

Клинические рекомендации

Аутоиммунные энцефалиты у детей

Кодирование по Международной G04.8, G13.1, G25.3, G25.8
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: дети

Год утверждения: **2026**

Разработчик клинической рекомендации:

- Всероссийское общество неврологов
- Союз педиатров России
- Национальная ассоциация детских реабилитологов

Оглавление

Оглавление	Ошибка! Закладка не определена.
Список сокращений.....	Ошибка! Закладка не определена.
Термины и определения.....	Ошибка! Закладка не определена.
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..	10
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	13
2.1 Жалобы и анамнез	15
2.2 Физикальное обследование.....	15
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	16
2.4 Инструментальные диагностические исследования	19
2.5 Иные диагностические исследования.....	21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	23
3.1 Подраздел1 (например, «Консервативное лечение»).....	23
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	28
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	29
6. Организация оказания медицинской помощи	31
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния)	32

Критерии оценки качества медицинской помощи	33
Список литературы.....	33
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	Ошибка! Закладка не определена.
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	45
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	47
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	50
Приложение В. Информация для пациента	
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	51

Список сокращений

ААТ/АТ – аутоантитело/ антитело

АГ – антиген

АИЭ - аутоиммунный энцефалит

БДД – балл диагностической достоверности паранеопластического неврологического синдрома

ВВИГ - иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения

ВПГ - вирус простого герпеса

ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины

ГКС - кортикостероиды системного действия (глюкокортикоиды)

ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконевромиелита

ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета

КТ – компьютерная томография

ЛЭ – лимбический энцефалит

МРТ – магнитно-резонансная томография

МОГА3 – MOG-ассоциированное заболевание

mRS – Modified Rankin Scale (модифицированная шкала Рэнкина)

НБО - наследственные болезни обмена

нРИФ - непрямая реакция иммунофлюоресценции

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОКП – олигоклональные полосы (2-й тип синтеза олигоклонального IgG в крови и ЦСЖ)

ПаНС – паранеопластический неврологический синдром

ПМА – прогрессирующая мозжечковая атаксия

ПЭРМ – прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом

СРЧ – синдром ригидного человека

ФДГ-ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией, с фтордезоксиглюкозой

ШКГ – шкала комы Глазго

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

AQP4 - аквапорин 4

AMPA – рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4- изоксазолпропионовой кислоты

ANNA-1 - antineuronal nuclear antibody type 1 (антинейрональные ядерные АТ 1)

ANNA-2 - antineuronal nuclear antibody type 2 (антинейрональные ядерные АТ 2)
Casp2 - Contactin-associated protein-like 2 (рецептор контактин-ассоциированного белка 2)
CRMP5 - Collapsin response mediated protein 5 (медиаторный белок ответа на коллапсин 5)
CASPR – рецептор контактин-ассоциированного белка
DPPX – дипептидилпептидазоподобный белок
DNER - Delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor
GABA_AR- γ -aminobutyric acid (рецептор γ -аминомасляной кислоты типа А)
GABA_BR - γ -aminobutyric acid receptor B (рецептор γ -аминомасляной кислоты типа В)
GAD65- glutamic acid decarboxylase (декарбоксилаза глутаминовой кислоты 65)
GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок
GlyR – глициновый рецептор
IgLON5 – иммуноглобулиноподобный член семейства 5
KLHL11- Kelch- like protein 11 (Келч-подобный белок 1)
LGI1 - Leucine-rich, glioma-inactivated 1 (белок гена, богатого лейцином и инактивированного в глиоме,1)
mGluR 5 - metabotropic glutamate receptor 5 (метаботропный глутаматный рецептор 5)
Ma: антимитохондриальные антитела;
MOG: миелин олигодендроцитарный гликопротеин
NMDAR- N-methyl-d-aspartate receptor (н-метил-Д-аспаратный рецептор)
PCA- Purkinje cell antibody (антитела к клеткам Пуркинье);
VGKC - voltage-gated potassium channel (рецептор к кальциевому каналу, управляемому напряжением типа P/Q)
Tr (DNER): Delta/Notch-подобный рецептор, связанный с эпидермальным фактором роста;
SOX1: антиглиальные ядерные антитела типа 1;

Термины и определения

Аутоиммунные энцефалиты (АИЭ) – группа неинфекционных иммуноопосредованных редких заболеваний центральной нервной системы, возникающих вследствие специфического иммунного ответа (гуморального и/или Т-клеточного) против антигенов нервной ткани, характеризующихся острым или подострым развитием сочетания неврологических и психопатологических синдромов, риском наличия преморбидных или актуальных злокачественных опухолей

Аутоиммунная эпилепсия – клинический синдром, характеризующий аутоиммунное патологическое, цитотоксическое поражение нервной ткани, связанное, чаще с внутриклеточными антителами, отличается сохранением фокальных или генерализованных эпилептических приступов после регресса аутоиммунного процесса и резистентностью к иммунотерапии.

Антитела высокого опухолевого риска – ряд клеточных молекулярных антител, связанных с высоким (более 70%) риском развития или наличия злокачественного новообразования.

Антитела промежуточного опухолевого риска – ряд клеточных молекулярных антител, связанных со средним (от 30 до 70%) риском развития или наличия злокачественного новообразования.

Антитела низкого опухолевого риска – ряд клеточных молекулярных антител, связанных с низким риском развития (менее 30%) или случайной выявляемостью злокачественного новообразования.

Балл диагностической достоверности паранеопластического синдрома (БДД) – цифровая комплексная оценка диагностической достоверности паранеопластического генеза в структуре аутоиммунного энцефалита. Определяется сложением баллов клинического фенотипа, серологического статуса и верификацией опухоли.

Вероятный паранеопластический АИЭ – определяет от 30 до 70% специфичность паранеопластического генеза аутоиммунного энцефалита, БДД = 6–7 баллов.

Возможный паранеопластический АИЭ – определяет специфичность паранеопластического генеза аутоиммунного энцефалита согласно БДД = 4–5 баллов.

Достоверный паранеопластический АИЭ – определяет более 70% специфичность паранеопластического генеза аутоиммунного энцефалита, БДД = 8 баллов и более.

Клинический фенотип – совокупность клинических симптомов, характеризующих топическую диагностику поражения нервной системы

Клинические фенотипы высокого онкологического риска – неврологические синдромы, связанные с высоким (более 70%) риском развития или наличия злокачественного новообразования. Включают энцефаломиелит, лимбический энцефалит, прогрессирующая мозжечковая атаксия, опсоклонус-миоклонус синдром.

Клинические фенотипы промежуточного онкологического риска – неврологические синдромы, связанные со средним (от 30 до 70%) риском развития или наличия злокачественного новообразования. Включают анти-NMDAR энцефалит; кортикальный/субкортикальный энцефалит, стволовой энцефалит, расстройства спектра синдрома ригидного человека, миелит.

Клинические фенотипы низкого онкологического риска – неврологические синдромы, связанные с низким риском развития (менее 30%) или случайной выявляемостью злокачественного новообразования. Включают иные неврологические фенотипы при наличии индивидуальных факторов риска (онкологический анамнез, пожилой возраст и др.).

Клиническое улучшение – снижение mRS на ≥ 1 балла от предшествующей оценки.

Лечебная физкультура – группа методов медицинской реабилитации, характеризующихся воздействием на пациента с помощью физических упражнений.

Недостаточный ответ (резистентность) на иммунотерапию – отсутствие улучшения по баллу mRS или сохранение балла mRS ≥ 3 в течение 2 недель.

Острые симптоматические эпилептические приступы – клиническая симптом, характеризующий группу фокальных или генерализованных эпилептических приступов, связанных с острым или подострым патологическим процессом (острая травма, экзо- и эндогенная интоксикация, аутоиммунный процесс) без формирования эпилептического очага и прогрессирующего развития эпилептического процесса, не требует постоянной противосудорожной терапии.

Острые симптоматические эпилептические приступы при аутоиммунном энцефалите – клинический симптом, характеризующийся наличием фокальных или генерализованных эпилептических приступов, связанных с подострым развитием аутоиммунного процесса, вызванного, чаще патогенными антителами с эффективностью к иммунотерапии.

Паранеопластический (от греч. para- рядом, параллельно, neo- новое, plasis- образование) указывает на симптомы или признаки, связанные с нарушением функций органов или тканей, удаленных от мест локализации опухоли или метастазов.

Паранеопластический синдром – косвенное, не вызванное метастатическим процессом, иммуноопосредованное поражение органов или тканей, связанное с развитием злокачественного новообразования.

Паранеопластический неврологический синдром (ПанС) – совокупность неврологических симптомов поражения различных отделов центральной, периферической нервной системы, нервно-мышечного синапса, вызванных иммунным ответом на нейрональные белки, на фоне косвенно развивающегося опухолевого патологического процесса.

Течение заболевания: *монофазное* – однократный эпизод неврологической и/или психопатологической симптоматики; *рецидивирующее* – четко очерченные во времени эпизоды ухудшения (рецидивы), которые сменяются периодами полного или частичного восстановления (ремиссии); *прогрессирующее* – неуклонное нарастание симптомов с момента дебюта заболевания, отсутствуют четкие периоды рецидивов и ремиссий, *хроническое* – сохранение симптомов заболевания в течение длительного времени (обычно более 6–12 месяцев) без четкой тенденции к полному регрессу, но и без быстрого прогрессирования.

Функциональные исходы (долговременные): недостаточные – сохранение балла mRS >2; положительные – снижение балла до mRS ≤2 на протяжении 12 месяцев динамического наблюдения.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Аутоиммунные энцефалиты (АИЭ) – группа неинфекционных иммуноопосредованных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), возникающих вследствие специфического иммунного ответа к антигенам нервной ткани, характеризующихся острым или подострым развитием неврологических и психопатологических синдромов и наличием риска преморбидных или актуальных злокачественных опухолей [1–4].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

АИЭ встречается у детей, подростков и взрослых, однако в каждой возрастной группе имеется свой спектр причинных вариантов АИЭ. На основании выделения триггеров, инициировавшего АИЭ различают:

- идиопатический АИЭ (триггер неизвестен или не установлен);
- паранеопластический АИЭ (ассоциирован с опухолью);
- постинфекционный АИЭ (после перенесенного герпетического энцефалита, после или на фоне новой коронавирусной инфекции);
- ятрогенный АЭ (терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета)

В подавляющем большинстве случаев этиологический фактор не удается идентифицировать, и у многих пациентов АИЭ определяется как *идиопатический* [1].

Наиболее изученными триггерами АИЭ являются небольшие и скрытые опухоли с эктопической экспрессией нейрональных или синаптических антигенов (АГ) (5). Согласно современным представлениям, эктопическая экспрессия нейрон-специфичных молекул инициирует каскад иммунопатологических реакций, что обуславливает развитие *паранеопластического* неврологического синдрома. *Паранеопластический АИЭ*, как правило, ассоциирован с аутоантителами (ААТ) к внутриклеточным нейрональным АГ [3].

Триггером аутоиммунных поражений ЦНС могут выступать *вирусы*, например вирус простого герпеса 1 (ВПГ1), COVID19 [6,7]. Сочетанное повреждение нейрональной ткани (опосредованного вирусом) с мощной костимулирующей передачей сигналов Т-клетками является достаточным для нарушения эндогенной толерантности к АГ нейронов.

К аутоиммунным реакциям может привести не только коингибирование, но и отсутствие коингибирования Т-клеток. *Checkpoint-ингибиторы*, обладая выраженным противоопухолевым действием, могут нарушать механизмы иммунной толерантности путем дисрегуляции иммунного гомеостаза, индукции гиперпролиферации Т-лимфоцитов, формирования аутореактивных клонов лимфоцитов [8,9].

При некоторых вариантах АИЭ обнаружена высокая *генетическая предрасположенность*, так около 85–90% пациентов с анти-LGI1 АИЭ являются носителями аллеля *HLA-DRB1*07:01* [10,11,12] и гомозиготность увеличивает риск вдвое [13]. Вместе с тем, в 50% случаев АИЭ с АТ к NMDAR [14] и во всех случаях энцефалита с АТ к MOG [15], ассоциации с HLA не выявлено [12,17].

Патогенез. В целом, АИЭ обусловлен чрезмерной антиген-специфической иммунной реакцией, направленной на структуры ЦНС вследствие нарушения адаптивного иммунитета. В патогенезе АИЭ выделяют несколько этапов: воздействие триггеров нарушает иммунологическую толерантность, в результате инициируется ААГ-специфическая иммунная реакция с участием Т-, В-клеток и плазматических клеток. Выраженность ААГ-специфического иммунного ответа определяется внутренними факторами (субклеточная локализация, тканевая экспрессия), типом и характером воспалительного взаимодействия (опухоль или вирус) и факторами хозяина (набор рецепторов HLA и Т-клеточных рецепторов). В большинстве случаев этот процесс изначально происходит в системном иммунном компартменте (наиболее вероятно, в лимфатических узлах, расположенных рядом с повреждением, например, лимфатических узлах, дренирующих опухоль, или шейных лимфатических узлах при герпетическом энцефалите). Далее ААГ-специфичные лимфоциты проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) интратекально и рекрутируются в ткань мишень. Заключительным этапом патогенеза является прямое воздействие на нейрональную/синаптическую функцию посредством блокирования (сшивания) и интернализации рецепторов, перераспределения нейротрансммиттера из синапса во внесинаптический сайт, влияния на лиганд-рецепторные взаимодействия (например, NMDAR), разрушение внутриклеточных каркасных белков или цитоскелета (например, IgLON5) [17]. Результатом синаптической, нейрональной и сетевой дисфункции при АИЭ являются клинические проявления в виде поведенческих нарушений, симптомов энцефалопатии и эпилептических приступов [1].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общая распространенность АИЭ составляет 6,5–13,7/100000 [18]. Эпидемиология АЭ у детей мало изучена. Распространенность АИЭ (с АТ к NMDAR, AMPA и LGI1) у детей в Нидерландах за период 2015 - 2018 год составила 1,18–1,54/1,000,000 [19]. Заболеваемость АИЭ составляет 1,0–1,3 на 100 000 детей в год [1]. Необходимо отметить, что первоначально при изучении заболеваемости АИЭ включали заболевания, ассоциированные с АТ к AQP4 (заболевания спектра оптиконевромиелита - ЗСОНМ) [20] и АТ к MOG (МОГАЗ) [21], хотя они относятся к острым демиелинизирующим синдромам и не классифицируются в настоящее время как АИЭ [22].

Согласно результатам ретроспективного многоцентрового когортного исследования [23,24] у детей чаще [57,6%, 62%] встречается АИЭ с АТ NMDAR, в когорте пациентов детского возраста с АИЭ преобладали мальчики, в то время как у взрослых с АИЭ – пациенты женского пола (25).

АИЭ с АТ к NMDAR у женщин ассоциирован в 40% случаев с тератомой яичника, у детей в возрасте до 14 лет тератомы яичника выявляются в 6–9% случаев [22,26].

АИЭ с АТ к декарбоксилазе глутаминовой кислоты 65 (GAD65) является другим распространенным АЭ у детей [26]. С АТ к GAD65 ассоциированы лимбический АИЭ, синдром ригидного человека (СРЧ), прогрессирующие мозжечковые атаксии (ПМА). Распространённость GAD-лимбического энцефалита, согласно имеющимся данным в литературе, составляет 1,9 на 100 000 населения, чаще встречается у женщин. Средний возраст пациентов при дебюте АИЭ варьирует в пределах 27–32 лет, хотя заболевание может встречаться и у детей [27,28,29].

Опсоклонус миоклонус синдром (ОМС) - редкое состояние, заболеваемость составляет 0,18 случая на 1,000000 человек в год, при этом ОМС преимущественно встречается у детей, средний возраст пациентов с ОМС составляет 1,5–2 года. Наиболее распространенным злокачественным новообразованием, ассоциированным с ОМС у детей, является нейробластома (у 50% детей с ОМС) и, в свою очередь, примерно у 2 % детей с нейробластомой развивается паранеопластический ОМС [30].

Другие АИЭ, включая с АТ к метаботропному глутаматному рецептору 5 (GluR5), рецепторам γ -аминомасляной кислоты А (GABA_AR), AMPA, GFAP и Ma2, у детей встречаются реже [31-41].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Международная классификация болезней в десятой редакции (МКБ-10) четко не классифицирует АИЭ.

