

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2023 Том 15 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2023 Vol. 15 №2

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://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.



Проблемы диагностики и лечения аутоиммунной эпилепсии

О.С. Шилкина, Е.Е. Тимечко, Д.В. Дмитренко

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: Диана Викторовна Дмитренко, e-mail: mart2802@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В связи с ростом частоты случаев аутоиммунной эпилепсии актуальным становится вопрос о достоверных клинических и лабораторно-инструментальных критериях, позволяющих установить этиологию заболевания. Дифференцированное определение маркеров-аутоантител дает возможность выбрать наиболее эффективную тактику ведения пациентов. В статье приведены критерии заболевания и диагностические шкалы, представлены особенности клинической картины и ответа на терапию в зависимости от типа синтезируемых аутоантител. Подробно рассматриваются терапевтические линии и точки приложения иммуномодулирующих и противоэпилептических препаратов, применяемых при аутоиммунной эпилепсии, знание которых в совокупности с клинико-лабораторными данными позволяет определить эффективный и безопасный алгоритм терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Аутоиммунная эпилепсия, нейрональные антитела, высокодозные иммуноглобулины, кортикостероиды, моноклональные антитела.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 14.09.2022. **В доработанном виде:** 20.12.2022. **Принята к печати:** 10.03.2023. **Опубликована:** 30.06.2023.

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., Тимечко Е.Е., Дмитренко Д.В. Проблемы диагностики и лечения аутоиммунной эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2023; 15 (2): 135–147. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.130>.

Diagnosis and treatment-related issues of autoimmune epilepsy

O.S. Shilkina, E.E. Timechko, D.V. Dmitrenko

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

Corresponding author: Diana V. Dmitrenko, e-mail: mart2802@yandex.ru

SUMMARY

Due to elevated frequency of autoimmune epilepsy cases, the issues related to reliable clinical and laboratory-instrumental criteria for establishing the disease etiology become relevant. Differentiated assessment of autoantibody markers allows to choose the most effective tactics for managing patients. The article presents the criteria for assessing autoimmune epilepsy as well as diagnostic scales, features related to clinical picture and response to therapy based on the type of synthesized autoantibodies. Therapeutic lines and targets for immunomodulatory and antiepileptic drugs used in autoimmune epilepsy

are detailed, the knowledge of which along with clinical and laboratory data collectively allow to determine effective and safe therapy algorithm.

KEYWORDS

Autoimmune epilepsy, antineuronal antibodies, high-dose immunoglobulins, corticosteroids, monoclonal antibodies.

ARTICLE INFORMATION

Received: 14.09.2022. **Revision received:** 20.12.2022. **Accepted:** 10.03.2023. **Published:** 30.06.2023.

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., Timechko E.E., Dmitrenko D.V. Problems of diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2023; 15 (2): 135–147 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.130>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В последние годы понятие «аутоиммунная эпилепсия» (АИЭ) получает все большее подтверждение при определении этиологии эпилептических приступов. Снижение их частоты и тяжести при иммуносупрессивной терапии у некоторых пациентов также повысило интерес к АИЭ [1]. По этой причине эпилепсия иммунной этиологии включена в последнюю классификацию Международной Противозепилептической Лиги (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) [2].

Однако продолжается дискуссия о правильной терминологии, особенно в отношении термина «эпилепсия при аутоиммунном энцефалите», учитывая, что многие пациенты избавляются от приступов после иммунотерапии [1, 3, 4].

В настоящее время выделяют острые симптоматические приступы, вторичные по отношению к аутоиммунному энцефалиту, и аутоиммунно-ассоциированную эпилепсию (ААЭ) с хроническими эпилептическими приступами аутоиммунной этиологии [3].

Обнаружение нейрональных аутоантител имеет важное значение для постановки диагноза аутоиммунного энцефалита [5]. Большинство этих антител нацелены на антигены поверхности клеток нейронов, включая синаптические рецепторы нейротрансмиттеров, ионные каналы или родственные белки. Другая группа антител воздействует на нейрональные внутриядерные или цитоплазматические антигены [6].

Предполагается, что аутоантитела против поверхностных антигенов непосредственно обуславливают неврологические изменения, которые приводят к развитию острого симптоматического приступа (путем антигенной модуляции, рекрутирования иммунных клеток или активации комплемента) [7]. Следовательно, такие случаи часто обратимы при хорошем ответе на иммунотерапию и не требуют пожизненного лечения противоэпилептическими препаратами (ПЭП).

Риск ААЭ, как правило, выше у больных с внутриклеточными нейрональными антителами (предположи-

тельно, опосредованным Т-клетками процессом), чем у пациентов с поверхностными антителами (часто непосредственно патогенными). Однако в экспериментальных моделях на животных аутоантитела против поверхностных антигенов оказывали сильное воздействие на белки-мишени с последующим повышением возбудимости и нарушением синаптической функции и пластичности, что приводило к острым симптоматическим приступам, вторичным по отношению к аутоиммунному энцефалиту [8].

Истинная частота ААЭ остается неизвестной, но предполагается, что 6–10% пациентов с поздними приступами могут иметь это заболевание [9]. Так, распространенность ААЭ у пациентов с височной эпилепсией составляет около 5%, тогда как в подгруппе пациентов с височной эпилепсией и склерозом гиппокампа она еще ниже – менее 5% [10, 11].

Выявление иммуноопосредованной причины открывает новый путь терапии, который может радикально изменить течение фармакорезистентной эпилепсии [12].

Однако исследование осведомленности неврологов показало, что 11% специалистов никогда не задумывались об АИЭ во время дифференциальной диагностики в реальной клинической практике. До начала лечения 20% врачей считали, что для установления диагноза необходимо выявление положительных нейрональных аутоантител, а 77,6% сообщили, что плохо распознают АИЭ. Также неврологи заявили о дефиците удовлетворительных руководств по диагностике и лечению (88,2%) и лабораторной поддержке (83,7%) [13].

В настоящей статье освещена концепция иммуноопосредованных приступов, представлены современные подходы к их диагностике и лечению.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА / CLINICAL PICTURE

Острые симптоматические приступы, вторичные по отношению к аутоиммунному энцефалиту, имеют

острый или подострый характер. Обычно в анамнезе является предшествующий вирусный продромальный период. Частые приступы могут быть первым симптомом, вызывающим подозрения на иммуноопосредованную этиологию заболевания, особенно у пациентов, не имеющих других факторов риска [14]. Регистрируемые эпилептические приступы являются многофокальными и резистентными к фармакотерапии ПЭП. Некоторые типы приступов могут быть патогномичными для лежащей в их основе иммунной этиологии – например, faciobrachialные дистонические приступы при аутоим-

мунном энцефалите с антителами к богатому лейцином инактивируемому глиомой протеину (англ. leucine-rich glioma-inactivated protein 1, 1LGI1) [6, 15, 16].

