – Текст : непосредственный // Социальная и клиническая психиатрия. – 2025. – Том 35, № 4. – С. 5–14.
52. Сухарева, Г. Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. В 3 томах. Том 1 / Г. Е. Сухарева. — Москва : Медгиз, 1955. — 456 с. — Текст : непосредственный.
53. Тиганов, А. С. Современные научные исследования в психиатрии / А. С. Тиганов, Т. П. Ключник. — Текст : непосредственный // Психиатрия : национальное руководство / главные редакторы: Ю. А. Александровский, Н. Г. Незнанов. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — Гл. 2. — С. 44–50. — (Национальные руководства).
54. Цыганков, Б. Д. Фебрильные приступы шизофрении (клиника, патогенез, терапия) / Б. Д. Цыганков. — Москва : [б. и.], 2024. — 232 с. — Текст : непосредственный.
55. Чеканова, Е. Н. Клинико-иммунологическое исследование аутоиммунных энцефалитов : Дисс. канд. мед. наук : 3.1.24 / Е. Н. Чеканова. — Москва : ФГБНУ «НЦН», 2024. — 167 с.
56. Чеканова, Е. О. Алгоритмы диагностики аутоиммунных энцефалитов. / Е. О. Чеканова, Е. П. Нужный, М. Н. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2025. – Т. 125. – № 7. – С. 12.
57. Шнайдер, Н. А. Краткая история изучения паранеопластического неврологического синдрома / Н. А. Шнайдер, Ю. А. Дыхно // Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21. – № 1-2. – С. 105-109.
58. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам / А. В. Суровцева, Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – № 6. – С. 103-105.
59. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis / F. Graus, M. J. Titulaer, R. Balu [et al.] // The Lancet Neurology. – 2016. – Vol. 15. – № 4. – P. 391-404.

60. A Common Genetic Variant in the Neurexin Superfamily Member CNTNAP2 Increases Familial Risk of Autism / D. E. Arking, D. J. Cutler, C. W. Brune [et al.] // The American Journal of Human Genetics. – 2008. – Vol. 82. – № 1. – P. 160-164.
61. A Nationwide Study on the Risk of Autoimmune Diseases in Individuals With a Personal or a Family History of Schizophrenia and Related Psychosis / M. E. Benros, M. G. Pedersen, H. Rasmussen [et al.] // American Journal of Psychiatry. – 2014. – Vol. 171. – № 2. – P. 218-226.
62. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study / L. Sabater, C. Gaig, E. Gelpi [et al.] // The Lancet Neurology. – 2014. – Vol. 13. – № 6. – P. 575-586.
63. A Survey of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Characteristics and Course / D. Calaprice, J. Tona, E. C. Parker-Athill, T. K. Murphy // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2017. – Vol. 27. – № 7. – P. 607-618.
64. Abnormal Brain MRI in Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical and Prognostic Implications / L. Khatib, J. Pique, N. L. Ciano-Petersen [et al.] // Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation. – 2025. – Vol. 12. – № 3. – P. e200378.
65. Abramov, A. V. Pediatric Autoimmune Encephalitis: Clinical Assessment by a Psychiatrist / A. V. Abramov, Y. A. Chaika, A. V. Goryunov // Neuroscience and behavioral physiology. – 2026. – Vol. 56, № 3. – P. 558-562.
66. Absence of Autoantibodies Against Neuronal Surface Antigens in Sera of Patients With Psychotic Disorders / C. Hoffmann, S. Zong, M. Mané-Damas [et al.] // JAMA Psychiatry. – 2020. – Vol. 77. – № 3. – P. 322.
67. Absence of CNTNAP2 Leads to Epilepsy, Neuronal Migration Abnormalities, and Core Autism-Related Deficits / O. Peñagarikano, B. S. Abrahams, E. I. Herman [et al.] // Cell. – 2011. – Vol. 147. – № 1. – P. 235-246.
68. Absence of N-Methyl-D-Aspartate Receptor IgG Autoantibodies in Schizophrenia: The Importance of Cross-Validation Studies / L. D. De Witte, C. Hoffmann, H. C. Van Mierlo [et al.] // JAMA Psychiatry. – 2015. – Vol. 72. – № 7. – P. 731.

69. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis / E. H. Moscato, X. Peng, A. Jain [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2014. – Vol. 76. – № 1. – P. 108-119.
70. Álvarez Bravo, G. Encefalitis anti-NMDA-R secundaria a infección por SARS-CoV-2 / G. Álvarez Bravo, L. Ramió I Torrentà // *Neurología*. – 2020. – T. 35. – № 9. – C. 699-700.
71. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location / M. Lai, E. G. Hughes, X. Peng [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2009. – Vol. 65. – № 4. – P. 424-434.
72. Amphiphysin autoimmunity: Paraneoplastic accompaniments / S. J. Pittock, C. F. Lucchinetti, J. E. Parisi [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2005. – Vol. 58. – Amphiphysin autoimmunity. – № 1. – P. 96-107.
73. Amphiphysin-IgG autoimmune neuropathy: A recognizable clinicopathologic syndrome / D. Dubey, J. Jitprapaikulsan, H. Bi [et al.]. – Text: electronic // *Neurology*. – 2019. – Vol. 93. – № 20. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.00000000000008472> (date accessed: 25.02.2026).
74. Analysis of characteristics of movement disorders in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis / H. Li, J. Chen, P. Zhou, Q. Meng // *Front. Neurol.* – 2024. – 15. – P. 1357697.
75. An exploratory study of the damage markers NfL, GFAP, and t-Tau, in cerebrospinal fluid and other findings from a patient cohort enriched for suspected autoimmune psychiatric disease / M. Syk, E. Tornvind, M. Gallwitz [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 304.
76. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models / J. Dalmau, T. Armangué, J. Planagumà [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2019. – Vol. 18. – № 11. – P. 1045-1057.
77. 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 / R. A. Sarkis, M. J. Coffey, J.

- J. Cooper [et al.] // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. – 2019. – Vol. 31. – № 2. – P. 137-142.
78. Anti-amphiphysin encephalitis: Expanding the clinical spectrum / Y. Sun, X. Qin, D. Huang [и др.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Т. 14. – С. 1084883.
79. Anti-Hu-Associated Paraneoplastic Encephalomyelitis/Sensory Neuronopathy A Clinical Study of 71 Patients: / J. Dalmau, F. Graus, M. K. Rosenblum, J. B. Posner // MEDICINE. – 1992. – Vol. 71. – № 2. – P. 59-72.
80. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases / L. A. Hoffmann, S. Jarius, H. L. Pellkofer [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2008. – Vol. 79. – № 7. – P. 767-773.
81. Anti-N-methyl D-Aspartate Receptor Encephalitis Mimics Viral Encephalitis / M. R. Bseikri, J. R. Barton, J. A. Kulhanjian [et al.] // Pediatric Infectious Disease Journal. – 2012. – Vol. 31. – № 2. – P. 202-204.
82. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents: A Systematic Review and Quantitative Analysis of Reported Cases / Y. R. Giri, A. Parrill, S. D. Bs [et al.]. – 2021. – 30(4). – P. 236-248.
83. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents / N. R. Florance, R. L. Davis, C. Lam [et al.] // Annals of Neurology. – 2009. – Vol. 66. – № 1. – P. 11–18.
84. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes / Y. Wang, W. Zhang, J. Yin [et al.] // Journal of Neuroimmunology. – 2017. – Vol. 312. – P. 59-65.
85. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis in Taiwan — A Comparison Between Children and Adults / J.-J. Lin, K.-L. Lin, S.-H. Hsia [et al.] // Pediatric Neurology. – 2014. – Vol. 50. – № 6. – P. 574-580.
86. Anti-neuronal anti-bodies in patients with early psychosis / O. Mantere, M. Saarela, T. Kieseppä [et al.] // Schizophrenia Research. – 2018. – Vol. 192. – P. 404-407.

87. Anti-NMDA receptor antibodies in patients with first episode of schizophrenia / M. Valis, J. Masopust, C. Andrys [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2015. – P. 619.
88. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report / A. Panariello, R. Bassetti, A. Radice [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. – Vol. 87. – P. 179-181.
89. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis / M. S. Gable, S. Gavali, A. Radner [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 28. – № 12. – P. 1421-1429.
90. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology / H. E. Peery, G. S. Day, S. Dunn [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2012. – Vol. 11. – № 12. – P. 863-872.
91. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A newly recognized inflammatory brain disease in children / N. Luca, T. Daengsuwan, J. Dalmau [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Vol. 63. – № 8. – P. 2516-2522.
92. Antibodies to CV2/CRMP5 in neuromyelitis optica-like disease: Case report and review of the literature / S. Jarius, K. P. Wandinger, K. Borowski [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 114. – № 4. – P. 331-335.
93. Antibodies to GABA_A receptor $\alpha 1$ and $\gamma 2$ subunits: Clinical and serologic characterization / P. Pettingill, H. B. Kramer, J. A. Coebergh [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84. – № 12. – P. 1233-1241.
94. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia / S. R. Irani, S. Alexander, P. Waters [et al.] // *Brain*. – 2010. – Vol. 133. – № 9. – P. 2734-2748.
95. Antibodies to Surface Dopamine-2 Receptor and N-Methyl-D-Aspartate Receptor in the First Episode of Acute Psychosis in Children / K. Pathmanandavel, J. Starling, V. Merheb [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol. 77. – № 6. – P. 537-547.

96. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders / R. C. Dale, V. Merheb, S. Pillai [et al.] // *Brain*. – 2012. – Vol. 135. – № 11. – P. 3453-3468.
97. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen / E. Lancaster, M. Lai, X. Peng [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9. – № 1. – P. 67-76.
98. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies / J. Dalmau, A. J. Gleichman, E. G. Hughes [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2008. – Vol. 7. – Iss. 12. – P. 1091-1098.
99. Application of APE2 and RITE2 Scores in a Stanford Cohort of Autoimmune Encephalitis Patients / T. Rafferty, A. Koeppen-Babcock, S. Muppidi, S. Le. – Text : electronic // *Neurology*. – 2022. – Vol. 99. – № 23. – Suppl. 2. – S14-S15. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.wnl.0000903140.61364.7c> (date accessed: 19.02.2026).
100. Association of Schizophrenia and Autoimmune Diseases: Linkage of Danish National Registers / W. W. Eaton, M. Byrne, H. Ewald [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – № 3. – P. 521-528.
101. Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis: A Meta-analysis / A. E. Cullen, S. Holmes, T. A. Pollak [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2019. – Vol. 85. – № 1. – P. 35-48.
102. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study / T. Armangue, G. Olivé-Cirera, E. Martínez-Hernandez [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2020. – Vol. 19. – № 3. – P. 234-246.
103. Autoantibodies to the N-Methyl-D-Aspartate Receptor in Adolescents With Early Onset Psychosis and Healthy Controls / K. Engen, L. A. Wortinger, K. N. Jørgensen [и др.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – T. 11. – C. 666.
104. Autoimmune brainstem encephalitis: Clinical associations, outcomes, and proposed diagnostic criteria / M. Gilligan, S. Thakolwiboon, E. Orozco [et al.] //

- Annals of Clinical and Translational Neurology. – 2025. – Vol. 12. – № 1. – P. 213-225.
105. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases / D. Dubey, V. A. Lennon, A. Gadoth [et al.]. – Text : electronic // Neurology. – 2018. – Vol. 90. – № 2. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000004803> (date accessed: 27.02.2026).
 106. Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Schizophrenia: A 30-Year Population-Based Register Study / M. E. Benros, P. R. Nielsen, M. Nordentoft [et al.] // American Journal of Psychiatry. – 2011. – Vol. 168. – № 12. – P. 1303-1310.
 107. Autoimmune diseases are associated with an increased risk of schizophrenia: A nationwide population-based cohort study / L.-Y. Wang, S.-F. Chen, J.-H. Chiang [et al.] // Schizophrenia Research. – 2018. – Vol. 202. – P. 297-302.
 108. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis / W. W. Eaton, M. G. Pedersen, P. R. Nielsen, P. B. Mortensen // Bipolar Disorders. – 2010. – Vol. 12. – № 6. – P. 638-646.
 109. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations / D. Endres, F. Leypoldt, K. Bechter [et al.] // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2020. – Vol. 270. – № 7. – P. 803-818.
 110. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis / D. Dubey, S. J. Pittock, C. R. Kelly [et al.] // Annals of Neurology. – 2018. – Vol. 83. – Iss. 1. – P. 166-177.
 111. Autoimmune Encephalitis in Tunisia: Report of a Pediatric Cohort / B. Douma, T. Ben Younes, H. Benrhouma [et al.] // Journal of Immunology Research. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-7.

112. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management / H. Abboud, J. C. Probasco, S. Irani [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2021. – Vol. 92. – № 7. – P. 757-768.
113. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin / T. A. Pollak, B. R. Lennox, S. Müller [et al.] // The Lancet Psychiatry. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 93-108.
114. Bi-allelic GAD1 variants cause a neonatal onset syndromic developmental and epileptic encephalopathy / N. Chatron, F. Becker, H. Morsy [et al.] // Brain. – 2020. – Vol. 143. – № 5. – P. 1447-1461.
115. Biallelic *LGII* and *ADAM23* variants cause hippocampal epileptic encephalopathy via the LGI1–ADAM22/23 pathway / Y. Hirano, Y. Miyazaki, D. Ishikawa [et al.] // Brain. – 2025. – Vol. 148. – № 10. – P. 3514-3522.
116. Bost, C. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives / C. Bost, O. Pascual, J. Honnorat // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2016. – Vol. Volume 12. – P. 2775-2787.
117. Brain Human Monoclonal Autoantibody from Sydenham Chorea Targets Dopaminergic Neurons in Transgenic Mice and Signals Dopamine D2 Receptor: Implications in Human Disease / C. J. Cox, M. Sharma, J. F. Leckman [et al.] // The Journal of Immunology. – 2013. – Vol. 191. – № 11. – P. 5524-5541.
118. Brain-relevant antibodies in first-episode psychosis: a matched case–control study / F. Gaughran, J. Lally, K. Beck [et al.] // Psychological Medicine. – 2018. – Vol. 48. – № 8. – P. 1257-1263.
119. Brazilian autoimmune encephalitis network (BrAIN): antibody profile and clinical characteristics from a multicenter study / B. De Freitas Dias, F. Fieni Toso, M. E. Silhessarenko Fraife Barreto [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1256480.
120. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium / A. Venkatesan, A. R.

- Tunkel, K. C. Bloch [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 57. – № 8. – P. 1114-1128.
121. CASPR2 antibody associated neurological syndromes in children / L. Wu, F. Cai, Z. Zhuo [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 2073.
 122. CASPR2 autoantibodies are raised during pregnancy in mothers of children with mental retardation and disorders of psychological development but not autism / E. Coutinho, L. Jacobson, M. G. Pedersen [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2017. – Vol. 88. – № 9. – P. 718-721.
 123. Caspr2-reactive antibody cloned from a mother of an ASD child mediates an ASD-like phenotype in mice / L. Brimberg, S. Mader, V. Jeganathan [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2016. – Vol. 21. – № 12. – P. 1663-1671.
 124. Catatonia and the immune system: a review / J. P. Rogers, T. A. Pollak, G. Blackman, A. S. David // *The Lancet Psychiatry*. – 2019. – Vol. 6. – № 7. – P. 620-630.
 125. Catatonia in anti-NMDA receptor encephalitis: a case series and approach to improve outcomes with electroconvulsive therapy / F. G. Kraiter, D. T. May, R. D. Slauer [et al.] // *BMJ Neurology Open*. – 2024. – Vol. 6. – № 2. – P. e000812.
 126. Catatonia in patients with anti-NMDA receptor encephalitis / M. Espinola-Nadurille, J. Flores-Rivera, V. Rivas-Alonso [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2019. – Vol. 73. – № 9. – P. 574–580.
 127. Cell- and Single Molecule-Based Methods to Detect Anti- N -Methyl-D-Aspartate Receptor Autoantibodies in Patients With First-Episode Psychosis From the OPTiMiSE Project / J. Jézéquel, V. Rogemond, T. Pollak [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2017. – Vol. 82. – № 10. – P. 766-772.
 128. Childhood refractory focal epilepsy following acute febrile encephalopathy with anti-amphiphysin antibody / J.-J. Lin, I.-J. Chou, K.-L. Lin, H.-S. Wang // *European Journal of Neurology*. – 2011. – Vol. 18. – № 6. – P. e70-e70.
 129. Clinical analysis of 173 pediatric patients with antibody-mediated autoimmune diseases of the central nervous system: a single-center cohort study / Q. Kang, H. Liao, L. Yang [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1140872.

130. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient / T. Cellucci, H. Van Mater, F. Graus [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 7. – № 2. – P. e663.
131. Clinical characteristics and long-term outcome of CASPR2 antibody-associated autoimmune encephalitis in children / D. Liao, S. Zhu, L. Yang [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2024. – Vol. 50. – № 1. – P. 158.
132. Clinical characteristics and outcomes between children and adults with anti-N-Methyl-d-Aspartate receptor encephalitis / Q. Huang, Y. Wu, R. Qin [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2016. – Vol. 263. – № 12. – P. 2446-2455.
133. Clinical diagnosis and treatment of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single center retrospective study / Y. Sai, X. Zhang, M. Feng [et al.]. – Text : electronic // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2018. – URL: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6329> (date accessed: 18.02.2026).
134. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease / C. Gaig, F. Graus, Y. Compta [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88. – № 18. – P. 1736-1743.
135. Clinical Presentation of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections in Research and Community Settings / S. E. Swedo, J. Seidlitz, M. Kovacevic [et al.] // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 25. – № 1. – P. 26-30.
136. Clinical, Neuroimmunologic, and CSF Investigations in First Episode Psychosis / M. Guasp, E. Giné-Servén, E. Maudes [et al.]. – Text : electronic // *Neurology*. – 2021. – Vol. 97. – № 1. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.00000000000012191> (date accessed: 19.02.2026).
137. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review / G. L. McKeon, G. A. Robinson, A. E. Ryan [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. – 2018. – Vol. 40. – № 3. – P. 234-252.

138. Comparisons between Psychiatric Symptoms of Patients with Anti-NMDAR Encephalitis and New-Onset Psychiatric Patients / J. Wang, B. Zhang, M. Zhang [et al.] // *Neuropsychobiology*. – 2017. – Vol. 75. – № 2. – P. 72-80.
139. Contactin-associated protein-like 2 (CNTNAP2) mutations impair the essential α -secretase cleavages, leading to autism-like phenotypes / Q. Zhang, M. Xing, Z. Bao [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2024. – Vol. 9. – № 1. – P. 51.
140. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity / Z. Yu, T. J. Kryzer, G. E. Griesmann [и др.] // *Annals of Neurology*. – 2001. – Т. 49. – № 2. – С. 146-154.
141. Cunningham, M. W. Autoimmunity against dopamine receptors in neuropsychiatric and movement disorders: a review of Sydenham chorea and beyond / M. W. Cunningham, C. J. Cox // *Acta Physiologica*. – 2016. – Vol. 216. – № 1. – P. 90-100.
142. Dalmau, J. Antibody-Mediated Encephalitis / J. Dalmau, F. Graus // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378. – № 9. – P. 840-851.
143. Dalmau, J. Autoimmune Encephalitis and Related Disorders of the Nervous System / J. Dalmau, F. Graus. – 1. – i-ii : Cambridge University Press, 2022. – URL: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781108696722/type/book> (дата обращения: 18.02.2026). – Текст : электронный.
144. Dalmau, J. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease / J. Dalmau, F. Graus // *The Lancet Neurology*. – 2023. – Vol. 22. – № 6. – P. 529-540.
145. *De novo GABRG2* mutations associated with epileptic encephalopathies / D. Shen, C. C. Hernandez, W. Shen [et al.] // *Brain*. – 2017. – Vol. 140. – № 1. – P. 49-67.
146. Delineating the *GRIN1* phenotypic spectrum: A distinct genetic NMDA receptor encephalopathy / J. R. Lemke, K. Geider, K. L. Helbig [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86. – № 23. – P. 2171-2178.
147. Differential diagnosis and comparison of diagnostic algorithms in children and adolescents with autoimmune encephalitis in Spain: a prospective cohort study and