G04.8 - Другой энцефалит, миелит и энцефаломиелит ((аутоиммунный лимбический энцефалит, аутоиммунный кортикальный/субкортикальный энцефалит, аутоиммунный стволовой энцефалит, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный менингоэнцефалит, аутоиммунная прогрессирующая мозжечковая атаксия)

G13.1 - Паранеопластическая лимбическая энцефалопатия (C00-D48)

G 25.3 – Миоклонус (опсоклонус-миоклонус синдром)

G25.8 – Другие уточненные экстрапирамидные и двигательные нарушения (расстройства спектра синдрома ригидного человека)

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для стандартизации диагностики, объективной эпидемиологической статистики, снижения частоты ошибочной верификации патологического состояния диагноз АИЭ формируется на основании [31, 42, 43, 44]:

- клинической классификации,
- серологической классификации,
- определения риска опухолевого процесса,
- типа течения.

Принципы формулировки клинического диагноза – см. *Приложение А3.1.*

Клинико-анатомическая классификация базируется на данных нейровизуализации и/или на доминирующем клиническом синдроме:

- Аутоиммунный лимбический энцефалит
- Аутоиммунный кортикальный/субкортикальный энцефалит
- Аутоиммунный стриарный энцефалит
- Аутоиммунный диэнцефальный энцефалит
- Аутоиммунный стволовой энцефалит
- Аутоиммунный мозжечковый энцефалит (церебеллит)
- Аутоиммунный менингоэнцефалит
- Аутоиммунный энцефаломиелит
- Аутоиммунная прогрессирующая мозжечковая атаксия
- Опсоклонус-миоклонус синдром
- Расстройства спектра синдрома ригидного человека

Комментарий: *Демиелинизирующие заболевания ЦНС, ассоциированные с антителами к аквапорины-4 (ЗСОНМ) и MOG (MOGA3), а также ОРЭМ рассматриваются в разделе*

дифференциальной диагностики, несмотря на соответствие в некоторых случаях определению АИЭ.

Полную клиническую классификацию АИЭ см. Приложение А3.2

Серологическая классификация АИЭ основана на определении АТ.

- АИЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам: Nu (ANNA-1), Ri (ANNA2), Yo (PCA-1), MAP1B (PCA-2), Ma/Ma2 (Ta), CV2 (CRMP5), Tr (DNER), KLHL11, амфифизин; GAD
- АИЭ с АТ к антигенам клеточной поверхности нейронов: NMDAR, AMPAR, GABA_AR, GABA_BR, mGluR1, mGluR5, GlyR; LGI1, CASPR2, DPPX, IgLON5, нейрексин-3а, VGCC;
- АИЭ с АТ к глиальным антигенам: AQP4, MOG; GFAP, SOX1 (AGNA)
- АИЭ серонегативный (в 60–70% случаях при стандартном обследовании АТ не выявляются) [34].

Комментарий: обнаружение специфичного АТ позволяет верифицировать диагноз АИЭ, оценить риск паранеопластической этиологии, прогнозировать течение заболевания, определить оптимальную терапевтическую тактику. Так, АИЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным антигенам в большинстве случаев является паранеопластическим, плохо отвечает на иммунную терапию, в то время как АИЭ с АТ к структурам клеточной поверхности нейрона реже ассоциирован с опухолями, чаще встречается у детей, эффективен на иммунотерапию и имеет хороший прогноз.

Определение риска опухолевого процесса при АИЭ

Определение клинического фенотипа и обнаружение конкретного АТ позволяют прогнозировать вероятность наличия опухоли и её локализацию (классификация по риску опухолевого процесса представлена в Приложении А 3.3) [5].

На основании оценки балла диагностической достоверности (БДД) паранеопластической этиологии выделяют следующие варианты АИЭ:

- АИЭ, соответствующий «достоверному» ПаНС
- АИЭ, соответствующий «вероятному» ПаНС
- АИЭ, соответствующий «возможному» ПаНС
- Непаранеопластический АИЭ (Не-ПаНС)

Комментарий: Оценка БДД в Приложении А 3.3 (А 3.3.1; А 3.3.2; А 3.3.3)

Типы течения АИЭ

- **Монофазное течение** характеризуется однократным эпизодом неврологической и/или психопатологической симптоматики. После манифестации заболевания и

проведенной терапии наступает либо выздоровление, либо стабилизация состояния с остаточным дефицитом.

- *Рецидивирующее течение* характеризуется четко очерченными во времени эпизодами ухудшения (рецидивами), которые сменяются периодами полного или частичного восстановления (ремиссии). Рецидивом считается появление новых симптомов или значительное усиление старых, предпочтительно подтвержденное объективными данными (МРТ, ЭЭГ и/или выявление воспалительных изменений в ЦСЖ), и возникающее, как правило, не ранее чем через 1 месяц после завершения предыдущей терапии или периода стабилизации.
- *Прогрессирующее течение* характеризуется неуклонным нарастанием симптомов с момента дебюта заболевания при отсутствии четких периодов ремиссий и рецидивов. На фоне непрерывного прогрессирования могут наблюдаться периоды временного плато (стабилизации), однако общая тенденция к ухудшению состояния сохраняется, что приводит к нарастающему неврологическому дефициту.
- *Хроническое течение* характеризуется сохранением симптомов заболевания в течение длительного времени (более 6–12 месяцев) без четкой тенденции к полному регрессу, но и без быстрого прогрессирования. В отличие от прогрессирующего течения при хроническом типе нет нарастающего ухудшения, но вместе с тем, нет полноценной стабилизации (ремиссии) [43].

Комментарий: рецидив АИЭ необходимо дифференцировать от кратковременных флуктуаций остаточных клинических симптомов: когнитивные нарушения, эпилептические приступы и иные проявления могут иметь резидуальный характер и не всегда являются очевидным признаком нового обострения [42,43]. Определение титров АТ, как правило, не информативно для диагностики нового обострения (рецидива) ввиду их недостаточной корреляции с активностью заболевания [44,45].

Подробную классификацию АИЭ по типу течения см. Приложение А3.4

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

АИЭ у детей отличается от АИЭ у взрослых клиническими проявлениями, ответом на лечение и прогнозом. У детей чаще наблюдается острый дебют с лихорадкой, нарушением сознания, развитием акинетического мутизма, подкорковыми двигательными и чувствительными нарушениями (23, 43, 46, 47). У детей с АИЭ чаще встречаются многоочаговые симптомы с клиникой острой энцефалопатии, а не фокальные клинические симптомы (31, 42, 48). Различия в клинических проявлениях, вероятно, обусловлено незавершенностью процессов созревания (плотности рецепторов,

миелинизации) нервной системы у детей. Это также может быть связано также с незрелостью иммунной системы, не сформированностью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) у детей и частой ассоциацией АИЭ у взрослых с неоплазией (паранеопластический АИЭ у взрослых чаще, чем у детей) [23].

Продром. Согласно ретроспективным данным, около 70% пациентов детского возраста с АИЭ с АТ к NMDAR указывают на вирусоподобный продром, включающий головную боль, лихорадку, тошноту, рвоту, диарею или катаральные проявления со стороны верхних дыхательных путей. Указанные симптомы проявляются в среднем за 5 дней (не более 2 недель) до дебюта поведенческих нарушений. Высокая распространенность вирусных продромальных симптомов, предшествующих неврологическим проявлениям у детей, в сочетании с частыми системными воспалительными признаками, такими как лихорадка, подтверждает гипотезу, что постинфекционная иммунная дисрегуляция играет важную роль в патогенезе развития АИЭ у детей (49–51).

В течение последующих 2–х недель появляются расстройства психики и поведения: тревога, возбуждение/расторможенность, эмоциональная лабильность, страх, галлюцинации, мания и паранойя, обсессивно-компульсивные расстройства, нарушения сна (бессонница, парасомнии, гиперсомнии).

Снижение кратковременной памяти у детей, как правило, недооценивается (имеющиеся психиатрические симптомы и нарушения речи не позволяют в достаточной степени оценить уровень нарушения памяти). Как правило, развивается быстрая дезинтеграция речи: снижение речевой продукции, эхолалия с эхопраксией до мутизма. У маленьких детей изменения в поведении иногда трудно оценить, но у них часто наблюдаются приступы гнева, гиперактивность, раздражительность, насильственные действия («пинают и кусают воспитателей и родителей»), нарушения сна, иногда отмечается гиперсексуальность.

Выделяют 4 кластера патопсихологических расстройств у детей:

- 1) *поведенческие нарушения* (повторяющееся или стереотипное поведение, возбуждение, агрессивность, расторможенность, вспышки гнева, нарушение сна и аппетита);
- 2) *изменения настроения* (эмоциональная лабильность, беспокойство и раздражительность);
- 3) *дезорганизация речи* (эхолалия, мутизм);
- 4) *психотические нарушения* (бред, галлюцинации).

Неврологические симптомы: основными симптомами являются эпилептические приступы (фокальные и генерализованные) с развитием эпилептического статуса, мышечная дистония, снижение речевой активности или мутизм.

Двигательные нарушения и/ или фокальные моторные приступы развиваются на ранних стадиях заболевания и сопровождаются быстрой утратой ранее приобретенных двигательных навыков. Дистония, хореический гиперкинез и стереотипии являются ранними и стойкими симптомами. Наиболее специфическими являются oro-фацио-лингвальные дискинезии, которые дебютируют одновременно или чередуются с хореоатетозом конечностей и туловища, дистонией, ригидностью, опистотонусом.

В процессе дальнейшего прогрессирования заболевания у пациентов развивается *синдром симпатической гиперактивности*. Наиболее частые вегетативные симптомы: гипертермия, тахикардия/брадикардия, гиперсаливация, артериальная гипертензия/гипотензия, недержание мочи, снижение чувствительности, которые чередуются с периодами возбуждения и кататонии.

Вышеописанные симптомы в большинстве случаев встречаются при всех АИЭ, хотя имеются специфические клинические признаки, характерные для конкретного АИЭ. Так, кататонии, исключительно характерны для анти-NMDAR АИЭ [52], навязчивые мысли и импульсивные действия описаны при анти-Ma АИЭ [53], выраженное нарушение автобиографической памяти, фациобрахиальные дистонические приступы и гипонатриемия - при анти-LGI1 АИЭ [54, 55], музыкогенная эпилепсия - при анти-GAD АИЭ [56], желудочно-кишечные расстройства с диарей специфичны для анти-DPPX АИЭ [56], GFAP-астроцитопатия проявляется специфическими изменениями на МРТ (периваскулярный паттерн контрастирования), гипонатриемией, снижением уровня глюкозы в ЦСЖ [57].

В клинической картине ЛЭ, ассоциированного с АТ к GAD, на первом плане выступают симптомы, связанной с иммунной фокальной эпилепсией, вызванной поражением височных долей головного мозга. Отличительной особенностью являются наличием ауры, которая встречается чаще, чем при других формах ЛЭ. Среди проявлений данного феномена, наиболее специфичным для GAD-ЛЭ является чувство «уже виденного», появлений неприятных ощущений в эпигастрии и др. [58]. GAD-ЛЭ значительно чаще ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями (АИЗ). Наиболее распространёнными АИЗ при неврологических синдромах, связанных с GAD, являются тиреодит Хашимото (30–53%), сахарный диабет 1 типа (11–50%), витилиго (2–19%), ревматологические заболевания (6-7%), а также другие АИЗ, включая пернициозную анемию, целиакию и др. [29, 59].

Опсоклонус-миоклонус синдром (ОМС) клинически характеризуется произвольными, высокочастотными, хаотичными разнонаправленными саккадами, возникающими во всех направлениях взора без саккадического интервала и не ритмичным

миоклонусом, часто с вовлечением мышц туловища, конечностей и головы. Дебют заболевания обычно подострый: шаткость при ходьбе и падения, нарушение координации. Опсоклонус, являясь достаточно специфическим симптомом, может отсутствовать в дебюте заболевания, что затрудняет раннюю диагностику ОМС. Дополнительные симптомы включают поражение мозжечка (дизартрия и атаксия туловища) и энцефалопатию (от спутанности сознания до комы), прогрессирующей до титубации и полной утраты самостоятельной ходьбы. Несколько позже появляется миоклонус (мышечные подергивания мелкой и крупной амплитуды), который первично индуцируется движением, в тяжелых случаях наблюдается и в покое. У детей с ОМС наблюдаются изменения в поведении (раздражительность) и нарушения сна. Нарушение глубокой фазы сна приводит к агрессивному поведению, самоповреждающим действиям: «кусают самих себя или окружающих». При тяжелом течении ОМС у пациентов ухудшаются когнитивные функции, на протяжении нескольких лет наблюдается снижение IQ, напоминающую деменцию (30).

Клиническое течение АИЭ. Идиопатические АИЭ обычно имеют монофазное течение, тогда как паранеопластические чаще характеризуются прогрессирующим нарастанием симптоматики. У 10–30% пациентов детского возраста встречается рецидивирующий АИЭ [26,38,60]. Наибольшая склонность к рецидивирующему течению (10—35% случаев) наблюдается при АИЭ, ассоциированным с АТ к АГ клеточной поверхности нейронов, включая NMDAR, LGI1, AMPAR, CASPR2, DPPX [61 - 63].

Примерно у 50% пациентов после острой фазы заболевания могут сохраняться резидуальные симптомы: легкая/умеренная когнитивная дисфункция, субклинические поведенческие нарушения и аффективные расстройства [64, 65].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика АИЭ проводится на основании всесторонней оценки жалоб, истории развития заболевания, данных клинического осмотра, МРТ головного мозга, ЭЭГ, лабораторных показателей (анализе ЦСЖ, иммунологического исследования: индекс иммуноглобулина G (IgG), олигоклональных полос (ОКП) IgG, антинейрональных антител в парных образцах сыворотки и ликвора [31,34,79]).

- Диагностика АИЭ у детей базируется на критериях Cellucci T, 2020 г [31], адаптированных критериях Graus (2016) [33] (*Приложение Б1, Б2*) согласно которым АИЭ классифицируется как *возможный, вероятный и достоверный* (см *Приложение Б1, Б2.1; Б2.2*).

Для постановки диагноза АИЭ с клиническим фенотипом спектра СРЧ используют критерии клиники Мауо (2023) [66,67] (см. Приложение Б2.3).

Для постановки диагноза АИЭ с АТ к LGI1 применяют обновленные и адаптированные критерии 2023 г [68] (см. Приложение Б2.4).

Диагностический алгоритм АИЭ состоит трех уровней достоверности:

• Первый уровень - *возможный АЭ*. При остром и подостром (в течение ≤ 3 месяцев) появлении двух и более из ниже указанных неврологических и/или психиатрических симптомов у ранее здорового ребенка необходимо предполагать *возможный АИЭ*:

- изменение уровня сознания (спутанность сознания);
- измененное поведение;
- очаговый неврологический дефицит;
- тяжелая когнитивная дисфункция;
- острый регресс развития;
- двигательное подкорковое расстройство (исключая тики);
- психиатрические симптомы;
- дебют новых эпилептических приступов.

При *возможном АИЭ* необходимо провести тестирование на антинейрональные АТ (таблица 2) и параклиническое обследование (МРТ головного мозга, люмбальная пункция с анализом ЦСЖ). Выявление хотя бы одного из указанных ниже признаков:

- ✓ МРТ головного мозга: изменения, характерные для энцефалита,
- ✓ ЦСЖ - плеоцитоз (>5 /мкл),
- ✓ положительные олигоклональные IgG

свидетельствует о *вероятном АИЭ*.

Комментарий: независимо от уровня доказательств, крайне важно исключить альтернативные заболевания.

Третий уровень - *достоверный АИЭ*: типичный клинический неврологический синдром с позитивными АТ.

Вероятный серонегативный АИЭ диагностируется на основании исключения других причин и наличия четко определенных критериев: острого/подострого дебюта (≤ 3 месяцев) с нарушением кратковременной памяти, изменением психического состояния или появлением психиатрических симптомов и, по крайней мере, двух из следующих проявлений: на МРТ (T2/FLAIR) изменения в медиально-височных отделах, в ЦСЖ - плеоцитоз, олигоклональные полосы IgG или повышенный индекс IgG при отсутствии АТ в сыворотке крови и ликворе [42,68].

Комментарий: необходимо помнить, что некоторые АИЭ не проявляются подостро и клиника разворачивается от нескольких месяцев до нескольких лет, в связи с чем они не соответствуют критериям данного диагностического алгоритма [68]. В основном, это касается АИЭ с АТ к IgLON5, АТ к CASPR2 [69], с АТ к GAD. Кроме того, особенно при АИЭ, ассоциированном с АТ к LGII, у пациентов могут наблюдаться эпилептические приступы без симптомов молниеносного энцефалита.

