



УДК: 616.89

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb624104>

# Существует ли анти-NMDA-рецепторный энцефалит?

## I. Проблемы диагностики

Е.В. Снедков<sup>1</sup>, И.А. Волчек<sup>2,3</sup>, И.В. Лемешев<sup>1,4</sup><sup>1</sup>Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Российский биотехнологический университет, Москва, Россия<sup>3</sup>Научно-исследовательский центр иммунологии и аллергологии, Москва, Россия<sup>4</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия*Автор, ответственный за переписку:* Илья Владимирович Лемешев, [ilya.lemeshev@gmail.com](mailto:ilya.lemeshev@gmail.com)

### **АННОТАЦИЯ**

На основании комплексного анализа результатов клинических, нейрофизиологических, нейроиммунологических, нейробиологических и патологоанатомических исследований авторы обзора подвергают сомнению состоятельность концепции анти-NMDA-рецепторного энцефалита. Подчёркиваются важность изучения саногенетических механизмов в медицине и опасность поспешных интерпретаций нейробиологических данных в отрыве от клинических знаний

**Ключевые слова:** *анти-NMDA-рецепторный энцефалит, диагностика ANMDARE, циклоидный психоз, кататония при ANMDARE, саногенетические механизмы.*

### **Для цитирования:**

Снедков Е.В., Волчек И.А., Лемешев И.В. Существует ли анти-NMDA-рецепторный энцефалит? I. Проблемы диагностики // Неврологический вестник. 2023. Т. LV. Вып. 4. С. 66–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb624104>.

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb624104>

## Is anti-NMDA receptor encephalitis real? I. Diagnostic challenges

Evgeny V. Snedkov<sup>1</sup>, Igor A. Volchek<sup>2,3</sup>, Ilya V. Lemeshev<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Psychiatric Hospital of St. Nicholas the Wonderworker, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Research Center for Immunology and Allergology, Moscow, Russia

<sup>4</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

*Corresponding author:* Ilya V. Lemeshev, [ilya.lemeshev@gmail.com](mailto:ilya.lemeshev@gmail.com)

### **ABSTRACT**

After conducting a thorough analysis of clinical, neurophysiological, neuroimmunological, neurobiological, and neuropathological research findings, the authors of the review question on the validity of the anti-NMDA receptor encephalitis concept. The review highlights the significance of studying sanogenetic mechanisms in medicine and warns against hasty interpretations of neurobiological data without clinical knowledge.

**Keywords:** *anti-NMDA receptor encephalitis, ANMDARE diagnosis, cycloid psychosis, catatonia in ANMDARE, sanogenetic mechanisms.*

### **For citation:**

Snedkov EV, Volchek IA, Lemeshev IV. Is anti-NMDA receptor encephalitis real? I. Diagnostic challenges. *Neurology Bulletin*. 2023;LV(4):66–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb624104>.

Описания «анти-NMDA-рецепторного<sup>1</sup> энцефалита» (ANMDARE — от англ. anti-N-methyl-D-aspartic acid receptor-encephalitis) идентичны клинической картине, впервые изложенной в 1849 г. Лютером Беллом в статье «О форме болезни, напоминающей некоторые продвинутые стадии мании и лихорадки, но настолько отличающейся от обычно наблюдаемых или описанных комбинаций симптомов, что её, вероятно, следует считать упускаемой из виду и до сих пор незарегистрированной болезнью» [1]. Белл не присвоил этой болезни названия. В школе Вернике–Клайста–Леонхарда её обозначают гиперкинетическим приступом циклоидного психоза подвижности [2, 3]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра циклоидные психозы официально включены в состав рубрик F23.0 и F23.1 «Острое полиморфное психотическое расстройство».

Циклоидным психозам свойственно интермиттирующее течение, но вместе с тем гиперкинетические приступы сопровождаются риском аутохтонного развития опасного для жизни фебрильного статуса вследствие дизэнцефальной дисфункции.

В отличие от имеющих в своём основании больший удельный вес генетических факторов биполярного аффективного расстройства и системных шизофрений (в том числе периодической кататонии), циклоидные психозы и системные шизофрении, согласно существующим исследованиям, имеют связь с пренатальными инфекциями [4–6]. Предполагаемым механизмом выступает активация материнской иммунной системой секреции провоспалительных цитокинов, способных проникать через гематоэнцефалический барьер, вызывая в формирующихся структурах промежуточного мозга (в I триместре беременности) или больших полушарий (во II триместре) окислительный стресс и изменения в экспрессии белков.

В результате образуются неспецифические гистопатологические изменения мозга в виде aberrаций роста/миграции нейронов и плотности рецепторов, проекций аксонов и арборизации дендритов, а также врождённый эндокринный и иммунный дисбаланс [7–10]. Провоспалительные цитокины способны повлечь долгосрочные изменения экспрессии гена глюкокортикоидных рецепторов с гиперреактивными ответами оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников на стрессорные нагрузки [11].

Эффекты материнской иммунной активации во время беременности сильно зависят от пола будущего ребёнка. Поскольку эстроген положительно, а андроген отрицательно модулируют синтез кортикотропин-релизинг-гормона, стресс-реакции женского организма сопровождаются более резкими подъёмами уровня глюкокортикоидов в плазме крови [12]. Обнаружена прямая связь между уровнями провоспалительных цитокинов (интерлейкинов -1 $\beta$ , -6 и -8, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), иммуноглобулинов классов G/M у беременных и риском развития психозов в постнатальной жизни их потомства [13, 14]. У больных острыми транзиторными психотическими расстройствами, в том числе циклоидными психозами, уровни этих иммунных маркёров намного выше, чем в контрольных группах [15].

Среди возбудителей болезней, способных оказаться этиологическим фактором формирования патогенетических изменений в центральной нервной системе эмбриона или плода и уже во взрослой жизни проявиться развитием психоза, в исследованиях упоминают вирусы герпеса (в том числе цитомегаловирусы), вирусы гриппа, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы, вирус краснухи, бактериальные урогенитальные инфекции, токсоплазму [4, 12, 16–18]. Поскольку вакцинация во время беременности стимулирует материнскую иммунную систему и цитокиновый ответ, её последствия тоже могут оказаться пагубными для потомства [7].

Конечно, отдалённые психиатрические последствия материнских инфекций не сводятся лишь к системным шизофрениям и циклоидным психозам. Выявлена связь материнских инфекций с появлением у потомства некоторых форм умственной отсталости, «расстройств аутистического спектра», синдрома дефицита внимания и гиперактивности, синдрома Жилия де ля Туретта, обсессивно-компульсивного расстройства [7, 19, 20].

Даже в тех случаях, когда цитокиновый ответ материнского организма на инфекцию оказывает патогенное влияние на развитие мозга ребёнка, многие другие его компоненты исключительно полезны. Диаплацентарный перенос материнских антител (иммуноглобулинов) обеспечивает формирование крайне необходимого для выживания, особенно в раннем младенчестве, гумо-

<sup>1</sup>NMDA (от англ. N-methyl-D-aspartic acid) — N-метил-D-аспарагиновая кислота.

рального иммунитета к инфекционным агентам [21]. В их числе ребёнку могут передаваться антитела к GluN1-субъединице глутаматных NMDA-рецепторов (NMDAR1-AB) [20, 22].

Классическими нейрональными (онконевральными) аутоантителами считают антитела, продуцируемые организмом в ответ на антигены опухолевых клеток, которые затем атакуют белки ядер и цитоплазмы нейронов, вызывая их гибель, дегенерацию аксонов, реактивный глиоз, активацию микроглии, — то есть картину нейровоспаления. Паранеопластические аутоиммунные энцефалиты и энцефаломиелиты с патоморфологическими изменениями мозга развиваются примерно у 1% онкологических больных.