- retrospective analysis / G. Olivé-Cirera, E. Fonseca, L.-W. Chen [и др.] // *The Lancet. Neurology*. – 2025. – Т. 24. – № 1. – С. 54-64.
148. DPPX potassium channel antibody: Frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients / W. O. Tobin, V. A. Lennon, L. Komorowski [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83. – № 20. – P. 1797-1803.
149. Dubey, D. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability / D. Dubey, S. J. Pittock, A. McKeon // *Epilepsia*. – 2019. – Vol. 60. – № 2. – P. 367-369.
150. Swedo, S. E. From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome) / S. E. Swedo. – Текст : электронный // *Pediatrics & Therapeutics*. – 2012. – Т. 02. – № 02. – URL: <https://www.omicsonline.org/from-research-subgroup-to-clinical-syndrome-modifying-the-pandas-criteria-to-describe-pans-pediatric-acute-onset-neuropsychiatric-syndrome-2161-0665.1000113.php?aid=4020> (дата обращения: 24.02.2026).
151. Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome / S. Byrne, C. Walsh, Y. Hacohen [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2015. – Vol. 2. – № 4. – P. e130.
152. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients / R. Höftberger, A. Van Sonderen, F. Leypoldt [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84. – № 24. – P. 2403-2412.
153. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels / A. Boronat, J. M. Gelfand, N. Gresa-Arribas [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2013. – Vol. 73. – № 1. – P. 120-128.
154. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects / M. Spatola, L. Sabater, J. Planagumà [et al.]. – Text : electronic // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90. – № 22. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000005614> (date accessed: 26.02.2026).

155. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies / M. Petit-Pedrol, T. Armangue, X. Peng [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2014. – Vol. 13. – № 3. – P. 276-286.
156. Establishing a Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Clinic: Baseline Clinical Features of the Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Cohort at Karolinska Institutet / C. Gromark, R. A. Harris, R. Wickström [et al.] // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29. – № 8. – P. 625-633.
157. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis / S. R. Irani, A. W. Michell, B. Lang [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2011. – Vol. 69. – № 5. – P. 892-900.
158. Frequency and Characteristics of Isolated Psychiatric Episodes in Anti- *N*-Methyl- *D*-Aspartate Receptor Encephalitis / M. S. Kayser, M. J. Titulaer, N. Gresa-Arribas, J. Dalmau // *JAMA Neurology*. – 2013. – Vol. 70. – № 9. – P. 1133.
159. GABBR1 monoallelic de novo variants linked to neurodevelopmental delay and epilepsy / M. L. Cediël, M. Stawarski, X. Blanc [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2022. – Vol. 109. – № 10. – P. 1885-1893.
160. Gable, M. Anti- *N*-Methyl- *d*-Aspartate Receptor Encephalitis Appearing as a New-Onset Psychosis: Disease Course in Children and Adolescents Within the California Encephalitis Project / M. Gable, C. Glaser // *Pediatric Neurology*. – 2017. – Vol. 72. – P. 25-30.
161. *GABRA1* and *STXBPI* : Novel genetic causes of Dravet syndrome / G. L. Carvill, S. Weckhuysen, J. M. McMahon [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82. – № 14. – P. 1245-1253.
162. Gurrera, R. J. Recognizing psychiatric presentations of anti-NMDA receptor encephalitis in children and adolescents: A synthesis of published reports / R. J. Gurrera // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2019. – Vol. 73. – № 5. – P. 262-268.

163. Hansen, N. Autoimmune encephalitis with psychiatric features in adults: historical evolution and prospective challenge / N. Hansen, C. Timäus // Journal of Neural Transmission. – 2021. – Vol. 128. – № 1. – P. 1-14.
164. Herken, J. Red Flags: Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients / J. Herken, H. Prüss. – Text : electronic // Frontiers in Psychiatry. – 2017. – Vol. 8. – Red Flags. – URL: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2017.00025/full> (date accessed: 18.02.2026).
165. High sensitivity and specificity in proposed clinical diagnostic criteria for anti- *N* -methyl- D -aspartate receptor encephalitis / A. C. C. Ho, S. S. Mohammad, S. C. Pillai [et al.] // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2017. – Vol. 59. – № 12. – P. 1256-1260.
166. Human cerebrospinal fluid monoclonal *N* -methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis / J. Kreye, N. K. Wenke, M. Chayka [et al.] // Brain. – 2016. – Vol. 139. – № 10. – P. 2641-2652.
167. Human neurexin-3 α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development / N. Gresa-Arribas, J. Planagumà, M. Petit-Pedrol [et al.] // Neurology. – 2016. – Vol. 86. – № 24. – P. 2235-2242.
168. Identification and functional evaluation of GRIA1 missense and truncation variants in individuals with ID: An emerging neurodevelopmental syndrome / V. Ismail, L. G. Zachariassen, A. Godwin [et al.] // The American Journal of Human Genetics. – 2022. – Vol. 109. – № 7. – P. 1217-1241.
169. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review / M. Nosadini, S. S. Mohammad, S. Ramanathan [et al.] // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2015. – Vol. 15. – № 12. – P. 1391–1419.
170. Immunological findings in psychotic syndromes: a tertiary care hospital's CSF sample of 180 patients / D. Endres, E. Perlov, A. Baumgartner [et al.] // Frontiers in Human Neuroscience. – 2015. – Vol. 9. – Article 476.

171. Improving the antibody-based evaluation of autoimmune encephalitis / L. McCracken, J. Zhang, M. Greene [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2017. – Vol. 4. – № 6. – P. e404.
172. Initial clinical presentation of young children with N-methyl- d -aspartate receptor encephalitis / M. Favier, B. Joubert, G. Picard [et al.] // *European Journal of Paediatric Neurology*. – 2018. – Vol. 22. – № 3. – P. 404-411.
173. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis / M. Nosadini, T. Thomas, M. Eyre [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2021. – Vol. 8. – № 5. – P. e1052.
174. Investigations in GABA_A receptor antibody-associated encephalitis / M. Spatola, M. Petit-Pedrol, M. M. Simabukuro [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88. – № 11. – P. 1012-1020.
175. Ioghen, M. R. Pediatric Autoimmune Encephalitis: Practical Aspects / M. R. Ioghen, D. A. Epure, R. I. Teleanu. – Текст : электронный // *Maedica - A Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Т. 15. – № 4. – URL: [https://www.maedica.ro/articles/2020/4/2020_15\(18\)_No4_pg517-520.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2020/4/2020_15(18)_No4_pg517-520.pdf) (дата обращения: 25.02.2026).
176. Isolated Psychiatric Symptoms in Children With Anti-N-Methyl-d Aspartate Receptor Encephalitis / G. Gombolay, J. N. Brenton, J. H. Yang [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2024. – Vol. 159. – P. 12-15.
177. Jang, S.-S. Reticular thalamic hyperexcitability drives autism spectrum disorder behaviors in the Cntnap2 model of autism / S.-S. Jang, F. Takahashi, J. R. Huguenard // *Science Advances*. – 2025. – Vol. 11. – № 34. – P. eadw4682.
178. Jeppesen, R. Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders / R. Jeppesen, M. E. Benros // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – P. 131.
179. Kayser, M. S. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry / M. S. Kayser, J. Dalmau // *Current Psychiatry Reviews*. – 2011. – Vol. 7. – № 3. – P. 189–193.
180. Lim, M. Autoimmune Encephalopathies / M. Lim, Y. Hachohen, A. Vincent // *Pediatric Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 62. – № 3. – P. 667-685.

181. Limbic encephalitis due to GABA_B and AMPA receptor antibodies: a case series / M. Dogan Onugoren, D. Deuretzbacher, C. A. Haensch [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2015. – Vol. 86. – № 9. – P. 965-972.
182. Limbic Encephalitis in Taiwanese Children and Adolescence: A Single Center Study / I.-J. Chou, H.-S. Wang, J.-J. Lin [et al.] // *Pediatrics & Neonatology*. – 2013. – Vol. 54. – № 4. – P. 246-253.
183. Limbic Encephalitis With Dual Positivity / E. Erdil Yucesoy, H. Tunc, S. N. Erdem [et al.]. – Text: electronic // *Cureus*. – 2023. – URL: <https://www.cureus.com/articles/159024-limbic-encephalitis-with-dual-positivity> (date accessed: 26.02.2026).
184. Linkage, Association, and Gene-Expression Analyses Identify CNTNAP2 as an Autism-Susceptibility Gene / M. Alarcón, B. S. Abrahams, J. L. Stone [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2008. – Vol. 82. – № 1. – P. 150-159.
185. Long-term neuropsychological outcome following pediatric anti-NMDAR encephalitis / M. A. A. M. De Bruijn, F. K. Aarsen, M. P. Van Oosterhout [et al.]. – Text: electronic // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90. – № 22. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000005605> (date accessed: 05.06.2026).
186. Loss-of-function variation in the DPP6 gene is associated with autosomal dominant microcephaly and mental retardation / C. Liao, F. Fu, R. Li [et al.] // *European Journal of Medical Genetics*. – 2013. – Vol. 56. – № 9. – P. 484-489.
187. Missense variants in DPYSL5 cause a neurodevelopmental disorder with corpus callosum agenesis and cerebellar abnormalities / M. Jeanne, H. Demory, A. Moutal [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2021. – Vol. 108. – № 5. – P. 951-961.
188. Molecular Cytogenetic Analysis and Resequencing of Contactin Associated Protein-Like 2 in Autism Spectrum Disorders / B. Bakkaloglu, B. J. O’Roak, A. Louvi [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2008. – Vol. 82. – № 1. – P. 165-173.