Диагностический алгоритм также не следует применять у пациентов без клинических признаков острой энцефалопатии (дефицита кратковременной памяти, измененного психического состояния или психиатрических симптомов), например, при мозжечковом синдроме, стволовом энцефалите или миелопатии.

- **Рекомендуется** провести первичный прием (осмотр, консультацию) врача-невролога всем пациентам с симптомами АИЭ с целью установления диагноза [43,46, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** применять критерии Cellucci (2020), адаптированные критерии Graus (2016) (Приложение Б1, Б2) при проведении осмотра неврологом всех пациентов с симптомами АИЭ с целью ранней постановки диагноза [31,33]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** использовать критерии клиники Mayo (2023) (Приложение Б2.3) при проведении осмотра неврологом всех пациентов с симптомами АИЭ и клиническим фенотипом спектра СРЧ с целью ранней постановки диагноза [66,67].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** использовать критерии АИЭ с АТ к LGII (2023) (Приложение Б2.4) при проведении осмотра неврологом всех пациентов с симптомами *анти-LGII энцефалита* с целью ранней постановки диагноза [68].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** провести оценку диагностической достоверности ПаНС всем пациентам с АИЭ для оценки риска опухолевого процесса [5,30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: см. Приложение А3.3.

2.1 Жалобы и анамнез:

- **Рекомендуется** провести сбор жалоб и данных анамнеза с внесением результатов оценки в медицинскую документацию всем пациентам с симптомами АИЭ для постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики [47].

При сборе жалоб необходимо обратить внимание на:

- *изменения в поведении: необычное поведение, раздражительность, вспышки гнева, гиперактивность, повторяющиеся действия;*
- *нарушение кратковременной памяти;*
- *нарушение речи;*
- *нарушение сна (сонливость, бессонница);*
- *эпилептические приступы;*
- *двигательные подкорковые расстройства (чрезмерные необычные движения или неестественные позы, застывания);*
- *вегетативные нарушения*
- *быстрый регресс ранее приобретенных моторных, речевых и психосоциальных навыков*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при изучении анамнеза заболевания следует уточнить: переносил ли пациент незадолго (в пределах 2 недель) вирусную инфекцию, отмечались ли недомогание, головная боль, повышение температуры тела, симптомы ОРВИ, инфекции желудочно-кишечного тракта; личный и семейный анамнез на наличие эпилепсии, психиатрических, онкологических, других АИЗ, эпидемиологический анамнез; обратить внимание на «красные флаги» паранеопластического АИЭ.

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** провести общий осмотр, оценку тяжести состояния с определением уровня сознания, визуальное исследование, пальпацию, исследование чувствительной и двигательной сферы при патологии ЦНС (оценка неврологического статуса) с внесением результатов оценки в медицинскую документацию всем пациентам с АИЭ [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: начальные проявления заболевания у детей, особенно у детей раннего возраста, часто включают выраженные неврологические симптомы, такие как эпилептические приступы, экстрапиримидные симптомы, а не преимущественно психиатрические симптомы. Симптомы быстро прогрессируют с угнетением сознания и эпилептическими приступами. При оценке данных анамнеза и клинического осмотра следует обращать особое внимание на наличие:

- *эпилептических приступов: фокальные, вторично генерализованные, часто резистентные к противосудорожной терапии, переходящие в эпилептический статус;*

- *двигательных нарушений: изменение мышечного тонуса (пластический гипертонус), атаксия, нарушение движений: гиперкинезов (орофациальная дискинезия, хорья, дистония), гипокинезии: кататония.*

- *нарушения поведения, такие как повторяющееся или стереотипное поведение, раздражительность, гиперактивность, гиперсексуальность, бессонница и вспышки гнева, мутизм, obsессии, компульсии*

- *когнитивные расстройства (нарушения памяти, речи).*

- *признаков вегетативной дисфункции: гипертермия, нарушение ЧСС (тахикардия, брадикардия), гиперсаливация, тошнота, рвота, колебание артериального давления, недержание мочи; гиповентиляция (у детей в 16% случаев), расстройства сна (сонливость, инверсии сна).*

- **Рекомендуется** применять Модифицированную шкалу Рэнкина для оценки прогрессирования заболевания и неврологических функций у детей с АИЭ [70,71,72,73].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Модифицированная шкала Рэнкина (mRS) (см. Приложение Г1).*

Оценка по mRS ≥ 3 баллов соответствует тяжелому неврологическому статусу и ассоциировано с плохим прогнозом [71,72,73] (см. Приложение А3.9).

- *Рекомендуется применять клиническую оценочную шкалу (CASE) в острой стадии АИЭ с целью мониторинга неврологического статуса и оценки прогноза [74-77].*

- **Рекомендуется** провести оценку тяжести состояния пациентов с АИЭ нарушенным уровнем сознания по шкале комы Глазго для оценки прогрессирования заболевания и неврологических функций детей [78].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Шкала комы Глазго (ШКГ) – см. Приложение Г3.*

- *Рекомендовано детям с подозрением на АИЭ с диагностической целью проведение нейрокогнитивного тестирования медицинским психологом) с целью выявления нарушения памяти, внимания, речи и скорости обработки информации (оценку интеллектуальных способностей по шкале Векслера адаптированные соответственно возрасту: WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) для детей от 3 до 5 лет и 11 месяцев, WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) для детей от 6 до 16 лет 11 месяцев и WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) для подростков от 17 до 18 лет) (70).*

Комментарии: *наличие нейрокогнитивных нарушений подтверждает диагноз АИЭ и может отличать таких пациентов от пациентов с первичными психическими расстройствами. Однако интерпретацию результатов нейрокогнитивного*

тестирования при постановке диагноза следует проводить осторожно, поскольку часто нет преморбидного тестирования для сравнения.

2.3. Лабораторные диагностические исследования.

2.3.1 Лабораторная диагностика для установления диагноза АЭ

Рутинные клинические исследования проводятся для исключения других воспалительных заболеваний, которые могут протекать с клиникой АИЭ.

Первичные обследования, которые необходимо провести ребенку с подозрением на АЭ должны включать проведение общего и биохимического анализа крови, анализа ЦСЖ, нейровизуализацию (МРТ головного мозга) и ЭЭГ [31,43,44].

- Рекомендуется провести общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием скорости оседания эритроцитов (СОЭ), анализ крови биохимический: исследование уровня С-реактивного белка, ферритина, витамина В12, витамина Д, лактата, тиреотропного гормона (ТТГ), исследование уровня свободного тироксина (СТ4), АТ к тиреопероксидазе в крови (АТ к ТТГ) всем пациентам с подозрением на АЭ для исключения/подтверждения воспалительной природы заболевания и проведения дифференциальной диагностики с другими состояниями [31]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется провести анализ крови на уровень антинуклеарных антител и специфические антинуклеарные антитела, при наличии соответствующей клиники для проведения дифференциальной диагностики с другими состояниями [31]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется провести анализ крови на уровень комплемента и уровень общих иммуноглобулинов, если в анамнезе указываются аутоиммунные заболевания для исключения/подтверждения другого аутоиммунного заболевания [31]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *общий (клинический) анализ крови развернутый, СОЭ: без изменений, данные общего (клинического) анализа крови развернутого возможно контролировать при клинической необходимости.*

Рекомендуется проведение респираторных тестов: мазок из носоглотки для ПЦР на респираторные вирусы [31] (Иммунохроматографическое экспресс-исследование мазка из зева, носоглоточного аспирата или назального смыва на аденовирус;

- Иммунохроматографическое экспресс-исследование мазка из зева, носоглоточного аспирата или назального смыва на респираторно-синцитиальный вирус (Human Respiratory Syncytial virus), метапневмовирус (Human Metapneumo virus), вирусов

парагриппа (Human Parainfluenza virus), риновирусы (Human Rhinovirus), бокавирус (Human Bocavirus) на коронавирус SARS-CoV-2;

или

- Исследование с использованием набора реагентов для выявления нуклеиновых кислот возбудителей острых респираторных инфекций человека методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени;

или

Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носоглотки на респираторно-синцитиальный вирус (Human Respiratory Syncytial virus)/Определение РНК респираторно-синцитиального вируса (Human Respiratory Syncytial virus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР;

Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носоглотки на аденовирус (Human Adenovirus)/Определение ДНК аденовируса (Human Adenovirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР;

Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носоглотки на метапневмовирус (Human Metapneumo virus)/Определение РНК метапневмовируса (Human Metapneumo virus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР;

Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носоглотки вирусов парагриппа (Human Parainfluenza virus)/Определение РНК вирусов парагриппа (Human Parainfluenza virus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР;

Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носоглотки на риновирусы (Human Rhinovirus)/Определение РНК риновирусов (Human Rhinovirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР;

Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носоглотки на бокавирус (Human Bocavirus)/Определение ДНК бокавируса (Human Bocavirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР;

Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носоглотки на коронавирус SARS-CoV-2.

Определение РНК вируса гриппа А (Influenza virus A)/ вируса гриппа В (Influenza virus B) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР, Определение РНК вируса гриппа А/вируса гриппа В в мокроте (индуцированной мокроте, фаринго-трахеальных аспиратах) методом ПЦР) или при помощи иммунохроматографического экспресс-теста (Иммунохроматографическое экспресс-исследование носоглоточного мазка, эндотрахеального аспирата) и Микоплазму (Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носоглотки на *Mycoplasma pneumoniae*

Определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР, Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на *Mycoplasma pneumoniae*

Определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР) с целью исключения/подтверждения инфекционной этиологии заболевания [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется детям с подозрением на АЭ проведение биохимического *метаболического скрининга*: Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, Исследование уровня молочной кислоты в крови (лактат), Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови и Определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови, Исследование уровня меди в крови/Исследование уровня церулоплазмина в крови) [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в качестве дополнительного инструмента для установления диагноза и исключения других заболеваний.*

- Рекомендуется детям с подозрением на АИЭ определение антинуклеарного фактора (ANA) методом НРИФ, антител к двухцепочечной ДНК (dsDNA) методом ИХЛ (Определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК), Определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA) (антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA)) для исключения системного аутоиммунного заболевания при необходимости [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется детям с подозрением на АЭ Исследование уровня С3 фракции комплемента, Исследование уровня С4 фракции комплемента и Исследование уровня иммуноглобулина G в крови, если в анамнезе указываются АЗ или иммунодефицит [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется детям с подозрением на АИЭ Тестирование на рекреационные наркотики (например, марихуану, кокаин и опиоиды) в качестве дополнительного инструмента для установления диагноза и исключения других заболеваний.

- ✓ Скрининг мочи на наличие наркотических и психотропных веществ методом иммунохроматографии (Количественное определение одной группы психоактивных веществ, в том числе наркотических средств и психотропных

веществ, их метаболитов в моче иммунохимическим методом) (показания: нарушение сознания):

- ✓ Определение катехоламинов в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (84) (показания: дети младше 5 лет с анти-MDAR энцефалитом для исключения опухолей нервного гребня) [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: в случаях, ассоциированных с опухолью нервного гребня: повышение ванилилминдальная кислота (ВМК), гомованилиновая кислота (ГВК); в случаях, не ассоциированных с опухолью нервного гребня: норма ванилилминдальная кислота (ВМК), гомованилиновая кислота (ГВК).

- Рекомендуется детям с подозрением на АИЭ исследование ликвора: давление, цитоз, белок, глюкоза, лактат, олигоклональные полосы IgG, инфекционное тестирование ликвора методом ПЦР на энтеровирус, вирус простого герпеса, ветряной оспы, вирус Западного Нила [31,79, 80)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при АИЭ в ЦСЖ отмечается плеоцитоз, повышение белка [11]. Изменения зависят от сопутствующих ААТ, отклонения от нормы часто наблюдаются у пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом [12] и редко - у пациентов с АТ к LGI1, CASPR2, Ig LON5 (40,49). Нормальный состав ЦСЖ не исключает АИЭ [57].

Рекомендуется детям с подозрением на АЭ определение антинейрональных антител к поверхностным и внутриклеточным АТ в сыворотке крови и ЦСЖ пациентов [31].

Серологическое исследование сыворотки крови и ЦСЖ на антитела к нейрональным рецепторам и синаптическим белкам (NMDA-, LGI1, CASPR2, AMPA1-, AMPA2-, GABAB1-), к GAD (глутаматдекарбоксилазе); Hu (ANNA 1), Yo-1 (PCA1), CV2, Ma2, Ri (ANNA2), амфифизин) методом непрямая иммунофлуоресценции с целью подтверждения диагноза [31]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Забор образцов (цереброспинальной жидкости и сыворотки) для тестирования на АТ предпочтительно проводить до начала иммунотерапии, но начало терапии не следует откладывать в ожидании результатов. Исследование в парных образцах сыворотки и ликвора необходимо для повышения точности диагностики [81]. Иногда эти АТ могут быть единственным параклиническим признаком, указывающим на нейровоспаление, особенно у пациентов с АТ к LGI1, CASPR2 и Ig LON5 [72,83,84]. В большинстве коммерческих тестов на антитела специфичность ликвора выше, чем

сыворотки. Для анти NMDAR энцефалита ликвор также более чувствителен и специфичен, чем сыворотка [85,86,87], и то же самое относится к АТ к GFAP [88]. Однако при тестировании на антитела к LGII чувствительность широко используемых коммерческих тест-систем в сыворотке крови выше, чем в ЦСЖ [61,89]. Во-вторых, результаты теста с низким титром, полученные с помощью ИФА (GAD65), часто не имеют клинического значения [91]. У некоторых пациентов одновременно могут выявляться несколько антител, например, двойной серопозитивный ответ на АТ к NMDAR и MOG-IgG [92,93] или АТ к GFAP и АТ к NMDAR [94,95].

- Рекомендуется детям с подозрением на АИЭ патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей ЦНС с применением иммуногистохимических методов (новообразования и тканей головного мозга). Показания: атипичное поражение ГМ, поражение ГМ с масс-эффектом с прогрессированием очаговой и общемозговой симптоматики (вопрос решается совместно с врачами-нейрохирургами): неспецифичные Т и В-клеточные периваскулярные и паренхиматозные инфильтраты [31, 96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.3.2. Лабораторная диагностика перед лечением и/или на фоне терапии АЭ

Основной перечень исследований перед проведением иммунотерапии

- Рекомендуется перед началом иммунотерапии проведение исследований **всем пациентам с АИЭ**: общего развернутого (клинического) анализа крови с исследованием скорости оседания эритроцитов, анализа крови биохимического общетерапевтического, общего (клинического) анализа мочи, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, регистрацию электрокардиограммы, рентгенографию легких с целью исключения противопоказаний к проведению иммунотерапии [31,96]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: комплексное обследование необходимо провести на любом этапе оказания медицинской помощи с целью исключения противопоказаний к иммунотерапии.

Дополнительный перечень исследований перед проведением иммунотерапии I линии с учетом метода лечения

- Рекомендуется перед назначением #иммуноглобулин, нормальный человеческий (код АТХ – J06BA) дополнительно к основному перечню проведение исследования уровня иммуноглобулина А в крови пациентам с АИЭ с целью выявления IgA-иммунодефицита

[97–100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *тяжелые анафилактические реакции при ВВИГ встречаются крайне редко. Чаще они развиваются у пациентов с дефицитом IgA, вызванным наличием антител (IgG или реже IgE), которые, взаимодействуя с IgA в препарате ВВИГ, могут вызвать анафилактическую реакцию. Уровень IgA, при котором состояние определяется как IgA- иммунодефицит, составляет в среднем <7 мг/дл (0,07 г/л; 5–10 мг/дл). При показателях уровня IgA выше 7 мг/дл, но в 2 раза ниже нормальных значений, состояние может быть расценено как частичный дефицит IgA. Риск побочных эффектов, связанный с наличием дефицита IgA, не должен рассматриваться как абсолютное противопоказание к проведению терапии. В таких случаях проводится премедикация; внутривенно вводить препарат #иммуноглобулин, нормальный человеческий, содержащий наименьшее количество IgA; не превышать рекомендуемую в инструкции скорость введения препарата.*

Дополнительный перечень исследований перед проведением иммунотерапии II линии с учетом метода лечения

- **Рекомендуется** перед назначением #ритуксимаба** (код АТХ – L01FA01)

дополнительно к основному перечню проведение исследований: определение антител к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови, внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном, определение общих IgA, IgG, IgM; исследование субпопуляций лимфоцитов крови (уровень В- и Т-клеток - CD3, CD4+, CD8+, CD19+) пациентам с АИЭ с целью исключения противопоказаний к данному методу лечения [101,102].