В XXI веке перечень нейрональных аутоантител существенно расширился за счёт обнаружения иммуноглобулинов, которые также могут появиться в плазме крови и ликворе при опухолях, но их эффект ограничен селективным связыванием синаптических белков рецепторов на поверхности нейронов. Насчитывается уже почти полсотни видов «аутоантител к рецепторам нейронных мембран». В частности, идентифицированы антитела к ацетилхолиновым рецепторам, дофаминовым D<sub>2</sub>-рецепторам, рецепторам ГАМК-A<sup>2</sup> и ГАМК-B. Самыми распространёнными оказались NMDAR1-AB [22–26].

Патогенная роль аутоантител к мембранным рецепторам сомнительна. Доказательств причинения ими воспаления или иных повреждений зрелого мозга не обнаружено [23, 26]. NMDAR1-AB — полипептиды, наподобие эндорфинов. Механизмы связывания тех и других с синаптическими белками идентичны: соответствующие рецепторы временно погружаются в лизосомы мембран, что обеспечивает их обратимую десенситизацию. Проникновения их молекул в тела нейронов не происходит [16, 22]. Выработка эндорфинов биологически целесообразна: её усиление в ответ на стресс минимизирует развитие стойких постстрессорных нарушений.

NMDAR1-AB принадлежат к естественному аутоиммунному репертуару человека. Обширные скрининговые исследования в популяциях здоровых и больных разными психическими и соматическими заболеваниями выявили их соизмеримо высокую серораспространённость (10–15%). Есть исключение: у пациентов с болезнью Паркинсона NMDAR1-AB обнаруживают почти вдвое реже, чем среди сопоста-

вимых по возрасту людей без нейропсихиатрических заболеваний. Серораспространённость NMDAR1-AB повышается с возрастом: ≥20% людей старше 80 лет — носители NMDAR1-AB. Выше, чем в общей популяции, серораспространённость NMDAR1-AB среди мигрантов и беженцев [22, 24, 26–32]. Длительное наблюдение за серопозитивными пациентами показывает колебания уровня NMDAR1-AB. Разные события типа жизненного стресса, сезонных инфекций, нарушений микробиоты кишечника влекут временное повышение их количества [20, 28, 31]. Изложенные факты указывают на нейропротективную функцию NMDAR1-AB, данные антитела могут служить индикатором её мобилизации.

Ни присутствие NMDAR1-AB в сыворотке крови, ни их титр не предсказывают развитие болезни [24]. Серопозитивные пациенты с острыми психозами отличаются от серонегативных лишь наличием в анамнезе акушерских осложнений или нейротравм и более короткой продолжительностью нелеченого психоза. Различий в профилях симптомов нет [33].

Американские неврологи, описавшие в 2005–2007 гг. ANMDARE, ввиду серии ассоциаций остро возникшего полиморфного психоза с одновременным обнаружением у пациенток NMDAR1-AB в ликворе и тератомы яичника, поначалу сочли его «паранеопластическим» [34, 35]. Дальнейшие исследования показали, однако, что ANMDARE ассоциируется с тератомой яичника лишь в 20–30% случаев [36, 37].

Развитие ANMDARE могут спровоцировать герпес [38], грипп [39], коронавирусная инфекция COVID-19 [40, 41], вакцинация против COVID-19 [40, 41], вакцинация против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита [42], криптококковый менингит [43], демиелинизирующий процесс [44], послеродовая гормональная перестройка [45], иммунотерапия после трансплантации органов [46], эмоциональный стресс [47] — одним словом, любое состояние, сопровождаемое энергичным иммунным ответом [28, 31], и это веский аргумент в пользу идиопатической природы заболевания.

Что касается тератом, они относятся к классу врождённых опухолей. Материнская вирусная (чаще аденовирусная) инфекция во время беременности — один из ключевых этиологических факторов тератомы яичника [48]. В тех случаях, когда при ANMDARE выявляют тератому

<sup>2</sup>ГАМК — γ-аминомасляная кислота.

яичника, речь, по-видимому, идёт о двух последствиях одного и того же патогенного воздействия провоспалительных цитокинов, произошедшего в период внутриутробной жизни пациентки. Толкование бессимптомно протекавшей врождённой опухоли как триггера внезапной выработки NMDAR1-AB и развития острого психоза представляется довольно странным. Разрешение психоза после резекции опухоли можно объяснить тем, что NMDAR1-AB исчезают из крови при анестезии [49], скорее всего, за счёт производимой ею активации стресс-лимитирующих систем мозга: ГАМК-, серотонин- и опиоидергической.

Около 80% больных ANMDARE — женщины в возрасте от 18 до 45 лет без характерологических аномалий в преморбиде [50, 51]. Развитию приступа может предшествовать короткий (5–7 дней) период бессонницы, головных болей, анорексии, тошноты, рвоты, лихорадки. Вдруг возникает бесцельное психомоторное возбуждение с причудливыми гиперкинезами, импульсивным поведением, сноподобной спутанностью сознания, бессвязной речью, резкими сменами аффектов и бредовых представлений, транзиторными обманами зрения и слуха, гипертермией, вегетативной нестабильностью. Иногда гиперкинетическая фаза развивается вслед за полярно противоположной фазой оцепенения с застываниями, каталепсией, акинетическим мутизмом, отсутствием реакций на происходящее.

Психоз длится от нескольких дней до года, обычно завершаясь полным выздоровлением. Однако в 8–10% случаев психомоторное возбуждение молниеносно нарастает, сменяется «немой гиперкинезией» и через считанные дни наступает летальный исход [16, 34, 35, 51–54]. Около 50% больных, в том числе ранее прооперированных по поводу тератомы яичника, в последующем переносят до четырёх рецидивов ANMDARE, также не влекущих формирования дефекта. Интермиссии длятся от 3 мес до 13 лет [37, 50, 53].

Ряд специалистов трактуют любые аномалии движений — возбуждение, патетические позы, неподвижность, мутизм — как «кататонические признаки ANMDARE» [36, 51, 55]. Между тем, расстройства моторики исчерпываются количественным усилением или угнетением экспрессивных и реактивных движений (гиперкинезами или акинезией). Характерные для кататонии качественные искажения моторики (паракинезии Вернике, лобно-стриатные симптомы) —

устойчивый мышечный гипертонус, ступенчатость движений, автоматическое (не связанное с аффектом страха) сопротивление мышц пассивному растяжению, итерации, стереотипии, эхопраксии, спастические сокращения отдельных групп мышц, дискинезии, гримасничанье и прочие [56] — в описаниях ANMDARE, не осложнённого применением антипсихотиков, не встречаются. Клиницисты видят в этих описаниях аналогии с картинами «смертельной кататонии» Штаудера, «атипичных психозов» Мицуды [53, 55], циклоидного психоза подвижности Вернике–Клайста–Лёонхарда [54, 57], который эти учёные принципиально отделяли от кататонии [2].

Около трёх четвертей больных с позже выявленными NMDAR1-AB госпитализируют в психиатрические стационары с диагнозом «Острое полиморфное психотическое расстройство», подозрениями на интоксикацию психоактивными веществами [16, 34] и/или шизофрению [55]. Едва ли не всем назначают антипсихотические препараты [52, 58].

