

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №1

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.108>ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Аутоиммунная эпилепсия

Шилкина О.С.¹, Кантимирова Е.А.², Усольцева А.А.²,
Прусова Т.И.², Дмитренко Д.В.²

¹ Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследований мозга Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Карла Маркса, д. 124, Красноярск 660021, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Россия)

Для контактов: Усольцева Анна Александровна, e-mail: a.usoltseva@list.ru

РЕЗЮМЕ

В связи с открытием нейрональных антител и улучшением понимания механизмов этих иммуноопосредованных синдромов все больше внимания уделяется изучению аутоиммунной эпилепсии (АИЭ). Данный обзор посвящен аутоиммунной эпилепсии с учетом последних достижений в области изучения патофизиологии заболевания. Приведены определения, рассмотрены патогенетические механизмы, особенности нейрональных антител и клинической картины АИЭ в зависимости от типа аутоантител. Обоснована необходимость регулярного наблюдения пациентов с АИЭ, предпочтительно эпилептологом совместно с нейроиммунологом. При длительном наблюдении у некоторых больных сохраняется хроническая фармакорезистентная эпилепсия, несмотря на агрессивную иммунотерапию и прием противоэпилептических препаратов. При более глубоком понимании механизмов антителоопосредованных и аутоантигенспецифических Т-клеточно-опосредованных синдромов АИЭ использование противоэпилептических препаратов и иммунотерапии может быть дополнительно оптимизировано.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Аутоиммунная эпилепсия, дефиниция, патофизиология, нейрональные антитела, клиническая картина.

Статья поступила: 31.12.2021 г.; в доработанном виде: 30.01.2022 г.; принята к печати: 02.03.2022 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шилкина О.С., Кантимирова Е.А., Усольцева А.А., Прусова Т.И., Дмитренко Д.В. Аутоиммунная эпилепсия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (1): 74–90. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.108>.

Autoimmune epilepsy

Shilkina O.S.¹, Kantimirova E.A.², Usoltseva A.A.², Prusova T.I.², Dmitrenko D.V.²

¹ Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, University Clinic, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (124 Karl Marx Str., Krasnoyarsk 061501, Russia)

² Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russia)

Corresponding author: Anna A. Usoltseva, e-mail: a.usoltseva@list.ru

SUMMARY

Investigation of autoimmune epilepsy (AIE) has been attracting increasingly more attention due to discovery of neuronal antibodies and improved understanding of the mechanisms related to such immune-mediated syndromes. The review is aimed at autoimmune epilepsy taking into account up-to-date advances in exploring its pathophysiology. Definitions related to this issue are outlined, and pathogenetic mechanisms, features of antineuronal antibodies as well as AIE clinical picture based on type of autoantibodies, are considered. The necessity of regular monitoring patients with AIE is indicated, preferably by an epileptologist together with a neuroimmunologist. With prolonged follow-up, chronic pharmacoresistant epilepsy persists in some patients, despite aggressive immunotherapy and antiepileptic drugs. With a deeper understanding of the mechanisms of antibody-mediated and autoantigen-specific T-cell-mediated AIE syndromes, the use of antiepileptic drugs and immunotherapy can be further optimized.

KEYWORDS

Autoimmune epilepsy, definition, pathophysiology, antineuronal antibodies, clinical picture.

Received: 31.12.2021; **in the revised form:** 30.01.2022; **accepted:** 02.03.2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Shilkina O.S., Kantimirova E.A., Usoltseva A.A., Prusova T.I., Dmitrenko D.V. Autoimmune epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (1): 74–90 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.108>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Аутоиммунная эпилепсия (АИЭ) была выделена Международной Противозепилептической Лигой (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) как самостоятельная форма заболевания в последней классификации эпилепсии 2017 г. АИЭ – результат прямого иммунного расстройства, при котором эпилептические приступы являются основным его симптомом [1]. Обособлению данной формы заболевания способствовало открытие в течение последних десятилетий нейронных аутоантител, нацеленных на поверхностные или внутриклеточные антигены, и изучение иммуноопосредованных процессов в нервной ткани [2–6]. Особый интерес АИЭ представляет в настоящее время, учитывая зарегистрированные случаи аутоиммунного лимбического энцефалита с развитием эпилептических приступов у пациентов с COVID-19 [7–10].

Точная частота встречаемости данной формы эпилепсии неизвестна ввиду отсутствия популяционных исследований. Частота АИЭ у взрослых, по данным ранее проведенных исследований, может составлять около 5–7% от всех форм эпилепсии [3, 11–14]. Показано, что частота определения нейронспецифических антител среди пациентов без генетической, структурной или метаболической этиологии эпилепсии составляет 15% [13], у взрослых больных эпилепсией неуточненной этиологии – 20% [3]. В исследовании, проведенном в США в 2018 г., представлен показатель заболеваемости аутоиммунным энцефалитом 0,8 случая на 100 тыс.

человек в год, а распространенности – 13,7 случая на 100 тыс. человек [14].

У детей с впервые возникшей эпилепсией показано наличие аутоантител примерно в 10% случаев по результатам исследований, проведенных в Европе и Австралии [15, 16].

Эпилепсия неуточненной этиологии составляет 1/3 всех эпилепсий среди взрослых [12].

Значительную роль в понимании этиопатогенеза АИЭ сыграло открытие нейронспецифических антител. В настоящее время выделяют два триггера формирования аутоиммунных нарушений. Иммунологическим триггером может являться объемное образование [17, 18]. В этом случае онконейрональный антиген, экспрессируемый клетками опухоли, приводит к направленному иммунному ответу, способствующему дисфункции нейронов. Некоторые антитела являются специфичными для отдельных типов опухоли [19]. Другим потенциальным триггером является инфекция [20].

Предложены различные механизмы, включая молекулярную мимикрию, когда структурное и/или аминокислотное сходство последовательности патогена с аутоантигеном приводит к перекрестному реактивному иммунному ответу. Повреждение клеток инфекционным агентом может повлечь за собой высвобождение предполагаемого аутоантигена, вызывая аутоиммунный ответ. И наконец, инфекция может привести к активации аутореактивных лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток, что вызовет иммунный ответ против аутоантигенов (рис. 1). Примером инфекцион-

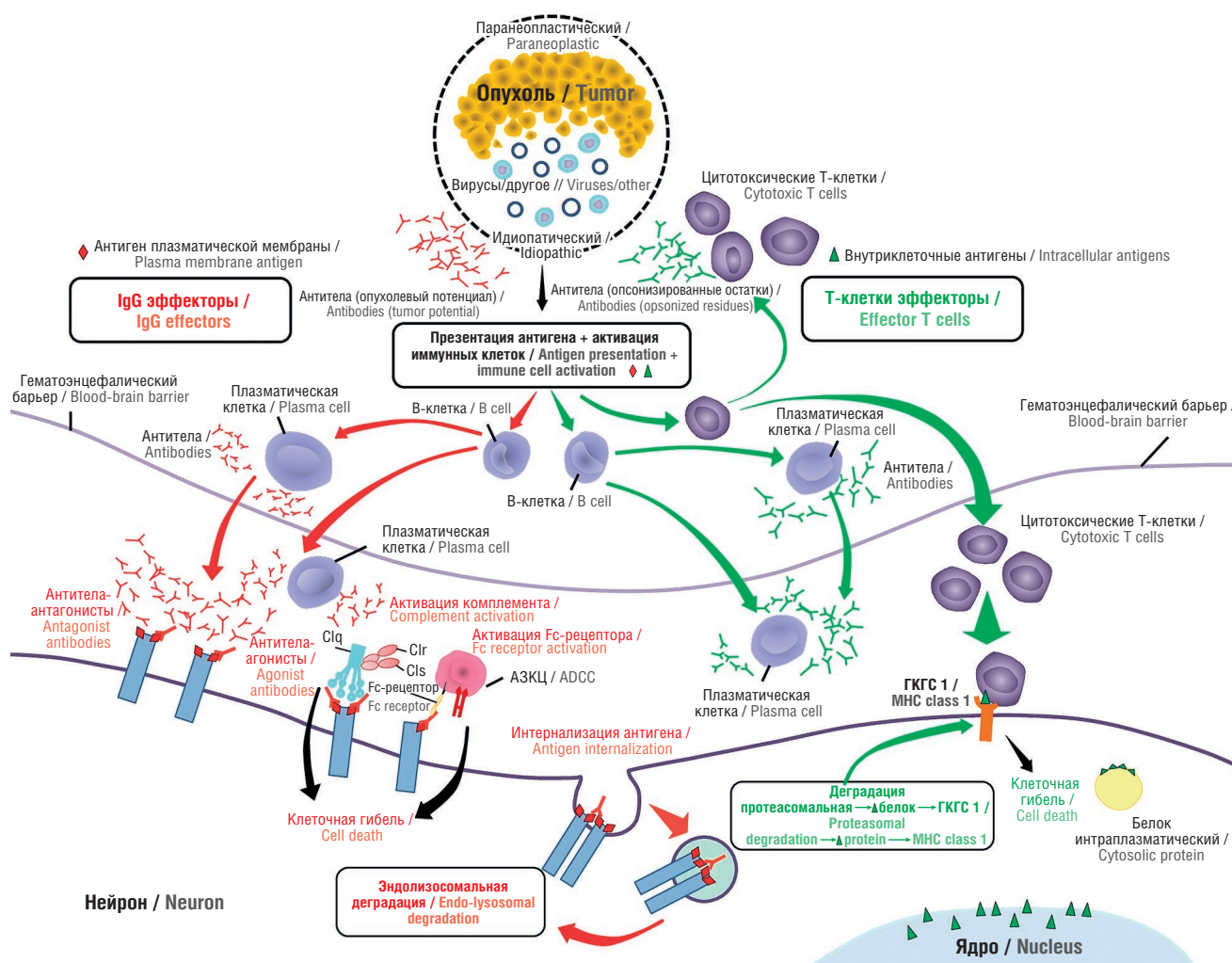


Рисунок 1. Иммунопатогенетический механизм формирования нейронспецифических антител.

IgG (англ. immunoglobulin G) – иммуноглобулины класса G; АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность; ГКГС – главный комплекс гистосовместимости

Figure 1. Immunopathogenic mechanism underlying formation of neuron-specific antibodies.

IgG – immunoglobulin G; ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity; MHC – major histocompatibility complex

ного триггера, приводящего к аутоиммунному ответу, является NMDAR¹-аутоиммунный энцефалит, развивающийся после вируса простого герпеса (ВПГ) [21].