189. Movement disorders in cell surface antibody mediated autoimmune encephalitis: a meta-analysis / P. Siriratnam, L. McArthur, Z. Chen [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1225523.
190. Multidisciplinary Clinic Dedicated to Treating Youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Presenting Characteristics of the First 47 Consecutive Patients / J. Frankovich, M. Thienemann, J. Pearlstein [et al.] // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 25. – № 1. – P. 38-47.
191. Murinson, B. B. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: Distinctive features of a rare disease / B. B. Murinson, J. B. Guarnaccia // *Neurology*. – 2008. – Vol. 71. – № 24. – P. 1955-1958.
192. Najjar, S. A clinical approach to new-onset psychosis associated with immune dysregulation: the concept of autoimmune psychosis / S. Najjar, J. Steiner, A. Najjar, K. Bechter // *Journal of Neuroinflammation*. – 2018. – Vol. 15. – Article 40.
193. N-methyl-d-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes / S. R. Irani, K. Bera, P. Waters [et al.] // *Brain*. – 2010. – Vol. 133. – № 6. – P. 1655-1667.
194. N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler / T. Burr, C. Barton, E. Doll [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2021. – Vol. 114. – P. 75-76.
195. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis / F. Lejoste, L. Thomas, G. Picard [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 3. – № 5. – P. e280.
196. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies / M. Dade, G. Berzero, C. Izquierdo [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 10. – P. 3701.
197. Neuropsychiatric phenotypes of anti-NMDAR encephalitis: a prospective study / M. Espinola-Nadurille, M. Restrepo-Martínez, L. Bayliss [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2023. – Vol. 53. – № 9. – P. 4266-4274.

198. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome / N. Gaspard, B. P. Foreman, V. Alvarez [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 85. – № 18. – P. 1604-1613.
199. Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: Clinical manifestations and outcome after immunotherapy / J. Moon, S.-T. Lee, J.-W. Shin [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2014. – Vol. 274. – № 1-2. – P. 209-214.
200. Oldham, M. Autoimmune Encephalopathy for Psychiatrists: When to Suspect Autoimmunity and What to Do Next / M. Oldham // *Psychosomatics*. – 2017. – Vol. 58. – № 3. – P. 228-244.
201. Paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome in children and adolescents: an observational cohort study / M. Johnson, E. Fernell, I. Preda [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2019. – Vol. 3. – № 3. – P. 175-180.
202. Paediatric anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: The first Italian multicenter case series / S. Sartori, M. Nosadini, E. Cesaroni [et al.] // *European Journal of Paediatric Neurology*. – 2015. – Vol. 19. – № 4. – P. 453-463.
203. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens / Y. Hachohen, S. Wright, P. Waters [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2013. – Vol. 84. – № 7. – P. 748-755.
204. Palilalia as a prominent feature of anti-NMDA receptor encephalitis in a woman with COVID-19 / A. W. McHattie, J. Coebergh, F. Khan, F. Morgante // *Journal of Neurology*. – 2021. – Vol. 268. – № 11. – P. 3995-3997.
205. Paraneoplastic anti- N-methyl- D -aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma / J. Dalmau, E. Tüzün, H. Wu [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2007. – Vol. 61. – № 1. – P. 25-36.
206. Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) and chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody / P. Kinirons, A. Fulton, M. Keoghan [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61. – № 11. – P. 1623-1624.
207. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors / A. Vogrig, S. Muñoz-Castrillo, V. Desestret [et al.] //

- Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2020. – Vol. 13. – P. 1756286420932797.
208. Pediatric Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis—Clinical Analysis and Novel Findings in a Series of 20 Patients / T. Armangue, M. J. Titulaer, I. Málaga [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol. 162. – № 4. – P. 850-856.e2.
 209. Pediatric anti-NMDA receptor encephalitis associated with COVID-19 / E. Sarigecili, I. Arslan, H. K. Ucar, U. Celik // Child's Nervous System. – 2021. – Vol. 37. – № 12. – P. 3919-3922.
 210. Pediatric autoimmune encephalitis in Denmark during 2011–17: A nationwide multicenter population-based cohort study / M. S. Boesen, A. P. Born, M. C. Lydolph [et al.] // European Journal of Paediatric Neurology. – 2019. – Vol. 23. – № 4. – P. 639-652.
 211. Postmalaria neurologic syndrome associated with neurexin-3 α antibodies / A. Costa, A. Silva-Pinto, J. Alves [et al.] // Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation. – 2017. – Vol. 4. – № 5. – P. e392.
 212. Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: a case-control study / B. R. Lennox, E. C. Palmer-Cooper, T. Pollak [et al.] // The Lancet Psychiatry. – 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. 42-48.
 213. Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study / S.-J. Chen, Y.-L. Chao, C.-Y. Chen [et al.] // British Journal of Psychiatry. – 2012. – Vol. 200. – № 5. – P. 374-380.
 214. Prevalence of N-Methyl-d-Aspartate Receptor antibody (NMDAR-Ab) encephalitis in patients with first episode psychosis and treatment resistant schizophrenia on clozapine, a population based study / E. Kelleher, P. McNamara, J. Dunne [et al.] // Schizophrenia Research. – 2020. – Vol. 222. – P. 455-461.
 215. Prevalence of serum N -methyl-d-aspartate receptor autoantibodies in refractory psychosis / K. Beck, J. Lally, S. S. Shergill [et al.] // British Journal of Psychiatry. – 2015. – Vol. 206. – № 2. – P. 164-165.
 216. Prüss, H. Pathogenic role of autoantibodies against inhibitory synapses / H. Prüss, K. Kirmse // Brain Research. – 2018. – Vol. 1701. – P. 146-152.

217. Psychiatric manifestations of encephalitis / P. Bean, A. Heck, R. Habis [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2025. – Vol. 12. – № 2. – P. 405-414.
218. Remission and Immunological Profile of Patients in the Initial Stages of Schizophrenia / N. N. Petrova, V. S. Serazetdinova, V. V. Dorofeykov // *Doctor.Ru*. – 2024. – T. 23. – № 7. – C. 48-55.
219. Revisiting anti-Hu paraneoplastic autoimmunity: phenotypic characterization and cancer diagnosis / M. Villagrán-García, A. Farina, S. Muñoz-Castrillo [et al.] // *Brain Communications*. – 2023. – Vol. 5. – № 5. – P. fcad247.
220. Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis: Real-world Evidence From the GENERATE Registry / F. S. Thaler, L. Zimmermann, S. Kammermeier [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2021. – Vol. 8. – № 6. – P. e1088.
221. Rodenas-Cuadrado, P. Shining a light on CNTNAP2: complex functions to complex disorders / P. Rodenas-Cuadrado, J. Ho, S. C. Vernes // *European Journal of Human Genetics*. – 2014. – Vol. 22. – № 2. – P. 171-178.
222. Schmidt, E. F. The CRMP family of proteins and their role in Sema3A signaling / E. F. Schmidt, S. M. Strittmatter // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2007. – T. 600. – C. 1-11.
223. Schulz, P. “ *Hirnsymptome bei Carcinomatose* ” — Hermann Oppenheim and an Early Description of a Paraneoplastic Neurological Syndrome / P. Schulz, H. Prüss // *Journal of the History of the Neurosciences*. – 2015. – Vol. 24. – № 4. – P. 371-377.
224. Severe Psychotic Symptoms in Youth with PANS/PANDAS: Case-Series / P. Pavone, E. Parano, C. Battaglia [et al.] // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 30. – № 9. – P. 567-571.
225. Systematic review: clinical characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis / X. Zhao, Y. Teng, J. Ni [et al.] // *Front. Hum. Neurosci.* – 2023. – 17.— P. 1261638.

226. The ExTINGUISH Trial: A Phase-2B Randomized Placebo-Controlled Trial of Inebilizumab in Anti-NMDA Receptor Encephalitis / K.-H. Wong, G. Day, M. Titulaer [et al.]. // *Neurology*. – 2022. – 99(23). – Suppl. 2. – S39-S40.
227. The Interface between Neuroscience and Neuro-Psychoanalysis: Focus on Brain Connectivity / A. Salone, A. Di Giacinto, C. Lai [и др.]. – Текст : электронный // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2016. – Т. 10. – URL: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnhum.2016.00020/abstract> (дата обращения: 18.02.2026).
228. The Movement disorder associated with NMDAR antibody-encephalitis is complex and characteristic: an expert video-rating study / J. A. Varley, A. J. S. Webb, B. Balint [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2019. – Vol. 90. – № 6. – P. 724-726.
229. The prevalence and treatment outcomes of antineuronal antibody-positive patients admitted with first episode of psychosis / J. G. Scott, D. Gillis, A. E. Ryan [et al.] // *BJPsych Open*. – 2018. – Vol. 4. – № 2. – P. 69-74.
230. The Psychiatric Phenotype of Anti-NMDA Receptor Encephalitis / L. L. Gibson, T. A. Pollak, G. Blackman [et al.] // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2019. – Vol. 31. – № 1. – P. 70-79.
231. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data / A. Al-Diwani, A. Handel, L. Townsend [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. – 2019. – Vol. 6. – № 3. – P. 235-246.
232. The spectrum of movement disorders in children with anti- NMDA receptor encephalitis / J. F. Baizabal-Carvallo, A. Stocco, E. Muscal, J. Jankovic // *Movement Disorders*. – 2013. – Vol. 28. – № 4. – P. 543-547.
233. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study / M. J. Titulaer, L. McCracken, I. Gabilondo [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2013. – Vol. 12. – № 2. – P. 157-165.
234. Tsiortou, P. GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions / P. Tsiortou, H. Alexopoulos, M.