Поскольку отложения NMDAR1-AB главным образом обнаруживают на цитоплазматических мембранах нейронов гиппокампа [35], исследователи тщетно ищут у больных ANMDARE симптомы дефицита памяти [36, 52]. На самом деле для психоза подвижности/ANMDARE типичен гиперметаморфоз внимания Вернике: чрезвычайная отвлекаемость больных на случайные стимулы. Нарушения произвольного внимания — один из самых частых признаков поражений ствола мозга, более конкретно — таламических ядер. Характерных для органических поражений гиппокампа проявлений корсаковского синдрома — фиксационной амнезии, амнестической дезориентации, конфабуляций обыденного содержания — ни во время приступа ANMDARE, ни на выходе из него не описано [37, 59]. Конградная амнезия периода нарушенного сознания, конечно же, к проявлениям синдрома Корсакова не относится.

NMDAR1-AB были объявлены «диагностическим маркером ANMDARE» [16]. Однако NMDAR1-AB с аналогичным успехом выявляют при артериальной гипертензии, сахарном диабете, системной красной волчанке, синдроме Шёгрена, мозжечковой атаксии, черепно-мозговых травмах, инсультах, эпилепсии, быстро прогрессирующей деменции, мании, в дебютах шизофрении, при многих других самых разных болезнях.

Сам факт обнаружения этих «мощных и опасных аутоиммунных антител» некоторые эксперты считают веским основанием для диагностики ANMDARE и безотлагательной иммунотерапии. ANMDARE, протекающий в виде острого полиморфного психомоторного психоза, они именуют «классическим», иные мнимые его обличья — «нетипичными формами» [26, 55, 44].

Другие авторы возражают против расширительной диагностики ANMDARE. Тесты на антитела могут быть ложноположительными, — рассуждают они, — да и не всякая психическая/когнитивная дисфункция непременно указывает на органическую энцефалопатию. Диагноз ANMDARE правомерен, только если параклинические данные согласуются с его «хорошо охарактеризованным фенотипом» [60].

Третьи придают решающее значение «классическому фенотипу аутоиммунного энцефалита», различая в нём «серопозитивную» (~40% случаев) и «серонегативную» (~60%) формы. Строятся догадки, будто бы «патогенные антитела», индуцирующие в серонегативных случаях развитие характерных симптомов, пока не идентифицированы, но это всего лишь вопрос времени. Диагноз «серонегативный аутоиммунный энцефалит» — точно такое же основание для иммунотерапии, в теории позволяющей улучшить долгосрочные исходы [61].

Действительно, «серопозитивный» и «серонегативный» ANMDARE по своей клинической картине, исходам, частоте сопутствующих тератов, картинам изменений в ликворе, данных электроэнцефалографии и нейровизуализации ничем не различаются [23]. Есть единственное, казалось бы, парадоксальное исключение из этого правила: «серонегативные» пациенты переносят иммунотерапию лучше, чем «серопозитивные» [62].

В крови пациентов с ANMDARE находят лейкоцитоз наряду с нормальным уровнем С-реактивного белка (маркёра воспаления) [63]. В ликворе возможен умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, содержание белка в норме или слегка повышено. Эти неспецифические отклонения не коррелируют с тяжестью состояния и могут сохраняться в восстановительном периоде [50, 52, 53]. Вероятно, они служат маркёром активации адаптивного гуморального иммунитета [64]. Количество клеток Т-хелперов и провоспалительных цитокинов у больных ANMDARE вне связи с иммунотерапией снижено — вместо типичного для энцефалитов их увеличения [22, 65].

На электроэнцефалограмме в лобно-теменных отделах регистрируют симметричные высокоамплитудные всплески дельта-волн («экстремальная дельта-щётка»). Они не коррелируют с тонико-клоническими судорогами, эпилептиформные разряды отсутствуют [53, 66]. В 1960-х годах данный электроэнцефалографический паттерн был описан при «атипичных психозах» Мицуды. Медленноволновая активность прямо пропорциональна корковой экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF) и увеличению количества корковых связей [67].

Высокоамплитудная дельта-активность в передних отделах мозга — маркёр особых форм сознания, обусловленных разобщением функциональной связи между таламусом и корой. К ним относятся, например, сновидения, глубокая медитация, психоделические состояния, вызванные аяуаской или субанестетическими дозами кетамин. Феноменологически их объединяют таким образом:

- а) отрешённость от внешнего мира;
- б) спонтанное образование воспринимаемых в субъективном пространстве, полностью заменяющих собою реальность визуализированных, сценподобных, аффективно насыщенных представлений;
- в) когнитивно-моторная диссоциация.

Всплески дельта-волн совпадают с пиками сновидных переживаний. Считают, что дельтаритмы вовлечены в гомеостатические процессы мозговой деятельности, интеграцию психических функций, переходы бессознательного в сознание, процессы редукции тревоги и гиперактивности, исцеления и восстановления. Снижение дельта-активности коррелирует с негативной симптоматикой и когнитивным дефицитом [68, 69]. «Экстремальную дельта-щётку» вполне можно считать биомаркёром «нейроидной формы переживания» Майер-Гросса, сопровождаемой мобилизацией защитно-восстановительных систем мозга.

Магнитно-резонансная томография головного мозга ничем не примечательна в этом отношении. У трети больных ANMDARE временно усиливается интенсивность сигнала от медиальных отделов височных долей без выявления зон повышенного скопления контраста и отёка [35, 50, 52].

Данные функциональной нейровизуализации при ANMDARE указывают на нарушение интеграции волокон белого вещества в таламокортикальной, лобно-теменной и сенсомоторной

нейросетях. Лобно-височный гиперметаболизм сочетается с гипометаболизмом теменной и затылочной коры [70]. Нарушение связности ассоциативных волокон, соединяющих подкорковые центры с корой, Т. Мейнерт считал мозговой основой «амении» — острого идиопатического психоза, одна из выделенных им форм которого описательно совпадает с ANMDARE. Лобно-височный гиперметаболизм — отличительное свойство патофизиологии циклоидных психозов [71].

При аутопсии умерших от приступа ANMDARE никаких признаков нейровоспаления не обнаружено [23, 27, 26, 30, 63]. Патологоанатомическая картина усложняется, если летальному исходу предшествовала иммунотерапия. Вскрытия показывают неспецифическую активацию микроглии, дегенерацию нейронов, обширный глиоз, демиелинизацию волокон. Однако и в этих случаях нет геморрагий, узелков нейронофагии, отложений белков комплемента, Т-лимфоцитарных инфильтратов — ничего из того, что указывало бы на воспалительное поражение мозга (энцефалит) [34, 35, 44, 64, 72].

Выдающиеся клиницисты К. Вернике, К. Клайст, К. Штаудер, К. Лёонхард соотносили источник развёртывания психозов, совпадающих в своём клиническом описании с ANMDARE, с нарушениями в функционировании стволовых структур головного мозга. Р.Я. Голант так их и назвала: «диэнцефалопатические психозы с периодическим течением». Патофизиологический механизм диэнцефалопатических психозов А.С. Шмарьян ёмко охарактеризовал «синдромом сенсibilизации стволовой системы», при определённых условиях очень резко и специфично изменяющим функциональное состояние корковых процессов. Современные исследования, посвящённые изучению роли стволовых структур в развитии ANMDARE, редки [73–76]

Представления о формах болезней всегда формируются эмпирическим путём, и только затем патофизиология помогает понять их сущность (Клод Бернар, 1865). История с ANMDARE наглядно иллюстрирует, как движение в противоположном направлении может чрезвычайно запутать причинно-следственные связи, взаимоотношения патогенеза и саногенеза, понимание

природы заболевания, обоснования терапевтических вмешательств.