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА / NEURONAL ANTIBODIES

Антитела, нацеленные на нейрональные эпитопы, были впервые обнаружены у пациентов с паранеопластической нейронопатией, дегенерацией мозжечка или энцефалитом. При этих расстройствах антигенами-мишенями являются ядерные или цитоплазматические белки, такие как Hu, Yo и Ma2. Вторая группа заболеваний головного мозга, связанных с антителами, включает антитела, которые нацелены на внутриклеточные синаптические белки, такие как декарбоксилаза глутаминовой кислоты 65 кДа (GAD65) и амфифизин.

Аутоантигены при иммуноопосредованной эпилепсии могут быть разделены на основе их клеточной локализации на поверхностные или внутриклеточные белки, обладающие различными иммуноопосредованными механизмами [19, 22].

Так, ядерные или цитоплазматические белки (например, Hu, Yo и Ma2), будучи антигенами-мишенями, имеют ограниченный доступ для антител. Соответственно, антитела к ним не являются непосредственно патогенными, а указывают на опосредованный Т-клетками иммунный ответ против соответствующих нейрональных антигенов (см. рис. 1) [22]. Повреждение нейронов обусловлено CD8⁺ цитотоксическим Т-клеточным ответом. Эти антитела и нейротоксические Т-клетки могут иметь одну и ту же аутоантигенспецифичность, например паранеопластический синдром Anti-Yo (CDR2) [23]. Ответ на терапию обычно бывает слабым при неврологических расстройствах, связан-

¹ NMDAR (англ. N-methyl-D-aspartate receptor) – рецептор N-метил-D-аспартата.

ных с этими аутоантителами, – возможно, из-за необратимой гибели нейронов.

Вторая группа – антитела, нацеленные на внутриклеточные синаптические белки декарбоксилаза глутаминовой кислоты 65 кДа (GAD65) и амфифизин. Эти антигены могут быть уязвимы для опосредованного антителами разрушения во время слияния и обратного захвата синаптических везикул, но вопрос о том, являются ли опосредованные Т-клетками патогенные механизмы более важными, чем опосредованные антителами, остается предметом дискуссий [22].

Третья группа включает аутоантитела, нацеленные на рецепторы клеточной поверхности или синаптические белки, играющие прямую патогенную роль. Например, антитела к богатому лейцином инактивируемому глиомой протеину (англ. leucine-rich glioma-inactivated protein 1, 1LGI1), комплексу вольтаж-зависимых калиевых каналов (англ. voltage-gate potassium channel complex, VGKCc), рецептору N-метил-D-аспартата (англ. N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR), рецептору гамма-аминомасляной кислоты (англ. gamma-aminobutyric acid receptor, GABAR) и рецептору альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (англ. alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) [22].

Заболевания, связанные с антителами против антигенов клеточной поверхности, отличаются от связанных с внутриклеточными антигенами по нескольким важным аспектам. Во-первых, антигены-мишени на клеточной поверхности разрушаются антителами. Во-вторых, связь со злокачественными новообразованиями менее последовательна. В-третьих, симптомы чаще можно обратить вспять с помощью лечения. Наконец, симптомы связаны с нарушением действия антигена-мишени. Было доказано, что иммуноглобулины класса G (англ. immunoglobulin G, IgG) к LGI1 вызывают патогенный эффект из-за дефицита ионных каналов. LGI1 IgG приводит к нарушению взаимодействия LGI1 с доменом дезинтегрин и металлопротеазы (англ. a disintegrin and metalloprotease domain, ADAM22), которое снижает синаптическую функцию AMPAR, впоследствии нарушая приток кальция [24, 25]. С другой стороны, NMDAR IgG связывается с областью субъединицы GluN1 NMDAR. Это нарушает взаимодействие между NMDAR и рецептором эфрина типа B2 и инициирует интернализацию NMDAR, способствующую нейрональной дисфункции [26]. Процесс интернализации обратим, и было продемонстрировано хорошее восстановление при удалении NMDAR IgG [27].

Показано, что роль дисфункции гематоэнцефалического барьера, инфильтрации миелоидных клеток и инициации провоспалительных каскадов в эпилептогенезе имеет важное значение в моделях животных и людей с эпилепсией. Эпилептогенез при АИЭ, вероятно, возникает в результате синергического эффекта как врожденного нейровоспаления, так и вызванной антителами гипервозбудимости. В совокупности эти процессы приводят к стойким лекарственно-устойчивым приступам, которые способствуют заболеванию, приводящему к АИЭ [28].

Однако в дальнейшем в научном сообществе возникла активная дискуссия о дефиниции АИЭ.

Целевая группа по аутоиммунитету и воспалению ILAE в 2020 г. предложила концептуальные определения приступов, возникающих при аутоиммунных нарушениях, соответствующие современным определениям и концепциям эпилепсии [29]. Так, термин «острые симптоматические приступы, вторичные по отношению к аутоиммунному энцефалиту» предложен для обозначения приступов, возникающих в активной фазе иммуноопосредованного энцефалита. А дефиниция «аутоиммунно-ассоциированная эпилепсия» предназначена для обозначения хронических эпилептических приступов, определяемых как вторичные по отношению к аутоиммунным заболеваниям головного мозга. Аутоиммунно-ассоциированная эпилепсия может быть следствием продолжающихся аутоиммунных нарушений, а также связанных с ними структурных изменений головного мозга. Различие между острыми симптоматическими приступами, вторичными по отношению к аутоиммунному энцефалиту, и аутоиммунно-ассоциированной эпилепсией имеет клиническое и терапевтическое значение [29]. В отличие от больных с острыми симптоматическими эпилептическими приступами, у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями головного мозга регистрируются хронические приступы, устойчивые как к противоэпилептической терапии, так и к иммунотерапии [30–32].

Эти данные свидетельствуют о том, что цитотоксические Т-клетки играют более заметную роль в патогенезе, приводя к гибели нейронов, а нейронные аутоантитела присутствуют скорее как побочный продукт иммунного ответа и не играют прямой патогенной роли [33–35].

Таким образом, продолжение эпилептических приступов, несмотря на иммунотерапию, предполагает устойчивую предрасположенность, что соответствует современному концептуальному определению эпилепсии. Кроме того, низкая частота ремиссии приступов свидетельствует о том, что риск их развития в течение следующих 10 лет очень высок. Эти условия соответствуют концептуальным и практическим определениям эпилепсии [36, 37].

Остаются нерешенными вопросы, касающиеся этиологической причины эпилептических приступов. Термин «аутоиммунная эпилепсия» подразумевает исключительно аутоиммунную этиологию. Однако у пациентов с АИЭ часто регистрируют структурные изменения, например склероз гиппокампа или мультифокальную потерю клеток коры головного мозга при глиозе, выявляемом при энцефалите Расмуссена [35, 38].

Отмечено, что «иммунная» и «структурная» этиологии могут сосуществовать у одного и того же пациента, и обе, вероятно, играют определенную роль в возникновении приступов. Некоторые наблюдения подтверждают концепцию структурной (постэнцефалитной) эпилепсии [39]. Энцефалиты, опосредованные Т-клетками, приводят к потере нейронов и глиозу, что было проде-

монстрировано на примере энцефалита Расмуссена и связанного с ним нарушения тканей больших полушарий головного мозга [35, 39, 40–42].

Кроме того, гистопатологические исследования тканей, полученных после хирургического лечения эпилепсии у пациентов с нейронными антителами, показывают различную степень нейронной потери, включая склероз гиппокампа. Однако не все пациенты с антителоопосредованным энцефалитом имеют на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) или при гистопатологическом исследовании признаки атрофии головного мозга. Действительно, структурные повреждения, приводящие к эпилепсии после энцефалита, могут быть микроскопическими и не всегда видны по данным нейровизуализации.

Предложенный термин «аутоиммунно-ассоциированная эпилепсия» подчеркивает, что иммунные факторы, постэнцефалитическое структурное повреждение или их комбинация могут способствовать хронической предрасположенности к приступам. Использование термина «аутоиммунная эпилепсия» подразумевает наличие активной воспалительной реакции и предполагает, что в качестве основного лечения должна рассматриваться иммунотерапия. Однако иммуномодифицирующая терапия у таких пациентов часто оказывается неэффективной. Менее определенный термин «аутоиммунно-ассоциированная эпилепсия» позволяет предположить присутствие других факторов, например структурных, которые могут играть определенную роль в возникновении эпилептических приступов. Эта концепция позволяет клиницисту продолжать лечение эпилепсии традиционными противосудорожными средствами и использовать хирургическое лечение при выявлении структурных изменений головного мозга [38].

С другой стороны, структурные изменения головного мозга не всегда ассоциированы с возникновением эпилепсии. Действительно, атрофия гиппокампа является частым следствием энцефалита с LGI1-антителами, но ее наличие необязательно приводит к эпилепсии согласно предварительным лонгитюдным исследованиям [43–45]. Во-вторых, даже на поздних стадиях энцефалита Расмуссена может сохраняться минимальное Т-клеточное воспаление [35]. Точно так же нет никаких доказательств прямой роли антител в патогенности или последовательном ответе на иммунотерапию. Так, гистопатологические доказательства воспаления выявлены при биопсии головного мозга и оперативном лечении эпилепсии у пациентов с онкогенными антителами к GAD65 [33, 38]. Предполагается, что воспаление, опосредованное Т-клетками, может привести к длительным изменениям в головном мозге, способствующим спонтанным эпилептическим приступам [46].

Рассмотрим клинические особенности иммуноопосредованных эпилептических приступов с учетом нейроспецифических антител (табл. 1). Приступы обычно устойчивы к противосудорожным препаратам на ранних стадиях заболевания [19, 47–50], а также в дебюте заболевания часто регистрируется эпилептический статус [51, 52].

В когортах пациентов с различными типами аутоантител регистрируются несколько видов эпилептических приступов высокой частоты [72, 85], короткая продолжительность приступов, отсутствие постприступной спутанности сознания, приступы перисильевой семиологии (например, смешанные ауры, клонии мимических мышц, сенсорная афазия) [86, 87], склонность к билатеральным тонико-клоническим приступам (БТКП) в ночное время [85].

У пациентов обычно отсутствуют другие типичные факторы риска развития эпилепсии, такие как фебрильные приступы или наследственный анамнез эпилепсии [29].

Эпилептический статус в дебюте заболевания особенно часто встречается при энцефалите с антителами к рецепторам гамма-аминомасляной кислоты А и В (ГАМК_AR и ГАМК_BR) [87–90].