Также распространены дополнительные неврологические симптомы, включая вегетативные расстройства, нейроповеденческие проблемы, снижение памяти и двигательные нарушения (табл. 1). У некоторых пациентов может наблюдаться впервые возникший рефрактерный эпилептический статус (англ. new-onset refractory status epilepticus, NORSE) или эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (англ. febrile infection-

Таблица 1. Признаки, указывающие на острый симптоматический приступ, связанный с аутоиммунным энцефалитом [17]

Table 1. Signs indicating an acute symptomatic seizure associated with autoimmune encephalitis [17]

Клинические симптомы и анамнез / Clinical symptoms and medical history
– Подострое начало (быстрое прогрессирование <3 мес) как минимум одного из следующих симптомов / Subacute onset (rapid progression <3 months) of at least one of the following signs:
• кратковременная потеря памяти / short term memory loss
• измененный уровень сознания, летаргия или изменение личности / altered level of consciousness, lethargy, or personality change
• психиатрические симптомы (психоз, галлюцинации) / psychiatric symptoms (psychosis, hallucinations)
• симптомы поражения ствола мозга (например, атаксия, дизартрия и дисфагия) / brainstem symptoms (e.g., ataxia, dysarthria, and dysphagia)
• глазодвигательные нарушения / oculomotor disorders
• вегетативная функция / autonomic function
• преувеличенная реакция вздрагивания / exaggerated startle response
• дискинезия / dyskinesia
• дистония / dystonia
– Новая очаговая неврологическая симптоматика / New focal neurological symptoms
– Новые приступы, например эпилептический статус (NORSE) и faciobrachialные дистонические приступы, без ранее диагностированного судорожного синдрома / New seizures, such as status epilepticus (NORSE) and faciobrachial dystonic seizures, without previously diagnosed seizure syndrome
– Продромальные симптомы (головная боль, лихорадка или гриппоподобные симптомы) / Prodromal symptoms (headache, fever, or flu-like symptoms)
– Признаки онкологического заболевания (непреднамеренная потеря веса, ночная потливость и утомляемость) / Signs of oncology disease (unintentional weight loss, night sweats and fatigue)
– Аутоиммунные заболевания в анамнезе / Previous autoimmune diseases
– Семейный анамнез аутоиммунных или онкологических заболеваний / Family history of autoimmune or oncology diseases
Другие вспомогательные лабораторные, нейровизуализационные и нейрофизиологические данные / Other ancillary laboratory, neuroimaging and neurophysiological findings
– Повышение количества лейкоцитов >5 клеток/мм ³ и уровня белка в СМЖ // Increased white blood cell count >5 cells/mm ³ and CSF protein level
– Обнаружение аутоантител IgG в СМЖ или сыворотке (не IgA или IgM) / Detection of IgG autoantibodies in CSF or serum (not IgA or IgM)
– МРТ головного мозга в режиме T2-FLAIR / Brain MRI in T2-FLAIR mode:
• гиперинтенсивный сигнал с вовлечением одного или обоих медиальных отделов височных долей (лимбический энцефалит) / hyperintense signal involving one or both medial temporal lobes (limbic encephalitis)
• множественные очаги в сером и белом веществе с признаками воспаления и демиелинизирующего поражения / multiple foci in gray and white matter with signs of inflammation and demyelinating lesions
– ЭЭГ: частые двусторонние височные приступы, «экстремальные дельта-щетки» / EEG: frequent bilateral temporal seizures, “extreme delta brushing”

Примечание. NORSE (англ. new-onset refractory status epilepticus) – впервые возникший рефрактерный эпилептический статус; СМЖ – спинномозговая жидкость; Ig (англ. immunoglobulin) – иммуноглобулин; МРТ – магнитно-резонансная томография; FLAIR (англ. fluid attenuation inversion recovery) – флюидно-ослабленное инверсионное восстановление; ЭЭГ – электроэнцефалография.

Note. NORSE – new-onset refractory status epilepticus; CSF – cerebrospinal fluid; Ig – immunoglobulin; MRI – magnetic resonance imaging; FLAIR – fluid attenuation inversion recovery; EEG – electroencephalography.

related epilepsy syndrome, FIRES). Аутоиммунный энцефалит является наиболее частой причиной NORSE (37%) [18].

ДИАГНОСТИКА / DIAGNOSIS

Ключом к диагностике острых симптоматических приступов, вторичных по отношению к аутоиммунному энцефалиту или ААЭ, является выявление аутоиммунных нейрональных антител в сыворотке крови и ликворе [5]. Однако использование тестов на антитела может задержать постановку диагноза.

В настоящее время разработаны диагностические критерии для ранней диагностики аутоиммунного энцефалита у взрослых, которые включают:

- подострое начало в течение менее 3 мес дефицита рабочей памяти, измененного психического статуса или психиатрических симптомов;
- не менее одного симптома из следующих [5]:
 - новые очаговые изменения в центральной нервной системе (ЦНС), эпилептические приступы, не объясненные ранее существовавшим заболеванием,
 - плеоцитоз ликвора и/или изменения по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), подозрительные на энцефалит,
 - разумное исключение альтернативной причины.

Для установления аутоиммунной этиологии рекомендуется тестирование с использованием нескольких аутоантител. В некоторых случаях антитела могут присутствовать только в спинномозговой жидкости или сыворотке крови. Например, иммуноглобулин G (англ. immunoglobulin G, IgG) к LGI1 чаще обнаруживается в сыворотке крови, тогда как IgG к рецептору N-метил-D-аспартата (англ. N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) выявляются только в спинномозговой жидкости в 15% случаев [9]. У 40–50% пациентов скрининг аутоантител будет отрицательным [19, 20].

В отношении большинства антител в настоящее время имеются ограниченные данные и доказательства, подтверждающие, что их титры имеют клиническую значимость или помогают прогнозировать клинический ответ на иммунотерапию и выявление онкологического заболевания. Обнаружение неспецифических системных аутоантител, включая антинуклеарные антитела и антитела к тиреопероксидазе, не связано с аутоиммунноопосредованными эпилептическими приступами [21–24].

Например, антитела к тиреопероксидазе неспецифичны и обычно обнаруживаются в общей популяции, не проникают через гематоэнцефалический барьер и не обладают патогенным потенциалом [25]. Однако наличие системного аутоиммунитета может свидетельствовать о предрасположенности к поражению ЦНС. Например, антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты 65 кДа (англ. 65-kDa glutamic acid decarboxylase, GAD65) могут быть обнаружены у людей с сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и пернициозной анемией, и около 70% пациентов с аутоиммунно обусловленными неврологическими проявлениями имеют одно из этих сопутствующих заболеваний [26].

Первоначальный радиоиммуноанализ, обнаруживший антитела комплекса потенциалзависимых калиевых каналов (англ. voltage gated potassium channel, VGKC), должен выявлять патогенные антитела, которые связываются с экспонированными на поверхности доменами LGI1 и контактин-ассоциированным белком 2 (англ. contactin-associated protein-like 2, CASPR2), и непатогенные антитела, которые связываются с внутриклеточными доменами комплекса VGKC [27]. В связи с этим некоторые исследователи предлагают избегать тестирования на аутоантитела к VGKC и проводить тест на аутоантитела к LGI1 и CASPR2 только при подозрении на острые симптоматические приступы, вторичные по отношению к аутоиммунному энцефалиту или ААЭ [28, 29].

Для прогнозирования присутствия специфических аутоантител разработана и валидизирована шкала оценки риска выявления аутоантител при эпилепсии и энцефалопатии (англ. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy, APE2) (табл. 2), основанная на клинической оценке [30, 31]. Чувствительность и специфичность прогнозирования выявления нейрональных аутоантител составляют 98% и 85% соответственно при оценке более 4 баллов [31].

Для пациентов с фокальной эпилепсией неизвестной этиологии без нераспознанных признаков энцефалита или с ними M.A. de Bruijn et al. (2021 г.) создали шкалу оценки антител, способствующих появлению признаков и симптомов фокальной эпилепсии (англ. Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms, ACES) [21]. В данной шкале учитываются следующие симптомы:

- когнитивные нарушения;
- изменения поведения;
- вегетативные симптомы;
- нарушение речи;
- аутоиммунные заболевания в анамнезе;
- гиперинтенсивный сигнал в височных долях по данным МРТ головного мозга.

Наличие каждого симптома оценивается в 1 балл. Оценка более 2 баллов может быть использована для отбора пациентов, нуждающихся в скрининге нейрональных антител [21]. Шкала ACES более чувствительна для пациентов с фокальной эпилепсией без явного энцефалита, поэтому ее с большей вероятностью можно будет использовать в клинических условиях [21].