NMDAR1-AB не вызывают воспаления и не повреждают ткани мозга. Это в корне противоречит тезису «аутоиммунного энцефалита», якобы определяющего полиморфную картину острого транзиторного психомоторного психоза [23, 25, 26, 32, 35]. Выработка NMDAR1-AB служит важной частью гуморального аутоиммунитета. Несомненно, NMDAR1-AB обладают биологически целесообразными регуляторными, иммуномодулирующими и нейропротективными функциями [30, 31, 35, 43, 64, 77].

Симптомы могут представлять собой как утрату той или иной функциональной способности, так и защитный или компенсаторный механизм, предотвращающий дальнейшую дезорганизацию психической деятельности. Изучение саногенетических механизмов — ничуть не менее важное направление медицины будущего, чем изучение патогенеза болезней. Пока мы плохо понимаем, какие проявления болезни связаны с её патогенной основой, которую следует подавлять, какие отражают противостоящий ей процесс, которому нужно содействовать [78–80]. Внедрение мощных биомедицинских технологий в клиническую практику требует особо взвешенных интерпретаций нейробиологических находок и неукоснительного соблюдения принципа *primum non nocere*.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** *Снедков Е.В.* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, обзор литературы, написание текста; *Волчек И.А.* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, обзор литературы, написание текста; *Лемешев И.В.* — обзор литературы, написание текста, внесение окончательной правки.

**Funding.** This publication did not receive support from any external sources of funding.

**Conflict of interests.** The authors declares no conflicts of interests.

**Contribution of the authors.** *E.V. Snedkov* — GC, literature review, data analysis, writing the main part of the text; *I.A. Volchek* — GC, literature review, data analysis, writing the main part of the text; *I.V. Lemeshev* — writing the main part of the text, conducting a literature review, and making final edits.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Bell L. On a form of disease resembling some advanced stages of mania and fever, but so contradistinguished from any ordinary observed or described combination of symptoms as to render it probable that it may be overlooked and hitherto unrecorded malady // *Am. J. Insanity*. 1849. Vol. 6. N. 2. P. 97–127.
2. Леонгард К. Систематика эндогенных психозов и их дифференцированная этиология. Пер. с нем. под ред. А.С. Тиганова. М.: Практическая медицина; 2010. 456 с.
3. Kleist K. Die klinische Stellung der Motilitätspsychosen // *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, Referate und Ergebnisse*. 1911. Vol. 3. P. 914–917.
4. Franzek E., Beckmann H. Season-of-birth effect reveals the existence of etiologically different groups of schizophrenia // *Biological Psychiatry*. 1992. Vol. 32. N. 4. P. 375–378. DOI: 10.1016/0006-3223(92)90042-x.
5. Stöber G., Franzek E., Beckmann H. The role of maternal infectious diseases during pregnancy in the etiology of schizophrenia in offspring // *European Psychiatry*. 1992. Vol. 7. N. 4. P. 147–152. DOI: 10.1017/S0924933800005241.
6. Stöber G., Kocher I., Franzek E. et al. First-trimester maternal gestational infection and cycloid psychosis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1997. Vol. 96. N. 5. P. 319–324. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb09923.x.
7. Al-Haddad B.J., Oler E., Armistead B. et al. The fetal origins of mental illness // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019. Vol. 221. N. 6. P. 549–562. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.013.
8. Massrali A., Adhya D., Srivastava D.P. et al. Virus-induced maternal immune activation as an environmental factor in the etiology of autism and schizophrenia // *Frontiers in Neuroscience*. 2022. Vol. 16. P. 834058. DOI: 10.3389/fnins.2022.834058.
9. Ratnayake U., Quinn T., Walker D.W. et al. Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness // *Frontiers in Neuroscience*. 2013. Vol. 7. P. 180. DOI: 10.3389/fnins.2013.00180.
10. Vasistha N.A., Pardo-Navarro M., Gasthaus J. et al. Maternal inflammation has a profound effect on cortical interneuron development in a stage and subtype-specific manner // *Molecular Psychiatry*. 2020. Vol. 25. N. 10. P. 2313–2329. DOI: 10.1038/s41380-019-0539-5.
11. Seckl J.R., Holmes M.C. Mechanisms of disease: Glucocorticoids, their placental metabolism and fetal programming of adult pathophysiology // *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2007. Vol. 3. N. 6. P. 479–488. DOI: 10.1038/ncpendmet0515.
12. Lee Y.H., Cherkerzian S., Seidman L.J. et al. Maternal bacterial infection during pregnancy and offspring risk of psychotic disorders: Variation by severity of infection and offspring sex // *American Journal of Psychiatry*. 2020. Vol. 177. N. 1. P. 66–75. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18101206.
13. Allswede D.M., Yolken R.H., Buka S.L. et al. Cytokine concentrations throughout pregnancy and risk for psychosis in adult offspring: A longitudinal case-control study // *The Lancet Psychiatry*. 2020. Vol. 7. N. 3. P. 254–261. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30006-7.
14. Cheslack-Postava K., Brown A.S. Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress // *Schizophrenia Research*. 2022. Vol. 247. P. 7–15. DOI: 10.1016/j.schres.2021.05.014.
15. Malhotra S., Sahoo S., Balachander S. Acute and transient psychotic disorders: Newer understanding // *Current Psychiatry Reports*. 2019. Vol. 21. P. 1–11. DOI: 10.1007/s11920-019-1099-8.
16. Dalmau J., Armangué T., Planagumà J. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: Mechanisms and models // *The Lancet Neurology*. 2019. Vol. 18. N. 11. P. 1045–1057. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
17. Davies C., Segre G., Estradé A. et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: A systematic review and meta-analysis // *The Lancet Psychiatry*. 2020. Vol. 7. N. 5. P. 399–410. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30057-2.
18. Zimmer A., Youngblood A., Adnane A. et al. Prenatal exposure to viral infection and neuropsychiatric disorders in offspring: A review of the literature and recommendations for the COVID-19 pandemic // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021. Vol. 91. P. 756–770. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.10.024.
19. Hansen N., Lueddecke D., Malchow B. et al. Autoantibody-associated psychiatric syndromes in children: Link to adult psychiatry // *Journal of Neural Transmission*. 2021. Vol. 128. N. 6. P. 735–747. DOI: 10.1007/s00702-021-02354-8.
20. Pröbstel A.K., Zamvil S.S. Do maternal anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies promote development of neuropsychiatric disease in children? // *Annals of Neurology*. 2019. Vol. 86. N. 5. P. 653. DOI: 10.1002/ana.25584.
21. Цахилова Р.Г., Кузнецов В.П., Хмельницкая А.В. и др. Влияние иммунного статуса матери на развитие плода и здоровье новорожденного (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2016. Т. 22. №6. С. 38–43. DOI: 10.17116/repro201622638-43.
22. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease // *Nature Reviews Immunology*. 2021. Vol. 21. N. 12. P. 798–813. DOI: 10.1038/s41577-021-00543-w.
23. Ehrenreich H. Autoantibodies against N-methyl-D-aspartate receptor 1 in health and disease // *Current Opinion in Neurology*. 2018. Vol. 31. N. 3. P. 306. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000546.
24. Gastaldi V.D., Wilke J.B., Weidinger C.A. et al. Factors predisposing to humoral autoimmunity against brain-antigens in health and disease: Analysis of 49 autoantibodies in over 7000 subjects // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2023. Vol. 108. P. 135–147. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.10.016.
25. Hansen N. NMDAR autoantibodies in psychiatric disease — an immunopsychiatric continuum and potential predisposition for disease pathogenesis // *Journal of Translational Autoimmunity*. 2022. Vol. 25. P. 100165. DOI: 10.1016/j.jtauto.2022.100165.
26. Wilke J.B., Hindermann M., Berghoff S.A. et al. Autoantibodies against NMDA receptor 1 modify rather than cause encephalitis // *Molecular Psychiatry*. 2021. Vol. 26. N. 12. P. 7746–7759. DOI: 10.1038/s41380-021-01238-3.
27. Dahm L., Ott C., Steiner J. et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease // *Annals of Neurology*. 2014. Vol. 76. N. 1. P. 82–94. DOI: 10.1002/ana.24189.
28. Ehrenreich H. Autoantibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR1: Untangling apparent inconsistencies for clinical practice // *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. P. 181. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00181.
29. Hopfner F., Müller S.H., Steppat D. et al. No association between Parkinson disease and autoantibodies against NMDA-type glutamate receptors // *Translational Neurodegeneration*. 2019. Vol. 8. P. 1–7. DOI: 10.1186/s40035-019-0153-0.