- C. Dalakas // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2021. – Vol. 14. – P. 17562864211003486.
235. Two genes encode distinct glutamate decarboxylases / M. G. Erlander, N. J. K. Tillakaratne, S. Feldblum [et al.] // Neuron. – 1991. – Vol. 7. – № 1. – P. 91-100.
236. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes / F. Graus, A. Vogrig, S. Muñoz-Castrillo [et al.] // Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation. – 2021. – Vol. 8. – № 4. – P. e1014.
237. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of *N*-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis / M. Nosadini, M. Eyre, E. Molteni [et al.] // JAMA Neurology. – 2021. – Vol. 78. – № 11. – P. 1333-1344.
238. Validation of the Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis: A Multicenter Study / M.-T. Cai, Q.-L. Lai, Y. Zheng [et al.] // Neurology and Therapy. – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 985-1000.
239. Validation of the Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis in Chinese Patients / Y. Zhang, E. Tu, C. Yao [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 796965.
240. Wang, H. COVID-19, Anti-NMDA Receptor Encephalitis and MicroRNA / H. Wang // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 825103.
241. Warren, N. Refining the psychiatric syndrome of anti- *N* -methyl- D -aspartate receptor encephalitis / N. Warren, D. Siskind, C. O’Gorman // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2018. – Vol. 138. – № 5. – P. 401-408.
242. Whole Exome Sequencing Identifies Novel Homozygous *LGII* Variant Mimicking *ADAM22* - Related Pathologies in a Moroccan Family / H. El Mouhi, B. Elmakhzen, A. Bouyahyaoui [et al.] // BMJ Neurology Open. – 2025. – Vol. 7. – № 2. – P. e001267.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Таблица П.1 – Карта анамнестической и клинико-динамической оценки

Номер			
ФИО			
Дата рождения			
Возраст на момент начала заболевания			
Исследуемая группа (АЭ - подгруппа 1, АЭ - подгруппа 2, ЭП)			
Диагноз по МКБ-10 неврологический:			
Верифицированные антитела:			
Серонегативный вариант (да/нет):			
Соответствие критериям Т.Cellucci		☐ возможный	☐ вероятный
		☐ определенный	
Диагноз (-ы) по МКБ-10 психиатрический (-ие):			
1. Анамнестический блок			
1.001	Отец до 18 лет (да/нет/нет данных)		
1.002	Отец 18 – 29 лет (да/нет/нет данных)		
1.003	Отец 30 – 39 лет (да/нет/нет данных)		
1.004	Отец старше 40 лет (да/нет/нет данных)		
1.005	Мать до 18 лет (да/нет/нет данных)		
1.006	Мать 18 – 29 лет (да/нет/нет данных)		
1.007	Мать 30 – 39 лет (да/нет/нет данных)		
1.008	Мать старше 40 лет (да/нет/нет данных)		
1.009	Установленное раннее неврологическое хроническое заболевание (да/нет/нет данных)		
1.010	Установленное раннее аутоиммунное заболевание (да/нет/нет данных)		
1.011	Установленное раннее психическое расстройство (да/нет/нет данных)		
1.012	Наследственностьотягощена психическим заболеванием (да/нет/нет данных)		
1.013	Наследственностьотягощена аутоиммунным заболеванием (да/нет/нет данных)		
1.014	Наследственностьотягощена онкологическим заболеванием с манифестом в молодом возрасте (да/нет/нет данных)		
1.015	Наследственностьотягощена неврологическим заболеванием (да/нет/нет данных)		
1.016	Беременность естественная (да/нет/нет данных)		
1.017	Беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (да/нет/нет данных)		
1.018	Предшествующие роды здоровым ребенком (да/нет/нет данных)		
1.019	Замершая беременность (да/нет/нет данных)		
1.020	Медицинские аборты (да/нет/нет данных)		
1.021	Выкидыши (да/нет/нет данных)		
1.022	Течение беременности физиологическое (да/нет/нет данных)		
1.023	Внутриутробная гипоксия (да/нет/нет данных)		

1.024	Инфекционные заболевания у матери (да/нет/нет данных)	
1.025	Анемия (да/нет/нет данных)	
1.026	Гестоз (да/нет/нет данных)	
1.027	Гестационный СД (да/нет/нет данных)	
1.028	Гипертония (да/нет/нет данных)	
1.029	Угроза выкидыша (да/нет/нет данных)	
1.030	Асфиксия в родах (да/нет/нет данных)	
1.031	Оперативное родоразрешение плановое (да/нет/нет данных)	
1.032	Оперативное родоразрешение экстренное (да/нет/нет данных)	
1.033	Естественные роды (да/нет/нет данных)	
1.034	Слабость родовой деятельности (да/нет/нет данных)	
1.035	Ручное родовспоможение (да/нет/нет данных)	
1.036	Медикаментозная стимуляция (да/нет/нет данных)	
1.037	Наложение щипцов (да/нет/нет данных)	
1.038	Вакуум-экстракция (да/нет/нет данных)	
1.039	Реанимация после рождения (да/нет/нет данных)	
1.040	Недоношенность (да/нет/нет данных)	
1.041	ВЖК (да/нет/нет данных)	
Раннее детство. Дошкольный период (0 - 6 лет)		
1.042	Своевременное приобретение ранних моторных навыков (да/нет/нет данных)	
1.043	Задержка приобретения ранних моторных навыков (да/нет/нет данных)	
1.044	Нарушение последовательности приобретения навыков (да/нет/нет данных)	
1.045	Задержка развития речи (да/нет/нет данных)	
1.046	Искаженное (дисгармоническое) развитие (да/нет/нет данных)	
1.047	Искаженное развитие (первазивное расстройство развития) (да/нет/нет данных)	
1.048	Нарушение интеллектуального развития (да/нет/нет данных)	
1.049	Агрессивное поведение (да/нет/нет данных)	
1.050	Аутоагрессивное поведение (да/нет/нет данных)	
1.051	Тревога (да/нет/нет данных)	
1.052	Протестное поведение (да/нет/нет данных)	
1.053	Нарушение пищевого поведения (ARFID, поедание несъедобного) (да/нет/нет данных)	
1.054	Невозможность посещения ввиду психологических особенностей (протесты, ARFID, тревога, агрессия) (да/нет/нет данных)	
1.055	Тики (да/нет/нет данных)	
1.056	Энурез (да/нет/нет данных)	
1.057	Энкопрез (да/нет/нет данных)	
1.058	Заикание (да/нет/нет данных)	
1.059	Страхи (да/нет/нет данных)	
1.060	Патологическое фантазирование в дошкольном возрасте (да/нет/нет данных)	
1.061	Односторонние/сверхценные увлечения в дошкольном возрасте (да/нет/нет данных)	
Младший школьный возраст (7 - 10 лет)		
1.062	Агрессивное поведение к предметам (да/нет/нет данных)	
1.063	Агрессивное поведение к людям (да/нет/нет данных)	

1.064	Аутоагрессивное поведение (да/нет/нет данных)	
1.065	Тревога (да/нет/нет данных)	
1.066	Протестное поведение (да/нет/нет данных)	
1.067	Проявления ARFID (да/нет/нет данных)	
1.068	Невозможность посещения школы ввиду психологических особенностей (протесты, ARFID, тревога, агрессия, страхи, импульсивность, невозможность усидеть на уроке) (да/нет/нет данных)	
1.069	Тики в младшем школьном возрасте (да/нет/нет данных)	
1.070	Энурез в младшем школьном возрасте (да/нет/нет данных)	
1.071	Энкопрез в младшем школьном возрасте (да/нет/нет данных)	
1.072	Заикание в младшем школьном возрасте (да/нет/нет данных)	
1.073	Страхи в младшем школьном возрасте (да/нет/нет данных)	
1.074	Проявления СДВ или СДВГ (> 6 мес. Гиперактивность и/или отвлекаемость внимания. Импульсивность. Сложности адаптации в школе. На кружках) (да/нет/нет данных)	
1.075	Отсутствие друзей среди сверстников (да/нет/нет данных)	
1.076	Круг общения ограничен 1-2 детьми (да/нет/нет данных)	
1.077	Снижение настроения, раздражительность, длящиеся более 2-х недель (да/нет/нет данных)	
1.078	Периодически высказывались мысли о нежелании жить (да/нет/нет данных)	
1.079	Патологическое фантазирование в младшем школьном возрасте (да/нет/нет данных)	
1.080	Сверхценные увлечения в младшем школьном возрасте (да/нет/нет данных)	
1.081	Навязчивые действия, сомнения, опасения защитные ритуалы, привычки (да/нет/нет данных)	
1.082	Чрезмерный перфекционизм в начальной школе (да/нет/нет данных)	
Средний и старший школьный возраст (11 лет и старше)		
1.083	Тики (да/нет/нет данных)	
1.084	Энурез (да/нет/нет данных)	
1.085	Энкопрез (да/нет/нет данных)	
1.086	Заикание (да/нет/нет данных)	
1.087	Страхи (да/нет/нет данных)	
1.088	Обманы восприятия (оклики, силуэты) (да/нет/нет данных)	
1.089	Выраженная раздражительность, вспыльчивость (да/нет/нет данных)	
1.090	Агрессия к предметам (да/нет/нет данных)	
1.091	Агрессия к детям (да/нет/нет данных)	
1.092	Агрессия к взрослым (да/нет/нет данных)	
1.093	«Буллинг» в школе (да/нет/нет данных)	
1.094	Ухудшение школьной успеваемости по мере усложнения программы (да/нет/нет данных)	
1.095	Выраженное недовольство своей внешностью (да/нет/нет данных)	
1.096	Периоды резкой потери веса, ограничений в питании, чрезмерной физической нагрузки, преднамеренной рвоты, приема слабительных (да/нет/нет данных)	
1.097	Навязчивые действия, сомнения, опасения защитные ритуалы, привычки (да/нет/нет данных)	