Хотя шкалы APE2 и ACES были разработаны и проверены для прогнозирования вероятности положительности выявления нейрональных антител, в настоящее время нет единого мнения по установленным критериям диагностики острых симптоматических приступов, вторичных по отношению к аутоиммунному энцефалиту или ААЭ [32]. Несколько исследований поставили под сомнение специфичность положительной реакции на сывороточные нейрональные антитела (например, антитела NMDAR и GAD65), поскольку они были обнаружены у пациентов с широким спектром заболеваний и у здоровых людей [23, 32].

Использование тестирования нейрональных антител позволяет оценить риск развития ААЭ и определить дальнейшую тактику лечения (рис. 1). Однако положи-

Таблица 2. Модифицированная шкала оценки риска выявления аутоантител (англ. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy, APE2) [30]

Table 2. Modified scale for assessing the risk of detecting autoantibodies (Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy, APE2) [30]

Критерии / Criteria	Баллы / Score
Впервые возникшие изменения психического статуса или эпилептические приступы, быстро прогрессирующие в течение 1 года / New-onset, rapidly progressive mental status changes or seizures within 1 year of evaluation	1
Вегетативная дисфункция (лабильное артериальное давление, лабильная частота сердечных сокращений, желудочковая тахикардия, асистолия, постуральная гипотензия, гипергидроз) / Autonomic dysfunction (labile blood pressure, hyperhidrosis, asystole, ventricular tachycardia, sustained bradycardia, or orthostatic hypotension)	1
Изменения психического статуса (агрессивность, эмоциональная лабильность, взволнованность, психозы) / Neuropsychiatric changes (aggression, emotional lability, agitation, psychosis)	1
Наличие онкологического заболевания в анамнезе в течение 5 лет до возникновения неврологической симптоматики / History of underlying malignancy within 5 years before onset of neurologic symptoms	2
Вирусная продрома (насморк, боль в горле, субфебрильная температура), оценивается только при отсутствии основного злокачественного новообразования / Viral prodromal illness (runny nose, sore throat, subfebrile temperature), assessed only in the absence of a cancer history within the past 5 years	2
Лицевые дискинезии / Facial dyskinesia	2
Фациобрахиальная дистония / Faciobrachial dystonia	3
Судорожные приступы, рефрактерные как минимум к двум противосудорожным препаратам / Seizures refractory to two or more antiepileptic drugs	2
Воспалительные изменения цереброспинальной жидкости (повышение белка в спинномозговой жидкости >50 мг/дл и/или лимфоцитарный плеоцитоз >5 клеток/дл) // Cerebrospinal fluid inflammation manifest as protein >50 mg/dL and/or lymphocytic pleocytosis >5 cells/mcL	2
Изменения на МРТ головного мозга в режиме T2-FLAIR, характерные для лимбического энцефалита (гиперинтенсивный сигнал с вовлечением одной или обеих височных долей, мультифокальное поражение серого и белого вещества с признаками воспалительного или демиелинизирующего процесса) / Brain T2-FLAIR MRI findings of limbic encephalitis (signal hyperintensity in one or both temporal lobes, multifocal gray and white matter lesions consistent with inflammation or demyelination)	2
Общий балл / Total score (если ≥4, рассмотреть возможность тестирования на антитела) / (in case ≥4, consider testing for autoantibodies)	18

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томограмма; FLAIR (англ. fluid attenuation inversion recovery) – флюидно-ослабленное инверсионное восстановление.

Note. MRI – magnetic resonance imaging; FLAIR – fluid attenuation inversion recovery.

тельный результат на антитела никогда не должен заменять клиническую оценку.

Результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ) при АИЭ могут включать отсутствие изменений, фокальное или диффузное замедление, эпилептиформные разряды или иктальную эпилептиформную активность. Однако изменения могут отсутствовать и во время фациобрахиальных дистонических приступов, когда эпилептогенный очаг находится глубоко или затрагивает небольшое скопление нейронов для регистрации синхронизированной активности при проведении ЭЭГ [18].

В 30–50% случаев по данным МРТ головного мозга изменения отсутствуют, особенно в начале заболевания. Гиперинтенсивные двусторонние и/или асимметричные изменения на T2-взвешенных изображениях в мезиальных отделах височных долей обычно наблюдаются позже. С другой стороны, нейровизуализационные изменения обусловлены этиологией эпилептических приступов. Так, атрофия гиппокампа, возникающая при NMDAR-энцефалите, потенциально обратима [33].

При LGI1-ассоциированном энцефалите гиппокамп пациентов атрофируется, если иммунотерапия отсрочена [34]. Мультифокальные гиперинтенсивные изменения появляются в коре и подкорковых областях височной и лобной долей на T2-взвешенном изображении при ГАМК-А-энцефалите¹ [35].

Результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга обычно неспецифичны, но могут выявить зоны гипер- или гипометаболизма. С другой стороны, по данным A. Baumgartner et al. (2013 г.), исследование с фтордезоксиглюкозой более чувствительно, чем стандартная МРТ, с аномальными результатами у большинства пациентов с острыми симптоматическими приступами, вторичными по отношению к аутоиммунному энцефалиту [36]. В острой фазе нормальное поглощение глюкозы почти наверняка исключает аутоиммунный энцефалит. Более того, у большинства пациентов, у которых была диагностирована структурная этиология эпилепсии, стандартная МРТ была нормальной. Диагноз был поставлен после проведения МРТ по