30. Pan H., Oliveira B., Saher G. et al. Uncoupling the widespread occurrence of anti-NMDAR1 autoantibodies from neuropsychiatric disease in a novel autoimmune model // *Molecular Psychiatry*. 2019. Vol. 24. N. 10. P. 1489–1501. DOI: 10.1038/s41380-017-0011-3.
31. Pan H., Steixner-Kumar A.A., Seelbach A. et al. Multiple inducers and novel roles of autoantibodies against the obligatory NMDAR subunit NR1: A translational study from chronic life stress to brain injury // *Molecular Psychiatry*. 2021. Vol. 26. N. 6. P. 2471–2482. DOI: 10.1038/s41380-020-0672-1.
32. Pollak T.A., Kempton M.J., Iyegbe C. et al. Clinical, cognitive and neuroanatomical associations of serum NMDAR autoantibodies in people at clinical high risk for psychosis // *Molecular Psychiatry*. 2021. Vol. 26. N. 6. P. 2590–2604. DOI: 10.1038/s41380-020-00899-w.
33. Lennox B.R., Palmer-Cooper E.C., Pollak T. et al. Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: a case-control study // *The Lancet Psychiatry*. 2017. Vol. 4. N. 1. P. 42–48. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30375-3.
34. Dalmau J., Tüzün E., Wu H. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // *Annals of Neurology*. 2007. Vol. 61. N. 1. P. 25–36. DOI: 10.1002/ana.21050.
35. Vitaliani R., Mason W., Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2005. Vol. 58. N. 4. P. 594–604. DOI: 10.1002/ana.20614.
36. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // *The Lancet Neurology*. 2011. Vol. 10. N. 1. P. 63–74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
37. Gabilondo I., Saiz A., Galán L. et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis // *Neurology*. 2011. Vol. 77. N. 10. P. 996–999. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc6b.
38. Armangue T., Spatola M., Vlaga A. et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: A prospective observational study and retrospective analysis // *The Lancet Neurology*. 2018. Vol. 17. N. 9. P. 760–772. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8.
39. Phillips O., Tubre T., Lorenco H. et al. Limbic encephalitis in a child with ovarian teratoma and influenza B. Case report and critical review of the history of autoimmune anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis // *Journal of Neuroimmunology*. 2021. Vol. 360. P. 577716. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577716.
40. Nabizadeh F., Balabandian M., Sodeifian F. et al. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022. Vol. 62. P. 103795. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103795.
41. Samim M.M., Dhar D., Goyal S. et al. AI-CoV Study: Autoimmune encephalitis associated with COVID-19 and its vaccines — A systematic review // *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2022. Vol. 18. N. 6. P. 692. DOI: 10.3988/jcn.2022.18.6.692.
42. Martin S., Azzouz B., Morel A. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and vaccination: A disproportionality analysis // *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13. P. 940780. DOI: 10.3389/fphar.2022.940780.
43. Valdeiros S.R., Calejo M., Marinho A. et al. First report of concomitant cryptococcal meningitis and anti-NMDAR encephalitis // *Brain, Behavior & Immunity-Health*. 2020. Vol. 2. P. 100036. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100036.
44. Zrzavy T., Endmayr V., Bauer J. et al. Neuropathological variability within a spectrum of NMDAR-encephalitis // *Annals of Neurology*. 2021. Vol. 90. N. 5. P. 725–737. DOI: 10.1002/ana.26223.
45. Doden T., Sekijima Y., Ikeda J. et al. Postpartum anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A case report and literature review // *Internal Medicine*. 2017. Vol. 56. N. 3. P. 357–362. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7442.
46. Konec F.F., Schwenkenbecher P., Jendretzky K.F. et al. Severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis under immunosuppression after liver transplantation // *Frontiers in Neurology*. 2019. Vol. 10. P. 987. DOI: 10.3389/fneur.2019.00987.
47. Obi C.A., Thompson E., Mordukhaev L. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis triggered by emotional stress // *Baylor University Medical Center Proceedings*. Taylor & Francis, 2019. Vol. 32. N. 4. P. 605–606. DOI: 10.1080/08998280.2019.1647713.
48. Auriti C., De Rose D.U., Santisi A. et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2021. Vol. 1867. N. 10. P. 166198. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.
49. Teller J., Jung C., Wilke J.B. et al. Autoantibodies against NMDAR subunit NR1 disappear from blood upon anesthesia // *Brain, Behavior & Immunity-Health*. 2022. Vol. 24. P. 100494. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100494.
50. Kayser M.S., Titulaer M.J., Gresa-Arribas N. et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis // *JAMA Neurology*. 2013. Vol. 70. N. 9. P. 1133–1139. DOI: 10.1001/jama-neurol.2013.3216.
51. Wu C.Y., Wu J.D., Chen C.C. The association of ovarian teratoma and Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis: An updated integrative review // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. N. 20. P. 10911. DOI: 10.3390/ijms222010911.
52. Васенина Е.Е., Левин О.Р., Ганькина О.А. и др. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017. Т. 117. №2. С. 110–116. DOI: 10.17116/jnevro201711721110-116.
53. Шмуклер А.Б., Ивашкина А.А., Мурашко А.А. Случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита с клинической картиной фебрильной кататонии // *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Т. 18. №4. С. 266–272. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-266-272.
54. Giné Servén E., Boix Quintana E., Martínez Ramírez M. et al. Cycloid psychosis as a psychiatric expression of anti-NMDAR encephalitis. A systematic review of case reports accomplished with the authors' cooperation // *Brain and Behavior*. 2021. Vol. 11. N. 2. P. e01980. DOI: 10.1002/brb3.1980.
55. Komagamine T., Kanbayashi T., Suzuki K. et al. “Atypical psychoses” and anti-NMDA receptor encephalitis: A review of literature in the mid-twentieth century // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2022. Vol. 76. N. 2. P. 62. DOI: 10.1111/pcn.13317.
56. Foucher J.R., Bartsch A.J., Mainberger O. et al. Parakinesia: A Delphi consensus report // *Schizophrenia Research*. 2022. P. S0920-9964(22)00366-8. DOI: 10.1016/j.schres.2022.09.024.
57. Giné Servén E., Boix Quintana E., Guanyabens Buscá N. et al. Considerations of psychotic symptomatology in anti-NMDA encephalitis: Similarity to cycloid psychosis // *Clinical Case Reports*. 2019. Vol. 7. N. 12. P. 2456–2461. DOI: 10.1002/ccr3.2522.