Когнитивные и поведенческие нарушения, как правило, сопровождают острые симптоматические приступы, вторичные по отношению к аутоиммунному энцефалиту, и включают нарушения памяти [44], настроения, психоз и кататонию, как это наблюдается при анти-NMDAR-энцефалите [91, 92]. Дизавтономные и двигательные нарушения, например орофациальная дистония, характерная для анти-NMDAR-энцефалита [92], может быть ошибочно диагностирована как эпилептический приступ [93].

Возникновению аутоиммунного энцефалита может предшествовать вирусный продром. Наиболее ярким примером является энцефалит, вызванный ВПГ, при котором энцефалит с NMDAR-антителами может возникнуть через несколько недель после первоначального разрешения [21, 94].

Наличие злокачественных новообразований в анамнезе, особенно за несколько лет до начала приступа, свидетельствует о возможности развития паранеопластического энцефалита [3, 95, 96]. Фактором риска также может быть личный или семейный анамнез системных аутоиммунных расстройств [48].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИММУННОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА АУТОАНТИТЕЛ / FEATURES OF IMMUNE EPILEPSY CLINICAL PICTURE DEPENDING ON THE TYPE OF AUTOANTIBODIES

Антитела к клеточной поверхности / Antibodies to cell surface

NMDAR IgG (антитела к N-метил-D-аспартатному рецептору)

Энцефалит с антителами к NMDAR обычно поражает молодых женщин с медианой возраста 22 года (диапазон от 2 мес до 85 лет) [65]. Клиническая картина, как правило, начинается с приступа головной боли или лихорадки, за которым следуют психические проявления,

Таблица 1 (начало). Клинические особенности иммуноопосредованных эпилептических приступов

Table 1 (beginning). Clinical features of immune-mediated epileptic seizures

| Антиген / Antigen | Эпилептические приступы / Epileptic seizures | Ассоциация с эпилепсией / Epilepsy association | Неврологические проявления / Neurological manifestations | Источники / References |
|--|--|--|---|------------------------|
| Антитела против внутриклеточных (внутренних) антигенов / Antibodies against intracellular (internal) antigens | | | | |
| ANNA-1/Hu | Височные и/или вневисочные приступы, редко ЭС // Temporal and/or extratemporal seizures, rare SE | 2+ | Лимбический энцефалит, сенсорная нейропатия, вегетативная дисфункция / Limbic encephalitis, sensory neuropathy, autonomic dysfunction | [53–57] |
| Ma-1/Ma-2 | Фокальные приступы с нарушением сознания или билатеральные тонико-клонические / Focal seizures with impaired consciousness or bilateral tonic-clonic seizures | 2+ | Лимбический энцефалит, стволовой энцефалит / Limbic encephalitis, brainstem encephalitis | [58, 59] |
| GAD65 | Мультифокальная эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия, редко ЭС / Multifocal epilepsy, drug resistant epilepsy, rarely SE | 2+ | Синдром ригидного человека, гиперэкplexия, энцефалит ствола мозга (особенно у афроамериканцев) / Stiff-man syndrome, hyperreflexia, brainstem encephalitis (especially in African Americans) | [30, 31, 60, 61, 62] |
| ANNA-2/Ri | Приступы редки / Rare seizures | 1+ | Стридор, ларингоспазм, челюстная дистония, опсоклонус миоклонус / Stridor, laryngospasm, jaw dystonia, opsoclonus, myoclonus | [57] |
| CRMP-5 | Редко ассоциированы с приступами (фокальными с нарушенным или сохраненным сознанием) / Rarely associated with seizures (focal with impaired or intact consciousness) | 1+ | Хореоатетоз, оптический неврит, ретинит, лимбический энцефалит, атаксия, поперечный миелит, полирадикулонейропатия / Choreoathetosis, optic neuritis, retinitis, limbic encephalitis, ataxia, transverse myelitis, polyradiculoneuropathy | [14, 60, 63, 64] |
| Антитела против поверхностных антигенов / Antibodies against cell surface antigens | | | | |
| NMDA-R | ЭС и энцефалопатия (ЭЭГ: экстремальные дельта-щетки) / SE and encephalopathy (EEG: extreme delta brush) | 3+ | Орофациальные дискинезии, кататония, нервно-психическая дисфункция, вегетативная дисфункция, рефрактерная эпилепсия / Orofacial dyskinesias, catatonia, neuropsychic dysfunction, autonomic dysfunction, refractory epilepsy | [21, 60, 65, 66] |
| AMPA-R | Есть сообщения об ЭС / Few reports on SE | 2+ | Лимбический энцефалит / Limbic encephalitis | [66–69] |
| GABA-B | Рефрактерные приступы, ЭС / Refractory seizures, SE | 3+ | ЭС, лимбический энцефалит / SE, limbic encephalitis | [6, 60, 66] |
| GABA-A | Рефрактерные приступы, ЭС / Refractory seizures, SE | 3+ | ЭС, аутоиммунный энцефалит / SE, autoimmune encephalitis | [6, 60, 66] |
| mGluR5 | Эпилептические приступы встречаются часто, особенно у детей / Epileptic seizures are common, especially in children | 2+ | Энцефалопатия, изменения настроения, двигательные расстройства и приступы / Encephalopathy, mood changes, movement disorders and seizures | [71] |
| Dopamine 2R (D2R) | Эпилептические приступы редко / Rare epileptic seizures | 1+ | Базальный ганглиозный энцефалит, двигательное расстройство (дистония, паркинсонизм, хорей), сопровождающееся или не сопровождающееся психическим расстройством (возбуждение, эмоциональная лабильность, тревожность и психотические симптомы) и/или расстройством сна / Basal ganglia encephalitis, movement disorder (dystonia, parkinsonism, chorea) with or without psychiatric disorder (arousal, emotional lability, anxiety and psychotic symptoms) and/or sleep disorder | [71] |

Таблица 1 (окончание). Клинические особенности иммуноопосредованных эпилептических приступов

Table 1 (end). Clinical features of immune-mediated epileptic seizures

| Антиген / Antigen | Эпилептические приступы / Epileptic seizures | Ассоциация с эпилепсией / Epilepsy association | Неврологические проявления / Neurological manifestations | Источники / References |
|-------------------------|---|---|---|---------------------------|
| LGI1 | Фациобрахиальные дистонические приступы, унилатеральные пилоэрекционные приступы, пароксизмальное головокружение / Faciobrachial dystonic seizures, unilateral piloerection seizures, paroxysmal vertigo | 3+ | Фациобрахиальные дистонические приступы, пилоэрекционные приступы, пароксизмальное головокружение, лимбический энцефалит, гипонатриемия / Faciobrachial dystonic seizures, piloerection seizures, paroxysmal vertigo, limbic encephalitis, hyponatremia | [43, 72, 73–78] |
| CASPR-2 | Неспецифический / Non-specific | 1+ | Нейромиотония, синдром Морвана, лимбический энцефалит, рефрактерная эпилепсия, нарушение сна / Neuromyotonia, Morvan syndrome, limbic encephalitis, refractory epilepsy, sleep disturbance | [43, 79] |
| DPPX | Редко ассоциируется с приступами / Rarely associated with seizures | 1+ | Диарея, гиперэкplexия, нарушение сна, парасомнии, спутанность сознания, психоз, тремор, миоклонус, атаксия / Diarrhea, hyperplexia, sleep disturbance, parasomnias, confusion, psychosis, tremor, myoclonus, ataxia | [66, 80] |
| MOG | Фокальные приступы с вторичной генерализацией и ЭС / Focal seizures with secondary generalization and SE | 1+ | Острый рассеянный энцефаломиелит, неврит зрительного нерва, поперечный миелит / Acute disseminated encephalomyelitis, optic neuritis, transverse myelitis | [66] |
| GlyR (glycine receptor) | Сtimул-сенситивные диффузные спазмы, фокальные височные приступы, ЭС / Stimulus-sensitive diffuse spasms, focal temporal seizures, SE | | ПЭРМ: синдром ригидного человека, со стимулчувствительными спазмами, миоклонией, гиперэкplexией и вегетативными нарушениями, дополнительными стволовыми неврологическими симптомами / PERM: stiff-person syndrome, with stimulus-sensitive spasms, myoclonus, hyperplexia and autonomic disturbances, additional brainstem neurological symptoms | [81] |
| Neurexin-3α | Данных недостаточно / Insufficient data | 1+ | В продромальном периоде лихорадка, головная боль и желудочно-кишечные нарушения перед развитием энцефалопатии и приступов, спутанность сознания, снижение уровня сознания, дискинезии, гиповентиляция / Fever, headache and gastrointestinal disturbances in prodromal period before development of encephalopathy and seizures, confusion, decreased level of consciousness, dyskinesias, hypoventilation | [66] |
| IgLON5 | Редко ассоциируется с ночной лобнодолевой эпилепсией / Rarely associated with nocturnal frontal lobe epilepsy | Редко / Rare | Парасомнии, REM- и NREM-нарушения, расстройства движения, бульбарные нарушения, дисфункция ствола головного мозга, повышенная возбудимость / Parasomnias, REM and NREM disorders, movement disorders, bulbar disorders, brainstem dysfunction, hyperexcitability | [82–84] |

Примечание. ЭС – эпилептический статус; ЭЭГ – электроэнцефалография; ПЭРМ – прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом; REM (англ. rapid eye movement) – сон с быстрым движением глаз; NREM (англ. non-rapid eye movement) – сон без быстрого движения глаз.

Note. SE – status epilepticus; EEG – electroencephalography; PERM – progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus; REM – rapid eye movement; NREM – non-rapid eye movement.

включая галлюцинации, маниеподобные эпизоды, чередующиеся эпизоды крайнего возбуждения и кататонии. Затем развиваются судороги, энцефалопатия, орофациальная дискинезия, хореоатетоз и вегетативная дисфункция [65]. Регистрируются фокальные немоторные приступы, которые могут прогрессировать до рефрактерного эпилептического статуса [60, 97].

При отсутствии своевременного лечения возможно прогрессирование с развитием комы [65].

Триггерный фактор может быть идентифицирован примерно в половине случаев. Двумя основными триггерами являются наличие тератомы яичников [67] и энцефалит, вызванный ВПГ [21]. Сообщалось, что примерно у 2/3 взрослых женщин в возрасте от 18 до 45 лет с энцефалитом с антителами к NMDAR имеется тератома яичников [66]. Однако наличие этой опухоли крайне редко встречается у детей младше 12 лет или у пожилых людей (45 лет и старше) [6, 65, 66]. Кроме того, проспективная оценка пациентов с ВПГ-энцефалитом показала, что в 17% этих случаев во время наблюдения развился энцефалит NMDAR. Еще у 3 больных в этой когорте при последующей оценке были выявлены иммуноглобулины позднего иммунного ответа к NMDAR без каких-либо клинических признаков аутоиммунного энцефалита [21].