¹ ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

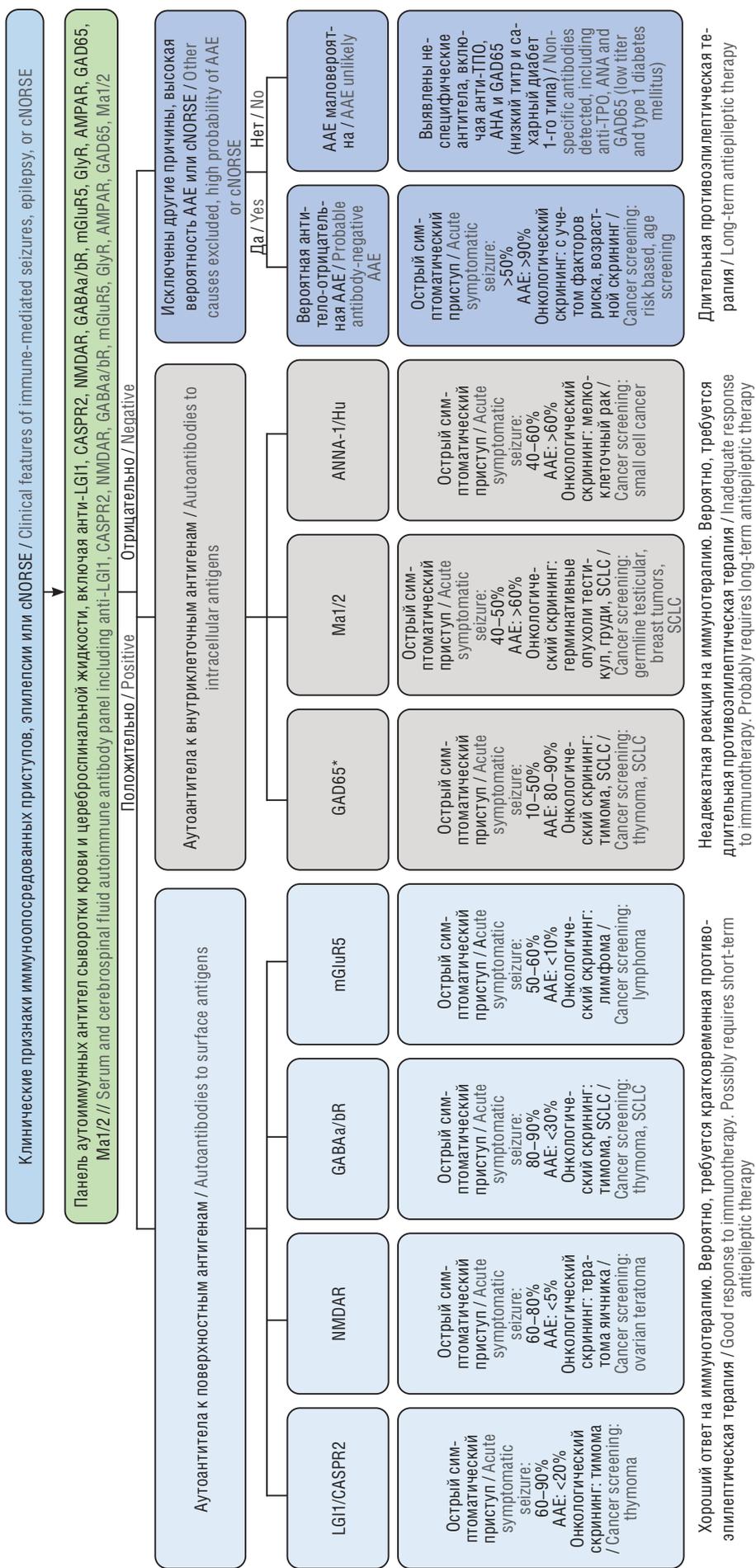


Рис. 1. Алгоритм диагностики аутоиммунной эпилепсии [17].

cNORSE (англ. cryptogenic new-onset refractory status epilepticus) – криптогенный впервые возникший рефрактерный эпилептический статус; LG11 (англ. leucine-rich glioma-inactivated 1) – богатый лейцином глиома-инактивированный белок 1; CASPR2 (англ. contactin-associated protein 2) – контактин-ассоциированный белок 2; NMDAR (англ. N-methyl-D-aspartate receptor) – N-метил-D-аспартатный рецептор; GABAa/bR (англ. gamma-aminobutyric acid A/B receptor) – рецептор гамма-аминомасляной кислоты A/B; mGluR5 (англ. metabotropic glutamate receptor 5) – метаботропный глутаматный рецептор 5; GlyR (англ. glycine receptor) – глициновый рецептор; AMPAR (англ. alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) – рецептор альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; GAD65 (англ. glutamic acid decarboxylase 65-kDa isoform) – изоформа декрбокксилазы глутаминовой кислоты 65 кДа; AAE (англ. autoimmune-associated epilepsy) – аутоиммунно-ассоциированная эпилепсия; ANNA-1 (англ. type 1 antineutrophil nuclear antibody) – антинейтрональное ядерное антитело 1-го типа; SCLC (англ. small cell lung cancer) – мелкоклеточный рак легкого; ТПО – тиреопероксидаза; АНА – антинуклеарное антитело.

* Антитела к GAD65 >10 000 000 МЕ/л [22] и/или титр радиоиммунного анализа 20 нмоль/л [23] или 2 000 000 ЕД/л [24] – клинически значимы [21]

Figure. 1. Algorithm for diagnosing autoimmune epilepsy [17].

cNORSE – cryptogenic new-onset refractory status epilepticus; LG11 – leucine-rich glioma-inactivated 1; CASPR2 – contactin-associated protein 2; NMDAR – N-methyl-D-aspartate receptor; GABAa/bR – gamma-aminobutyric acid A/B receptor; mGluR5 – metabotropic glutamate receptor 5; GlyR – glycine receptor; AMPAR – alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; GAD65 – glutamic acid decarboxylase 65-kDa isoform; AAE – autoimmune-associated epilepsy; ANNA-1 – type 1 antineutrophil nuclear antibody; SCLC – small cell lung cancer; TPO – thyroperoxidase; ANA – antinuclear antibody.

* Anti-GAD65 antibodies >10,000,000 IU/L [22] and/or radioimmunoassay titer of 20 nmol/L [23] or 2,000,000 IU/L [24] are clinically significant [21]

протоколу диагностики эпилепсии или после добавления исследования основания черепа для поиска скрытых энцефалоцелле [36].

ТЕРАПИЯ / THERAPY

Современные клинические испытания показывают, что раннее применение иммунотерапии может эффективно купировать приступы в короткие сроки, а также улучшить клинический исход в долгосрочной перспективе [37].

В настоящее время рекомендуемым лечением первой линии является иммунотерапия с внутривенным введением метилпреднизолона (1 г/сут в течение 3–5 дней), эффективность которого обусловлена множественными механизмами действия кортикостероидов, а также чувствительностью ГАМК-ергических интернейронов гиппокампа, обладающих рецепторами к кортикостерону [4, 38, 39]. В первую линию терапии также входят лечение внутривенным иммуноглобулином (0,4 г/кг/сут в течение 5 дней), которое уже доказало свою эффективность при

терапии фармакорезистентной эпилепсии неаутоиммунной этиологии, и проведение плазмафереза (5 сеансов через день) [4, 38, 40] (табл. 3).

При отсутствии ответа, минимальном ответе (снижение частоты приступов менее чем на 50%) или последующем рецидиве после первоначального улучшения на фоне лечения препаратами первой линии целесообразно начать иммуносупрессивную терапию второй линии с применением таких препаратов, как ритуксимаб или циклофосфамид [4, 61].

В недавнем исследовании R.N. McGinty et al. (2021 г.) предположили, что иммунотерапия обычно более эффективна у пациентов с симптоматическими приступами в составе клинической картины аутоиммунного энцефалита, а не у больных с первично выявленной эпилепсией, связанной с положительными результатами нейрональных антител (ААЭ) [62]. Таким образом, клинический фенотип имеет первостепенное значение для определения значимости результатов обследования на наличие аутоантител и подбора терапии.

Таблица 3 (начало). Иммунотерапия аутоиммунной эпилепсии [1]

Table 3 (beginning). Immunotherapy for autoimmune epilepsy [1]

Препарат / метод // Drug / method	Механизм действия / Mode of action	Побочные эффекты / Side effects	Режим дозирования / Dosing regimen
Глюкокортикостероиды / Glucocorticosteroids [41, 42, 43]	Подавляет активацию лимфоцитов и экспрессию провоспалительных генов / Suppresses lymphocyte activation and expression of pro-inflammatory genes	Системная инфекция / Systemic infection	Метилпреднизолон 1 г внутривенно ежедневно в течение 3–5 дней с последующим пероральным приемом стероидов, если это необходимо / Methylprednisolone 1 g intravenously daily for 3 to 5 days followed by oral steroids if needed
	Расширяет популяцию Th2 по сравнению с популяцией Th1 / Expands the Th2 population over the Th1 population	Психиатрические симптомы (бессонница, депрессия, возбуждение, психоз), гипергликемия, синдром Кушинга, язва желудка, тремор, остеопороз, аваскулярный некроз / Psychiatric symptoms (insomnia, depression, agitation, psychosis), hyperglycemia, Cushing's syndrome, gastric ulcer, tremor, osteoporosis, avascular necrosis	
Высокодозные внутривенные иммуноглобулины / High-dose intravenous immunoglobulins [44, 45]	Блокирует рецептор FcR, истощает FcR и рецептор F(ab') ₂ , вызывая деактивацию как врожденного, так и адаптивного аутоиммунитета / Blocks FcR receptor, depletes FcR and F(ab') ₂ receptor causing deactivation of both innate and adaptive autoimmunity	Повышение трансаминаз, индукция аллергии / Transaminase elevation, allergy induction	400 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 5 дней и ежемесячная поддерживающая терапия при необходимости // 400 mg/kg intravenously daily for 5 days and monthly maintenance if needed
Плазмаферез / Plasmapheresis [46]	Удаление аутоантител и других патологических веществ / Removal of autoantibodies and other pathological substances	Побочные эффекты, связанные с катетеризацией (сложно применять у пациентов с раздражительностью и вегетативными симптомами) / Side effects associated with catheterization (difficult to administer in patients with irritability and autonomic symptoms)	1–1,5 объема плазмы за 5–7 сеансов с интервалом 48 ч / 1–1.5 plasma volumes in 5–7 sessions with 48 hour-interval