58. Warren N., O’Gorman C., McKeon G. et al. Psychiatric management of anti-NMDAR encephalitis: A cohort analysis // *Psychological Medicine*. 2021. Vol. 51. N. 3. P. 435–440. DOI: 10.1017/S0033291719003283.
59. McKeon G.L., Robinson G.A., Ryan A.E. et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2018. Vol. 40. N. 3. P. 234–252. DOI: 10.1080/13803395.2017.1329408.
60. Flanagan E.P., Geschwind M.D., Lopez-Chiriboga A.S. et al. Autoimmune encephalitis misdiagnosis in adults // *JAMA Neurology*. 2023. Vol. 80. N. 1. P. 30–39. DOI: 10.1001/jama-neurol.2022.4251.
61. Hébert J., Muccilli A., Wennberg R.A. et al. Autoimmune encephalitis and autoantibodies: A review of clinical implications // *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2022. Vol. 7. N. 1. P. 81–98. DOI: 10.1093/jalm/jfab102.
62. Lee S., Kim H.D., Lee J.S. et al. Clinical features and treatment outcomes of seronegative pediatric autoimmune encephalitis // *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2021. Vol. 17. N. 2. P. 300. DOI: 10.3988/jcn.2021.17.2.300.
63. Hayashi K., Hikiji W., Makino Y. et al. An autopsy case of suspected anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis // *Journal of Forensic Science and Medicine*. 2019. Vol. 5. N. 4. P. 213–216. DOI: 10.4103/jfsm.jfsm\_59\_18.
64. Tüzün E., Zhou L., Baehring J.M. et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma // *Acta Neuropathologica*. 2009. Vol. 118. P. 737–743. DOI: 10.1007/s00401-009-0582-4.
65. Dao L.M., Machule M.L., Bacher P. et al. Decreased inflammatory cytokine production of antigen-specific CD4<sup>+</sup> T cells in NMDA receptor encephalitis // *Journal of Neurology*. 2021. Vol. 268. P. 2123–2131. DOI: 10.1007/s00415-020-10371-y.
66. Gillinder L., Warren N., Hartel G. et al. EEG findings in NMDA encephalitis — a systematic review // *Seizure*. 2019. Vol. 65. P. 20–24. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.12.015.
67. Faraguna U., Vyazovskiy V.V., Nelson A.B. et al. A causal role for brain-derived neurotrophic factor in the homeostatic regulation of sleep // *Journal of Neuroscience*. 2008. Vol. 28. N. 15. P. 4088–4095. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5510-07.2008.
68. Harmony T. The functional significance of delta oscillations in cognitive processing // *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2013. Vol. 7. P. 83. DOI: 10.3389/fnins.2013.00083.
69. Steriade M., McCormick D.A., Sejnowski T.J. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain // *Science*. 1993. Vol. 262. N. 5134. P. 679–685. DOI: 10.1126/science.8235588.
70. Nabizadeh F., Ramezannezhad E., Sardaripour A. et al. [18F] FDG brain PET and clinical symptoms in different autoantibodies of autoimmune encephalitis: A systematic review // *Neurological Sciences*. 2022. Vol. 43. N. 8. P. 4701–4718. DOI: 10.1007/s10072-022-06094-9.
71. Jabs B.E., Pfulmann B., Bartsch A.J. et al. Cycloid psychoses — from clinical concepts to biological foundations // *Journal of Neural Transmission*. 2002. Vol. 109. P. 907–919. DOI: 10.1007/s007020200074.
72. Martinez-Hernandez E., Horvath J., Shiloh-Malawsky Y. et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis // *Neurology*. 2011. Vol. 77. N. 6. P. 589–593. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228c136.
73. Dietl H.W., Pulst S.M., Engelhardt P. et al. Paraneoplastic brainstem encephalitis with acute dystonia and central hypovenilation // *Journal of Neurology*. 1982. Vol. 227. P. 229–238. DOI: 10.1007/BF00313390.
74. Lu T., Cai W., Qiu W. et al. Brainstem and vestibulocochlear nerve involvement in relapsing — remitting anti-NMDAR encephalitis // *Neurological Sciences*. 2016. Vol. 37. P. 149–151. DOI: 10.1007/s10072-015-2385-9.
75. Schäbitz W.R., Rogalewski A., Hagemester C. et al. VZV brainstem encephalitis triggers NMDA receptor immunoreaction // *Neurology*. 2014. Vol. 83. N. 24. P. 2309–2311. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001072.
76. Wang H.Y., Li T., Li X.L. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis mimics neuroleptic malignant syndrome: Case report and literature review // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019. Vol. 2019. P. 773–778. DOI: 10.2147/NDVol.S195706.
77. Young D. The NMDA receptor antibody paradox: A possible approach to developing immunotherapies targeting the NMDA receptor // *Frontiers in Neurology*. 2020. Vol. 11. P. 635. DOI: 10.3389/fneur.2020.00635.
78. Бачерников Н.Е., Петленко В.П., Щербина Е.А. Философские вопросы психиатрии. Киев: Здоровья; 1985. 192 с.
79. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. Ленинград: Медицина; 1988. 264 с.
80. Смирнов В.К. Психогигиена и психическое здоровье. В сб.: Психическое здоровье и пограничные состояния. Сб. науч. тр. / Под общ. ред. В.К. Смирнова. Горький: ГМИ; 1983. с. 38–58.

## REFERENCES

1. Bell LV. On a form of disease resembling some advanced stages of mania and fever, but so contradistinguished from any ordinarily observed or described combination of symptoms, as to render it probable that it may be an overlooked and hitherto unrecorded malady. *Am J Insanity*. 1849;6(2):97–127.
2. Leongard K. *Sistematika endogennykh psikhovov i ikh differentsirovannaya etiologiya*. Per. s nem. pod red. A.S. Tiganova. M.: Prakticheskaya meditsina; 2010. 456 p. (In Russ)
3. Kleist K. Die klinische Stellung der Motilitätspsychosen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1911;3:914–917.
4. Franzek E, Beckmann H. Season-of-birth effect reveals the existence of etiologically different groups of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1992;32(4):375–378. DOI: 10.1016/0006-3223(92)90042-x.
5. Stöber G, Franzek E, Beckmann H. The role of maternal infectious diseases during pregnancy in the etiology of schizophrenia in offspring. *European Psychiatry*. 1992;7(4):147–152. DOI: 10.1017/S0924933800005241.
6. Stöber G, Kocher I, Franzek E, Beckmann H. First-trimester maternal gestational infection and cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96(5):319–324. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb09923.x.
7. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B et al. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(6):549–562. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.013.
8. Massrali A, Adhya D, Srivastava DP et al. Virus-induced maternal immune activation as an environmental factor in the etiology of autism and schizophrenia. *Front Neurosci*. 2022;16:834058. DOI: 10.3389/fnins.2022.834058.