При повторном введении #Ритуксимаба** необходимо определять уровень CD19 (Исследование CD19+ лимфоцитов) в сыворотке крови через 3 месяца после начала терапии и далее каждые 3–6 месяцев (102).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** перед назначением #циклофосфамида** (код АТХ – L01AA01)

дополнительно к основному перечню проведение исследований: определение антител к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови, внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном, пациентам с АИЭ с целью исключения противопоказаний к данному методу лечения [103,104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Дополнительный перечень исследований перед проведением иммунотерапии III линии с учетом метода лечения

- **Рекомендуется** перед назначением *#тоцилизумаба*** (код АТХ – L01AC07)

дополнительно к основному перечню проведение исследований: исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, определение антител к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (*Varicella-Zoster virus*) в крови, внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном пациентам с АИЭ с целью исключения противопоказаний к данному методу лечения [105,106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** перед назначением *#бортезомиб*** (код АТХ – L01XG01) дополнительно к основному перечню проведение исследований: определение антител к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (*Varicella-Zoster virus*) в крови, внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном, пациентам с АИЭ с целью исключения противопоказаний к данному методу лечения [107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Дополнительный перечень исследований при проведении долгосрочной иммунотерапии

- **Рекомендуется** перед назначением *#азатиоприна*** (код АТХ – L04AX01) / *#микофенолата мофетила*** (код АТХ – L04AA06) дополнительно к основному перечню проведение исследований: определение антител к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (*Varicella-Zoster virus*) в крови, внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном, пациентам с АИЭ с целью исключения противопоказаний к данному методу [31,33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования:

- Рекомендовано детям с подозрением на АИЭ проведение Магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением (МРТ ГМ в режимах T1ВИ, T2ВИ, T2 FLAIR, DWI) с диагностической целью [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: При МРТ головного мозга у детей в трети случаев изменений не выявляется, что иллюстрирует клинко-радиологический парадокс при АЭ у детей (110). На МРТ головного мозга могут быть выявлены специфические признаки лимбического энцефалита: двусторонняя гиперинтенсивность в медиальной височной доле на T2/FLAIR) или односторонняя гиперинтенсивность медиальной височной доли на T2/FLAIR (менее специфично). При anti-GABA_AR энцефалите выявляются

мультифокальные, плохо очерченные, крупные поражения белого вещества. Некоторые изменения, выявленные при нейровизуализации головного мозга, помогают исключить другие состояния, такие как герпетический энцефалит, глиому, лимфому, болезнь Крейтцфельдта–Якоба и васкулиты

Продольные последующие оценки МРТ имеют клиническое значение для подтверждения ответа на лечение, наблюдения за разрешением ранее наблюдаемых поражений T2/FLAIR, фиксации прогрессирования атрофии мозга, указывающей на неблагоприятные клинические результаты [108] и для обнаружения рецидивирующих или новых поражений головного мозга.

- Рекомендовано детям с признаками АИЭ проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом и нагрузочными пробами с диагностической целью [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: на ЭЭГ у детей с АИЭ выявляются:

- *часто:* очаговая или диффузная медленная активность во время эпизодов дискинезий или патологических движений.
- *иногда:* эпилептическая активность «extreme delta brush» (специфичен для анти-NDMAR энцефалита) [111-113]
- при кататонии преобладает медленная, непрерывная, ритмичная активность в дельта-тета диапазоне.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить игольчатую электромиографию (ЭМГ) (одна мышца) с оценкой не менее трех мышц разной локализации: по одной мышце на верхней и нижней конечности и одной параспинальной мышцы пациентам с симптомами АИЭ и клиническим фенотипом **спектра синдрома ригидного человека** с целью выявления характерных электрофизиологических изменений и проведения дифференциального диагноза [105].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Онкологический поиск

- **Рекомендуется** проводить базовый онкологический скрининг, который включает КТ органов грудной полости (КТ ОГП), КТ органов брюшной полости (КТ ОБП), УЗИ малого таза комплексное (трансабдоминальное) / УЗИ органов мошонки всем пациентам с АИЭ независимо от клинического фенотипа и серологического статуса с целью диагностирования / исключения опухолевого процесса [5, 31,61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендовано при отсутствии первоначального диагноза опухоли пациентам с высоким риском развития онкологического процесса [5] - каждые 3–6 месяцев повторное обследование в течение как минимум 2–5 лет [79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** при выявлении АТ к нейрональному АГ проведение направленного онкопоиска в соответствие с типом АТ и ожидаемой при нем локализации опухоли пациентам с АИЭ для выявления опухоли [5, 45].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: например, женщинам с анти-NMDAR АИЭ рекомендовано проведение УЗИ органов малого таза комплексного (трансвагинального и трансабдоминального) для выявления тератомы яичника, мужчине с анти-Ma2 АИЭ рекомендовано проведение УЗИ мошонки для выявления опухоли яичка. План направленного онкопоиска см. Приложение Б5.

- **Рекомендуется** проведение однократного онкологического скрининга на этапе первоначальной диагностической оценки всем пациентам с АИЭ, соответствующим критериям «возможного» ПаНС с целью исключения опухоли [5,45].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Определение риска опухолевого процесса – см. Приложение А3.3.

Повторный онкологический скрининг у данной группы пациентов может быть рассмотрен в случае рецидивирующего течения заболевания, резистентности к иммунотерапии, наличия индивидуальных факторов риска (например, положительный онкологический анамнез) [5,45].

2.5. Иные диагностические исследования.

Рекомендуется проводить позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией ПЭТ-КТ [5,77] пациентам с АИЭ, с отрицательными нейрональными АТ, нормальным анализом ЦСЖ, МРТ ГМ, не соответствующим критериям вероятного АЭ ПаНС (см. Приложение А3.3) с целью выявления скрытых опухолей [106].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Исследование является высокочувствительным для выявления злокачественных новообразований ОГК и на ранней стадии развития. Однако данный метод имеет низкую чувствительность для выявления новообразований желудочно-кишечного тракта, яичников (в частности, тератом) и яичек. Поэтому в случае серологических типов АИЭ, указывающих на эти опухоли, методами выбора являются

эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием (предпочтительно 3Т-МРТ с гадолинием) или УЗИ матки и придатков трансабдоминальное, ультразвуковое исследование органов мошонки [78].

При анти-NMDAR энцефалитах ФДГ-ПЭТ может выявить гиперметаболизм в лобных долях и гипометаболизм в затылочной области головного мозга [81,82]. Несмотря на то, что это чувствительный инструмент, его специфичность для различения АЭ от других неврологических расстройств ограничена.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется в исключительных случаях проведение стереотаксической биопсии головного мозга (A16.23.023) и патологоанатомического (иммуногистохимического) исследования биопсийного (операционного) материала тканей ЦНС и головного мозга (A08.23.002) пациентам с прогрессирующим АИЭ при сохранении диагностической неопределенности по результатам лабораторно-инструментального обследования для уточнения диагноза [31]. Показания для исследования:

- атипичное поражение ГМ
- поражение ГМ с масс-эффектом с прогрессированием очаговой и общемозговой симптоматики (вопрос решается совместно с нейрохирургами):
- неспецифичные Т и В- клеточные периваскулярные и паренхиматозные инфильтраты [31,45].
- *Комментарий: большинству детей с АИЭ биопсия головного мозга не требуется, но, если после первоначального обследования диагноз остается неопределенным, может потребоваться целенаправленная биопсия головного мозга. Диагностическая эффективность биопсии головного мозга у детей выше, чем у взрослых.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Показания для консультации специалистов:

- Рекомендуется всем детям с подозрением на АИЭ проведение приема (осмотра, консультации) врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача) первичного и повторных с целью оценки общего соматического состояния, выявления сопутствующей патологии и/или осложнений [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Комментарий:** консультации также проводятся в процессе динамического наблюдения, частота устанавливается индивидуально, обычно не реже 1 раза в 3–6 месяцев

- Рекомендуется детям с подозрением на АЭ проведение приема (осмотра, консультации) врача-инфекциониста первичного и повторных при госпитализации в инфекционное отделение для исключения инфекционной природы заболевания [28].

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный (специалиста по диагностике и лечению эпилепсии), пациенту с АИЭ при наличии эпилептических приступов / выявлении патологических изменений по данным ЭЭГ для точной, ранней диагностики и своевременного лечения [34,36,58].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Комментарий:** *специалистом по эпилепсии является невролог, имеющий опыт диагностики, лечения и ведения пациентов с эпилепсией, что подтверждается соответствующим документом (удостоверением) о тематическом усовершенствовании в области эпилептологии (невролог-эпилептолог). Значительная часть диагнозов эпилепсии, установленных неспециалистами, оказывались неверными. Большинство ошибочных диагнозов было поставлено специалистами широкого профиля.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный пациентам с АИЭ при наличии симптомов снижения параметров памяти, внимания, мышления, исполнительных функций и спонтанного высказывания или соответствующих жалоб со стороны пациента с целью определения степени выраженности когнитивных дефицитов и нарушений психической деятельности для последующего планирования мероприятий психокоррекционной или реабилитационной направленности [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется детям с подозрением на АЭ проведение приема (осмотра, консультации) врача-ревматолога первичного и повторного- при наличии признаков системного аутоиммунного заболевания [46,92];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение детям с подозрением на АЭ приема (осмотра, консультации) врача-детского онколога/детского онколога-гематолога первичный и повторные – при подозрении на паранеопластический процесс и при выявлении новообразования с целью подтверждения достоверности диагноза, планирования дальнейших профильных диагностических и лечебных мероприятий с целью определения плана лечения опухоли ассоциированной с АИЭ [61];

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендуется детям с подозрением на АЭ проведение приема (осмотра, консультации) врача-детского психиатра первичный и повторные – при наличии клиники психических расстройств с целью проведения дифференциального диагноза [61, 64];

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется детям с подозрением на АЭ проведение приема (осмотра, консультации) врача по медицинской реабилитации первичного и повторных – определение реабилитационного диагноза по МКФ, разработки плана реабилитационного лечения [107]

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре пациенту с АИЭ при наличии двигательных нарушений с целью планирования мероприятий реабилитационной направленности [107,108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется детям с подозрением на АЭ проведение приема (осмотра, консультации) врача-аллерголога-иммунолога – с целью определения индивидуальных сроков иммунизации после завершения лечения [109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется детям с подозрением на АЭ проведение приема (осмотра, консультации) врача-нейрохирурга с целью исключения/подтверждения объемного образования головного мозга, решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства [110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Диагностика АИЭ у детей требует исключения других схожих состояний: инфекционный менингит/энцефалит, демиелинизирующие заболевания ЦНС (острый диссеминированный энцефаломиелит, МОГАЗ, ЗСОНМ, рассеянный склероз), ревматологические заболевания (системная красная волчанка, нейросаркоидоз, системный васкулит), первичный васкулит ЦНС, злокачественные опухоли (глиомы, лимфомы), врожденные метаболические (в том числе нарушения цикла мочевины) или митохондриальные заболевания, лекарственные интоксикации или отравления запрещенными веществами и первичные психиатрические заболевания [101]

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Медикаментозное лечение.

Терапия АИЭ у детей [26, 40,41,60] включает:

- 1) иммунотерапию (I, II, III линии),
- 2) симптоматическую терапию (коррекция отдельных симптомов заболевания),
- 3) лечение ассоциированного новообразования (при наличии) [30,35,61,110].

Основные лекарственные препараты, применяемые для патогенетического лечения (иммунотерапии) АИЭ представлены в таблице 1

Таблица 1. Основные лекарственные препараты для патогенетической терапии аутоиммунного энцефалита у детей

Лекарственное средство	Режим дозирования, сроки проведения	УУР, УДД	Ссылки
Иммунотерапии I линии			
#Метилпреднизолон** (код АТХ - Н02АВ04)	пульс-терапия в дозе 20–30 мг/кг/сутки (максимальная доза 1г/сутки) внутривенно капельно в течение 3–5 дней (максимально – 7 дней)	В2	[26,43,111]
	<p style="text-align: center;">Пролонгированная иммунотерапия I линии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20–30 мг/кг/сутки (максимальная доза 1г/сутки), ежемесячный курс, внутривенно капельно в течение 1–3 дней; • перорально, 2 мг/кг/сутки (максимальная доза 60 мг/сутки), курс 1 неделя с постепенным снижением дозы (принимать в течение 1–6 месяцев в зависимости от тяжести состояния пациента). 		
#Преднизолон**	пульс-терапия 2 мг/кг/сутки (максимальная доза 60 мг/сутки), перорально, кратность приема 1 раза в день в течение 1 недели, с постепенным снижением дозы	С 4	[26, 43]
#Преднизолон**	<p style="text-align: center;">Пролонгированная иммунотерапия I линии:</p> 2 мг/кг/сутки (максимальная доза 60 мг/сутки), курс 1 неделя, перорально, ежемесячно с постепенным снижением дозы, в течение 1–6 месяцев в зависимости от тяжести состояния пациента).		
#Дексаметазон**	20 мг/м ² /сутки в 2–3 приема (максимальная суточная доза 36 мг), перорально, длительность курса 3 дня		[26, 112]
	<p style="text-align: center;">Пролонгированная иммунотерапия I линии:</p> 20 мг/м ² /сутки в 2–3 приема (максимальная суточная доза 36 мг), перорально, длительность курса 3 дня, повторение курсов каждые 3–4 недели в зависимости от тяжести состояния пациента		
#Имуноглобулин, нормальный человеческий** (код АТХ – J06BA)	2 г/кг на курс, разделенных на 2–5 введения (длительность курса 2–5 дней) внутривенно капельно	В 2	[26]
	<p style="text-align: center;">Пролонгированная иммунотерапия I линии:</p> курсовая доза 1–2 г/кг, разделенных на 2–3 введения, внутривенно капельно, повторный курс – от 3 до 12 месяцев ежемесячно в зависимости от тяжести состояния пациента		
Высокообъемный плазмаферез (А18.05.001)	объем удаленной плазмы за сеанс 35–40 мл/кг веса пациента, сеансы проводятся на протяжении 7–10 дней в количестве 5–7	В 2	[26]
Иммунотерапия II линии			
#Ритуксимаб** (код АТХ – L01FA01)	500–1000 мг, 1 раз в день, разовая доза в зависимости от веса ребенка: <40 кг – 500 мг; > 40 кг 1000 мг Курс состоит из двух внутривенных введений с промежутком в 2 недели <i>или</i> 375–750 мг/м ² (максимальная доза 1 г), 1 раз в день. Курс состоит из двух внутривенных введений с промежутком в 2 недели <i>или</i> 375 мг/м ² (максимальная доза 1 г), 1 раз в день, еженедельно. Курс состоит из 4 внутривенных еженедельных введений	А 2	[26]
	Поддерживающая иммуносупрессивная терапия:		

	повторный курс ритуксимаба по вышеуказанной схеме внутривенно капельно при репопуляции CD19-позитивных клеток (или примерно через 6 месяцев после первого курса терапии)		
#Циклофосфамид** (код АТХ – L01AA01)	500–1000 мг/м ² (максимальная доза 1500 мг), ежемесячно; Курс состоит из 3–6 внутривенных введений	В 3	[26].
#Микофенолата мофетил**	Поддерживающая иммуносупрессивная терапия: 600 мг/м ² /разовая доза (максимальная разовая доза 1г) 2 раза в день, перорально, 6 и более месяцев.		
Иммунотерапия - III линия (эскалация иммунотерапии II линии):			
#Тоцилизумаб** (код АТХ – L01AC07)	Внутривенно, 1 раз в месяц, разовая доза в зависимости от веса ребенка: ✓ <30 кг – 12 мг/кг/разовая доза; ✓ ≥30 кг – 8 мг/кг/разовая доза, в течение ≥6 месяцев (в зависимости от клинического ответа)	В	[26]
#Бортезомиб** (код АТХ – L01XG01)	1,3 мг/м ² , разовая доза, подкожно, три курса. Каждый курс включает 4 подкожные инъекции: в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й день с перерывом 10 дней, до 21 дня. С 21 дня – второй цикл, состоящий из 4 подкожных инъекций с теми же временными интервалами, далее – 3 цикл	В 3	[26]

Алгоритм назначения иммунотерапии – см. *Приложение В6*

- **Рекомендуется** проведение иммунотерапии первой линии незамедлительно (один из вариантов – #метилпреднизолон** (код АТХ - H02AB04) / #иммуноглобулин, нормальный человеческий (код АТХ – J06BA)) / плазмаферез (A18.05.001) всем пациентам с момента клинического подозрения на АИЭ, не дожидаясь результатов тестирования антител с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов заболевания [26].