В единичных исследованиях представлены генетические предикторы развития энцефалита с антителами к NMDAR. Выявлена слабая ассоциация у взрослых пациентов – носителей аллеля B*07:02 лейкоцитарного антигена человека (англ. human leukocyte antigen, HLA), основного комплекса гистосовместимости (англ. histocompatibility complex, MHC) [73].

LGI1 IgG (антитела к инактивированной лейцин-богатой глиоме 1)

Фациобрехиальные дистонические приступы ассоциированы с энцефалитом с антителами к LGI1 [73–75]. Другие известные типы фокальных приступов с сохраненным сознанием, ассоциированных с LGI1-антителами, включают тепловые, сенсорные и пиломоторные приступы и могут наблюдаться при других лимбических энцефалитах и неэнцефалитических формах лимбических фокальных приступов [43, 72, 76, 77]. Пароксизмальные приступы головокружения редки, но характерны для энцефалита, ассоциированного с LGI1-антителами [78].

Иммуноглобулины класса G к LGI1 обычно ассоциируются с эпилептическими приступами и нарушением памяти (как правило, у пациентов старше 40 лет), но также описано несколько случаев заболевания в детском возрасте [98]. Одним из характерных фенотипов, описанных среди взрослых пациентов, являются фациобрехиальные дистонические приступы. Это стереотипные короткие фокальные дистонические моторные приступы, возникающие несколько раз в день [74]. Другая характерная семиология приступа – эпизоды односторонней пилоэрекции. Кроме того, описаны приступообразные головокружения [78]. Эти головокружения

или «внетелесные переживания» («выход из тела») могут предшествовать энцефалопатии на 2–12 мес.

HLA-анализ LGI1-ассоциированного энцефалита показал сильную связь с 27 однонуклеотидными вариантами (OHB) HLA-II и гаплотипами MHC класса II DRB1*07:01, DQA1*02:01 и DQB1*02:02 [99].

Небольшое число пациентов (около 2%) с антителами к VGKCс имеют сопутствующие IgG к контактин-ассоциированно-подобному белку-2 CASPR-2. У них чаще встречается поражение периферической нервной системы (нейромиотония, миокимия или дизавтономия). Однако у значительной части больных, особенно пожилых, могут быть сопутствующие эпилептические приступы или энцефалит. Выявление только IgG к VGKCс в отсутствие IgG к LGI1 и/или CASPR-2 не может являться специфическим биомаркером аутоиммунитета [43, 79].

AMPA IgG (антитела к α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте)

Антитела к рецептору AMPA направлены против субъединиц GluR1 и GluR2, вызывая снижение регуляции рецептора и уменьшение его синаптической кластеризации. Средний возраст начала заболевания составляет около 60 лет [66]. AMPA-ассоциированный энцефалит обычно сопровождается классическими симптомами лимбического энцефалита (антероградное снижение памяти, ретроградная амнезия, изменения настроения и височные приступы). Недавние исследования подтвердили прямую патогенность, опосредованную антителами [67, 68]. Две трети пациентов имеют первичную злокачественную опухоль, главным образом мелкоклеточный рак легких и тимому [100]. У части больных может быть рефрактерное течение, несмотря на агрессивную иммунотерапию, и прогрессирующая диффузная атрофия коры головного мозга [73, 68, 69].

ГАМК_B R IgG (антитела к рецепторам типа B гамма-аминомасляной кислоты)

Рецепторы ГАМК типа B (GABAB1) связаны с G-белковыми калиевыми каналами. GABAB1-рецепторный энцефалит обычно проявляется рефрактерным бессудорожным эпилептическим статусом [66]. Большинство пациентов – пожилые мужчины (средний возраст 61 год) [6]. В 50–60% случаев выявляется злокачественное новообразование, чаще всего мелкоклеточный рак легких.

ГАМК_A R IgG (антитела к рецепторам типа A гамма-аминомасляной кислоты)

С ГАМК-рецепторным энцефалитом ассоциированы молниеносный энцефалит и рефрактерные эпилептические приступы или эпилептический статус. Такие пациенты на МРТ имеют характерные мультифокальные асимметричные кортикальные и подкорковые зоны, гиперинтенсивные в T2/FLAIR режимах [60]. Возраст дебюта заболевания, как правило, мень-

ше, чем у пациентов с ГАМК-В-энцефалитом (средний возраст 40 лет) [6].

DPPX IgG (антитела к дипептидил-пептидазоподобному белку-6)

Дипептидил-пептидазоподобный белок 6 (англ. dipeptidyl-peptidase-like protein, DPPX) является вспомогательной субъединицей клеточной поверхности семейства калиевых каналов Kv4.2. Пациенты с DPPX-антителоассоциированным энцефалитом также могут иметь в клинической картине нарушение кинетики желудочно-кишечного тракта, потерю веса, когнитивную дисфункцию, делирий, гиперэкфлексию, миоклонус, парасомнии, а иногда и прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклониями [66, 80].

mGluR5 IgG (антитела к метаботропному глутаматному рецептору-5)

В 1982 г. I. Carr описал нейропсихиатрический синдром с нарушением поведения, депрессией, амнезией и галлюцинациями у своей 15,5-летней дочери с лимфомой Ходжкина. Она прошла курс лечения, что привело к значительному неврологическому улучшению. Автор назвал эту патологию «синдромом Офелии» в честь персонажа из пьесы Шекспира [101]. Он предположил, что паранеопластический механизм опосредован циркулирующей нейромедиаторной молекулой, секретируемой опухолью. В 2011 г. IgG к метаботропному глутаматному рецептору 5 (mGluR5) был обнаружен у 2 пациентов с клиническими проявлениями, соответствующими «синдрому Офелии» (подострое начало энцефалопатии, изменение настроения, эпилептические приступы и лимфома Ходжкина) [102]. В недавнем исследовании 11 пациентов с выявленными IgG к mGluR5 у 5 больных была обнаружена лимфома Ходжкина и у 1 – мелкоклеточный рак легкого [70]. Общими клиническими проявлениями были нейропсихиатрические нарушения, расстройство движения, нарушение сна и эпилептические приступы. У 5 из 11 пациентов на MPT головного мозга было выявлено поражение лимбической системы, а у 4 – изменения в экстралимбической области. У 2 больных эпилептический статус был первым клиническим признаком.

D2R IgG (антитела к поверхностному рецептору дофамина-2)

D2R – важнейший рецептор, регулирующий дофаминергическую нейротрансмиссию. R.C. Dale et al. (2012 г.) [71] в исследовании детей и подростков с энцефалитом базальных ганглиев и другими предполагаемыми аутоиммунными нарушениями базальных ганглиев выявили повышенный уровень IgG к D2R у 12 из 17 пациентов по сравнению с контролем. Появление симптомов часто происходило в постинфекционных или поствакцинальных условиях. Пять из 12 детей имели клинический анамнез и серологические данные, свидетельствующие о предшествующей инфекции β-гемолитическим стрептококком (n=3), микоплазмен-

ной пневмонией (n=1) и энтеровирусом (n=1). Симптомы в дебюте заболевания варьировали, но вялость, психические симптомы, патологические движения или нарушение походки были типичными. В клиническом синдроме преобладал целый спектр двигательных расстройств, включая дистонию, паркинсонизм и хорею. Многие пациенты с дистонией имели грубый тремор. Окулогирные кризы имели место у 2 больных с дистонией или паркинсонизмом, а «трепетание» глаз зарегистрировано у 1 ребенка с хореей и атаксией.

У 9 из 12 пациентов наблюдались психические расстройства, в частности возбуждение, эмоциональная лабильность, тревожность и психотические симптомы. Нарушение сна, вялость, сонливость, дисфункция ствола головного мозга, эпилептические приступы и атаксия возникали реже. У половины больных по данным нейровизуализации структурные изменения головного мозга отсутствовали. У части пациентов выявлялись воспалительные изменения, локализующиеся в базальных ганглиях и структурах ствола головного мозга. Эпилептические приступы регистрировались в 2 случаях. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) была в пределах возрастной нормы либо показывала неспецифическое замедление, совместимое с энцефалопатией. Ни у одного пациента не было выявлено эпилептиформной активности по данным ЭЭГ [71].

GlyR IgG (антитела к глициновому рецептору)

Антитела к глициновым рецепторам (GlyR) тесно связаны с заболеваниями спинного мозга и ствола головного мозга. У большинства пациентов наблюдается прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом. A. Carvajal-González et al. (2014 г.) идентифицировали 52 пациента с положительными антителами к GlyR и сопоставили клинические особенности. У 33 больных был классифицирован прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом, у 2 – синдром ригидного человека; у 5 – лимбический энцефалит и эпилептическая энцефалопатия, у 2 – нарушения ствола мозга, у 2 – демиелинизирующая оптическая невропатия, у 1 – неуточненный диагноз [81].

Антитела к внутриклеточным структурам / Antibodies to intracellular structures

GAD65 IgG (антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты)

Антитела GAD65 (титры сыворотки более 20 нмоль/л или обнаружение в ликворе) ассоциированы с различными аутоиммунными неврологическими заболеваниями, включая аутоиммунную эпилепсию, синдром ригидности, мозжечковую атаксию, лимбический энцефалит и прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонией [30, 61, 62, 103]. Женщины страдают чаще, чем мужчины, средний возраст начала симптомов составляет 30 лет (диапазон 5–80 лет) [60]. В исследовании 112 пациентов с фокальной эпилепсией

ей неуточненной этиологии с дебютом во взрослом возрасте у 5,4% были обнаружены высокие титры антител к GAD65 (более 1000 ЕД/мл) [31]. Обычно больные с антителами GAD65 (титры сыворотки более 20 нмоль/л или обнаружение в ликворе) рефрактерны к терапии [30, 31]. Постулируется, что рефрактерная природа заболевания вторична по отношению к клеточно-опосредованной цитотоксичности, а не к прямому патогенезу, опосредованному антителами.