Таблица 3 (окончание). Иммуноterapia аутоиммунной эпилепсии [1]

Table 3 (end). Immunotherapy for autoimmune epilepsy [1]

Препарат / метод // Drug / method	Механизм действия / Mode of action	Побочные эффекты / Side effects	Режим дозирования / Dosing regimen
Ритуксимаб / Rituximab [47–49]	Моноклональные антитела к CD20 В-клеток / Monoclonal anti-CD20 B cell antibodies	Системная инфекция (вирусная), реактивация хронической инфекции (HBV, HCV), лимфопения, побочные эффекты, связанные с инфузией (реакция в месте инъекции, сыпь), повышение трансаминаз / Systemic infection (viral), reactivated chronic infection (HBV, HCV), lymphopenia, infusion-related side effects (injection site reaction, rash), elevated transaminases	375 мг/м ² еженедельная внутривенная инфузия в течение 4 нед и ежемесячная поддерживающая терапия при необходимости // 375 mg/m ² weekly intravenous infusion for 4 weeks and monthly maintenance if needed
Тоцилизумаб / Tocilizumab [50, 51]	Моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 / Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody	Системная инфекция (бактериальная), нейтропения, тромбоцитопения, маскированная лихорадка и повышение СРБ, гиперлипидемия, повышение трансаминаз / Systemic infection (bacterial), neutropenia, thrombocytopenia, masked fever and elevated CRP, hyperlipidemia, elevated transaminases	Начальная доза 4 мг/кг с последующим увеличением до 8 мг/кг ежемесячно в зависимости от клинического ответа // Initial dose of 4 mg/kg followed by increased to 8 mg/kg monthly depending on clinical response
Циклофосфамид / Cyclophosphamide [52]	Алкилирует ДНК активно пролиферирующих лимфоцитов / Alkylates DNA of actively proliferating lymphocytes	Супрессия клеток костного мозга, бесплодие, геморрагический цистит, алопеция, риск рака, системная инфекция, тошнота, рвота / Bone marrow suppression, infertility, hemorrhagic cystitis, alopecia, cancer risk, systemic infection, nausea, vomiting	750 мг/м ² ежемесячно внутривенно в течение 3–6 мес (снижение дозы при необходимости) // 750 mg/m ² monthly intravenously for 3–6 months (dose reduction if necessary)
Анакинра / Anakinra [53–55]	Блокатор рецепторов ИЛ-1 / IL-1 receptor antagonist	Системная инфекция, головная боль, тошнота, реакция в месте инъекции / Systemic infection, headache, nausea, injection site reaction	100 мг ежедневно подкожно / 100 mg daily subcutaneously
Бортезомиб / Bortezomib [56, 57]	Ингибирует протеасомы, воздействуя на плазматические клетки, продуцирующие ВВИГ / Proteasome inhibitor acting on IVIG-producing plasma cells	Системная инфекция, нейтропения, анемия, лейкопения, нейропатия / Systemic infection, neutropenia, anemia, leukopenia, neuropathy	1,3 мг/м ² бортезомиба + 20 мг дексаметазона внутривенно, подкожно дважды в неделю в течение 2 нед (1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни) с последующим 10-дневным перерывом // 1.3 mg/m ² bortezomib + 20 mg dexamethasone intravenously, subcutaneously twice a week for 2 weeks (days 1, 4, 8, and 11) followed by a 10-day break
Азатиоприн / Azathioprine [46, 58]	Ингибирует синтез пуринов, подавляя активно пролиферирующие лимфоциты / Inhibits purine synthesis by actively suppressing lymphocyte proliferation	Супрессия клеток костного мозга, тератогенное воздействие, тошнота, рвота / Bone marrow suppression, teratogenic effects, nausea, vomiting	Стартовая доза 1–1,5 мг/кг 1 или 2 раза в день перорально, целевая доза 2–3 мг/кг/сут // Starting dose 1–1.5 mg/kg once or twice daily orally, target dose 2–3 mg/kg/day
Микофенолат мофетил / Mycophenolate mofetil [46, 59, 60]	Ингибирует синтез пуринов, подавляя активно пролиферирующие лимфоциты / Inhibits purine synthesis by inhibiting actively proliferating lymphocytes	Супрессия клеток костного мозга, тератогенное воздействие, тошнота, рвота / Bone marrow suppression, teratogenic effects, nausea, vomiting	Стартовая доза 500 мг 2 раза в день перорально с целью достижения 1000 мг 2 раза в день / Starting dose of 500 mg twice daily orally to reach 1000 mg twice daily

Примечание. ИЛ – интерлейкин; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины; HBV (англ. hepatitis B virus) – вирус гепатита В; HCV (англ. hepatitis C virus) – вирус гепатита С; СРБ – С-реактивный белок.

Note. IL – interleukin; DNA – deoxyribonucleic acid; IVIG – intravenous immunoglobulins; HBV – hepatitis B virus; HCV – hepatitis C virus; CRP – C-reactive protein.

Как правило, пациенты с выявленными антителами к поверхностным клеточным антигенам с большей вероятностью дают хороший ответ на иммунотерапию, особенно при ранней диагностике заболевания, и имеют лучший общий прогноз, чем больные с антителами к ядерным или цитоплазматическим белкам [4]. Только у небольшой субпопуляции с положительной реакцией на нейрональные поверхностные антитела развивается трудноизлечимая ААЭ [8, 63].

Неадекватный ответ на иммунотерапию у пациентов с антителами к внутриклеточным антигенам, вероятно, связан с ранними процессами клеточного воспаления и развитием цитотоксической реакции, приводящей к апоптозу или глиозу, а также может свидетельствовать о неиммунных механизмах развития заболевания [7]. Следует отметить, что тестирование на антитела может быть ложноотрицательным, если проводится после введения иммунотерапии, особенно ритуксимаба.

На сегодняшний день данных о наибольшей эффективности и безопасности тех или иных методов иммуносупрессии недостаточно. Также невозможно с уверенностью сказать, оправданно ли применение препаратов второй или третьей линии терапии при отсутствии эффекта на иммуносупрессию первой линии. Продолжительность и тип поддерживающей иммунотерапии также находятся в стадии изучения, поэтому остается неясным, приносит ли длительная иммуносупрессия в долгосрочной перспективе пользу или вред [64, 65].