1.098	Самоповреждающие действия (порезы, ожоги и др.) (да/нет/нет данных)	
1.099	Периоды чрезмерно повышенного настроения, общительности, импульсивных действий (да/нет/нет данных)	
1.100	Проявления СДВ или СДВГ (> 6 мес., гиперактивность и/или отвлекаемость внимания, импульсивность, сложности адаптации в школе, на кружках) (да/нет/нет данных)	
1.101	Обучение в школе по массовой программе (да/нет/нет данных)	
1.102	Обучение в школе по АООП (да/нет/нет данных)	
1.103	Перфекционизм при учебе в средней школе (да/нет/нет данных)	
1.104	Сложности в освоении программы обусловленные недостатком мотивации, дисциплины (да/нет/нет данных)	
1.105	Сложности в обучении, обусловленные повышенной утомляемостью, истощаемостью (да/нет/нет данных)	
1.106	Сложности в обучении, обусловленные повышенной утомляемостью и недостатком мотивации (да/нет/нет данных)	
1.107	Отсутствие друзей среди сверстников (да/нет/нет данных)	
1.108	Круг общения ограничен 1-2 детьми (да/нет/нет данных)	
1.109	Дружеские взаимоотношения выстраивает в рамках возрастной и социокультуральной нормы (да/нет/нет данных)	
1.110	Сверхценные идеи (реформаторства, изобретательства, религиозные, эротоманические) (да/нет/нет данных)	
1.111	Суицидальные попытки в прошлом (да/нет/нет данных)	
1.112	Ранее подозревались/устанавливались соматоформные и конверсионные расстройства (да/нет/нет данных)	
1.113	Ранее подозревались/устанавливались тревожные расстройства (да/нет/нет данных)	
1.114	Девиантное поведение в подростковом возрасте (да/нет/нет данных)	
1.115	Делинкветное поведение в подростковом возрасте (да/нет/нет данных)	
1.116	Злоупотреблением алкоголем (да/нет/нет данных)	
1.117	Употребление ПАВ (интраназальное) (да/нет/нет данных)	
1.118	Употребление ПАВ (курение) (да/нет/нет данных)	
1.119	Употребление ПАВ (инъекционное) (да/нет/нет данных)	
1.120	Курение табака (да/нет/нет данных)	
1.121	Курение вейпов (да/нет/нет данных)	
1.122	Ранее были периоды сниженного настроения более 2-х недель, подозревалась депрессия (да/нет/нет данных)	
1.123	Периодически высказывались мысли о нежелании жить/чувство вины (да/нет/нет данных)	
1.124	Отмечались периоды убежденности, что окружающие имеют или имели желание причинить вред ребенку или отрицательно оценивали его (да/нет/нет данных)	
2. Оценка клинической картины в продромальный период		
2.01	Инфекционное заболевание в пределах одного месяца до развития острого периода (да/нет/нет данных)	
2.02	Жалобы на слабость, усталость (да/нет/нет данных)	
2.03	Жалобы на головные боли (да/нет/нет данных)	
2.04	Тошнота (да/нет/нет данных)	
2.05	Рвота (да/нет/нет данных)	
2.06	Диарея (да/нет/нет данных)	
2.07	Снижение аппетита (да/нет/нет данных)	

2.08	Повышение аппетита (да/нет/нет данных)	
2.09	Полиурия (да/нет/нет данных)	
2.10	Полидипсия (да/нет/нет данных)	
2.11	Бессонница (да/нет/нет данных)	
2.12	Сонливость (да/нет/нет данных)	
2.13	Невозможность выполнения простых действий (да/нет/нет данных)	
2.14	Сложности формулирования мыслей (да/нет/нет данных)	
2.15	Растерянность, недоумение (да/нет/нет данных)	
2.16	Мутизм (да/нет/нет данных)	
2.17	Замедление речи (да/нет/нет данных)	
2.18	Ускорение речи (да/нет/нет данных)	
2.19	Протягивание гласных в словах (да/нет/нет данных)	
2.20	Энурез (да/нет/нет данных)	
2.21	Энкопрез (да/нет/нет данных)	
2.22	Нарушения моторики и координации (парезы, параличи, тремор, падения) (да/нет/нет данных)	
2.23	Нарушения чувствительности (да/нет/нет данных)	
2.24	Субфебрильная температура (да/нет/нет данных)	
2.25	Фебрильная температура (да/нет/нет данных)	
2.26	Сильный стресс в пределах 6-ти месяцев (да/нет/нет данных)	
2.27	Судорожный синдром (да/нет/нет данных)	
2.28	Сыпь (да/нет/нет данных)	
2.29	Аффективный (депрессивный, тревожно-депрессивный) инициальный этап (да/нет/нет данных)	
2.30	Неврозоподобный инициальный этап (да/нет/нет данных)	
2.31	Психопатоподобный инициальный этап (да/нет/нет данных)	
2.32	Инициальный этап с преобладанием негативных изменений (да/нет/нет данных)	

3. Оценка синдромальной структуры в отдельные периоды

	Точка оценки	Продр.	Острый	Ранний восстанов.	Катамнест.
3.01	Шизофреноформный (0-3 б.)				
3.02	Синдром нарушения сознания (0-3 б.)				
3.03	Судорожный синдром (0-3 б.)				
3.04	Кататонический (0-3 б.)				
3.05	Экстрапирамидный (0-3 б.)				
3.06	Психоорганический (0-3 б.)				
3.07	Синдромы очаговых сенсорных и моторных нарушений (0-3 б.)				
3.08	Дизонтогенетический синдром (0-3 б.)				
3.09	Общемозговой синдром (0-3 б.)				

4. Психиатрический блок

4.01	Галлюцинации (да/нет/нет данных)	
------	----------------------------------	--

4.02	Истинные галлюцинации (да/нет/нет данных)	
4.03	Псевдогаллюцинации (да/нет/нет данных)	
4.04	Иллюзии (да/нет/нет данных)	
4.05	Бред (да/нет/нет данных)	
4.06	Бред величия (да/нет/нет данных)	
4.07	Бред воздействия (да/нет/нет данных)	
4.08	Бред инсценировки (да/нет/нет данных)	
4.09	Бред отношения (да/нет/нет данных)	
4.10	Бред самоуничтожения (да/нет/нет данных)	
4.11	Бред преследования (да/нет/нет данных)	
4.12	Бред отравления (да/нет/нет данных)	
4.13	Бред чужих родителей (да/нет/нет данных)	
4.14	Бред религиозного содержания (да/нет/нет данных)	
4.15	Синдром Капгра (да/нет/нет данных)	
4.16	Онейроид (да/нет/нет данных)	
4.17	Кататония (да/нет/нет данных)	
4.18	Гипокинетический вариант (да/нет/нет данных)	
4.19	Гиперкинетический вариант (да/нет/нет данных)	
4.20	Малая кататония (да/нет/нет данных)	
4.21	Переменная кататония (да/нет/нет данных)	
4.22	Кататония с продромального, начального острого периода (да/нет/нет данных)	
4.23	Кататония присоединилась позже (да/нет/нет данных)	
4.22	Психические автоматизмы (да/нет/нет данных)	
4.23	Психомоторное возбуждение (да/нет/нет данных)	
4.24	Агрессия (да/нет/нет данных)	
4.25	Аффективная лабильность (да/нет/нет данных)	
4.26	Суицидальные проявления (да/нет/нет данных)	
4.27	Тревога/страх (да/нет/нет данных)	
4.28	Обсессивно-компульсивный синдром (да/нет/нет данных)	
4.29	Дезорганизация поведения (да/нет/нет данных)	
4.30	Регресс поведения (да/нет/нет данных)	
4.31	Тахипсихия (да/нет/нет данных)	
4.32	Шизофазия (да/нет/нет данных)	
4.33	Инкогеренция (да/нет/нет данных)	
4.34	Регресс речи (да/нет/нет данных)	
4.35	Мутизм (да/нет/нет данных)	
4.36	Нарушение сна (да/нет/нет данных)	
4.37	Инсомния (да/нет/нет данных)	
4.38	Гиперсомния (да/нет/нет данных)	
4.39	Инверсия сна (да/нет/нет данных)	
4.40	Когнитивное снижение (да/нет/нет данных)	
4.41	Флюктуация психического состояния (да/нет/нет данных)	
4.42	Критика в остром периоде к продуктивным и негативным симптомам (отсутствует, частичная)	
4.43	Качественные нарушения ассоциативного процесса (да/нет/нет данных)	
5. Неврологический блок		
5.01	Судорожные приступы (да/нет/нет данных)	

5.02	Серийные судорожные пароксизмы или эпилептический статус (да/нет/нет данных)	
5.03	Дискинезии (да/нет/нет данных)	
5.04	Орофациальные гиперкинезы (да/нет/нет данных)	
5.05	Атаксия (да/нет/нет данных)	
5.06	Парезы (да/нет/нет данных)	
5.07	Гипералгезия (да/нет/нет данных)	
5.08	Нарушение речи (афазия) (да/нет/нет данных)	
5.09	Нарушение глотания (зондовое питание) (да/нет/нет данных)	
5.10	Экстрапирамидная симптоматика (да/нет/нет данных)	
5.11	Прозопагнозия (да/нет/нет данных)	
5.12	Головная боль (да/нет/нет данных)	
5.13	Менингеальные симптомы (да/нет/нет данных)	
5.14	Общемозговой синдром (да/нет/нет данных)	
5.15	Нарушение сознания количественные (да/нет/нет данных)	
5.16	Очаговая неврологическая симптоматика (да/нет/нет данных)	
6. Соматовегетативный блок		
6.01	Лихорадка (да/нет/нет данных)	
6.02	Тахикардия (да/нет/нет данных)	
6.03	Колебания артериального давления (да/нет/нет данных)	
6.04	Гиперсаливация (да/нет/нет данных)	
6.05	Нарушения дыхания (да/нет/нет данных)	
6.06	Нарушения терморегуляции (да/нет/нет данных)	
6.07	Выраженное похудание (да/нет/нет данных)	
6.08	Тошнота/рвота (да/нет/нет данных)	
6.09	Кожная сыпь (да/нет/нет данных)	
6.10	Автономная нестабильность (да/нет/нет данных)	
6.11	Пневмония (да/нет/нет данных)	
7. Лабораторно-инструментальный блок		
7.01	ЦСЖ исследована (да/нет/нет данных)	
7.02	Антитела в ЦСЖ (да/нет/нет данных)	
7.03	Индекс IgG (числовое значение/нет данных)	
7.04	Плеоцитоз (да/нет/нет данных) >5 кл. на 1 мм ³	
7.05	Повышение белка в ЦСЖ (да/нет/нет данных)	
7.06	Уровень белка в ЦСЖ	
7.07	Олигоклональные полосы (да - 2 тип/нет - 1 тип/нет данных)	
7.08	Нормальный состав ЦСЖ при наличии клиники (да/нет/нет данных)	
7.09	Повторное исследование ЦСЖ (да/нет/нет данных)	
7.10	Признаки воспаления в ЦСЖ (да/нет/нет данных)	
7.11	Изменения МРТ (да/нет/нет данных)	
7.12	Характерные для АЭ изменения на МРТ (да/нет/нет данных)	
7.13	Другие изменения	
7.14	ЭЭГ выполнена (да/нет/нет данных)	
7.15	ЭЭГ в рамках физиологической нормы (да/нет/нет данных)	
7.16	Диффузное замедление биоэлектрической активности (да/нет/нет данных)	
7.17	Диффузное ускорение ритмов (бета-активность) (да/нет/нет данных)	
7.18	Очаговая медленноволновая активность (да/нет/нет данных)	
7.19	Эпилептиформная активность (да/нет/нет данных)	
7.20	Нарушение организации основного ритма (да/нет/нет данных)	