Anti-Hu (ANNA-1) IgG (нейрональные ядерные антитела типа 1)

Белки Hu, особенно HuD, имеют важное значение для регуляции нейрональной РНК, регуляции клеточного цикла и развития клеток [53, 54]. У пациентов с IgG к ANNA-1 присутствуют различные проявления со стороны центральной и периферической нервной системы. Выявление IgG к ANNA-1 ассоциировано с мелкоклеточным раком (81%). Считается, что HuD-специфические Т-клетки играют важную роль в патогенности паранеопластического синдрома [55]. Признаками аутоиммунитета с ANNA-1 являются сенсорная нейропатия и вегетативная дисфункция, особенно гастропарез [56]. Однако у небольшой части пациентов (10–17%) регистрируются лимбический энцефалит и/или рефрактерные эпилептические приступы. Приступы в дебюте заболевания могут быть височными или вневисочными [57].

Anti-Ri (ANNA-2) IgG (нейрональные ядерные антитела типа 2)

У пациентов с IgG к ANNA-2, или anti-Ri, также были зарегистрированы эпилептические приступы и лимбический энцефалит. Однако типичным клиническим проявлением является синдром поражения ствола головного мозга или мозжечка, включающий атаксию, нистагм, опсоклонус-миоклонус, дистонию открывания челюстей и ларингоспазмы [57].

Ma-2 IgG (антитела к мембранным антигенам)

Пациенты с IgG к Ma-2 обычно имеют клинику лимбического энцефалита или стволового энцефалита. Авторы ретроспективного исследования Ma-2-IgG-серопозитивных пациентов сообщили о БТКП или фокальных приступах с нарушением сознания у 44% больных [58]. Большинство пациентов с IgG к Ma-2 имеют либо опухоль половых клеток яичек (особенно молодые мужчины), либо мелкоклеточный рак легких (пожилые пациенты с сосуществующим IgG к Ma-1) [59]. Благоприятные клинические исходы были связаны с отсутствием сосуществующих антител к Ma-1, мужским полом, более молодым возрастом (младше 45 лет) и наличием опухоли яичка с полным ответом на лечение.

CRMP-5 IgG (антитела к белку – медиатору коллапсина ответа 5)

IgG к CRMP-5 (англ. collapsin response mediator protein) является паранеопластическим биомаркером

мелкоклеточного рака легких или тимомы [63]. Пациенты с IgG к CRMP-5 имеют различные неврологические проявления, включая лимбический энцефалит, хорею, невропатию черепно-мозговых нервов, мозжечковую атаксию, миелопатию и полирадикулоневропатию [14, 60, 64]. Также у CRMP-5-серопозитивных пациентов были зарегистрированы фокальные приступы с сохранным и нарушенным сознанием. Решающее значение для лучшего клинического исхода имеют лечение лежащей в основе злокачественной опухоли и раннее начало иммунотерапии [60].

IgLON5 (антитела к белкам IgLON5)

Болезнь анти-IgLON5 – это редкое и малоизученное неврологическое расстройство, впервые описанное и охарактеризованное в 2014 г. L. Sabater et al. [82]. Определяющие заболевание антитела нацелены на белок адгезии нейрональных клеток, функция которого до сих пор не вполне понятна. У пациентов с болезнью анти-IgLON5 выявляются гистопатологические признаки нейродегенеративного расстройства, включая фосфорилирование тау-белка и отложение его в нейронах [83]. До сих пор велись споры о том, является ли анти-IgLON5 аутоиммунным расстройством, вызывающим вторичные нейродегенеративные события, или главным образом нейродегенеративным заболеванием с сопутствующими специфическими антителами. В недавнем исследовании было выявлено, что IgG к LON5 нарушают цитоскелетную организацию в культивируемых нейронах гиппокампа крыс, что приводит к дистрофическим нейритам и аксональному набуханию. Эти данные наряду с повышением уровня нейрофиламентов в спинномозговой жидкости пациентов свидетельствуют о том, что IgG к LON5, в отличие от других антител к клеточной поверхности, нарушает поддержание цитоскелета нейронов, обеспечивая связь между аутоиммунитетом и нейродегенерацией [84].

Заболевание в основном характеризуется тяжелыми нарушениями сна (парасомния, бессонница, чрезмерная дневная сонливость и нарушение дыхания во сне), бульбарными симптомами (дисфагия и дизартрия) и нарушением походки [83].

Продemonстрирована сильная ассоциация с носительством гаплотипов HLA-DRB1*10:01 и HLA-DQB1*05:01, в то время как проявление симптомов и тяжести заболевания носит гетерогенный характер. К моменту постановки диагноза у пациентов выявляются четыре ведущих синдрома: расстройство сна с парасомнией и затрудненным дыханием во сне; бульбарный синдром, включающий дисфагию, сиалорею, стридор или острую дыхательную недостаточность; синдром, напоминающий прогрессирующий супрануклеарный паралич; когнитивные нарушения с хореей или без нее. У всех больных со временем развилась парасомния, апноэ во сне, бессонница или чрезмерная дневная сонливость. HLA-DRB1*10:01 и HLA-DQB1*05:01 были положительными у 87% пациентов, аллель DRB1*10:01 был в 36 раз более распространен, чем в общей популяции [83].

К другим иммуноопосредованным эпилепсиям относят энцефалит Расмуссена, впервые возникший рефрактерный эпилептический статус (англ. new-onset refractory status epilepticus, NORSE) [104, 105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Пациенты с аутоиммунной эпилепсией должны регулярно наблюдаться, предпочтительно у эпилептолога совместно с нейроиммунологом. При длительном наблюдении у некоторых больных сохраняется хроническая фармакорезистентная эпилепсия, несмотря на агрессивную иммунотерапию и прием противоэпилептических препаратов. Определить, является ли эпилепсия

вторичной по отношению к необратимому повреждению коры головного мозга или вызвана персистирующим воспалительным процессом, может быть трудно.

При более глубоком понимании механизмов антителоопосредованных и аутоантигенспецифических Т-клеточно-опосредованных синдромов аутоиммунной эпилепсии использование противоэпилептических препаратов и иммунотерапии, вероятно, будет дополнительно оптимизировано. В будущем мы ожидаем, что хорошо разработанные рандомизированные контролируемые исследования помогут в научно обоснованном выборе наиболее эффективных методов лечения аутоиммунной эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА:

- Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- Dubey D., Pittock S.J., McKeon A. Antibody prevalence in epilepsy and encephalopathy score: increased specificity and applicability. *Epilepsia*. 2019; 60 (2): 367–9. <https://doi.org/10.1111/epi.14649>.
- Dubey D., Alqallaf A., Hays R., et al. Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (4): 397–402. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5429>.
- Larman H.B., Zhao Z., Laserson U., et al. Autoantigen discovery with a synthetic human peptidome. *Nat Biotechnol*. 2011; 29 (6): 535–41. <https://doi.org/10.1038/nbt.1856>.
- Scharf M., Miske R., Kade S., et al. A spectrum of neural autoantigens, newly identified by histo-immunoprecipitation, mass spectrometry, and recombinant cell-based indirect immunofluorescence. *Front Immunol*. 2018; 9: 1447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01447>.
- Dalmau J., Gross F. Antibody-mediated encephalitis. *New Engl J Med*. 2018; 378 (9): 840–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708712>.
- Pizzanelli C., Milano C., Canovetti S., et al. Autoimmune limbic encephalitis related to SARS-CoV-2 infection: case-report and review of the literature. *Brain Behav Immun Health*. 2021; 12 :100210. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100210>.
- Chiveri L., Verrengia E., Muscia F., et al. Limbic encephalitis in a COVID-19 patient? *J Neurovirol*. 2021; 27 (3): 498–500. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00971-3>.
- Bhagat R., Kwiecinska B., Smith N., et al. New-onset seizure with possible limbic encephalitis in a patient with COVID-19 infection: a case report and review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021; 9: 2324709620986302. <https://doi.org/10.1177/2324709620986302>.
- Zambreanu L., Lightbody S., Bhandari M., et al. A case of limbic encephalitis associated with asymptomatic COVID-19 infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91 (11): 1229–30. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323839>.
- Husari K.S., Dubey D. Autoimmune epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2019; 16 (3): 685–702. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00750-3>.
- Abramovici S., Bagic A. Epidemiology of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016; 138: 159–71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00010-0>.
- Brenner T., Sills G.J., Hart Y., et al. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (6): 1028–35. <https://doi.org/10.1111/epi.12127>.
- Dubey D., Pittock S.J., Kelly C.R., et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; 83 (1): 166–77. <https://doi.org/10.1002/ana.25131>.
- Wright S., Geerts A.T., Jol-van der Zijde C.M., et al. Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy. *Epilepsia*. 2016; 57 (5): 823–31. <https://doi.org/10.1111/epi.13356>.
- Suleiman J., Wright S., Gill D., et al. Autoantibodies to neuronal antigens in children with new-onset seizures classified according to the revised ILAE organization of seizures and epilepsies. *Epilepsia*. 2013; 54 (12): 2091–100. <https://doi.org/10.1111/epi.12405>.
- Bauer J., Becker A.J., Elyaman W., et al. Innate and adaptive immunity in human epilepsies. *Epilepsia*. 2017; 58 (3): 57–68. <https://doi.org/10.1111/epi.13784>.
- Сарапулова А.А., Айвазян С.О., Осипова К.В. Аутоиммунные энцефалопатии. Описание двух клинических случаев. *Quantum Satis*. 2017; 1 (2): 72–83.
- Toledano M., Pittock S.J. Autoimmune epilepsy. *Semin Neurol*. 2015; 35 (3): 245–58. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552625>.
- Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19 (1): 80–94. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.80-94.2006>.
- Armangue T., Spatola M., Vlagea 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): 760–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30244-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30244-8).
- Lancaster E., Dalmau J. Neuronal autoantigens – pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8 (7): 380–90. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.99>.
- Albert M.L., Darnell J.C., Bender A., et al. Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med*. 1998; 4 (11): 1321–4. <https://doi.org/10.1038/33315>.
- Ohkawa T., Fukata Y., Yamasaki M., et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci*. 2013; 33 (46): 18161–74. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3506-13.2013>.
- Ayşit-Altuncu N., Ulusoy C., Öztürk G., Tüzün E. Effect of LGI1 antibody-positive IgG on hippocampal neuron survival: a preliminary study. *Neuroreport*. 2018; 29 (11): 932–8. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001055>.
- Hughes E.G., Peng X., Gleichman A.J., et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010; 30 (17): 5866–75. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010>.
- Gresa-Arribas N., Titulaer M.J., Torrents A., et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014; 13 (2): 167–77. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70282-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70282-5).
- Wesseling R., Butzkueven H., Buzzard K., et al. Seizures in autoimmune encephalitis: kindling the fire. *Epilepsia*. 2020; 61 (6): 1033–44. <https://doi.org/10.1111/epi.16515>.
- Steriade C., Britton J., Dale R.C., et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020; 61 (7): 1341–51. <https://doi.org/10.1111/epi.16571>.
- Peltola J., Kulmala P., Isojärvi J., et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology*. 2000; 55 (1): 46–50. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.1.46>.