В недавних исследованиях было обнаружено повышенное содержание цитокинов, включая интерлейкин 1 (ИЛ-1) и ИЛ-6, как в сыворотке, так и в спинномозговой жидкости у некоторых пациентов с ААЭ. По предварительным данным, в таких случаях возможно применение препаратов – модуляторов синтеза цитокинов, например анакинры (ИЛ-1) или тоцилизумаба (ингибитор ИЛ-6) [66–68].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Jang Y., Kim D.W., Yang K.I., et al. Clinical approach to autoimmune epilepsy. *J Clin Neurol*. 2020; 16 (4): 519–29. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.4.519>.
2. 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>.
3. 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>.
4. 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>.
5. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (4): 391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
6. Шилкина О.С., Кантимирова Е.А., Усольцева А.А. и др. Аутоиммунная эпилепсия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (1): 74–90. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.108>.
7. Fang Z., Yang Y., Chen X., et al. Advances in autoimmune epilepsy

Противоэпилептические препараты часто используются в сочетании с иммунотерапией, хотя их общая эффективность относительно низка [69]. Длительность такой терапии в большинстве случаев зависит от типа синтезируемых аутоантител. Так, большинству пациентов с внутриклеточными антителами, включая GAD65 и Ma1/2, требуется пожизненная терапия ПЭП. Больные с антителами к клеточной поверхности (например, NMDAR>80% и LGI1>70%) могут ограничиться коротким курсом ПЭП-терапии продолжительностью от 6 до 24 мес [37, 69–71]. Отдельные данные свидетельствуют о том, что блокаторы натриевых каналов (например, карбамазепин и лакосамид), а также перампанел наиболее эффективны в терапии ААЭ [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Идентификация нейрональных аутоантител у пациентов с впервые возникшими приступами неизвестной этиологии привела к появлению концепции острых симптоматических приступов, вторичных по отношению к аутоиммунному энцефалиту и ААЭ. Ранняя иммунотерапия может существенно изменить течение заболевания. Однако необходимы исследования для выявления дополнительных биомаркеров, улучшающих диагностику и терапию, а также позволяющих осуществлять мониторинг заболевания.

Будущие исследования должны быть направлены и на поиск оптимальных терапевтических стратегий с определением продолжительности лечения иммуноопосредованных приступов. На молекулярном уровне выяснение точного патофизиологического механизма ААЭ поможет разработать более специфические и эффективные методы лечения. Наконец, понимание генетических факторов риска и новых молекулярных биомаркеров будет способствовать ранней диагностике и достижению терапевтического ответа.

- associated with antibodies, their potential pathogenic molecular mechanisms, and current recommended immunotherapies. *Front Immunol*. 2017; 8: 395. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00395>.
8. Taraschenko O., Fox H.S., Pittock S.J., et al. A mouse model of seizures in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Epilepsia*. 2019; 60 (3): 452–63. <https://doi.org/10.1111/epi.14662>.
9. von Podewils F., Suesse M., Geithner J., et al. Prevalence and outcome of late-onset seizures due to autoimmune etiology: a prospective observational population-based cohort study. *Epilepsia*. 2017; 58 (9): 1542–50. <https://doi.org/10.1111/epi.13834>.
10. Elisak M., Krysl D., Hanzalova J., et al. The prevalence of neural antibodies in temporal lobe epilepsy and the clinical characteristics of seropositive patients. *Seizure*. 2018; 63: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.009>.
11. Nóbrega A.W. Jr., Gregory C.P., Schlindwein-Zanini R., et al. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is infrequently associated with neuronal autoantibodies. *Epilepsia*. 2018; 59 (9): e152–6. <https://doi.org/10.1111/epi.14534>.
12. Ismail F.S., Spatola M., Woermann F.G., et al. Diagnostic challenges in patients with temporal lobe seizures and features of autoimmune limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2022; 29 (5): 1303–10. <https://doi.org/10.1111/ene.15026>.

13. Yavuz E.N.V., Altındağ E., Tüzün E., Baykan B. Do the neurologists recognize autoimmune epilepsy well enough? What is the effect of the pandemic on this matter? *Neurol Sci.* 2022; 43 (8): 5029–37. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06044-5>.
14. Панина Ю.С., Дмитренко Д.В., Сапронова М.Р. Клинический случай ранней диагностики аутоиммунной эпилепсии. *Доктор.Ру.* 2019; 1: 10–3. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-156-1-10-13>.
15. 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>.
16. 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>.
17. Chen B., López Chiriboga A.S., Sirven J.I., Feyissa A.M. Autoimmune encephalitis related seizures and epilepsy: diagnostic and therapeutic approaches. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96 (8): 2029–39. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.02.019>.
18. 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>.
19. Irani S.R., Stagg C.J., Schott J.M., et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain.* 2013; 136 (Pt. 10): 3151–62. <https://doi.org/10.1093/brain/awt212>.
20. Granerod J., Ambrose H.E., Davies N.W., et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10 (12): 835–44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70222-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X).
21. de Bruijn M.A.A.M., Bastiaansen A.E.M., Mojzisova H., et al. Antibodies contributing to focal epilepsy signs and symptoms score. *Ann Neurol.* 2021; 89 (4): 698–710. <https://doi.org/10.1002/ana.26013>.
22. Muñoz-Lopez A., de Bruijn M.A.A.M., Boukhrissi S., et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: clinical and serologic response to treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7 (3): e696. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000696>.
23. 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>.
24. Falip M., Rodriguez-Bel L., Castañer S., et al. Musicogenic reflex seizures in epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Acta Neurol Scand.* 2018; 137 (2): 272–6. <https://doi.org/10.1111/ane.12799>.
25. Mattozzi S., Sabater L., Escudero D., et al. Hashimoto encephalopathy in the 21st century. *Neurology.* 2020; 94 (2): e217–24. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008785>.
26. McKeon A., Tracy J.A. GAD65 neurological autoimmunity. *Muscle Nerve.* 2017; 56 (1): 15–27. <https://doi.org/10.1002/mus.25565>.
27. van Sonderen A., Schreurs M.W., de Bruijn M.A., et al. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology.* 2016; 86 (18): 1692–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003300>.
28. Michael S., Waters P., Irani S.R. Stop testing for autoantibodies to the VGKC-complex: only request LGI1 and CASPR2. *Pract Neurol.* 2020; 20 (5): 377–84. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002494>.
29. Lang B., Makuch M., Moloney T., et al. Intracellular and non-neuronal targets of voltage-gated potassium channel complex antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88 (4): 353–61. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314758>.
30. Ding S., Gong J., Lin J., et al. Validation of predictive models for autoimmune encephalitis-related antibodies to cell-surface proteins expressed in neurons: a retrospective study based in a hospital. *Front Neurol.* 2021; 12: 601761. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.601761>.
31. 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>.
32. Hara M., Martinez-Hernandez E., Ariño H., et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology.* 2018; 90 (16): e1386–94. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005329>.
33. Iizuka T., Yoshii S., Kan S., et al. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study. *J Neurol.* 2010; 257 (10): 1686–91. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5604-6>.
34. 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/jama.2016.4226>.
35. Spatola M., Petit-Pedrol M., Simabukuro M.M., et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology.* 2017; 88 (11): 1012–20. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003713>.
36. Baumgartner A., Rauer S., Masder I., Meyer P.T. Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with autoantibody. *J Neurol.* 2013; 260: 2744–53. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7048-2>.
37. 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>.
38. 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>.
39. Sapolsky R.M., McEwen B.S., Rainbow T.C. Quantitative autoradiography of [3H] corticosterone receptors in rat brain. *Brain Res.* 1983; 271 (2): 331–4. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90295-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90295-0).
40. Al Amrani F., Dudley R., Bello-Espinosa L.E., et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for intractable epilepsy secondary to focal cortical dysplasia: a meta-analysis. *Pediatr Neurol.* 2017; 76: 79–81. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.009>.
41. Sunwoo J.S. Corticosteroid treatment in autoimmune encephalitis. *J Neurocrit Care.* 2017; 10 (2): 60–8. <https://doi.org/10.18700/jnc.170029>.
42. Vandevyver S., Dejager L., Tuckermann J., Libert C. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. *Endocrinology.* 2013; 154 (3): 993–1007. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2045>.
43. Mahata B., Zhang X., Kolodziejczyk A.A., et al. Single-cell RNA sequencing reveals T helper cells synthesizing steroids de novo to contribute to immune homeostasis. *Cell Rep.* 2014; 7 (4): 1130–42. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.04.011>.
44. Schwab L., Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol.* 2013; 13 (3): 176–89. <https://doi.org/10.1038/nri3401>.
45. Jang Y., Lee S.T., Kim T.J., et al. High albumin level is a predictor of favorable response to immunotherapy in autoimmune encephalitis. *Sci Rep.* 2018; 8: 1012. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19490-z>.
46. Shin Y.W., Lee S.T., Park K.I., et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018; 11: 1756285617722347. <https://doi.org/10.1177/1756285617722347>.
47. Lee W.J., Lee S.T., Byun J.I., et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology.* 2016; 86 (18): 1683–91. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002635>.
48. Johnson P.W., Glennie M.J. Rituximab: mechanisms and applications. *Br J Cancer.* 2001; 85 (11): 1619–23. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2127>.
49. Martin S.T., Cardwell S.M., Nailor M.D., Gabardi S. Hepatitis B reactivation and rituximab: a new boxed warning and considerations for solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2014; 14 (4): 788–96. <https://doi.org/10.1111/ajt.12649>.
50. Lee W.J., Lee S.T., Moon J., et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics.* 2016; 13 (4): 824–32. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0442-6>.
51. Shetty A., Hanson R., Korsten P., et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 349–64. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S41437>.
52. Emadi A., Jones R.J., Brodsky R.A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009; 6 (11): 638–47. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.146>.
53. Jang Y., Woo K.A., Lee S.T., et al. Cerebral autoinflammatory disease treated with anakinra. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018; 5 (11): 1428–33. <https://doi.org/10.1002/acn3.656>.
54. Kenney-Jung D.L., Vezzani A., Kahoud R.J., et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol.* 2016; 80 (6): 939–45. <https://doi.org/10.1002/ana.24806>.