Комментарий: кортикостероиды являются первым препаратом, который следует использовать при АИЭ у детей, при этом внутривенное введение (т. е. внутривенный метилпреднизолон) предпочтительнее перорального применения (т. е. перорального преднизолона), хотя высокие дозы перорального введения ГКС могут быть альтернативой, если доступ для внутривенного введения затруднен. Терапевтический плазмаферез (ПФ) и/или внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) часто применяют в сочетании с ГКС.

- Рекомендована в качестве первой линии терапии при АЭ у детей курсовая внутривенная иммунотерапия с применением препарата иммуноглобулин человека нормальный** с содержанием IgG >95% при отсутствии противопоказаний [113].

Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств – В3)

- **Комментарии:** Введение осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***, установка порта в центральную вену), которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ, 2019 (<https://msestra.ru/download/file.php?id=4763>) с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно Распоряжению

Правительства Российской Федерации от 31.12.2018 № 3053-р «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг».

- Рекомендовано детям с АЭ проведение плазмафереза с лечебной целью, если два предыдущих подхода (ВВИГ и ГКС) неэффективны [114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Один курс обычно состоит из 5–7 процедур, предполагающих фильтрацию одного или двух объемов плазмы, за период в 7–10 дней.

Жидкости для замещения:

- ✓ Альбумин человека** 5–20 %;
- ✓ Натрия хлорид** 0,9%;
- ✓ Плазма донорская.

Расчет объема для замещения проводится по формуле: объем плазмы (в литрах) = $0,07 \times \text{вес (кг)} \times (1 - \text{гематокрит})$.

Плазмаферез может быть выполнен из центрального или периферического венозного доступа.

Интервал между введением ВВИГ**, #преднизолоном**/#метилпреднизолоном** и плазмаферезом должен составлять минимум 2 недели для предотвращения снижения концентрации лекарственного препарата.

Комментарий: ранняя и агрессивная иммунотерапия при АИЭ улучшает исход, в связи с чем эмпирическая иммунотерапия должна быть начата сразу, как только диагностированы возможный или вероятный АЭ, не дожидаясь результатов исследования на АТ (23, 45).

Достоверных данных о статистически значимых различиях в эффективности лекарственных средств терапии первой линии в настоящее время нет. Выбор зависит от тяжести состояния пациента, индивидуальных факторов риска и противопоказаний, сопутствующих заболеваний пациента [23, 34].

Высокообъемный ПФ обеспечивает более быструю иммуномодуляцию у пациентов с АИЭ с $mRS \geq 3$ баллов и/или быстром прогрессировании симптомов, особенно при формах, ассоциированных с АТ к поверхностным нейрональным антигенам (например, NMDAR, LGI, GABA_BR) [116], поэтому у данной категории пациентов предпочтительно

назначение высокообъемного ПФ или его сочетание с пульс-терапией #метилпреднизолоном** [117].

Рекомендуется проведение **комбинированной** иммунотерапии первой линии (#метилпреднизолон** + плазмаферез или #метилпреднизолон** + #иммуноглобулин, нормальный человеческий или плазмаферез + #иммуноглобулин, нормальный человеческий) пациентам с АИЭ с **тяжелым состоянием** (кома, кататония, эпилептический статус, тяжелая вегетативная дисфункция) и/или с **быстрым прогрессированием симптомов** с целью повышения вероятности достижения клинического улучшения [26, 118].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *Режимы дозирования и сроки применения препаратов см. таблицу 1.*

• **Рекомендуется** назначение препарата ацикловир** внутривенно капельно в зависимости от возраста пациента [26]:

- ✓ 28 дней - 3 месяца: 20 мг/кг массы тела каждые 8 часов;
- ✓ 3 месяца – 12 лет: 10–15 мг/кг массы тела каждые 8 часов;
- ✓ старше 12 лет: 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов;

Длительность терапии: до отрицательного результата на ВПГ методом ПЦР, максимально 21 день) при **подозрении на вирусный энцефалит** для улучшения исхода [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• **Комментарий:** *Дифференциальная диагностика герпетического и АИЭ осложняется возможными ложноотрицательными результатами ПЦР ликвора на вирус простого герпеса и серологических анализов на АТ. В связи с этим при диагностической неопределенности рекомендовано начинать с эмпирической терапии ацикловиром, а при отсутствии эффекта переходить к иммунотерапии, что позволяет покрыть оба этиологических варианта энцефалита [26]. Рекомендаций по необходимости обязательного назначения противовирусной терапии в лечение достоверного АИЭ в литературе не представлено, эксперты опираются на эмпирический опыт и рассматривают индивидуальную целесообразность применения препарата.*

• **Рекомендуется** проводить оценку эффективности иммунотерапии первой линии всем пациентам с АИЭ через 14 дней от начала лечения для своевременного определения необходимости перехода на препараты второй линии [113]. (см. Приложение А 3.9)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Пациенты, которые хорошо восстанавливаются после первого обострения, могут наблюдаться неврологом без назначения поддерживающей иммунотерапии. Для

пациентов, не ответивших на иммунотерапию, или имевших тяжелое состояние при дебюте (например, при поступлении в отделение интенсивной терапии), поддерживающая иммунотерапия может быть назначена сразу после первого обострения для снижения риска рецидива независимо от наличия или отсутствия опухоли [26, 60]. Продолженное применение ГКС рекомендуется в первые месяцы заболевания, предпочтительно в виде пульс терапии внутривенно или перорально (в качестве альтернативы), с постепенным медленным снижением дозы.

Более длительные или повторные курсы ВВИГ могут проводиться ежемесячно в течение 3–6 месяцев, в зависимости от тяжести заболевания и доступности, в условиях ограниченных ресурсов ежемесячные пульсовые дозы метилпреднизолона внутривенно или дексаметазона перорально или АКТГ в течение 3–6 месяцев.

3.2. Иммунотерапия II линии

У пациентов, у которых *нет улучшения* (определение в приложении А 3.9) в течение 10–14 дней* после начала терапии ≥ 2 препаратами первой линии, рекомендуется иммунотерапия препаратами второй линии, особенно у пациентов с тяжелым течением АИЭ, при этом ритуксимаб в настоящее время предпочтительнее циклофосфида (113).

• **Рекомендуется** проведение иммунотерапии II линии (#ритуксимаб** (код АТХ – L01FA01) или #циклофосфамид** (код АТХ – L01AA01)) всем пациентам с АИЭ, независимо от серологического статуса (АТ-положительный или серонегативный АИЭ) при недостаточном ответе на иммунотерапию I линии с целью повышения вероятности достижения клинического улучшения [26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Сроки оценки ответа на иммунотерапию I линии строго не регламентированы, при клинической необходимости может быть рассмотрен более ранний переход на иммунотерапию II линии [26]. Режимы дозирования и сроки применения препаратов см. таблицу 1.

• **Рекомендуется** использовать в качестве лекарственного препарата первого выбора #ритуксимаб** (код АТХ – L01FA01) пациентам с АИЭ с АТ к поверхностным нейрональным антигенам (NMDAR, LGII, CASPR2, GABA_BR, AMPAR), АТ к GAD65, АТ к GFAP и при серонегативном АИЭ при недостаточном ответе на иммунотерапию I линии с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов заболевания [26].

Вводная доза ритуксимаба обычно составляет 500–750 мг/м² (максимум 1000 мг) – два введения с интервалом в 14 дней или 375 мг/м² - 4 введения один раз в неделю - [26, 101].

Поддерживающая иммунотерапия обычно не требуется.

Если показан повторный прием ритуксимаба, последующий прием обычно составляет 350–750 мг/м² (максимум 1000 мг) каждые 6 месяцев или в зависимости от уровня CD19 [119].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Рандомизированных клинических исследований, сравнивавших эффективность #ритуксимаба** и #циклофосфамида** при АИЭ не проводилась, однако #ритуксимаб** потенциально более эффективен и имеет благоприятный профиль безопасности для АИЭ с АТ к поверхностным нейрональным антигенам ввиду преимущественного подавления В-клеточного звена иммунитета [119,120]. При АИЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным АГ **циклофосфамид** потенциально более эффективен из-за более широкого иммуносупрессивного действия (подавление Т- и В-клеточного звена иммунитета) [26].

- **Рекомендуется** применять #циклофосфамид** (код АТХ – L01AA01) пациентам с АИЭ с АТ к поверхностным нейрональным АГ (NMDAR, LGII, CASPR2, GABA_BR), АТ к GAD65, АТ к GFAP и с серонегативным АИЭ при недостаточном ответе на иммунотерапию I линии и при невозможности применения #ритуксимаба** с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов заболевания [26]. Вводная доза циклофосфамида составляет 500–1000 мг/м² (максимум 1500 мг) ежемесячно в течение 3–6 месяцев в зависимости от тяжести и ответа на терапию [26, 119].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: циклофосфамид предпочтительнее вводить внутривенно, чем перорально, из-за меньшего количества побочных эффектов.

- **Рекомендуется** использовать в качестве лекарственного препарата первого выбора #циклофосфамид** (код АТХ – L01AA01) у пациентов с АИЭ, соответствующим «возможному» / «вероятному» ПаНС с АТ к внутриклеточным нейрональным АГ (Hu, Ri, Yo, CV2, Ma2, амфифизин) и отсутствием верифицированной опухоли при недостаточном ответе на иммунотерапию I линии с целью замедления прогрессирования заболевания [26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Комментарий:** Режимы дозирования и сроки применения препаратов см. таблицу 1.

- **Рекомендуется** пациентов с «достоверным» паранеопластическим АИЭ направлять к врачу-онкологу, так как лечение опухоли является приоритетным, иммунотерапия может проводиться одновременно с ним или быть отсрочена по рекомендации врача-онколога [26].

3.3. Иммуноterapia III линии

Применение препаратов III линии рекомендовано исключительно в случае резистентности к терапии II линии у пациентов с оценкой mRS ≥ 3 баллов после тщательной индивидуальной оценки соотношения риск/польза [26].

• **Рекомендуется** применение препарата #тоцилизумаб** (код АТХ – L01AC07) пациентам с АИЭ с *поверхностными АТ* в случае резистентности к препарату #Ритуксимаб** с целью улучшения исходов заболевания [26, 121–127].

#Тоцилизумаб** назначается **внутривенно** при весе пациента < 30 кг - 1- 2 мг/кг/прием, при весе ≥ 30 кг - 8 мг/кг/прием (не более 800 мг) ежемесячно на протяжении 6 или более месяцев [26,128].

• **Рекомендуется** применение препарата #Бортезомиб** (код АТХ – L01XG01) пациентам с АИЭ с *поверхностными АТ* в случае резистентности к препарату #Ритуксимаб** с целью улучшения исхода заболевания [26, 116–122]. Бортезомиб** вводится 1,3 мг/м² (разовая доза), подкожно, три курса. Каждый курс включает 4 подкожные инъекции: в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й день с перерывом 10 дней, до 21 дня. С 21 дня – второй цикл, состоящий из 4 подкожных инъекций с теми же временными интервалами, далее – 3 цикл.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Тоцилизумаб представляет собой моноклональное антитело, направленное против интерлейкина (IL)-6, участвующего как в T-, так и B-клеточных сигнальных путях. Бортезомиб является ингибитором протеасом, воздействующим на плазматические клетки. О его применении у детей в основном сообщается в публикациях о случаях резистентности к NMDAR АЭ [121-127].

3.4. Долгосрочная иммуноterapia

Продолжительность иммунотерапии определяется, прежде всего, типом течения АИЭ (Приложение А3.4).

Долгосрочная иммуноterapia показана трем категориям пациентов:

- 1) всем пациентам с АИЭ – короткий курс пероральных ГКС в качестве «переходной» терапии;
- 2) пациентам с рецидивирующим течением АИЭ или с высоким риском развития рецидива – длительная иммуноterapia на протяжении минимум 2–3 лет;
- 3) пациентам с хроническим течением АИЭ – длительная иммуноterapia с индивидуальным определением продолжительности, основываясь на эффективности и безопасности лечения в каждом конкретном случае [39].

Выбор лекарственного средства основывается на типе АИЭ, проведенной ранее

терапии (при использовании #иммуноглобулина, нормального человеческого / #ритуксимаба** / #циклофосфамида** целесообразно выбрать то же лекарственное средство для долгосрочной иммунотерапии), ответе на лечение (при неэффективности текущей терапии рассматривается переход на препарат с другим механизмом действия), индивидуальных факторах риска иммуносупрессии [39].

- **Рекомендуется** после завершения иммунотерапии первой линии при клиническом улучшении (см. Приложение А3.9) назначать пероральные ГКС: #преднизолон** (код АТХ - Н02АВ06) в дозе 0,5-1 мг/кг/сут или #метилпреднизолон** в эквивалентной дозе с постепенным снижением дозы в течение 1-3 месяцев *всем пациентам с АИЭ* с целью предотвращения резкой отмены иммуносупрессии и стабилизации иммунного ответа [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Комментарий:** *продолжить прием пероральных ГКС до 3–6 месяцев целесообразно в случае назначения длительной иммунотерапии #азатиоприном**, #микофенолатом мофетилом** или #циклофосфамидом** (код АТХ – L01АА01), что обусловлено отсроченным развитием терапевтического эффекта указанных цитостатических препаратов [34, 40,41,119,128].*

Рецидивирующее течение АИЭ / высокий риск рецидива

- **Рекомендуется** проведение долгосрочной иммунотерапии на протяжении не менее 24–36 месяцев одним из препаратов - #ритуксимаб** (код АТХ – L01FA01) / #иммуноглобулин, нормальный человеческий** / #азатиоприн** (код АТХ – L04АХ01) / #микофенолата мофетил** (код АТХ – L04АА06) пациентам с рецидивирующим течением АИЭ / с высоким риском рецидивирующего течения с целью профилактики обострения заболевания [26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Комментарий:** *Режимы дозирования и сроки применения препаратов см. таблицу 1. Оптимальная продолжительность иммунотерапии при рецидивирующих формах АИЭ не известна, эмпирические данные предполагают начальный поддерживающий курс в течение 2 лет с последующей комплексной оценкой состояния и попыткой отмены иммуносупрессии [128].*

Хроническое течение АИЭ

- **Рекомендуется** проведение долгосрочной иммунотерапии (с индивидуальным определением продолжительности лечения) пациентам с хроническим течением АИЭ с целью снижения риска прогрессирования заболевания [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *Продолжительность иммунотерапии при АИЭ с хроническим течением определяется индивидуально, с клинической оценкой эффективности и безопасности каждые 3–6 месяцев для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения [41,114].*

Спектр синдрома ригидного человека

• **Рекомендуется** проведение долгосрочной иммунотерапии (с индивидуальным определением продолжительности лечения) препаратом #иммуноглобулин, нормальный человеческий** пациентам с АИЭ с фенотипом *спектра синдрома ригидного человека* независимо от серологического статуса (АТ-положительный или серонегативный) с целью снижения риска прогрессирования заболевания. ВВИГ вводится в дозе 2 г/кг/курс, разделенных на 2–5 дней введения, ежемесячно на протяжении 3 месяцев [129].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

• **Рекомендуется при** хроническом течении СРЧ регулярное введение ВВИГ для поддержания улучшений, достигнутых в ходе первоначального лечения. Интервал между введением ВВИГ можно увеличить до 6–12 недель или снизить дозу ВВИГ до 1 г/кг/курс [130].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

• **Рекомендуется** пациентам с противопоказаниями к внутривенному введению иммуноглобулина (риск тромбоза, почечной недостаточности, асептического менингита или инфузионной реакции), подкожное введение иммуноглобулина для сохранения стабильного уровня иммуноглобулинов [131].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

• **Рекомендуется** проведение долгосрочной иммунотерапии (с индивидуальным определением продолжительности лечения) препаратом #ритуксимаб** пациентам с АИЭ с фенотипом *спектра синдрома ригидного человека* независимо от серологического статуса (АТ-положительный или серонегативный) с целью снижения риска прогрессирования заболевания [132].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: *Режимы дозирования и сроки применения препаратов см. таблицу 1.*

*Также допустимо использование препаратов #азатиоприн** и #микофенолата мофетил** [129].*

Пациентам с расстройствами спектра СРЧ на ранних стадиях / с минимальным неврологическим дефицитом возможно изолированное применение симптоматической терапии, направленной на коррекцию двигательного дефицита – производные

бензодиазепина (код АТХ N05BA), #баклофен** (код АТХ M03BX01) и др. [129]. Однако в связи с прогрессированием заболевания большинству пациентов в последующем требуется иммунотерапия [129]. В случаях резистентности к иммунотерапии описывают положительный эффект применения протокола высокодозной иммуносупрессии с аутологичной пересадкой стволовых клеточных клеток [129].