31. Lilleker J.B., Biswas V., Mohanraj R. Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies in epilepsy: diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure*. 2014; 23 (8): 598–602. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.04.009>.
32. Malter M.P., Frisch C., Zeitler H., et al. Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies. *Seizure*. 2015; 30: 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.05.017>.
33. Bien C.G., Vincent A., Barnett M.H., et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012; 135 (5): 1622–38. <https://doi.org/10.1093/brain/aww082>.
34. Bernal F., Graus F., Pifarre A., et al. Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol*. 2002; 103 (5): 509–15. <https://doi.org/10.1007/s00401-001-0498-0>.
35. Bien C.G., Bauer J., Deckwerth T.L., et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol*. 2002; 51 (3): 311–18. <https://doi.org/10.1002/ana.10100>.
36. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46 (4): 470–2. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>.
37. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475–82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
38. Carreño M., Bien C.G., Asadi-Pooya A.A., et al. Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy Res*. 2017; 129: 101–5. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.12.010>.
39. Singh T.D., Fugate J.E., Hocker S.E., Rabinstein A.A. Postencephalitic epilepsy: clinical characteristics and predictors. *Epilepsia*. 2015; 56 (1): 133–8. <https://doi.org/10.1111/epi.12879>.
40. Varadkar S., Bien C.G., Kruse C.A., et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014; 13 (2): 195–205. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70260-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70260-6).
41. Белоусова Е.Д., Яблонская М.И., Тагирова М.К. и др. Иммунообусловленные эпилепсии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60 (5): 26–32.
42. Котов А.С., Елисеев Ю.В., Семенова Е.И. и др. Эпилептический статус у пациентки с энцефалитом Расмуссена. *Альманах клинической медицины*. 2016; 44 (3): 363–8. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-3-363-368>.
43. van Sonderen A., Thijs R.D., Coenders E.C., et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*. 2016; 87 (14): 1449–56. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003173>.
44. Finke C., Prüss H., Heine J., et al. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (1): 50–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4226>.
45. Miller T.D., Chong T.T., Aimola Davies A.M., et al. Focal CA3 hippocampal subfield atrophy following LGI1 VGKC-complex antibody limbic encephalitis. *Brain*. 2017; 140 (5): 1212–9. <https://doi.org/10.1093/brain/aww070>.
46. Pitkänen A., Lukasiuk K., Dudek F.E., Staley K.J. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5 (10): a022822. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022822>.
47. Vogrig A., Joubert B., André-Obadia N., et al. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Epilepsia*. 2019; 60 (8): 1508–25. <https://doi.org/10.1111/epi.16282>.
48. Quek A.M., Britton J.W., McKeon A., et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol*. 2012; 69 (5): 582–93. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2985>.
49. Toledano M., Britton J.W., McKeon A., et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*. 2014; 82 (18): 1578–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000383>.
50. Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016; 133: 219–45. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00013-X>.
51. Davis R., Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl. 6): 46–9. <https://doi.org/10.1111/epi.12276>.
52. Spatola M., Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30 (3): 345–53. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000449>.
53. Hubers L., Valderrama-Carvajal H., Lafrancoise J., et al. HuD interacts with survival motor neuron protein and can rescue spinal muscular atrophy-like neuronal defects. *Hum Mol Genet*. 2011; 20 (3): 553–79. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq500>.
54. Okano H.J., Darnell R.B. A hierarchy of Hu RNA binding proteins in developing and adult neurons. *J Neurosci*. 1997; 17 (9): 3024–37. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-09-03024.1997>.
55. Roberts W.K., Deluca I.J., Thomas A., et al. Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu syndrome harbor HuD-specific type 2 CD8+ T cells. *J Clin Invest*. 2009; 119 (7): 2042–51. <https://doi.org/10.1172/JCI36131>.
56. Dubey D., Toledano M., McKeon A. Clinical presentation of autoimmune and viral encephalitis. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24 (2): 80–90. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000483>.
57. Rudzinski L.A., Pittock S.J., McKeon A., et al. Extratemporal EEG and MRI findings in ANNA-1 (anti-Hu) encephalitis. *Epilepsy Res*. 2011; 95 (3): 255–62. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.04.006>.
58. Dalmau J., Graus F., Villarejo A., et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004; 127 (Pt. 8): 1831–44. <https://doi.org/10.1093/brain/awh203>.
59. Voltz R., Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340 (23): 1788–95. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402303>.
60. Quek A.M., O'Toole O. Autoimmune epilepsy: the evolving science of neural autoimmunity and its impact on epilepsy management. *Semin Neurol*. 2018; 38 (3): 290–302. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660860>.
61. Pittock S.J., Yoshikawa H., Ahlskog J.E., et al. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81 (9): 1207–14. <https://doi.org/10.4065/81.9.1207>.
62. Панина Ю.С., Дмитренко Д.В., Сапронова М.Р. Клинический случай ранней диагностики аутоиммунной эпилепсии. *Доктор.Ру*. 2019; 1 (156): 10–3. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-156-1-10-13>.
63. Yu Z., Kryzer T.J., Griesmann G.E., et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol*. 2001; 49 (2): 146–54.
64. Vernino S., Tuite P., Adler C.H., et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol*. 2002; 51 (5): 625–30. <https://doi.org/10.1002/ana.10178>.
65. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013; 12 (2): 157–65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1).
66. Dalmau J., Geis C., Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev*. 2017; 97 (2): 839–87. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2016>.
67. Lai M., Hughes E.G., Peng X., et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*. 2009; 65 (4): 424–34. <https://doi.org/10.1002/ana.21589>.
68. Haselmann H., Mannara F., Werner C., et al. Human autoantibodies against the AMPA receptor subunit GluA2 induce receptor reorganization and memory dysfunction. *Neuron*. 2018; 100 (1): 91–105.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.048>.
69. Joubert B., Kerschen P., Zekeridou A., et al. Clinical spectrum of encephalitis associated with antibodies against the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor: case series and review of the literature. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (10): 1163–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1715>.
70. Spatola M., Sabater L., Planagumà J., et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects. *Neurology*. 2018; 90 (22): e1964–72. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005614>.
71. Dale R.C., Merheb V., Pillai S., et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012; 135 (Pt. 11): 3453–68. <https://doi.org/10.1093/brain/aww256>.
72. Aurangzeb S., Symmonds M., Knight R.K., et al. LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and

- subclinical seizures. *Seizure*. 2017; 50: 14–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.05.017>.
73. Thompson J., Bi M., Murchison A.G., et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain*. 2018; 141 (2): 348–56. <https://doi.org/10.1093/brain/awx323>.
 74. Irani S.R., Michell A.W., Lang B., et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2011; 69 (5): 892–900. <https://doi.org/10.1002/ana.22307>.
 75. Andrade D.M., Tai P., Dalmau J., Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology*. 2011; 76 (15): 1355–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182152808>.
 76. Wieser S., Kelemen A., Barsi P., et al. Pilomotor seizures and status in non-paraneoplastic limbic encephalitis. *Epileptic Disord*. 2005; 7 (3): 205–11.
 77. Rocamora R., Becerra J.L., Fossas P., et al. Pilomotor seizures: an autonomic semiology of limbic encephalitis? *Seizure*. 2014; 23 (8): 670–3. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.04.013>.
 78. Gadot A., Pittock S.J., Dubey D., et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol*. 2017; 82 (1): 79–92. <https://doi.org/10.1002/ana.24979>.
 79. Lilleker J.B., Jones M.S., Mohanraj R., et al. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology*. 2016; 87 (17): 1848–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003300>.
 80. Boronati A., Gelfand J.M., Gresa-Arribas N., et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol*. 2013; 73 (1): 120–8. <https://doi.org/10.1002/ana.23756>.
 81. Carvajal-González A., Leite M.I., Waters P., et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain*. 2014; 137 (Pt. 8): 2178–92. <https://doi.org/10.1093/brain/awu142>.
 82. Sabater L., Gaig C., Gelpi E., et al. 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. *Lancet Neurol*. 2014; 13 (6): 575–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70051-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70051-1).
 83. Gaig C., Graus F., Compta Y., et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology*. 2017; 88 (18): 1736–43. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003887>.
 84. Landa J., Gaig C., Plagumà J., et al. Effects of IgLON5 antibodies on neuronal cytoskeleton: a link between autoimmunity and neurodegeneration. *Ann Neurol*. 2020; 88 (5): 1023–7. <https://doi.org/10.1002/ana.25857>.
 85. Lv R.J., Ren H.T., Guan H.Z., et al. Seizure semiology: an important clinical clue to the diagnosis of autoimmune epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018; 5 (2): 208–15. <https://doi.org/10.1002/acn3.520>.
 86. Gillinder L., Tjoa L., Mantziaris B., et al. Refractory chronic epilepsy associated with neuronal auto-antibodies: could perisylvian semiology be a clue? *Epileptic Disord*. 2017; 19 (4): 439–49. <https://doi.org/10.1684/epd.2017.0946>.
 87. Dogan Onugoren M., Deuretzbacher D., Haensch C.A., et al. Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86 (9): 965–72. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308814>.
 88. Höftberger R., Titulaer M.J., Sabater L., et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*. 2013; 81 (17): 1500–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9585f>.
 89. Van Coevorden-Hameete M.H., de Bruijn M.A., de Graaff E., et al. The expanded clinical spectrum of anti-GABABR encephalitis and added value of KCTD16 autoantibodies. *Brain*. 2019; 142 (6): 1631–43. <https://doi.org/10.1093/brain/awz094>.
 90. Petit-Pedrol M., Armangue T., Peng X., et al. 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. *Lancet Neurol*. 2014; 13 (3): 276–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70299-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70299-0).
 91. Al-Diwani A., Handel A., Townsend L., et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6 (3): 235–46. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30001-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30001-X).
 92. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008; 7 (12): 1091–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2).
 93. Chanson E., Bicilli É., Lauxerois M., et al. Anti-NMDA-R encephalitis: should we consider extreme delta brush as electrical status epilepticus? *Neurophysiol Clin*. 2016; 46 (1): 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.12.009>.
 94. Гончарова З.А., Мегерян В.А., Ярош Н.М. и др. Герпес-ассоциированный аутоиммунный энцефалит (клинический случай). *Практическая медицина*. 2019; 17 (7): 167–9. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-7-167-169>.
 95. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Дыхно Ю.А., Ежигова В.В. Проблемы диагностики паранеопластического лимбического энцефалита. *Эpilepsia и пароксизмальные состояния*. 2013; 5 (3): 49–58.
 96. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Дыхно Ю.А., Ежигова В.В. Паранеопластический лимбический энцефалит в практике невролога и онколога. *Российский онкологический журнал*. 2013; 1: 49–57.
 97. Шерман М.А., Ардашев И.В., Пономарева И.В., Шерман Х. Бессудорожный эпилептический статус при лимбическом энцефалите. *Эpilepsia и пароксизмальные состояния*. 2016; 8 (4): 74–83. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.4.074-083>.
 98. Kilic M.A., Yoruk Yildirim Z.N., Oner A., et al. Pediatric LGI1 and CASPR2 autoimmunity associated with COVID 19: Morvan syndrome. *J Neurol*. 2021; 268 (12): 4492–4. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10614-6>.
 99. Mueller S.H., Färber A., Prüss H., et al. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; 83 (4): 863–9. <https://doi.org/10.1002/ana.25216>.
 100. Höftberger R., van Sonderen A., Leypoldt F., et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*. 2015; 84 (24): 2403–12. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001682>.
 101. Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet*. 1982; 1 (8276): 844–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)91887-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)91887-6).
 102. Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Titulaer M.J., et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*. 2011; 77 (18): 1698–701. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182364a44>.
 103. Улуханова Л.У., Яралиев М.М., Аттаева С.М. Лимбический аутоиммунный энцефалит с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD). *Детские инфекции*. 2020; 19 (2): 67–71. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-67-71>.
 104. Bien C.G., Granata T., Antozzi C., et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*. 2005; 128 (Pt. 3): 454–71. <https://doi.org/10.1093/brain/awh415>.
 105. Gaspard N., Foreman B.P., Alvarez V., et al. New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015; 85 (18): 1604–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001940>.