7.21	Дисфункция срединно-стволовых структур (да/нет/нет данных)	
7.22	Экстремальная «дельта-щетка» (да/нет/нет данных)	
7.23	Динамика ЭЭГ на фоне лечения (улучшение/без динамики/ухудшение/нет данных)	
7.24	Anti-NMDAR	
7.25	Anti-GAD	
7.26	Анти-GAD уровень	
7.27	Anti-Hu/ANNA-1	
7.28	Anti-MOG	
7.29	Anti-amphiphysin	
7.30	Анти-GFAP	
7.31	Анти-GFAP уровень	
7.32	Анти-CV2	
7.33	Материал (ЦСЖ/сыворотка)	
7.34	Результат (положительно/отрицательно)	
7.35	Титр (если есть)	
7.36	С-реактивный белок (норма/повышен)	
7.37	СОЭ (норма/повышена)	
7.38	Лейкоцитоз (да/нет/нет данных)	
7.39	Лимфоцитоз (да/нет/нет данных)	
7.40	Снижение гемоглобина (да/нет/нет данных)	
7.41	Снижение эритроцитов (да/нет/нет данных)	
7.42	Значение эритроцитов	
7.43	Значение гемоглобина	
7.44	Фибриноген	
7.45	Альбумин	
7.46	FARP	
7.47	NEU/LYM	
7.48	MON/LYM	
7.49	PLT/LYM	
7.50	Системный иммуновоспалительный индекс	
7.51	Индекс системного воспалительного ответа	
7.52	Маркеры системного воспаления (да/нет/нет данных)	
8. Терапевтический блок		
8.01	Применялись антипсихотики (АП)	
8.02	Ответ на АП (хороший/частичный/отсутствует)	
8.03	Применялась антиэпилептическая терапия (АЭТ) (да/нет/нет данных)	
8.04	Ответ на АЭТ (хороший/частичный/отсутствует)	
8.05	Плохая переносимость антипсихотиков или атипичные реакции (да/нет/нет данных)	
8.06	Сложности подбора АЭТ, АП, фармакорезистентность	
8.07	Злокачественный нейролептический синдром (да/нет/нет данных)	
8.08	Ответ на стероиды (да/нет/не применялись)	
8.09	Ответ на внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) (да/нет/не применялись)	
8.10	Ответ на плазмаферез (да/нет/не применялся)	
8.11	Ответ на ретуксимаб (да/нет/не применялся)	
8.12	Рецидивы (да/нет/нет данных)	
8.13	Остаточный когнитивный дефицит (да/нет/нет данных)	

Приложение Б

Таблица П.2 – Результаты магнитно-резонансной томографии у пациентов основной группы АЭ

№ случая	Подгруппа	Возраст	Антитела	№ МРТ обследования, описание	День болезни
1	анти-NMDAr АЭ	17 лет	NMDAR	МР-картина ограниченной информативности; впечатление о гиперинтенсивности коры островковых долей с обеих сторон в режиме T2 ВИ без достоверных структурных изменений. При повторных исследованиях данные за структурную патологию головного мозга не получены; умеренная дилатация желудочковой системы	18, 20, 41 дни
2	анти-NMDAr АЭ	16,5 лет; рецидив в 17 лет	NMDAR	При первом эпизоде – МР-данных за дополнительные образования головного мозга не получено; минимальная асимметричная вентрикуломегалия. При рецидиве – обширная зона слабого повышения МР-сигнала на FLAIR от коры и лептоменингеальной оболочки правой гемисферы, вероятно постиктальные изменения; при повторных исследованиях без убедительных клинически значимых структурных нарушений	9 день; при рецидиве 5, 10, 37 дни
3	анти-NMDAr АЭ	16 лет; рецидив в 16,5 лет	NMDAR	Гиперинтенсивность коры, островка, гиппокампа и височных долей с двух сторон. Кортикальные структуры и белое вещество парасагиттальных височных и лобных долей гиперинтенсивны в T2 и FLAIR, ограничение диффузии в DWI. При рецидиве — диффузные зоны патологического МР-сигнала с уменьшением объема мозгового вещества, участками кистозно-глиозной трансформации	6, 28 дни; при рецидиве 13 день
4	анти-NMDAr АЭ	7 лет	NMDAR	Данные за структурную патологию головного мозга не получены; при динамическом исследовании без патологических изменений вещества головного мозга	22, 45, 102 дни
5	анти-NMDAr АЭ	6,5 лет	NMDAR	При первом эпизоде патологических изменений головного мозга не выявлено; умеренно выраженные микроциркуляторные изменения, умеренное расширение наружных ликворных пространств. При рецидиве – перивентрикулярные изменения сигнала в затылочных и теменных областях, более соответствующие глиозным изменениям резидуального характера	6, 26 дни; при рецидиве 2, 9 дни
6	анти-NMDAr АЭ	12 лет	NMDAR	МР-картина диффузного инфильтративного процесса в проекции глубоких отделов левой височной области, подкорковых ядер, гипоталамуса; образование в корково-подкорковых отделах правой лобной области; внутренняя окклюзионная гидроцефалия средней степени	13 день

7	анти-NMDAr АЭ	14 лет	NMDAR	МР-данных за объемное и очаговое поражение вещества головного мозга, патологическое накопление контрастного вещества не выявлено	3, 39 дни
8	анти-NMDAr АЭ	12 лет	NMDAR	Очаг в структуре левого гиппокампа; при повторном исследовании – церебральная субатрофия с утрированными наружными субарахноидальными пространствами в височных долях, очаг в медиобазальных отделах левого гиппокампа	9, 27 дни
9	анти-NMDAr АЭ	16 лет	NMDAR	МР-признаков патологических изменений головного мозга не выявлено. При повторном исследовании – церебральная субатрофия, немногочисленные неспецифические очаги в белом веществе лобных и теменных долей	2, 18 дни
10	анти-NMDAr АЭ	15 лет	NMDAR	Мелкие очаги глиоза в белом веществе больших полушарий, вероятно резидуального характера; венозная ангиома в правой лобной области; киста кармана Ратке. При повторном исследовании объемных и очаговых изменений вещества головного мозга не выявлено	2, 26 дни
11	анти-NMDAr АЭ	17 лет	NMDAR	Кортикально-субкортикально в теменно-затылочных долях визуализируются единичные участки повышенного МР-сигнала без ограничения диффузии; точечные участки аналогичного сигнала субкортикально в лобно-теменных отделах	14 день
12	анти-NMDAr АЭ	16 лет	NMDAR	МР-данных за патологические изменения очагового и диффузного характера в веществе мозга не выявлено	7, 26 дни
13	анти-NMDAr АЭ	12 лет	NMDAR	МР-данных за наличие изменений очагового и диффузного характера в веществе мозга не выявлено	17 день
14	иные АЭ	16,5 лет	GAD	Проявления менингоэнцефалита с включением теменной и височной доли слева. В дальнейшем МР-данных за диффузное или очаговое поражение вещества головного мозга не получено. При последующем исследовании – разнонаправленная динамика с появлением дополнительных патологических очагов, накапливающих контрастное вещество, вероятно в рамках активности процесса	3, 114, 214, 337 дни
15	иные АЭ	9 лет	Серо-негативный	МР-признаки кисты кармана Ратке, мелкой кисты шишковидного тела.	3, 10, 36 день
16	иные АЭ	13 лет	Серо-негативный	МР-данных за патологические изменения очагового и диффузного характера в веществе мозга не выявлено. При повторном исследовании расширение периваскулярных пространств в лобно-теменных областях и базальных ядрах.	8, 11 день

17	иные АЭ	7 лет	MOG	Очаги демиелинизации в лобно-теменных долях без перифокального отека. При рецидиве – МР-картина поперечного миелита с участками накопления контрастного вещества; мультифокальное асимметричное поражение вещества головного мозга, соответствующее хроническому рецидивирующему ОРЭМ / MOGAD	7 день; при рецидиве 121 день
18	иные АЭ	11 лет	Серо-негативный	Повышение МР-сигнала от левого гиппокампа с признаками отека и ограничения диффузии в кортикальных отделах без усиления МР-сигнала на постконтрастных сканах. Аналогичные симметричные изменения в области наружных капсул с двух сторон. При повторном исследовании – отрицательная динамика, изменения МР-сигналов от гиппокампов, больше выражено справа; позднее МР-признаки умеренной субатрофии коры больших полушарий головного мозга. Заместительное расширение наружных ликворных пространств и боковых и третьего желудочков.	14, 35, 332 день
19	Иные АЭ	12 лет	MOG/CV2	МР-данных за патологические изменения очагового и диффузного характера в веществе мозга не выявлено, незначительное расширение желудочков; далее негрубое расширение борозд больших полушарий; при рецидивах – единичные субкортикальные очаги в правой лобной доле, умеренное расширение боковых желудочков; резидуальные изменения в лобно-теменных долях, билатеральные милиарные очаги глиоза, умеренная вентрикуломегалия	7, при рецидивах - 119, 175, 693 дни
20	Иные АЭ	15 лет	АМРН	МР-данных за патологические изменения очагового и диффузного характера в веществе мозга не выявлено.	3 день
21	Иные АЭ	14 лет	Серо-негативный	МР-картина билатеральных симметричных зон минимальной перивентрикулярной лейкопатии, вероятнее всего, постгипоксического генеза, с расширенными периваскулярными пространствами; мелких единичных очагов патологического МР-сигнала в больших полушариях, вероятно, резидуального генеза. Мелкокистозная трансформация эпифиза. При рецидиве также отмечена субатрофия больших полушарий и мозжечка с компенсаторным расширением наружных и внутренних ликворных пространств.	2, 4, 9 день; при рецидиве на 33 день
22	иные АЭ	6,5 лет	Серо-негативный	Единичные очаги в лобной доле, вероятно дисциркуляторного характера. В динамике – новые очаги в лобно-височно-теменных областях, ограничение диффузии белого вещества; позднее – временное нарастание церебральной атрофии, атрофия гиппокампов, истончение мозолистого тела	4, 16, 258 дни

Приложение В

Таблица П.3 – Сравнительная характеристика основной группы (АЭ) и группы сравнения (ППЭ) по клинико-психопатологическим данным

	Группа АЭ	Группа ППЭ	Всего
Галлюцинации			
Обнаружены	16	17	33
Не обнаружены	6	11	17
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,548$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 1,73; 95%ДИ [0,516; 5,77].			
Истинные галлюцинации			
Обнаружены	16	12	28
Не обнаружены	6	16	22
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,047$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 3,56; 95%ДИ [1,07; 11,8].			
Псевдогаллюцинации			
Не обнаружены	20	15	35
Обнаружены	2	13	15
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,005$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,140. Отношение шансов (ОШ) = 8,67; 95%ДИ [1,69; 44,3].			
Иллюзии			
Обнаружены	6	6	12
Не обнаружены	16	22	38
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,743$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 1,38; 95%ДИ [0,374; 5,06].			
Бред			
Обнаружен	12	28	40
Не обнаружен	10	0	10
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p<0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,004. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,021; 95%ДИ [0,001; 0,385].			
Бред величия			
Не обнаружен	22	24	46
Обнаружен	0	4	4
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,121$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 8,27; 95%ДИ [0,421; 162].			
Бред воздействия			
Не обнаружен	20	21	41
Обнаружен	2	7	9
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,266$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 3,33; 95%ДИ [0,617; 18,0].			