9. Ratnayake U, Quinn T, Walker DW, Dickinson H. Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness. *Front Neurosci.* 2013;7:180. DOI: 10.3389/fnins.2013.00180.
10. Vasistha NA, Pardo-Navarro M, Gasthaus J et al. Maternal inflammation has a profound effect on cortical interneuron development in a stage and subtype-specific manner. *Mol Psychiatry.* 2020;25(10):2313–2329. DOI: 10.1038/s41380-019-0539-5.
11. Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: Glucocorticoids, their placental metabolism and fetal ‘programming’ of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(6):479–488. DOI: 10.1038/ncpendmet0515.
12. Lee YH, Cherkerzian S, Seidman LJ et al. Maternal bacterial infection during pregnancy and offspring risk of psychotic disorders: Variation by severity of infection and offspring sex. *Am J Psychiatry.* 2020;177(1):66–75. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18101206.
13. Allswede DM, Yolken RH, Buka SL et al. Cytokine concentrations throughout pregnancy and risk for psychosis in adult offspring: A longitudinal case-control study. *The Lancet Psychiatry.* 2020; 7(3):254–261. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30006-7.
14. Cheslack-Postava K, Brown AS. Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress. *Schizophr Res.* 2022;247:7–15. DOI: 10.1016/j.schres.2021.05.014.
15. Malhotra S, Sahoo S, Balachander S. Acute and transient psychotic disorders: Newer understanding. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(11):113. DOI: 10.1007/s11920-019-1099-8.
16. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1045–1057. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
17. Davies C, Segre G, Estradé A et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(5):399–410. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30057-2.
18. Zimmer A, Youngblood A, Adnane A et al. Prenatal exposure to viral infection and neuropsychiatric disorders in offspring: A review of the literature and recommendations for the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun.* 2021;91:756–770. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.10.024.
19. Hansen N, Luedecke D, Malchow B et al. Autoantibody-associated psychiatric syndromes in children: Link to adult psychiatry. *J Neural Transm.* 2021;128:735–747. DOI: 10.1007/s00702-021-02354-8.
20. Pröbstel AK, Zamvil SS. Do maternal anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies promote development of neuropsychiatric disease in children? *Ann Neurol.* 2019;86(5):653–655. DOI: 10.1002/ana.25584.
21. Tkachilova SG, Kuznetsov VP, Khmel'nitskaya AV et al. The influence of the immune status of the mother on fetal development and the health of the newborn (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2016;22(6):38–43. (In Russ). DOI: 10.17116/repro201622638-43.
22. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:798–813. DOI: 10.1038/s41577-021-00543-w.
23. Ehrenreich H. Autoantibodies against N-methyl-D-aspartate receptor 1 in health and disease. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):306–312. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000546.
24. Gastaldi VD, Wilke JB, Weidinger CA et al. Factors predisposing to humoral autoimmunity against brain-antigens in health and disease: Analysis of 49 autoantibodies in over 7000 subjects. *Brain Behav Immun.* 2022;108:135–147. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.10.016.
25. Hansen N. NMDAR autoantibodies in psychiatric disease — an immunopsychiatric continuum and potential predisposition for disease pathogenesis. *J Transl Autoimmun.* 2022;5:100165. DOI: 10.1016/j.jtauto.2022.100165.
26. Wilke JBH, Hindermann M, Berghoff SA et al. Autoantibodies against NMDA receptor 1 modify rather than cause encephalitis. *Mol Psychiatry.* 2021;26:7746–7759. DOI: 10.1038/s41380-021-01238-3.
27. Dahm L, Ott C, Steiner J et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol.* 2014;76(1):82–94. DOI: 10.1002/ana.24189.
28. Ehrenreich H. Autoantibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR1: Untangling apparent inconsistencies for clinical practice. *Front Immunol.* 2017;8:181. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00181.
29. Hopfner F, Müller SH, Steppat D et al. No association between Parkinson disease and autoantibodies against NMDA-type glutamate receptors. *Transl Neurodegener.* 2019;8:11. DOI: 10.1186/s40035-019-0153-0.
30. Pan H, Oliveira B, Saher G et al. Uncoupling the widespread occurrence of anti-NMDAR1 autoantibodies from neuropsychiatric disease in a novel autoimmune model. *Mol Psychiatry.* 2019;24(10):1489–1501. DOI: 10.1038/s41380-017-0011-3.
31. Pan H, Steixner-Kumar AA, Seelbach A et al. Multiple inducers and novel roles of autoantibodies against the obligatory NMDAR subunit NR1: A translational study from chronic life stress to brain injury. *Mol Psychiatry.* 2021;26(6):2471–2482. DOI: 10.1038/s41380-020-0672-1.
32. Pollak TA, Kempton MJ, Iyegbe C et al. Clinical, cognitive and neuroanatomical associations of serum NMDAR autoantibodies in people at clinical high risk for psychosis. *Mol Psychiatry.* 2021;26(6):2590–2604. DOI: 10.1038/s41380-020-00899-w.
33. Lennox BR, Palmer-Cooper EC, Pollak T et al. Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: A case-control study. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(1):42–48. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30375-3.
34. Dalmau J, Tüzün E, Wu H et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology.* 2007;61(1):25–36. DOI: 10.1002/ana.21050.
35. Vitaliani R, Mason W, Ances B et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Annals of Neurology.* 2005;58(4):594–604. DOI: 10.1002/ana.20614.
36. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63–74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
37. Gabilondo I, Saiz A, Galán L et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 2011;77(10):996–999. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc6b.
38. Armangué T, Spatola M, Vlăgea A et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: A prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):760–772. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8.
39. Phillips O, Tubre T, Lorenc H et al. Limbic encephalitis in a child with ovarian teratoma and influenza B. Case report and critical review of the history of autoimmune anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2021;360:577716. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577716.
40. Nabizadeh F, Balabandian M, Sodeifian F et al. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review.