55. Mertens M., Singh J.A. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2009; 36 (6): 1118–25. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090074>.
56. Shin Y.W., Lee S.T., Kim T.J., et al. Bortezomib treatment for severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018; 5 (5): 598–605. <https://doi.org/10.1002/acn3.557>.
57. Meister S., Schubert U., Neubert K., et al. Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition. *Cancer Res.* 2007; 67 (4): 1783–92. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2258>.
58. Johnson P.J., McFarlane I.G., Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 1995; 333 (15): 958–63. <https://doi.org/10.1056/NEJM199510123331502>.
59. Iaccarino L., Rampudda M., Canova M., et al. Mycophenolate mofetil: what is its place in the treatment of autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev.* 2007; 6 (3): 190–5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.11.001>.
60. Ginzler E.M., Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus.* 2005; 14 (1): 59–64. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu20610a>.
61. 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).
62. McGinty R.N., Handel A., Moloney T., et al. Clinical features which predict neuronal surface autoantibodies in new-onset focal epilepsy: implications for immunotherapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; 92 (3): 291–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325011>.
63. Dubey D., Britton J., McKeon A., et al. Randomized placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in autoimmune LGI1/CASPR2 epilepsy. *Ann Neurol.* 2020; 87 (2): 313–23. <https://doi.org/10.1002/ana.25655>.
64. Irani S.R., Gelfand J.M., Bettcher B.M., et al. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol.* 2014; 71 (7): 896–900. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2014.463>.
65. Xu X., Lu Q., Huang Y., et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7 (1): e633. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000633>.
66. Gofton T.E., Gaspard N., Hocker S.E., et al. New onset refractory status epilepticus research: what is on the horizon? *Neurology.* 2019; 92 (17): 802–10. <http://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002534>.
67. Jun J.S., Lee S.T., Kim R., et al. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol.* 2018; 84 (6): 940–5. <https://doi.org/10.1002/ana.25374>.
68. Sakuma H., Tanuma N., Kuki I., et al. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86 (7): 820–2. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309388>.
69. Feyissa A.M., López Chiriboga A.S., Britton J.W. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017; 4 (4): e353. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000353>.
70. 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>.
71. de Bruijn M.A.A.M., van Sonderen A., van Coevorden-Hameete M.H., et al. Evaluation of seizure treatment in antiLGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology.* 2019; 92 (19): e2185–96. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007475>.

REFERENCES:

1. Jang Y., Kim D.W., Yang K.I., et al. Clinical approach to autoimmune epilepsy. *J Clin Neurol.* 2020; 16 (4): 519–29. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.4.519>.
2. 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>.
3. 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>.
4. 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>.
5. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (4): 391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
6. Shilkina O.S., Kantimirova E.A., Usoltseva A.A., et al. 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.com.2022.108>.
7. Fang Z., Yang Y., Chen X., et al. Advances in autoimmune epilepsy associated with antibodies, their potential pathogenic molecular mechanisms, and current recommended immunotherapies. *Front Immunol.* 2017; 8: 395. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00395>.
8. Taraschenko O., Fox H.S., Pittock S.J., et al. A mouse model of seizures in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Epilepsia.* 2019; 60 (3): 452–63. <https://doi.org/10.1111/epi.14662>.
9. von Podewils F., Suesse M., Geithner J., et al. Prevalence and outcome of late-onset seizures due to autoimmune etiology: a prospective observational population-based cohort study. *Epilepsia.* 2017; 58 (9): 1542–50. <https://doi.org/10.1111/epi.13834>.
10. Elísak M., Krysl D., Hanzalova J., et al. The prevalence of neural antibodies in temporal lobe epilepsy and the clinical characteristics of seropositive patients. *Seizure.* 2018; 63: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.009>.
11. Nóbrega A.W. Jr., Gregory C.P., Schlindwein-Zanini R., et al. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is infrequently associated with neuronal autoantibodies. *Epilepsia.* 2018; 59 (9): e152–6. <https://doi.org/10.1111/epi.14534>.
12. Ismail F.S., Spatola M., Woermann F.G., et al. Diagnostic challenges in patients with temporal lobe seizures and features of autoimmune limbic encephalitis. *Eur J Neurol.* 2022; 29 (5): 1303–10. <https://doi.org/10.1111/ene.15026>.
13. Yavuz E.N.V., Altındağ E., Tüzün E., Baykan B. Do the neurologists recognize autoimmune epilepsy well enough? What is the effect of the pandemic on this matter? *Neurol Sci.* 2022; 43 (8): 5029–37. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06044-5>.
14. Panina Yu.S., Dmitrenko D.V., Saprova M.R. Clinical case of early diagnosis of autoimmune epilepsy. *Doctor.Ru.* 2019; 1: 10–3 (in Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-156-1-10-13>.
15. 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>.
16. 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>.
17. Chen B., López Chiriboga A.S., Sirven J.I., Feyissa A.M. Autoimmune encephalitis related seizures and epilepsy: diagnostic and therapeutic approaches. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96 (8): 2029–39. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.02.019>.
18. 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>.
19. Irani S.R., Stagg C.J., Schott J.M., et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain.* 2013; 136 (Pt. 10): 3151–62. <https://doi.org/10.1093/brain/awt212>.
20. Granerod J., Ambrose H.E., Davies N.W., et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10 (12): 835–44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70222-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X).
21. de Bruijn M.A.A.M., Bastiaansen A.E.M., Mojzisova H., et al. Antibodies contributing to focal epilepsy signs and symptoms score. *Ann Neurol.* 2021; 89 (4): 698–710. <https://doi.org/10.1002/ana.26013>.
22. Muñoz-Lopetegui A., de Bruijn M.A.A.M., Boukhrissi S., et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: clinical and serologic response to

- treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7 (3): e696. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000696>.
23. 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>.
 24. Falip M., Rodriguez-Bel L., Castañer S., et al. Musicogenic reflex seizures in epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Acta Neurol Scand.* 2018; 137 (2): 272–6. <https://doi.org/10.1111/ane.12799>.
 25. Mattozzi S., Sabater L., Escudero D., et al. Hashimoto encephalopathy in the 21st century. *Neurology.* 2020; 94 (2): e217–24. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008785>.
 26. McKeon A., Tracy J.A. GAD65 neurological autoimmunity. *Muscle Nerve.* 2017; 56 (1): 15–27. <https://doi.org/10.1002/mus.25565>.
 27. van Sonderen A., Schreurs M.W., de Bruijn M.A., et al. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology.* 2016; 86 (18): 1692–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003300>.
 28. Michael S., Waters P., Irani S.R. Stop testing for autoantibodies to the VGKC-complex: only request LGI1 and CASPR2. *Pract Neurol.* 2020; 20 (5): 377–84. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002494>.
 29. Lang B., Makuch M., Moloney T., et al. Intracellular and non-neuronal targets of voltage-gated potassium channel complex antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88 (4): 353–61. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314758>.
 30. Ding S., Gong J., Lin J., et al. Validation of predictive models for autoimmune encephalitis-related antibodies to cell-surface proteins expressed in neurons: a retrospective study based in a hospital. *Front Neurol.* 2021; 12: 601761. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.601761>.
 31. 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>.
 32. Hara M., Martinez-Hernandez E., Ariño H., et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology.* 2018; 90 (16): e1386–94. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005329>.
 33. Iizuka T., Yoshii S., Kan S., et al. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study. *J Neurol.* 2010; 257 (10): 1686–91. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5604-6>.
 34. 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>.
 35. Spatola M., Petit-Pedrol M., Simabukuro M.M., et al. Investigations in GABA_A receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology.* 2017; 88 (11): 1012–20. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003713>.
 36. Baumgartner A., Rauer S., Masder I., Meyer P.T. Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with autoantibody. *J Neurol.* 2013; 260: 2744–53. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7048-2>.
 37. 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>.
 38. 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>.
 39. Sapolsky R.M., McEwen B.S., Rainbow T.C. Quantitative autoradiography of [3H] corticosterone receptors in rat brain. *Brain Res.* 1983; 271 (2): 331–4. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90295-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90295-0).
 40. Al Amrani F., Dudley R., Bello-Espinosa L.E., et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for intractable epilepsy secondary to focal cortical dysplasia: a meta-analysis. *Pediatr Neurol.* 2017; 76: 79–81. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.009>.
 41. Sunwoo J.S. Corticosteroid treatment in autoimmune encephalitis. *J Neurocrit Care.* 2017; 10 (2): 60–8. <https://doi.org/10.18700/jnc.170029>.
 42. Vandevyver S., Dejager L., Tuckermann J., Libert C. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. *Endocrinology.* 2013; 154 (3): 993–1007. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2045>.
 43. Mahata B., Zhang X., Kolodziejczyk A.A., et al. Single-cell RNA sequencing reveals T helper cells synthesizing steroids de novo to contribute to immune homeostasis. *Cell Rep.* 2014; 7 (4): 1130–42. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.04.011>.
 44. Schwab I., Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol.* 2013; 13 (3): 176–89. <https://doi.org/10.1038/nri3401>.
 45. Jang Y., Lee S.T., Kim T.J., et al. High albumin level is a predictor of favorable response to immunotherapy in autoimmune encephalitis. *Sci Rep.* 2018; 8: 1012. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19490-z>.
 46. Shin Y.W., Lee S.T., Park K.I., et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018; 11: 1756285617722347. <https://doi.org/10.1177/1756285617722347>.
 47. Lee W.J., Lee S.T., Byun J.I., et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology.* 2016; 86 (18): 1683–91. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002635>.
 48. Johnson P.W., Glennie M.J. Rituximab: mechanisms and applications. *Br J Cancer.* 2001; 85 (11): 1619–23. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2127>.
 49. Martin S.T., Cardwell S.M., Nailor M.D., Gabardi S. Hepatitis B reactivation and rituximab: a new boxed warning and considerations for solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2014; 14 (4): 788–96. <https://doi.org/10.1111/ajt.12649>.
 50. Lee W.J., Lee S.T., Moon J., et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics.* 2016; 13 (4): 824–32. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0442-6>.
 51. Shetty A., Hanson R., Korsten P., et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 349–64. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S41437>.
 52. Emadi A., Jones R.J., Brodsky R.A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009; 6 (11): 638–47. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.146>.
 53. Jang Y., Woo K.A., Lee S.T., et al. Cerebral autoinflammatory disease treated with anakinra. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018; 5 (11): 1428–33. <https://doi.org/10.1002/acn3.656>.
 54. Kenney-Jung D.L., Vezzani A., Kahoud R.J., et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol.* 2016; 80 (6): 939–45. <https://doi.org/10.1002/ana.24806>.
 55. Mertens M., Singh J.A. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2009; 36 (6): 1118–25. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090074>.
 56. Shin Y.W., Lee S.T., Kim T.J., et al. Bortezomib treatment for severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018; 5 (5): 598–605. <https://doi.org/10.1002/acn3.557>.
 57. Meister S., Schubert U., Neubert K., et al. Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition. *Cancer Res.* 2007; 67 (4): 1783–92. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2258>.
 58. Johnson P.J., McFarlane I.G., Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 1995; 333 (15): 958–63. <https://doi.org/10.1056/NEJM199510123331502>.
 59. Iaccarino L., Rampudda M., Canova M., et al. Mycophenolate mofetil: what is its place in the treatment of autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev.* 2007; 6 (3): 190–5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.11.001>.
 60. Ginzler E.M., Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus.* 2005; 14 (1): 59–64. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu20610a>.
 61. 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).
 62. McGinty R.N., Handel A., Moloney T., et al. Clinical features which predict neuronal surface autoantibodies in new-onset focal epilepsy: implications for immunotherapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; 92 (3): 291–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325011>.
 63. Dubey D., Britton J., McKeon A., et al. Randomized placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in autoimmune LGI1/CASPR2 epilepsy. *Ann Neurol.* 2020; 87 (2): 313–23. <https://doi.org/10.1002/ana.25655>.
 64. Irani S.R., Gelfand J.M., Bettcher B.M., et al. Effect of rituximab in

- patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol.* 2014; 71 (7): 896–900. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.463>.
65. Xu X., Lu Q., Huang Y., et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7 (1): e633. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000633>.
66. Gofton T.E., Gaspard N., Hocker S.E., et al. New onset refractory status epilepticus research: what is on the horizon? *Neurology.* 2019; 92 (17): 802–10. <http://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002534>.
67. Jun J.S., Lee S.T., Kim R., et al. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol.* 2018; 84 (6): 940–5. <https://doi.org/10.1002/ana.25374>.
68. Sakuma H., Tanuma N., Kuki I., et al. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86 (7): 820–2. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309388>.
69. Feyissa A.M., López Chiriboga A.S., Britton J.W. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017; 4 (4): e353. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000353>.
70. 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>.
71. de Bruijn M.A.A.M., van Sonderen A., van Coevorden-Hameete M.H., et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology.* 2019; 92 (19): e2185–96. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007475>.

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.

Тимечко Елена Евгеньевна – младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-7457>; WoS ResearcherID: CAF-2677-2022; РИНЦ SPIN-код: 2711-7770.

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. E-mail: mart2802@yandex.ru.

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 E. Timechko – Junior Researcher, Laboratory of Medical Genetics, Center of Collective Usage “Molecular and Cellular Technologies”, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-7457>; WoS ResearcherID: CAF-2677-2022; RSCI SPIN-code: 2711-7770.

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. E-mail: mart2802@yandex.ru.