Бред инсценировки			
Не обнаружен	22	23	45
Обнаружен	0	5	5
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,06$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 10,5; 95%ДИ [0,550; 202].			
Бред отношения			
Не обнаружен	19	23	42
Обнаружен	3	5	8
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=1,000$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 1,38; 95%ДИ [0,291; 6,52].			
Бред самоуничтожения			
Не обнаружен	22	26	48
Обнаружен	0	2	2
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,497$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 4,25; 95%ДИ [0,194; 93,1].			
Бред преследования			
Не обнаружен	19	15	34
Обнаружен	3	13	16
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,017$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,425. Отношение шансов (ОШ) = 5,49; 95%ДИ [1,32; 22,9].			
Бред отравления			
Не обнаружен	22	26	48
Обнаружен	0	2	2
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,492$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,208; 95%ДИ [0,01; 4,55].			
Бред чужих родителей			
Не обнаружен	22	26	48
Обнаружен	0	2	2
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,497$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 4,25; 95%ДИ [0,194; 93,1].			
Бред религиозного содержания			
Не обнаружен	19	24	43
Обнаружен	3	4	7
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=1,000$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 1,06; 95%ДИ [0,210; 5,30].			
Синдром Капгра			
Не обнаружен	19	25	44
Обнаружен	3	3	6
Всего	22	28	50

Примечание – Точный тест Фишера ($p=1,000$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 0,760; 95%ДИ [0,138; 4,19].			
Онейроид			
Не обнаружен	19	27	46
Обнаружен	3	1	4
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,308$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 0,235; 95%ДИ [0,023; 2,43].			
Кататония			
Обнаружена	15	14	29
Не обнаружена	7	14	21
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,254$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 2,14; 95%ДИ [0,669; 6,86].			
Психические автоматизмы			
Не обнаружены	21	18	39
Обнаружены	1	10	11
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,014$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,378. Отношение шансов (ОШ) = 11,7; 95%ДИ [1,36; 100].			
Психомоторное возбуждение			
Обнаружено	22	16	38
Не обнаружено	0	12	12
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,0004$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,012. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 34,1; 95%ДИ [1,88; 618].			
Агрессия			
Не обнаружена	11	16	27
Обнаружена	11	12	23
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,776$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 0,750; 95%ДИ [0,244; 2,30].			
Аффективная лабильность			
Обнаружена	22	24	46
Не обнаружена	0	4	4
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,125$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 7,90; 95%ДИ [0,402; 155].			
Суицидальные проявления			
Не обнаружены	22	21	43
Обнаружены	0	7	7
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,014$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,378. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 15,7; 95%ДИ [0,844; 292].			
Тревога/страх			
Обнаружена	18	23	41
Не обнаружена	4	5	9

Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=1,000$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 0,978; 95%ДИ [0,229; 4,18].			
ОК синдром			
Не обнаружен	22	24	46
Обнаружен	0	4	4
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,121$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 8,27; 95%ДИ [0,421; 162].			
Дезорганизация поведения			
Обнаружена	21	22	43
Не обнаружена	1	6	7
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,118$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 5,73; 95%ДИ [0,635; 51,7].			
Регресс поведения			
Обнаружен	10	1	11
Не обнаружен	12	27	39
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,0005$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,015. Отношение шансов (ОШ) = 22,5; 95%ДИ [2,58; 196].			
Тахипсихия (ускоренность мышления и речи)			
Не обнаружена	22	16	38
Обнаружена	0	12	12
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,0004$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,012. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 34,1; 95%ДИ [1,88; 618].			
Шизофазия			
Обнаружена	3	12	15
Не обнаружена	19	16	35
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,033$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,759. Отношение шансов (ОШ) = 0,211; 95%ДИ [0,05; 0,879].			
Инкогеренция			
Не обнаружена	21	27	48
Обнаружена	1	1	2
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=1,000$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 0,778; 95%ДИ [0,046; 13,2].			
Регресс речи			
Не обнаружен	13	28	41
Обнаружен	9	0	9
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,0002$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,006. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,025; 95%ДИ [0,001; 0,461].			

Мутизм			
Обнаружен	15	9	24
Не обнаружен	7	19	26
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,022$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,528. Отношение шансов (ОШ) = 4,52; 95%ДИ [1,37; 15,0].			
Инсомния			
Обнаружена	17	17	34
Не обнаружена	5	11	16
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,241$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) = 2,20; 95%ДИ [0,629; 7,7].			
Гиперсомния			
Нет	11	28	39
Обнаружена в остром периоде	3	0	3
Обнаружена в остром и восстановительном	2	0	2
Обнаружена в восстановительном	6	0	6
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p<0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,004.			
Когнитивное снижение			
Обнаружено	19	2	21
Не обнаружено	3	26	29
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p<0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,004. Отношение шансов (ОШ) = 82,3; 95%ДИ [12,5; 542].			
Флюктуации психического состояния (сумеречные помрачения сознания)			
Обнаружены	17	3	20
Не обнаружены	5	25	30
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p<0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,004. Отношение шансов (ОШ) = 28,3; 95%ДИ [5,96; 135].			
Критика в остром периоде к продуктивным и негативным симптомам			
Отсутствует	22	17	39
Присутствует	0	3	3
Всего	22	20	42
Примечание – Точный тест Фишера ($p=0,099$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 1,000. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 9,00; 95%ДИ [0,436; 186].			

Примечание – ¹ ОШ и 95% ДИ рассчитаны с поправкой Холдейна-Энскомба +0,5 из-за нулевой ячейки.

Приложение Г

Таблица П.4 – Распределение и сравнительный анализ частоты неврологической симптоматики у пациентов с АЭ и ППЭ

	Группа АЭ, (n=22)	Группа ППЭ, (n=28)	Всего
Судорожные приступы			
Обнаружены	15	0	15
Не обнаружены	7	28	35
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0014. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 118; 95% ДИ [6,30; 2203].			
Серийные судорожные пароксизмы или эпилептический статус			
Обнаружены	10	0	10
Не обнаружены	12	28	40
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0014. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 47,9; 95% ДИ [2,6; 882].			
Дискинезии			
Обнаружены	16	5	21
Не обнаружены	6	23	29
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p = 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0014. Отношение шансов (ОШ) = 12,3; 95% ДИ [3,19; 47,2].			
Орофациальные гиперкинезы			
Обнаружены	10	0	10
Не обнаружены	12	28	40
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0014. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 47,9; 95% ДИ [2,60; 882].			
Атаксия			
Обнаружена	8	0	8
Не обнаружена	14	28	42
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p = 0,0006$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,003. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,03; 95% ДИ [0,002; 0,556].			
Парезы			
Обнаружены	14	28	42
Не обнаружены	8	0	10
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p = 0,0006$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,003. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,03; 95% ДИ [0,002; 0,556].			
Нарушение речи (афазия)			
Обнаружены	10	0	10
Не обнаружены	12	28	40
Всего	22	28	50

Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0014. ОШ с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 47,9; 95% ДИ [2,6; 882].			
Нарушение глотания (зонд)			
Не обнаружено	10	28	38
Обнаружено	12	0	12
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0014. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,015; 95% ДИ [8,00e-4; 0,272].			
Экстрапирамидная симптоматика			
Обнаружена	19	9	28
Не обнаружена	3	19	22
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p = 0,0002$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0014. Отношение шансов (ОШ) = 13,4; 95% ДИ [3,13; 57,2].			
Прозопагнозия (нарушение распознавания лиц без бредовой или аффективной обусловленности)			
Не обнаружена	18	28	46
Обнаружена	4	0	4
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p = 0,032$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,064. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,072; 95% ДИ [0,004; 1,42].			
Головная боль			
Обнаружена	7	4	11
Не обнаружена	15	24	39
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p = 0,178$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,178. Отношение шансов (ОШ) = 2,8; 95% ДИ [0,699; 11,2].			
Общемозговой синдром			
Не обнаружен	11	28	39
Обнаружен	11	0	11
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0014. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,018; 95% ДИ [9,53e-4; 0,323].			
Нарушение сознания количественные			
Не обнаружено	15	28	43
Обнаружено	7	0	7
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p = 0,002$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,006. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,036; 95% ДИ [0,002; 0,678].			
Очаговая неврологическая симптоматика			
Не обнаружена	9	28	37
Обнаружена	13	0	13
Всего	22	28	50
Примечание – Точный тест Фишера ($p < 0,0001$), скорректированное p^* с учетом поправки Холма на множественные сравнения = 0,0014. Отношение шансов (ОШ) с поправкой Холдейна-Энскомба ¹ = 0,012; 95% ДИ [6,68e-4; 0,228].			

Примечание – ¹ ОШ и 95% ДИ рассчитаны с поправкой Холдейна-Энскомба +0,5 из-за нулевой ячейки.