Прогрессирующая мозжечковая атаксия

• **Рекомендуется** проведение долгосрочной иммунотерапии (с индивидуальным определением продолжительности лечения) препаратами #иммуноглобулин, нормальный человеческий** или #ритуксимаб** пациентам с АИЭ с фенотипом прогрессирующей мозжечковой атаксией (ПМА) с антителами к GAD65 с целью снижения риска прогрессирования заболевания [133].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: Режимы дозирования и сроки применения препаратов см. таблицу 1.

Также допустимо использование препаратов #азатиоприн** или #микофенолата мофетил** [1]. Предикторами хорошего ответа на иммунотерапию при анти-GAD65 ПМА являются подострый дебют симптоматики и быстрое начало иммунотерапии [133].

Лимбический энцефалит с антителами GAD65

• **Рекомендуется** проведение долгосрочной иммунотерапии (с индивидуальным определением продолжительности лечения) одним из препаратов - #иммуноглобулин, нормальный человеческий** или #ритуксимаб** пациентам с АИЭ с фенотипом лимбического энцефалита с антителами к GAD65 (в случае сохранения эпилепсии) с целью повышения вероятности достижения контроля над обострениями [45,133,134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: Режимы дозирования и сроки применения препаратов см. таблицу 1.

Также допустимо использование препаратов #азатиоприн** или #микофенолата мофетил** [135, 136].

Иммунотерапия при анти-GAD эпилепсии наиболее эффективна в первые 2 года заболевания, однако при отсутствии структурных изменений на нейровизуализации (атрофия гиппокампов) она может быть рассмотрена и на более поздних стадиях.

3.5. Интенсивная терапия при АИЭ

Основные **показания** для пребывания пациента в реанимационном отделении/блоке интенсивной терапии [137,138,139]:

• Нарушение сознания: длительность комы и ее начало в ходе заболевания, сонливость, сопор, мутизм и делирий;

- Вегетативная дисфункция: гипертермия, гиповентиляция/гипервентиляция легких, тахикардия/брадикардия, сердечная аритмия, остановка сердца, гипотензивное/гипертензивное артериальное давление, диарея, гипергидроз и слюноотделение;
- Эпилептический статус/приступы;
- Двигательные расстройства и гиперкинетический статус;
- Другие осложнения: тяжелый сепсис/септический шок, органная недостаточность, повышение внутричерепного давления, психиатрические осложнения.

Лечение пациента с АИЭ в отделении интенсивной терапии включает:

- Проведение иммунотерапии I и II линии;
 - Проведение симптоматической терапии:
 - Контроль витальных показателей (АД, ЧСС, ЧД, температура тела).
 - Контроль уровня глюкозы (исследование уровня глюкозы в крови) и натрия (исследование уровня натрия в крови).
 - Предотвращение гиперкапнии / тяжелой гипокапнии.
 - При снижении уровня бодрствования – проведение ИВЛ.
 - Купирование эпилептических приступов.
 - Купирование психомоторного возбуждения
 - Профилактика инфекционных и венотромботических осложнений.
- Рекомендовано при паранеопластическом АИЭ как можно быстро провести хирургическое удаление первичной опухоли и/или химиотерапию, с одновременным проведением иммунотерапии 1 и 2 линии [137]
 - **Рекомендуется** медицинская эвакуация пациента с АИЭ в неврологический (или многопрофильный) стационар, обладающий возможностями оказания помощи в отделении интенсивной терапии [137, 138, 139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** обеспечение проходимости дыхательных путей, а при снижении уровня бодрствования и/или развитии острой дыхательной недостаточности – проведение искусственной вентиляции лёгких пациенту с АИЭ с целью восстановления функции дыхания [137,138,139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** обеспечение нормализации газообмена и легочной вентиляции, стабилизации гемодинамических показателей всем пациентам с АИЭ, осложненным дыхательной / сердечно-сосудистой недостаточностью [137,138,139,140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

• **Рекомендуется** назначать бензодиазепины (диазепам**) пациентам с АИЭ и психомоторным возбуждением, в том числе в рамках кататонических симптомов с целью купирования указанных расстройств [141, 142]. Начальная доза: 0,25 мг/кг/сутки в 2–3 приема. Поддерживающая доза: до 1 мг/кг/сутки в 2–3 приема в день. Суточная доза составляет 5–10 мг. Длительность непрерывного курса лечения не должна превышать 1 месяц. Перед повторным курсом лечения перерыв должен быть не менее 3 недель [141,142].

Рекомендуется назначать бензодиазепины (Клоназепам**) пациентам с АИЭ и психомоторным возбуждением, в том числе в рамках кататонических симптомов с целью купирования указанных расстройств [26,141,142]. Стартовая доза: *пациентам в возрасте* до 5 лет – 250 мкг на ночь внутрь; 5– 12 лет – 500 мкг на ночь внутрь; 12–18 лет – 1 мг на ночь внутрь. Повышать дозу каждые 7 дней, поддерживающая доза: до 1 года – 0,5–1 мг/сут в 2–4 приема; 1–5 лет – 1–3 мг/сут в 2–4 приема; 5–12 лет – 3мг/сут в 2–4 приема; 12–18 лет – 4мг/сут в 2–4 приема, перорально [26,141,142].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

• **Рекомендуется** назначать антипсихотические препараты второго поколения в минимально эффективных дозах пациентам с АИЭ при наличии психомоторного возбуждения с целью купирования указанной симптоматики [143].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

• **Не рекомендуется** назначать высокие дозы типичных нейролептиков (#галоперидол** (код АТХ N05AD01), #хлорпромазин** (код АТХ – N05AA01)) пациентам с АИЭ в связи с риском развития экстрапирамидных реакций, в том числе злокачественного нейролептического синдрома [26, 143].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

• **Рекомендуется** анальгезия и/или седация при проведении всех манипуляций (НПВС (M01A), парацетамол** (N02BE01) внутрь или ректально в разовой дозе: 10–15 мг/кг до 1–4 раз в сутки, Ибупрофен в разовой дозе 10 мг/кг до 1–3 раз в сутки. Длительность приема - по показаниям [26]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• **Рекомендуется** поддержание нормотермии <38,0 всем пациентам с АИЭ [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при упорной лихорадке необходимо исключить инфекционный генез.*

Лихорадка должна купироваться фармакологически или с применением систем внешнего охлаждения.

- **Рекомендуется** катетеризация мочевого пузыря всем пациентам с АИЭ при снижении уровня бодрствования с целью контроля темпа диуреза [140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** установка назогастрального зонда (и энтеральное питание через назогастральный зонд) всем пациентам с АИЭ при снижении уровня бодрствования / при нарушении функции глотания с целью профилактики аспирации и развития аспирационной пневмонии [140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить нутритивную поддержку пациентам с АИЭ, при энтеральном питании через зонд отдавать предпочтение продуктам искусственного питания (высококалорийные смеси) с целью профилактики мальнутриции и кахексии [140,144].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** назначение слабительных средств в клизмах пациентам с АИЭ и запором, например, метоклопрамид** в/в или в/м, разовая доза в зависимости от возраста: пациентам 2–5 лет: 0,1 – 0,15 мг/кг; 5-9 лет: 2,5 – 5 мг/кг; 9-18 лет: 5 – 30 мг/сут. [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** в качестве симптоматической терапии назначать противоэпилептические препараты пациентам с АИЭ и эпилептическими приступами с целью установления контроля над приступами [145,146].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *в настоящий момент не существует основанных на доказательной базе рекомендаций по выбору конкретного противоэпилептического препарата. Наиболее часто применяют леветирацетам** (код АТХ - N03AX14), карбамазепин** (код АТХ - 43N03AF01), окскарбазепин** (код АТХ - N03AF02), вальпроевую кислоту** (код АТХ - N03AG01), ламотриджин (код АТХ - N03AX09), лакосамид** (код АТХ - N03AX18), N03AX11) и фенитоин** (код АТХ - N03AB02) [145,146].*

Противоэпилептические препараты назначаются в соответствии с общими принципами лечения эпилепсии (см. профильные клинические рекомендации)

- **Рекомендуется** при повышении внутричерепного давления приподнять изголовье кровати, гипервентиляция с нормальной оксигенацией, тщательный контроль артериального давления, гиперосмолярная или гипертоническая терапия солевыми растворами, внутривенное введение кортикостероидов или нейрохирургическое вмешательство в зависимости от этиологии и клинического состояния [147,148].

Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств –5)

Рекомендуется для лечения дисфункции вегетативной нервной системы при АИЭ дантролен, внешнее охлаждение, кардиостимуляторы, искусственная вентиляция легких и гипертензивные препараты [149, 150].

Комментарий: дисфункция вегетативной нервной системы проявляется повышением температуры тела без инфекционного синдрома, гипо/гипервентиляцией, тахикардией или брадикардией, кризами артериального давления, диареей, гиперсаливацией. Тахикардия в состоянии покоя — один из наиболее распространенных признаков вегетативной и гемодинамической нестабильности у детей, страдающих анти-NMDA-рецепторным энцефалитом. Брадикардия у детей с АЭ может быть связана с судорогами, поэтому необходимо проводить мониторинг ЭЭГ. Кроме того, сердечные вегетативные разряды могут синхронизироваться с эпилептогенной активностью, вызывая летальную брадиаритмию или асистолию [149].

- Для оказания неотложной помощи детям с АЭ требуется междисциплинарная команда, в которую входят неврологи, психиатры, кардиологи, диетологи, физиотерапевты и медицинские психологи [140,151]

Симптоматическая терапия

- **Рекомендована детям с АИЭ коррекция психических симптомов** в соответствии с рекомендациями детского психиатра [141-143,152]

Комментарий: необходимо помнить, что применение психолептиков у пациентов с NMDAR энцефалитом может ухудшать дискинезию или привести к злокачественному нейролептическому синдрому. При дизаавтономии с брадикардией и блокадой избегать приема психолептиков, удлиняющих интервал QT [147,148]

Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств –)

- **Рекомендована детям с АИЭ для купирования дистонии толперизон.**
Доза препарата: для детей 6 лет - 14 лет: 2–4 мг/кг/сутки, разделенных на 3 приема ежедневно. Длительность терапии: до купирования дистонии [45].

Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств – С)

- **Рекомендована детям с АИЭ для купирования дистонии Баклофен.** Начальная доза 0,5 мг/кг/сут в 3 приема per os; еженедельное увеличение дозы по 0,5 мг/кг/сут
Поддерживающая доза: 2–5 мг/кг/сут в 3–4 приема. Длительность терапии: до купирования дистонии.

Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств – С)

Рекомендована детям с АИЭ для купирования дистонии Тригексифенидил. Начальная доза: 0,5 мг/сут – неделю, еженедельно поднимать по 0,5 мг, поддерживающая доза: 10–20(60) мг/день, *per os*. Длительность терапии: до купирования дистонии.

Рекомендована детям с АИЭ для купирования дискинезий и стереотипий: Препараты выбора в порядке убывания: бензодиазепины; вальпроевая кислота**, карбамазепин** [45]

Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств –)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Рекомендована детям с АЭ медицинская реабилитации I этапа в условиях стационара с целью улучшения функциональных возможностей с использованием показателя функциональной независимости для детей в таких направлениях, как самообслуживание, мобильность, улучшение когнитивных функций и общего показателя функционального развития [153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано проведение лечебной физкультуры всем детям с АЭ после купирования острого состояния при отсутствии противопоказаний [154].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендована детям с АЭ комплексная реабилитация как минимум по 3 часа шесть дней в неделю: кинезотерапия, эрготерапия, логопедия, в т. ч. терапия дисфагии [152].

Комментарий: *индивидуальные тренировки с физическими упражнениями потенциально улучшают двигательные функции, в том числе походку и равновесие* [153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется регулярно обследовать детей с АИЭ на предмет речевых нарушений и проводить логопедическое лечение [155].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано детям с АЭ применение технологий с биологической обратной связью (БОС) с целью улучшения двигательной функций и качества жизни, а также для коррекции депрессии и тревоги [154].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется постоянное наблюдение медицинского психолога (Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторные) в течение длительного времени, в связи с тем, что у детей может наблюдаться стойкий когнитивный дефицит, особенно в области вербальной памяти, исполнительной функции и мелкой моторики [156].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано при наличии коммуникативных расстройств комплексное вмешательство в расширяющую и альтернативную коммуникацию: использование ключевых слов, моделирование, параллельную беседу, разговор с самим собой, расширенную переработку материала, совместное чтение книг, семейное консультирование и сотрудничество с родителями и логопедом-дефектологом [157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Несмотря на то, что наблюдение за детьми после лечения энцефалита против NMDAR часто оценивается как “хорошее”, у многих пациентов даже в подростковом возрасте наблюдаются когнитивные проблемы и повышенная утомляемость, что приводит к проблемам с успеваемостью в школе и снижению качества их жизни [158]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Методы санаторно-курортного лечения при АЭ не разработаны.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

Первичной профилактики не существует.

- Рекомендуется проведение вторичной профилактики детям с АИЭ с целью достижения максимального длительного периода ремиссии: пациенты должны своевременно проходить плановые и сезонные вакцинации, за исключением живых вакцин [80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Вторичная профилактика заключается в предупреждении повторного обострения, диспансерном наблюдении пациентов, находящихся на продолженной иммунотерапии. Пациенты должны соблюдать дополнительные меры предосторожности при контакте с инфекцией и своевременно проходить плановые и сезонные вакцинации, за исключением вакцинации живыми вакцинами в период проведения терапии иммуносупрессивными препаратами.*

- Рекомендуется детям с АИЭ проведение вакцинации по индивидуальному плану в период полной ремиссии заболевания [80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *учитывая, что польза от вакцинации превышает возможные риски, необходимо обеспечить возможность проведения необходимых профилактических прививок в условиях стабильного течения болезни. Согласно нормативным документам (Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: Методические указания. —М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002.— 16 с., «Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации» (утв. Минздравом России 12.04.2019). При прогрессирующих заболеваниях нервной системы противопоказаны живые вакцины, в т. ч. Вакцина для профилактики полиомиелита (раствор для приема внутрь), а также вакцина для профилактики туберкулеза. Пациентам с прогрессирующей патологией вместо цельноклеточной коклюшной вакцины необходимо использовать бесклеточную (например, Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная) трехкомпонентная), при невозможности - прививать анатоксинами (анатоксин дифтерийно-столбнячный).*

Дети с поражением ЦНС быстрее утрачивают антитела при нарушении графика прививок - им следует максимально соблюдать рекомендованную схему вакцинации. При прогрессирующем течении заболевания прививки проводят через 1 месяц после стабилизации процесса (что оценивается по клиническим параметрам).

Данные исследований свидетельствуют о том, что польза от вакцинации превышает возможные риски.

5.2. Диспансерное наблюдение

Ключевую роль в борьбе с долгосрочными последствиями АИЭ у детей имеет междисциплинарный подход. Он должен включать в себя сотрудничество врачей-неврологов, медицинских психологов, врачей-психиатров, врачей-педиатров и педагогов для оказания комплексной помощи пациенту. Диспансерное наблюдение с учетом индивидуальных потребностей ребенка могут помочь смягчить последствия заболевания и обеспечить оптимальное его дальнейшее развитие.