REFERENCES:

1. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
2. Dubey D., Pittock S.J., McKeon A. Antibody prevalence in epilepsy and encephalopathy score: increased specificity and applicability. *Epilepsia*. 2019; 60 (2): 367–9. <https://doi.org/10.1111/epi.14649>.
3. Dubey D., Alqallaf A., Hays R., et al. Neurological autoantibody

- prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (4): 397–402. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5429>.
4. Larman H.B., Zhao Z., Laserson U., et al. Autoantigen discovery with a synthetic human peptidome. *Nat Biotechnol.* 2011; 29 (6): 535–41. <https://doi.org/10.1038/nbt.1856>.
5. Scharf M., Miske R., Kade S., et al. A spectrum of neural autoantigens, newly identified by histo-immunoprecipitation, mass spectrometry, and recombinant cell-based indirect immunofluorescence. *Front Immunol.* 2018; 9: 1447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01447>.
6. Dalmau J., Gross F. Antibody-mediated encephalitis. *New Engl J Med.* 2018; 378 (9): 840–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMrat1708712>.
7. Pizzanelli C., Milano C., Canovetti S., et al. Autoimmune limbic encephalitis related to SARS-CoV-2 infection: case-report and review of the literature. *Brain Behav Immun Health.* 2021; 12 :100210. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100210>.
8. Chiveri L., Verrengia E., Muscia F., et al. Limbic encephalitis in a COVID-19 patient? *J Neurovirol.* 2021; 27 (3): 498–500. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00971-3>.
9. Bhagat R., Kwiecinska B., Smith N., et al. New-onset seizure with possible limbic encephalitis in a patient with COVID-19 infection: a case report and review. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021; 9: 2324709620986302. <https://doi.org/10.1177/2324709620986302>.
10. Zambreau L., Lightbody S., Bhandari M., et al. A case of limbic encephalitis associated with asymptomatic COVID-19 infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91 (11): 1229–30. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323839>.
11. Husari K.S., Dubey D. Autoimmune epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2019; 16 (3): 685–702. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00750-3>.
12. Abramovici S., Bagic A. Epidemiology of epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2016; 138: 159–71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00010-0>.
13. Brenner T., Sills G.J., Hart Y., et al. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 54 (6): 1028–35. <https://doi.org/10.1111/epi.12127>.
14. Dubey D., Pittock S.J., Kelly C.R., et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol.* 2018; 83 (1): 166–77. <https://doi.org/10.1002/ana.25131>.
15. Wright S., Geerts A.T., Jol-van der Zijde C.M., et al. Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy. *Epilepsia.* 2016; 57 (5): 823–31. <https://doi.org/10.1111/epi.13356>.
16. Suleiman J., Wright S., Gill D., et al. Autoantibodies to neuronal antigens in children with new-onset seizures classified according to the revised ILAE organization of seizures and epilepsies. *Epilepsia.* 2013; 54 (12): 2091–100. <https://doi.org/10.1111/epi.12405>.
17. Bauer J., Becker A.J., Elyaman W., et al. Innate and adaptive immunity in human epilepsies. *Epilepsia.* 2017; 58 (3): 57–68. <https://doi.org/10.1111/epi.13784>.
18. Sarapulova A.A., Ayvasyan S.O., Osipova K.V. Autoimmune encephalopathies. Describing two clinical cases. *Quantum Satis.* 2017; 1 (2): 72–83 (in Russ.).
19. Toledano M., Pittock S.J. Autoimmune epilepsy. *Semin Neurol.* 2015; 35 (3): 245–58. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552625>.
20. Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19 (1): 80–94. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.80-94.2006>.
21. Armangue T., Spatola M., Vlagea 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): 760–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30244-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30244-8).
22. Lancaster E., Dalmau J. Neuronal autoantigens – pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8 (7): 380–90. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.99>.
23. Albert M.L., Darnell J.C., Bender A., et al. Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med.* 1998; 4 (11): 1321–4. <https://doi.org/10.1038/3315>.
24. Ohkawa T., Fukata Y., Yamasaki M., et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci.* 2013; 33 (46): 18161–74. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3506-13.2013>.
25. Aysit-Altuncu N., Ulusoy C., Öztürk G., Tüzün E. Effect of LGI1 antibody-positive IgG on hippocampal neuron survival: a preliminary study. *Neuroreport.* 2018; 29 (11): 932–8. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001055>.
26. Hughes E.G., Peng X., Gleichman A.J., et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci.* 2010; 30 (17): 5866–75. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010>.
27. Gresa-Arribas N., Titulaer M.J., Torrents A., et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (2): 167–77. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70282-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70282-5).
28. Wesselingh R., Butzkueven H., Buzzard K., et al. Seizures in autoimmune encephalitis: kindling the fire. *Epilepsia.* 2020; 61 (6): 1033–44. <https://doi.org/10.1111/epi.16515>.
29. Steriade C., Britton J., Dale R.C., et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia.* 2020; 61 (7): 1341–51. <https://doi.org/10.1111/epi.16571>.
30. Peltola J., Kulmala P., Isojärvi J., et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology.* 2000; 55 (1): 46–50. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.1.46>.
31. Lilleker J.B., Biswas V., Mohanraj R. Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies in epilepsy: diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure.* 2014; 23 (8): 598–602. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.04.009>.
32. Malter M.P., Frisch C., Zeitler H., et al. Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies. *Seizure.* 2015; 30: 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.05.017>.
33. Bien C.G., Vincent A., Barnett M.H., et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain.* 2012; 135 (5): 1622–38. <https://doi.org/10.1093/brain/aww082>.
34. Bernal F., Graus F., Pifarre A., et al. Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol.* 2002; 103 (5): 509–15. <https://doi.org/10.1007/s00401-001-0498-0>.
35. Bien C.G., Bauer J., Deckwerth T.L., et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol.* 2002; 51 (3): 311–18. <https://doi.org/10.1002/ana.10100>.
36. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46 (4): 470–2. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>.
37. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55 (4): 475–82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
38. Carreño M., Bien C.G., Asadi-Pooya A.A., et al. Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy Res.* 2017; 129: 101–5. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.12.010>.
39. Singh T.D., Fugate J.E., Hocker S.E., Rabinstein A.A. Postencephalitic epilepsy: clinical characteristics and predictors. *Epilepsia.* 2015; 56 (1): 133–8. <https://doi.org/10.1111/epi.12879>.
40. Varadkar S., Bien C.G., Kruse C.A., et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (2): 195–205. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70260-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70260-6).
41. Belousova E.D., Yablonskaya M.I., Tagirova M.K., et al. Immune-mediated epilepsies in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015; 60 (5): 26–32 (in Russ.).
42. Kotov A.S., Eliseev Y.V., Semenova E.I., et al. Status epilepticus in a patient with Rasmussen's encephalitis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016; 44 (3): 363–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-3-363-368>.
43. van Sonderen A., Thijs R.D., Coenders E.C., et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology.* 2016; 87 (14): 1449–56. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003173>.
44. Finke C., Prüss H., Heine J., et al. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich,

- glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (1): 50–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4226>.
45. Miller T.D., Chong T.T., Aimola Davies A.M., et al. Focal CA3 hippocampal subfield atrophy following LGI1 VGKC-complex antibody limbic encephalitis. *Brain.* 2017; 140 (5): 1212–9. <https://doi.org/10.1093/brain/awx070>.
 46. Pitkänen A., Lukasiuk K., Dudek F.E., Staley K.J. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5 (10): a022822. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022822>.
 47. Vogrig A., Joubert B., André-Obadia N., et al. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Epilepsia.* 2019; 60 (8): 1508–25. <https://doi.org/10.1111/epi.16282>.
 48. Quek A.M., Britton J.W., McKeon A., et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol.* 2012; 69 (5): 582–93. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2985>.
 49. Toledano M., Britton J.W., McKeon A., et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology.* 2014; 82 (18): 1578–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000383>.
 50. Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2016; 133: 219–45. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00013-X>.
 51. Davis R., Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia.* 2013; 54 (Suppl. 6): 46–9. <https://doi.org/10.1111/epi.12276>.
 52. Spatola M., Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2017; 30 (3): 345–53. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000449>.
 53. Hubers L., Valderrama-Carvajal H., Laframboise J., et al. HuD interacts with survival motor neuron protein and can rescue spinal muscular atrophy-like neuronal defects. *Hum Mol Genet.* 2011; 20 (3): 553–79. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq500>.
 54. Okano H.J., Darnell R.B. A hierarchy of Hu RNA binding proteins in developing and adult neurons. *J Neurosci.* 1997; 17 (9): 3024–37. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-09-03024.1997>.
 55. Roberts W.K., Deluca I.J., Thomas A., et al. Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu syndrome harbor HuD-specific type 2 CD8+ T cells. *J Clin Invest.* 2009; 119 (7): 2042–51. <https://doi.org/10.1172/JCI36131>.
 56. Dubey D., Toledano M., McKeon A. Clinical presentation of autoimmune and viral encephalitis. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24 (2): 80–90. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000483>.
 57. Rudzinski L.A., Pittock S.J., McKeon A., et al. Extratemporal EEG and MRI findings in ANNA-1 (anti-Hu) encephalitis. *Epilepsy Res.* 2011; 95 (3): 255–62. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.006>.
 58. Dalmau J., Graus F., Villarejo A., et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain.* 2004; 127 (Pt. 8): 1831–44. <https://doi.org/10.1093/brain/awh203>.
 59. Voltz R., Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340 (23): 1788–95. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402303>.
 60. Quek A.M., O'Toole O. Autoimmune epilepsy: the evolving science of neural autoimmunity and its impact on epilepsy management. *Semin Neurol.* 2018; 38 (3): 290–302. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660860>.
 61. Pittock S.J., Yoshikawa H., Ahlskog J.E., et al. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81 (9): 1207–14. <https://doi.org/10.4065/81.9.1207>.
 62. Panina Yu.S., Dmitrenko D.V., Sapronova M.R. Clinical case of early diagnosis of autoimmune epilepsy. *Doctor.Ru.* 2019; 1 (156): 10–3 (in Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-156-1-10-13>.
 63. Yu Z., Kryzer T.J., Griesmann G.E., et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol.* 2001; 49 (2): 146–54.
 64. Vernino S., Tuite P., Adler C.H., et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol.* 2002; 51 (5): 625–30. <https://doi.org/10.1002/ana.10178>.
 65. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (2): 157–65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1).
 66. Dalmau J., Geis C., Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev.* 2017; 97 (2): 839–87. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2016>.
 67. Lai M., Hughes E.G., Peng X., et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009; 65 (4): 424–34. <https://doi.org/10.1002/ana.21589>.
 68. Haselmann H., Mannara F., Werner C., et al. Human autoantibodies against the AMPA receptor subunit GluA2 induce receptor reorganization and memory dysfunction. *Neuron.* 2018; 100 (1): 91–105.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.048>.
 69. Joubert B., Kerschen P., Zekeridou A., et al. Clinical spectrum of encephalitis associated with antibodies against the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor: case series and review of the literature. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (10): 1163–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1715>.
 70. Spatola M., Sabater L., Planagumà J., et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects. *Neurology.* 2018; 90 (22): e1964–72. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005614>.
 71. Dale R.C., Merheb V., Pillai S., et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain.* 2012; 135 (Pt. 11): 3453–68. <https://doi.org/10.1093/brain/awx256>.
 72. Aurangzeb S., Symmonds M., Knight R.K., et al. LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure.* 2017; 50: 14–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.05.017>.
 73. Thompson J., Bi M., Murchison A.G., et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain.* 2018; 141 (2): 348–56. <https://doi.org/10.1093/brain/awx323>.
 74. Irani S.R., Michell A.W., Lang B., et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2011; 69 (5): 892–900. <https://doi.org/10.1002/ana.22307>.
 75. Andrade D.M., Tai P., Dalmau J., Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology.* 2011; 76 (15): 1355–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182152808>.
 76. Wieser S., Kelemen A., Barsi P., et al. Pilomotor seizures and status in non-paraneoplastic limbic encephalitis. *Epileptic Disord.* 2005; 7 (3): 205–11.
 77. Rocamora R., Becerra J.L., Fossas P., et al. Pilomotor seizures: an autonomic semiology of limbic encephalitis? *Seizure.* 2014; 23 (8): 670–3. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.04.013>.
 78. Gadoth A., Pittock S.J., Dubey D., et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol.* 2017; 82 (1): 79–92. <https://doi.org/10.1002/ana.24979>.
 79. Lilleker J.B., Jones M.S., Mohanraj R., et al. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology.* 2016; 87 (17): 1848–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003300>.
 80. Boronat A., Gelfand J.M., Gresa-Arribas N., et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol.* 2013; 73 (1): 120–8. <https://doi.org/10.1002/ana.23756>.
 81. Carvajal-González A., Leite M.I., Waters P., et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain.* 2014; 137 (Pt. 8): 2178–92. <https://doi.org/10.1093/brain/awu142>.
 82. Sabater L., Gaig C., Gelpi E., et al. 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. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (6): 575–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70051-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70051-1).
 83. Gaig C., Graus F., Compta Y., et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology.* 2017; 88 (18): 1736–43. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003887>.
 84. Landa J., Gaig C., Plagumà J., et al. Effects of IgLON5 antibodies on neuronal cytoskeleton: a link between autoimmunity and neurodegeneration. *Ann Neurol.* 2020; 88 (5): 1023–7. <https://doi.org/10.1002/ana.25857>.
 85. Lv R.J., Ren H.T., Guan H.Z., et al. Seizure semiology: an important clinical clue to the diagnosis of autoimmune epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018; 5 (2): 208–15. <https://doi.org/10.1002/acn3.520>.
 86. Gillinder L., Tjoa L., Mantzioris B., et al. Refractory chronic epilepsy associated with neuronal auto-antibodies: could perisylvian semiology

- be a clue? *Epileptic Disord.* 2017; 19 (4): 439–49. <https://doi.org/10.1684/epd.2017.0946>.
87. Dogan Onugoren M., Deuretzbacher D., Haensch C.A., et al. Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86 (9): 965–72. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308814>.
 88. Höftberger R., Titulaer M.J., Sabater L., et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology.* 2013; 81 (17): 1500–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9585f>.
 89. Van Coevorden-Hameete M.H., de Bruijn M.A., de Graaff E., et al. The expanded clinical spectrum of anti-GABABR encephalitis and added value of KCTD16 autoantibodies. *Brain.* 2019; 142 (6): 1631–43. <https://doi.org/10.1093/brain/awz094>.
 90. Petit-Pedrol M., Armangue T., Peng X., et al. 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. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (3): 276–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70299-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70299-0).
 91. Al-Diwani A., Handel A., Townsend L., et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry.* 2019; 6 (3): 235–46. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30001-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30001-X).
 92. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (12): 1091–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2).
 93. Chanson E., Bicicli E., Lauxerois M., et al. Anti-NMDA-R encephalitis: should we consider extreme delta brush as electrical status epilepticus? *Neurophysiol Clin.* 2016; 46 (1): 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.12.009>.
 94. Goncharova Z.A., Megeryan V.A., Yarosh N.M., et al. Herpes-associated autoimmune encephalitis (clinical case). *Practical Medicine.* 2019; 17 (7): 167–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-7-167-169>.
 95. Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Dykhno Yu.A., Ezhikova V.V. Problems of paraneoplastic limbic encephalitis diagnosis. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2013; 5 (3): 49–58 (in Russ.).
 96. Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Dykhno Yu.A., Ezhikova V.V. Paraneoplastic limbic encephalitis in neurological and oncological practice. *Russian Journal of Oncology.* 2013; 1: 49–57 (in Russ.).
 97. Sherman M.A., Ardashev I.V., Ponomareva I.V., Sherman H. Nonconvulsive status epilepticus in patients with limbic encephalitis. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2016; 8 (4): 74–83 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.4.074-083>.
 98. Kilic M.A., Yoruk Yildirim Z.N., Oner A., et al. Pediatric LGI1 and CASPR2 autoimmunity associated with COVID 19: Morvan syndrome. *J Neurol.* 2021; 268 (12): 4492–4. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10614-6>.
 99. Mueller S.H., Färber A., Prüss H., et al. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Neurol.* 2018; 83 (4): 863–9. <https://doi.org/10.1002/ana.25216>.
 100. Höftberger R., van Sonderen A., Leypoldt F., et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology.* 2015; 84 (24): 2403–12. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001682>.
 101. Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet.* 1982; 1 (8276): 844–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)91887-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)91887-6).
 102. Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Titulaer M.J., et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology.* 2011; 77 (18): 1698–701. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182364a44>.
 103. Ulukhanova L.U., Yarialiev M.M., Attaeva S.M. Limbic autoimmune encephalitis with antibodies to glutamate decarboxylase (GAD). *Children Infections.* 2020; 19 (2): 67–71 (in Russ.). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-67-71>.
 104. Bien C.G., Granata T., Antozzi C., et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain.* 2005; 128 (Pt. 3): 454–71. <https://doi.org/10.1093/brain/awh415>.
 105. Gaspard N., Foreman B.P., Alvarez V., et al. New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology.* 2015; 85 (18): 1604–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001940>.

Сведения об авторах

Шилкина Ольга Сергеевна – к.м.н., невролог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследований мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3149-507X>; РИНЦ SPIN-код: 1150-7413.

Кантимирова Елена Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1294-3116>; WoS ResearcherID: AAJ-2986-2020; РИНЦ SPIN-код: 9429-2288.

Усольцева Анна Александровна – аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9678-6719>; Scopus Author ID: 57210425243; WoS ResearcherID: AAM-9334-2021; РИНЦ SPIN-код: 9163-0862. E-mail: a.usoltseva@list.ru.

Прусова Татьяна Игоревна – студентка ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8844-0622>.

Дмитренко Диана Викторовна – д.м.н., заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>; WoS ResearcherID: H-7787-2016; РИНЦ SPIN-код: 9180-6623.

About the authors

Olga S. Shilkina – MD, PhD, Neurologist, Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, University Clinic, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3149-507X>; RSCI SPIN-code: 1150-7413.

Elena A. Kantimirova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Professional Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1294-3116>; WoS ResearcherID: AAJ-2986-2020; RSCI SPIN-code: 9429-2288.

Anna A. Usoltseva – Postgraduate, Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Professional Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9678-6719>; Scopus Author ID: 57210425243; WoS ResearcherID: AAM-9334-2021; RSCI SPIN-code: 9163-0862. E-mail: a.usoltseva@list.ru.

Tatiana I. Prusova – Student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8844-0622>.

Diana V. Dmitrenko – Dr. Med. Sc., Chief of Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Professional Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>; WoS ResearcherID: H-7787-2016; RSCI SPIN-code: 9180-6623.