- Mult Scler Relat Disord.* 2022;62:103795. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103795.
41. Samim MM, Dhar D, Goyal S et al. AI-CoV study: autoimmune encephalitis associated with COVID-19 and its vaccines — a systematic review. *J Clin Neurol.* 2022;18(6):692–710. DOI: 10.3988/jcn.2022.18.6.692.
42. Martin S, Azzouz B, Morel A, Trenque T. Anti-NMDA receptor encephalitis and vaccination: A disproportionality analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:940780. DOI: 10.3389/fphar.2022.940780.
43. Valdoleiros SR, Calejo M, Marinho A et al. First report of concomitant cryptococcal meningitis and anti-NMDAR encephalitis. *Brain Behav Immun Health.* 2020;2:100036. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100036.
44. Zrzavy T, Endmayr V, Bauer J et al. Neuropathological variability within a spectrum of NMDAR-encephalitis. *Ann Neurol.* 2021;90(5):725–737. DOI: 10.1002/ana.26223.
45. Doden T, Sekijima Y, Ikeda J et al. Postpartum Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A case report and literature review. *Intern Med.* 2017;56(3):357–362. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7442.
46. Konen FF, Schwenkenbecher P, Jendretzky KF et al. Severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis under immunosuppression after liver transplantation. *Front Neurol.* 2019;10:987. DOI: 10.3389/fneur.2019.00987.
47. Obi CA, Thompson E, Mordukhaev L et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis triggered by emotional stress. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2019;32(4):605–606. DOI: 10.1080/08998280.2019.1647713.
48. Auriti C, De Rose DU, Santisi A et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(10):166198. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.
49. Teller J, Jung C, Wilke JBH et al. Autoantibodies against NMDAR subunit NR1 disappear from blood upon anesthesia. *Brain Behav Immun Health.* 2022;24:100494. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100494.
50. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 2013;70(9):1133–1139. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.3216.
51. Wu CY, Wu JD, Chen CC. The association of ovarian teratoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: An updated integrative review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):10911. DOI: 10.3390/ijms222010911.
52. Vasenina EE, Levin OS, Gankina OA et al. Autoimmune anti-NMDA-R encephalitis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii.* 2017;117(2):110-116. (In Russ). DOI: 10.17116/jnevro201711721110-116.
53. Shmukler AB, Ivashkina AA, Murashko AA. A case of anti-NMDA-receptor encephalitis presenting as febrile catatonia. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(4):266–272. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-266-272.
54. Giné Servén E, Boix Quintana E, Martínez Ramírez M et al. Cycloid psychosis as a psychiatric expression of anti-NMDAR encephalitis. A systematic review of case reports accomplished with the authors' cooperation. *Brain Behav.* 2021;11(2):e01980. DOI: 10.1002/brb3.1980.
55. Komagamine T, Kanbayashi T, Suzuki K et al. "Atypical psychoses" and anti-NMDA receptor encephalitis: A review of literature in the mid-twentieth century. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;76(2):62–63. DOI: 10.1111/pcn.13317.
56. Foucher JR, Bartsch AJ, Mainberger O et al. Parakinesia: A Delphi consensus report. *Schizophr Res.* 2022;S0920-9964(22)00366-8. DOI: 10.1016/j.schres.2022.09.024.
57. Giné Servén E, Boix Quintana E, Guanyabens Buscà N et al. Considerations of psychotic symptomatology in anti-NMDA encephalitis: Similarity to cycloid psychosis. *Clin Case Rep.* 2019;7(12):2456–2461. DOI: 10.1002/ccr3.2522.
58. Warren N, O'Gorman C, McKeon G et al. Psychiatric management of anti-NMDAR encephalitis: A cohort analysis. *Psychol Med.* 2021;51(3):435–440. DOI: 10.1017/S0033291719003283.
59. McKeon GL, Robinson GA, Ryan AE et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2018;40(3):234–252. DOI: 10.1080/13803395.2017.1329408.
60. Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS et al. Autoimmune encephalitis misdiagnosis in adults. *JAMA Neurol.* 2023;80(1):30–39. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.4251.
61. Hébert J, Muccilli A, Wennberg RA. Autoimmune encephalitis and autoantibodies: A review of clinical implications. *J Appl Lab Med.* 2022;7(1):81–98. DOI: 10.1093/jalm/jfab102.
62. Lee S, Kim HD, Lee JS et al. Clinical features and treatment outcomes of seronegative pediatric autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol.* 2021;17(2):300–306. DOI: 10.3988/jcn.2021.17.2.300.
63. Hayashi K, Hikiji W, Makino Y, Suzuki H. An autopsy case of suspected anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Forensic Sci Med.* 2019;5:213–216. DOI: 10.4103/jfsm.jfsm\_59\_18.
64. Tüzün E, Zhou L, Baehring JM et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol.* 2009;118(6):737–743. DOI: 10.1007/s00401-009-0582-4.
65. Dao LM, Machule ML, Bacher P et al. Decreased inflammatory cytokine production of antigen-specific CD4<sup>+</sup> T cells in NMDA receptor encephalitis. *J Neurol.* 2021;268(6):2123–2131. DOI: 10.1007/s00415-020-10371-y.
66. Gillinder L, Warren N, Hartel G et al. EEG findings in NMDA encephalitis — A systematic review. *Seizure.* 2019;65:20–24. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.12.015.
67. Faraguna U, Vyazovskiy VV, Nelson AB et al. A causal role for brain-derived neurotrophic factor in the homeostatic regulation of sleep. *J Neurosci.* 2008;28(15):4088–40895. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5510-07.2008.
68. Harmony T. The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Front Integr Neurosci.* 2013;7:83. DOI: 10.3389/fnint.2013.00083.
69. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science.* 1993;262(5134):679–685. DOI: 10.1126/science.8235588.
70. Nabizadeh F, Ramezannezhad E, Sardaripour A et al. [18F] FDG brain PET and clinical symptoms in different autoantibodies of autoimmune encephalitis: A systematic review. *Neurol Sci.* 2022;43(8):4701–4718. DOI: 10.1007/s10072-022-06094-9.
71. Jabs BE, Pfulmann B, Bartsch AJ, Cetkovich-Bakmas MG, Stöber G. Cycloid psychoses — from clinical concepts to biological foundations. *J Neural Transm (Vienna).* 2002;109:907–919. DOI: 10.1007/s007020200074.
72. Martínez-Hernández E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 2011;77(6):589–593. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228c136.
73. Dietl HW, Pulst SM, Engelhardt P, Mehraein P. Paraneoplastic brainstem encephalitis with acute dystonia and central hypoventilation. *J Neurol.* 1982;227(4):229–238. DOI: 10.1007/BF00313390.
74. Lu T, Cai W, Qiu W et al. Brainstem and vestibulocochlear nerve involvement in relapsing-remitting anti-NMDAR encephalitis.

litis. *Neurol Sci.* 2016;37(1):149–151. DOI: 10.1007/s10072-015-2385-9.

75. Schäbitz WR, Rogalewski A, Hagemester C, Bien CG. VZV brainstem encephalitis triggers NMDA receptor immunoreaction. *Neurology.* 2014;83(24):2309–2311. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001072.

76. Wang HY, Li T, Li XL et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis mimics neuroleptic malignant syndrome: Case report and literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:773–778. DOI: 10.2147/NDT.S195706.

77. Young D. The NMDA receptor antibody paradox: A possible approach to developing immunotherapies targeting

the NMDA receptor. *Front Neurol.* 2020;11:635. DOI: 10.3389/fneur.2020.00635.

78. Bacherikov NE, Petlenko VP, Shcherbina EA. *Filosofskie voprosy psikiatrii.* Kiev: Zdorovya; 1985. 192 с. (In Russ).

79. Nuller YuL, Mikhaleiko IN. *Affektivnye psikhozy.* Leningrad: Meditsina; 1988. 264 p. (In Russ.)

80. Smirnov VK. Psikhogigiena i psikhicheskoe zdorov'e. In: *Psikhicheskoe zdorov'e i pogranichnye sostoyaniya.* Sb. nauch. tr. Pod obshch. red. V.K. Smirnova. Gor'kii: GMI; 1983:38–58. (In Russ)

## ОБ АВТОРАХ

**Снедков Евгений Владимирович**, докт. мед. наук, проф., врач-психиатр;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1438-1890>;

eLibrary SPIN: 4353-6428;

e-mail: [esnedkov@mail.ru](mailto:esnedkov@mail.ru)

**Волчек Игорь Анатольевич**, докт. мед. наук, проф. кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования «РОСБИОТЕХ»; главный научный сотрудник научно-исследовательского центра иммунологии и аллергологии;

ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-1451-6145>;

eLibrary SPIN: 6743-2105;

e-mail: [igor.volchek@gmail.com](mailto:igor.volchek@gmail.com)

**Лемешев Илья Владимирович**, заведующий дневным стационаром, врач-психиатр, Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца; ассистент кафедры психиатрии и наркологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова;

ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-0491-6545>;

eLibrary SPIN: 7635-4548;

e-mail [ilya.lemeshev@gmail.com](mailto:ilya.lemeshev@gmail.com)

## AUTHOR'S INFO

**Evgenii V. Snedkov**, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Psychiatrist;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1438-1890>;

eLibrary SPIN: 4353-6428;

e-mail: [esnedkov@mail.ru](mailto:esnedkov@mail.ru)

**Igor A. Volchek**, M.D., D. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases with a Cosmetology Course of the Medical Institute of Continuing Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH)”; Chief Researcher of the Research Center for Immunology and Allergology;

ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-1451-6145>;

eLibrary SPIN: 6743-2105; e-mail: [igor.volchek@gmail.com](mailto:igor.volchek@gmail.com)

**Ilya V. Lemeshev**, M.D., Head of the Day Hospital Department, Psychiatrist, Psychiatric Hospital of St. Nicolas the Wonderworker, Assistant Professor at the Department of Psychiatry and Narcology; I.I. Mechnikov North-Western State Medical University;

ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-0491-6545>;

eLibrary SPIN: 7635-4548; e-mail [ilya.lemeshev@gmail.com](mailto:ilya.lemeshev@gmail.com)