- Рекомендуется для контроля состояния и оценки побочных эффектов терапии всем пациентам с АЭ проведение диспансерного наблюдения (услуги перечислены в комментарии) [80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Наблюдение за детьми, перенесшими АЭ осуществляет врач-невролог (Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-невролога) с частотой*

- ✓ 1-й год заболевания – через 1 мес., затем 1 раз в 3 мес.;
- ✓ 2–3 год заболевания – 1 раз в 6 мес.;
- ✓ 4–5 год – 1 раз в год.
- ✓ по показаниям – чаще.
- Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичная и повторные:
 - ✓ через 1 месяц после выписки из стационара;
 - ✓ далее – по показаниям.
- Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога:
 - ✓ через 1 месяц после выписки из стационара;
 - ✓ далее – по показаниям.
- МРТ головного и/или спинного мозга: через 3–6 месяцев после острого периода (при наличии изменений в остром периоде)
 - ЭЭГ:
 - ✓ через 3 месяца после выписки из стационара;
 - ✓ 12 мес. после выписки из стационара;
 - ✓ далее – по показаниям.
 - УЗИ ОМТ: девочки с с анти-NMDAR энцефалитом в постпубертаном возрасте – ежегодно в течение 2-х лет [26].
 - КТ ОМТ с контрастом или МРТ ОМТ (пациентам с анти-NMDAR энцефалитом без адекватного улучшения или с рецидивом АЭ) – ежегодно в течение 5 лет. [26]
 - Пациентам с серопозитивным АЭ, вызванным онконевральными АТ рекомендуется повторять онкопоиск каждые 6 месяцев в течение 2 лет, если первичный онкопоиск был отрицательным (5).
 - Курсы физиотерапии, массажа, лечебной физкультуры 2–4 раза в год.
 - Санаторно-курортное лечение – по показаниям (но не ранее, чем через 3 месяца после острого периода).

6. Организация оказания медицинской помощи

Пациентам с АЭ, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

В период обострения ребенка АЭ необходимо госпитализировать в неврологическое отделение для проведения патогенетической терапии. Курс

стационарного лечения составляет 30–45 дней, в зависимости от тяжести состояния. В дальнейшем возможно проведение терапии в условиях дневного стационара.

Критериями эффективности лечения обострения заболевания можно считать:

- улучшение клинической картины заболевания (купирование общемозговой, психической и неврологической симптоматики);
- нормализацию клеточного и белкового состава ликвора (титр АТ не коррелирует с активностью заболевания);
- отсутствие жизнеугрожающих осложнений (отек головного мозга, дислокация), подтвержденное данными нейровизуализации (КТ, МРТ);
- нормализацию показателей ЭЭГ.

После выписки из стационара основное наблюдение за детьми, перенесшими обострение АЭ должен осуществлять врач-невролог с частотой не реже 1 раз в 3 месяца в течение длительного времени (не менее 5 лет) для контроля состояния и оценки побочных эффектов (для детей получающих поддерживающую терапию ГКС и/или иммуносупрессивное или иммуномодулирующее лечение препаратами группы иммунодепрессанты, ингибиторы кальциневрина, другие иммунодепрессанты, а также группы антиметаболиты, аналоги фолиевой кислоты и др.).

Остальным пациентам частота консультаций врача-невролога определяется индивидуально.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) необходимость проведения пролонгированной иммунотерапии 1 линии инъекционными формами препаратов (ВВИГ или ГКС);
- 2) Неэффективность проводимой пролонгированной иммунотерапии 1 линии;
- 3) Рецидив АИЭ

Показания для неотложной/экстренной госпитализации:

- нарушение сознания;
- *эпилептический статус;*
- выраженная дисавтономия: артериальная гипотония, тахикардия, отсутствие пульса на периферических сосудах или снижение его свойств, дыхательные расстройства
- остро/подостро развившиеся и/или прогрессирующие неврологические симптомы

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) объективное клиническое улучшение состояния в ответ на специфическую терапию;

2) выполнение всех необходимых диагностических и лечебных мероприятий в полном объеме.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Исходы и прогноз

При адекватном лечении возможно купирование симптомов поражения ЦНС и сохранение длительной ремиссии заболевания.

В редких случаях возможно повторное обострение заболевания с формированием стойкого неврологического дефицита.

АИЭ представляет угрозу для жизни пациентов, но поддается терапии. Прогноз болезни у детей в целом благоприятный (в большинстве случаев возможно достижение полной ремиссии и выздоровление). Ранний детский возраст (до 5 лет), ассоциирован с худшим когнитивным исходом, что возможно подтверждает важную роль активности NMDAR на ранних этапах развития мозга (159,160)

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1. Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи детям при аутоиммунном энцефалите (коды по МКБ-10: G04.8).

п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный (с оценкой показаний к экстренной или неотложной госпитализации)	Да/Нет
2.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога третьего уровня по демиелинизирующим заболеваниям первичный пациенту с аутоиммунным энцефалитом	Да/Нет
3.	Назначено проведение МРТ головного мозга (при установлении диагноза с учетом локализации процесса)	
4.	Выполнены общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический пациентам при наличии коморбидных заболеваний, которые могут влиять на течение заболевания и (или) режим терапии	Да/Нет
5.	Выполнена электроэнцефалография пациентам с аутоиммунным энцефалитом	Да/Нет
6.	Выполнена постановка пациента с АИЭ на диспансерное наблюдение врачом-неврологом	Да/Нет

Таблица 2. Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи детям с АЭ () (коды по МКБ - 10: G)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (консультация) врача-невролога первичный	

2	Выполнены общий (клинический) анализ крови, развернутый с исследованием скорости оседания эритроцитов, анализ крови биохимический, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, калия, натрия, анализ коагулограммы, фибриногена в крови, тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, свободного тироксина (СТ4), общего (клинического) анализа мочи и микроскопическое исследование осадка мочи	Да/Нет
1.	Выполнена МРТ головного мозга с контрастированием пациентам с целью дифференциальной диагностики и для выявления изменений, соответствующих аутоиммунному энцефалиту	Да/Нет
2.	Выполнена МРТ спинного мозга с контрастированием всем пациентам с аутоиммунным энцефалитом с симптомами поражения спинного мозга с целью выявления очаговых изменений и проведения дифференциального диагноза	Да/Нет
3.	Выполнена спинномозговая (люмбальная) пункция с анализом ЦСЖ на цитоз, глюкозу, белок с целью скрининговой оценки признаков интратекального иммунного воспаления и проведения дифференциального диагноза всем пациентам с симптомами аутоиммунного энцефалита	Да/Нет
4.	Выполнена ЭЭГ пациентам с аутоиммунным энцефалитом с целью подтверждения фокального структурного повреждения вещества мозга, оценки выраженности энцефалопатии и эпилептиформной активности, выявления бессудорожных эпилептических приступов/статуса; выявления специфических биомаркеров анти-ANMDR энцефалита	Да/Нет
5.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный пациенту с аутоиммунным энцефалитом при развившейся психопатологической симптоматике на момент осмотра или в анамнезе с целью проведения дифференциального диагноза	Да/Нет
6.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога третьего уровня (отделения/кабинета пароксизмальных состояний) первичный пациенту с аутоиммунным энцефалитом при выявлении патологических изменений по данным ЭЭГ с целью характеристики эпилептического синдрома и назначения симптоматической антиэпилептической терапии.	Да/Нет
7.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный пациенту с аутоиммунным энцефалитом при выявлении новообразования с целью подтверждения достоверности диагноза, планирования дальнейших профильных диагностических и лечебных мероприятий	Да/Нет
8.	Выполнено назначение патогенетической и (или) симптоматической терапии пациентам с аутоиммунным энцефалитом	Да/Нет

Список литературы

1. Marienke A. A. M. de Bruijn, Frank Leypoldt Stacey L. Clardy, Sarosh R. Irani et al. Autoimmune encephalitis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2025; 1:65
2. Dalmau J., Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis // *New England Journal of Medicine*. 2018, Vol. 378.No. 9. P. 840-851.
3. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens: pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8(7): 380-390
4. Segal, Y. et al. Toward curing neurological autoimmune disorders: biomarkers, immunological mechanisms, and therapeutic targets. *Neuron*. 2024.12.006 (2025).<https://doi.org/10.1016/j.>
5. Graus, F. et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001014> (2021).
6. Muniz-Castrillo, S. et al. Novelties in autoimmune and paraneoplastic cerebellar ataxias: twenty years of progresses. *Cerebellum* 21, 573–591 (2022).
7. Armangue, T. et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 17, 760–772 (2018)
8. Dubey D. et al. Severe neurological toxicity of immune checkpoint inhibitors: growing spectrum. *Ann. Neurol*. 87, 659–669 (2020).
9. Farina A. et al. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors and the development of paraneoplastic neurological syndromes. *Lancet Neurol*. 23, 81–94 (2024).
10. Kim, T. J. et al. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Ann. Neurol*. 81, 183–192 (2017).
11. van Sonderen, A. et al. Anti-LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA-DR7 and HLA-DRB4. *Ann. Neurol*. 81, 193–198 (2017).
12. Mueller, S. H. et al. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann. Neurol*. 83, 863–869 (2018).
13. Peris Sempere, V. et al. Human leukocyte antigen association study reveals DRB1*04:02 effects additional to DRB1*07:01 in anti-LGI1 encephalitis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 9, e1140 (2022).
14. Titulaer, M. J. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 12, 157–165 (2013).
15. Hor, J. Y. & Fujihara, K. Epidemiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a review of prevalence and incidence worldwide. *Front. Neurol*. 14, 1260358 (2023).
16. Tietz, A. K. et al. Genome-wide association study identifies 2 new loci associated with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 8, e1085 (2021).
17. Chevdeville, A. et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol. Commun.* 7, 38 (2019).
18. Dubey D, Pittock S, Kelly C, McKeon A, Lopez-Chiriboga A, Lennon V, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83(1):166–77.
19. de Bruijn M, Bruijstens A, Bastiaansen A, van Sonderen A, Schreurs M, Smitt PS, et al. Pediatric autoimmune encephalitis: recognition and diagnosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(3):e682.

20. Wingerchuk, D. M. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85, 177–189 (2015).
21. Banwell, B. et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 22, 268–282 (2023).
22. Reindl, M., Jarius, S., Rostasy, K. & Berger, T. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: how clinically useful are they? *Curr. Opin. Neurol.* 30, 295–301 (2017).
23. Vences MA, Alarcon Ruiz CA, Araujo Chumacero MM et al. Autoimmune encephalitis in Latin America. Clinical features and outcomes in pediatric and adult populations: retrospective cohort of The REAL LABIC Project. *Front. Neurol.* 16:1647087. doi:10.3389/fneur.2025.1647087
24. Raja P, Shamick B, Nitish L K. et al. Clinical characteristics, treatment and long-term prognosis in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Sci.* (2021) 42:4683–96. doi: 10.1007/s10072-021-05174-6
25. Zhao X, Teng Y, Ni J, Li T, Shi J, Wei M. Systematic review: clinical characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Front Hum Neurosci.* (2023) 17:1261638. doi: 10.3389/fnhum.2023.1261638
26. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, et al. International consensus recommendations for the treatment of pediatric NMDAR antibody encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(5):e1052
27. Kuang Z., Baizabal-Carvallo J.F., Alonso-Juarez M., Mofatteh M., Rissardo J.P., Pan M., Ye J., Wang Z., Chen Y. The limbic and extra-limbic encephalitis associated with glutamic acid decarboxylase (GAD)-65 antibodies: an observational study // *Neurological Sciences.* — 2025. — Vol. 46. — The limbic and extra-limbic encephalitis associated with glutamic acid decarboxylase (GAD)-65 antibodies. No. 6., P. 2765-2777.
28. Dubey D., Pittock S.J., Kelly C.R., McKeon A., Lopez-Chiriboga A.S., Lennon V.A., Gadoth A., Smith C.Y., Bryant S.C., Klein C.J., Aksamit A.J., Toledano M., Boeve B.F., Tillema J.-M., Flanagan E.P. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis // *Annals of Neurology.* — 2018. — Vol. 83. — No. 1. — P. 166-177.
29. Sapana T., Li W., Tian F., Yan W., Dou B., Hua S., Zhuo Z. A case report of anti-GAD65 antibody- positive autoimmune encephalitis in children associated with autoimmune polyendocrine syndrome type-II and literature review // *Frontiers in Immunology.* — 2023. — Vol. 14. — P. 1274672.
30. Бембеева Р. Ц., Козырева А. А., Заваденко Н.Н. Онконастороженность и паранеопластические синдромы в клинической практике у взрослых и детей: учебное пособие/ РНИМУ им. Н. И. Пирогова; под ред. Н. В. Орловой, Л. И. Ильенко, С. А. Румянцевой. Москва: РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2022–163 с.
31. Cellucci T, Van MH, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(2):e663.
32. L. Li, L. Sun, R. Du, Y. Zheng, F. Dai, Q. Ma, *et al.* Application of the 2016 diagnostic approach for autoimmune encephalitis from *Lancet Neurology* to Chinese patients. *BMC Neurol.*, 17 (1) (2017), p. 195
33. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Child Neurol.* (2016) 12:1–13. doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.1
34. Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, Romano C, Lubrano R, Falsaperla R. Pediatric Autoimmune Encephalitis. *J Pediatr Neurosci.* 2017;12(2):130–4.
35. Dalmau J, Rosenfeld M. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol.* 2014;16(6):771–8.
36. Theroux LM, Goodkin HP, Heinan KC, Quigg M, Brenton JN. Extreme delta brush and distinctive imaging in a pediatric patient with autoimmune GFAP astrocytopathy. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 26:121–3.

37. Gravier-Dumonceau A, Ameli R, Rogemond V, Ruiz A, Joubert B, Muñoz-Castrillo S, et al. Glial fibrillary acidic protein autoimmunity: a French cohort study. *Neurology*. 2022;98(6): e653–68.
38. Gastaldi M, Mariotto S, Giannoccaro MP, Iorio R, Zoccarato M, Nosadini M, et al. Subgroup comparison according to clinical phenotype and serostatus in autoimmune encephalitis: a multicenter retrospective study. *Eur J Neurol*. 2020;27(4):633–43.
39. Yang J, Liu X. Immunotherapy for refractory autoimmune encephalitis. *Front Immunol*. 2021; 12:790962.
40. Goenka A, Chikkannaiah M, Kumar G. Pediatric autoimmune encephalitis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2021;51:101031.
41. Co DO, Kwon JM. Autoimmune encephalitis: distinguishing features and specific therapies. *Crit Care Clin*. 2022;38:393–412.
42. Graus F, Titulaer MJ, 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)
43. Hardy, D. Autoimmune encephalitis in children. *Pediatric Neurology*, 132, 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.004>.
44. Autoimmune Encephalitis in Children: From Suspicion to Diagnosis 2021 DOI: 10.7759/cureus.133
45. Abboud H. et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2021. Vol. 92, № 7. P. 757–768.
46. Бембеева Р. Ц., Азизова У. М., Заваденко Н.Н и др. Клинические проявления анти-NMDA-рецепторного энцефалита у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100. № 6. С. 113–120.
47. Азизова У. М., Бембеева Р. Ц., Козырева А. А., Заваденко Н.Н. Анти-nmda-рецепторный энцефалит. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2021. Т. 2. № 3. С. 137–145.
48. Hon KLE, Leung AK, Au CC, Torres AR. Autoimmune encephalitis in children: from suspicion to diagnosis. *Cureus*. (2021) 13:307. doi: 10.7759/cureus.13307
49. Pruetarat N., Netbaramee W., Pattharathitikul S., Veeravigrom M. Clinical manifestations, treatment outcomes and prognostic factors of pediatric anti-NMDAR encephalitis in tertiary care hospitals: a multicenter retrospective/prospective cohort study. *Brain Dev*. (2019) 41: 436-42. doi: 10.1016/j.braindev.2018.12.009
50. Wang W., Li JM., Hu FYL. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical characteristics, predictors of outcome and the knowledge gap in Southwest China. *Eur J Neurol*. 2016, 23:621-9. doi: 10.1111/ene.12911
51. Abu Melha AA., Aldress AS., Alamri F. Prognostic factors and treatment outcomes in pediatric autoimmune encephalitis: a multicenter study. *Front Neurol*. (2024) 15:1441033. doi: 10.3389/fneur.2024.1441033
52. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1045-1057. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
53. Scheid R, Voltz R, Guthke T, et al. Neuropsychiatric findings in anti-Ma2-positive paraneoplastic limbic encephalitis. *Neurology*. 2003;61(8):1159-1160. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000085873.45099.e2>
54. Bastiaansen AEM, Van Sonderen A, Titulaer MJ. Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltagegated potassium channel-complex antibodies). *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):302-309. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000444>

55. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology*. 2016;87(8):759-765. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003009>
56. Daif A, Lukas R V., Issa NP, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018;80:331-336. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.021>
57. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol*. 2017;81(2):298-309. <https://doi.org/10.1002/ana.24881>
58. Kaaden T., Madlener M., Angstwurm K., Bien C.G. et al.. Seizure Semiology in Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2022. Vol. 9. No. 6. P. e200034.
59. Zhu F., Shan W., Lv R., Li Z., Wang Q. Clinical characteristics of GAD 65-associated autoimmune encephalitis // *Acta Neurologica Scandinavica*. — 2020. — Vol. 142. — No. 3. — P. 281-293.
60. Yang JH, Liu EN, Nguyen L, Dunn-Pirio A, Graves J. Survival analysis of immunotherapy effects on relapse rate in pediatric and adult autoimmune encephalitis. *Neurology*. 2023. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207746>
61. Ma, G.M., Chow, J.S. & Taylor, G.A. Review of paraneoplastic syndromes in children. *Pediatr Radiol* **49**, 534–550 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04371-y>
61. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1045-1057. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
62. Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis. *Neurology*. 2016;87(14):1449-1456. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003173>
63. Laurido-Soto O, Brier MR, Simon LE, et al. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis. *J Neurol*. 2019;266(2):450-460. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9153-8>
64. Hébert J, Day GS, Steriade C, et al. Long-Term Cognitive Outcomes in Patients with Autoimmune Encephalitis. *Can J Neurol Sci*. 2018;45(5):540-544. <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.33>
65. Dominguez L, McKeon A, Tobin WO, Lopez-Chiriboga S. Long term outcomes in patients with anti-DPPX autoimmunity. *J Neuroimmunol*. 2023;384:578214. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578214>
66. Chia N.H. et al. Stiff person spectrum disorder diagnosis, misdiagnosis, and suggested diagnostic criteria // *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2023. Vol. 10, № 7. P. 1083–1094.
67. Crane P.D. et al. Population-Based Study of the Epidemiology of Stiff Person Syndrome in a Large Colorado-Based Health System // *Neurology*. 2024. Vol. 103, № 12.
68. Van Steenhoven, R. W. et al. Mimics of autoimmune encephalitis: validation of the 2016 clinical autoimmune encephalitis criteria. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 10, e200148 (2023).
69. Benoit, J. et al. Early-stage contactin-associated protein-like 2 limbic encephalitis: clues for diagnosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 10, e200041 (2023).
70. Mazowiecki M. et al. Long-term clinical and biological prognostic factors of anti-NMDA receptor encephalitis in children // *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2024. – T. 12. – №. 2. – C. e200346.
71. Flet-Berliac L, Tchitchek N, L'epine A, et al. Long-term outcome of paediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(5):691-700. doi:10.1111/dmcn.15429

72. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2019;92(3):e244-e252. doi:10.1212/WNL.0000000000006783
73. Haggag H., Hodgson C. Clinimetrics: Modified Rankin Scale (mRS) *J. Physiother.* 2022;68:281. doi: 10.1016/j.jphys.2022.05.017. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
74. S. Matsuda, T.Mori, M.Kasai et al. Evidence-based diagnostic prediction score for pediatric NMDA receptor encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2025 Jan;54:50-57. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.12.004. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39708547
75. Lim J-A, Lee S-T, Moon J, et al. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. *Ann Neurol* 2019;85(03):352–358. Doi: 10.1002/ana.25421
76. Meng-Ting Cai. Qi-Lun Lai. Yang Zheng et al. Validation of the Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis: A Multicenter Study. *Neurol Ther* (2021) 10:985–1000. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00278-9>
77. Sharawat I.K., Ramachandran A., Elwadhi A. et al. Validity and prognostic utility of clinical assessment scale for autoimmune encephalitis (CASE) score in children with autoimmune encephalitis. *Brain and Development*, Volume 45, Issue 1, January 2023, Pages 8–15
78. Reith F.C.M., Van Den Brande R., Synnot A., Gruen R., Maas A.I. The reliability of the Glasgow Coma Scale: A systematic review. *Intensive Care Med.* 2016;42:3–15. doi: 10.1007/s00134-015-4124-3. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
79. Dalmau, J. & Graus, F. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease. *Lancet Neurol.* 22, 529–540 (2023).
80. Maayan J.Yakir, Jennifer H. Yang. Treatment Approaches in Pediatric Relapsing Autoimmune Encephalitis. *Curr Treat Options Neurol* (2024) 26:139–149, DOI 10.1007/s11940-024-00786-7
81. Dechelotte, B. et al. Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 7, e701 (2020)
82. Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis. *Neurology*. 2016;87(14):1449-1456. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003173>
83. Benoit, J. et al. Early-stage contactin-associated protein-like 2 limbic encephalitis: clues for diagnosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 10, e200041 (2023).
84. Gaig, C. et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology* 88, 1736–1743 (2017).
85. Bastiaansen, A. E. M. et al. Autoimmune encephalitis resembling dementia syndromes. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001039> (2021).
86. Gresa-Arribas, N. et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 13, 167–177 (2014).
87. Guasp, M., Modena, Y., Armangue, T., Dalmau, J. & Graus, F. Clinical features of seronegative, but CSF antibody-positive, anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 7, e659 (2020).
88. Flanagan, E. P. et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Ann. Neurol.* 81, 298–309 (2017).
89. McCracken, L. et al. Improving the antibody-based evaluation of autoimmune encephalitis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 4, e404 (2017).
90. Ruiz-Garcia, R., Martinez-Hernandez, E., Saiz, A., Dalmau, J. & Graus, F. The diagnostic value of onconeural antibodies depends on how they are tested. *Front. Immunol.* 11, 1482 (2020).

91. Munoz-Lopetegui, A. et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: clinical and serologic response to treatment. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 7, e696 (2020).
92. Varley, J. A. et al. Absence of neuronal autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ann. Neurol.* 88, 1244–1250 (2020).
93. Titulaer, M. J. et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann. Neurol.* 75, 411–428 (2014).
94. Lee, W. J. et al. MOG antibody-associated encephalitis in adult: clinical phenotypes and outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 94, 102–112 (2023).
95. Gravier-Dumonceau, A. et al. Glial fibrillary acidic protein autoimmunity: a French cohort study. *Neurology* 98, e653–e668 (2022).
96. Jenny Linnoila. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management 1 March 2021 <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2021-326096>
97. Bonilla F.A. Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and management // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122, № 6. P. 1238–1239.
98. Perez E.E. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 139, № 3. P. S1–S46.
99. Elovaara I. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // *Eur. J. Neurol.* 2008. Vol. 15, № 9. P. 893–908.
100. Rachid R., Bonilla F.A. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: A comprehensive review of the literature // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129, № 3. P. 628–634.
101. Yang J, Graves J. Anti-NMDA receptor encephalitis. In: *Handbook of pediatric epilepsy case studies*. 2nd ed. CRC Press; 2023.
102. Whittam D.H. et al. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice // *Pract. Neurol.* 2019. Vol. 19, № 1. P. 5–20.
103. Chan F. et al. Induction cyclophosphamide with maintenance immunosuppression in high-risk myasthenia gravis: long-term follow-up and safety profile // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2024. Vol. 95, № 12. P. 1096–1101.
- 104 Perini P. et al. The safety profile of cyclophosphamide in multiple sclerosis therapy // *Expert Opin. Drug Saf.* 2007. Vol. 6, № 2. P. 183–190.
105. Uy C.E., Binks S., Irani S.R. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management // *Pract. Neurol.* 2021. Vol. 21, № 5. P. 412–423
106. Yafu Yin, Jing Wu, Shuqi Wu et al. Usefulness of brain FDG PET/CT imaging in pediatric patients with suspected autoimmune encephalitis from a prospective study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2022) 49:1918–1929
<https://doi.org/10.1007/s00259-021-05649-w>
107. Houtrow AJ, Bhandal M, Pratini NR, Davidson L, Neufeld JA. The rehabilitation of children with anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: a case series. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012 May;91(5):435-41. doi: 10.1097/PHM.0b013e3182465da6. PMID: 22415341; PMCID: PMC3331911,
108. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol.* 2012 Nov;27(11):1460-9. doi: 10.1177/0883073812448838. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22935553; PMCID: PMC3705178.].
109. Hardin H, Shao W, Bernstein JA. An updated review of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus/pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome, also known as idiopathic autoimmune encephalitis: What the allergist should know. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Nov;131(5):567-575. doi: 10.1016/j.anai.2023.08.022. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37634580.].

110. Yakir, M.J., Yang, J.H. Treatment Approaches in Pediatric Relapsing Autoimmune Encephalitis. *Curr Treat Options Neurol* 26, 139–149 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11940-024-00786-7>].
111. Hacoen Y. Pediatric autoimmune neurologic disorders. *Continuum (Minneapolis)*. (2024) 30:1160–88. doi: 10.1212/CON.0000000000001464
112. Zhou X, Luo X, He Z, Tang D, Li Y, Li P. Efficacy of dexamethasone combined with intravenous immunoglobulin for the treatment of pediatric autoimmune encephalitis. *Front Neurol*. 2025 Mar 12; 16:1512908. doi: 10.3389/fneur.2025.1512908. eCollection 2025.PMID: 40144617
113. Dubey, D. et al. Randomized placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in autoimmune LGI1/CASPR2 epilepsy. *Ann. Neurol.* 87, 313–323 (2020).
114. Zanatta, E., Cozzi, M., Marson, P. & Cozzi, F. The role of plasma exchange in the management of autoimmune disorders. *Br. J. Haematol.* 186, 207–219 (2019).
115. Abboud, H. et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 92, 897–907 (2021).
116. Shang-kai Bai, A Systematic Review and Meta-Analysis of the Recurrence of Autoimmune Encephalitis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2026; 0:1–15
117. Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: a systematic review. *Brain Dev.* 2016;38(7):613-622.
118. Kristen S. Fisher, Anna Illner, Varun Kannan. Pediatric neuroinflammatory diseases in the intensive care unit. *Seminars in Pediatric Neurology*. Volume 49, April 2024, Page 101- 118
119. Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An update on the treatment of pediatric autoimmune encephalitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2018; 4:14–28.
120. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676–88.
121. Cordani R, Micalizzi C, Giacomini T, Gastaldi M, Franciotta D, Fioredda F, et al. Bortezomib-responsive refractory anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Pediatr Neurol.* 2020; 103:61–4.
122. Schroeder C, Back C, Koc U, Strassburger-krogias K, Reinacher-schick A, Gold R, et al. Breakthrough treatment with bortezomib for a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018; 172:24–6.
123. Lazzarin SM, Vabanesi M, Cecchetti G, Fazio R, Fanelli GF, Volonté MA, et al. Refractory anti-NMDAR encephalitis successfully treated with bortezomib and associated movements disorders controlled with tramadol: a case report with literature review. *J Neurol.* 2021; 268(2): 741–2.
124. Wang T, Wang B, Zeng Z, Li H, Zhang F, Ruan X, et al. Efficacy and safety of bortezomib in rituximab-resistant anti-N-methyl-d-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis as well as the clinical characteristics: an observational study. *J Neuroimmunol.* 2021; 354:577527.
125. Keddie S, Crisp SJ, Blackaby J, Cox A, Coles A, Hart M, Church AJ, Vincent A, Zandi MLM. Plasmacell depletion with bortezomib in the treatment of refractory N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibody encephalitis. *Eur J Neurol.* 2018;25(11):1384–8.
126. Scheibe F, Prüss H, Mengel AM, Kohler S, Nümann A, Köhnlein M, et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2017;88(4):366–70.
127. Behrendt V, Krogias C, Reinacher-Schick A, Gold R. Bortezomib treatment for patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 2016;73(10):1251–3.
128. Dinoto A, Ferrari SMS. Treatment options in refractory autoimmune encephalitis. *CNS Drugs.* 2022;36(9):919–31.

129. Bose S, Jacob S. Stiff-person syndrome. *Pract Neurol* 2025;25:6–17. doi:10.1136/pn-2023-003974
130. Bose S, Thompson JP, Sadalage G, et al. Quantitative Assessment of Response to Long-Term Treatment with Intravenous Immunoglobulin in Patients with Stiff Person Syndrome. *Mov Disord Clin Pract* 2021;8:868–74.
131. Newsome SD, Johnson T. Stiff person syndrome spectrum disorders; more than meets the eye. *J Neuroimmunol* 2022; 369:577915.
132. Pignolo A. et al. Rituximab in stiff-person syndrome with glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody: a systematic review // *J. Neurol.* 2025. Vol. 272, № 6. P. 417.
133. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, et al. Use and safety of immunotherapeutic management of N-methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis: a meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78(11):1333–44.
134. Triplett J., Vijayan S., MacDonald A., Lawn N., McLean-Tooke A., Bynevelt M., Phatouros C., Chemmanam T. Fulminant Anti-GAD antibody encephalitis presenting with status epilepticus requiring aggressive immunosuppression // *Journal of Neuroimmunology.* — 2018. — Vol. 323. — P. 119-124.
135. Bai L., Ren H., Liang M., Lu Q., Lin N., Liu M., Fan S., Cui R., Guan H. Neurological disorders associated with glutamic acid decarboxylase 65 antibodies: Clinical spectrum and prognosis of a cohort from China // *Frontiers in Neurology.* — 2022. — Vol. 13. — Neurological disorders associated with glutamic acid decarboxylase 65 antibodies. — P. 990553.
136. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // *The Lancet Neurology.* — 2011. — Vol. 10. — No. 1. — P. 63-74.
137. Dade M, Berzero G, Izquierdo C, Giry M, Benazra M, Delattre J, et al. Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies. *Int J Mol Sci.* (2020) 21(10):3701. doi: 10.3390/ijms21103701,
138. Kristen S. Fisher, Anna Illner, Varun Kannan. Pediatric neuroinflammatory diseases in the intensive care unit. *Seminars in Pediatric Neurology.* Volume 49, April 2024, Page 101-118
139. Agarwal R, Gupta V. Anti-NMDAR Encephalitis in Children. [Updated 2023 Jul 17]. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562218/>.
140. Diaz-Arias, L.A., Pardo, C.A., Probasco, J.C. (2020). Autoimmune Encephalitis in the Intensive Care Unit. In: Nelson, S., Nyquist, P. (eds) *Neurointensive Care Unit. Current Clinical Neurology.* Humana, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-36548-6_17
141. Sienaert P, Dhossche DM, Vancampfort D, De Hert M, Gazdag G. A clinical review of the treatment of catatonia. *Front Psychiatry.* 2014; 5:181
142. Gulyayeva NA, Massie MJ, Duhamel KN. Anti-NMDA receptor encephalitis: psychiatric presentation and diagnostic challenges from psychosomatic medicine perspective. *Palliat Support Care.* vCambridge University Press. 2014; 12:159–63
143. Mooneyham GC, Gallentine W, Van Mater H. Evaluation and Management of Autoimmune Encephalitis: A Clinical Overview for the Practicing Child Psychiatrist. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2018; 27:37–52.
144. Singer P. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin. Nutr.* 2019. Vol. 38, №1. P. 48–79.
145. Pandit AK, Ihtisham K, Garg A, Gulati S, Padma MV, Tripathi M. Autoimmune encephalitis: a potentially reversible cause of status epilepticus, epilepsy, and cognitive decline. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(4):577–84.

146. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*. 2019;92(19):e2185–96.
147. Chi X, Wang W, Huang C, Wu M, Zhang L, Li J, et al. Risk factors for mortality in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(4):298–304.
148. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157–65.
149. Wang Y, Zhang W, Yin J, Lu Q, Yin F, He F, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children of central South China: clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes. *J Neuroimmunol*. 2017; 312:59–140.
150. Mehr SR, Neeley RC, Wiley M, Kumar AB. Profound autonomic instability complicated by multiple episodes of cardiac asystole and refractory bradycardia in a patient with anti-NMDA encephalitis. *Case Rep Neurol Med*. 2016; 2016:7967526
151. Remy KE, Custer JW, Cappell J, Foster CB, Garber NA, Walker LK, Simon L and Bagdure D (2017) Pediatric Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review with Pooled Analysis and Critical Care Emphasis. *Front. Pediatr*. 5:250. doi: 10.3389/fped.2017.00250
152. Kuppuswamy PS, Takala CR, Sola CL. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Jul-Aug;36(4):388-91. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2014.02.010. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24731834
153. Houtrow AJ, Bhandal M, Pratini NR, Davidson L, Neufeld JA. The rehabilitation of children with anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: a case series. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 May;91(5):435-41. doi: 10.1097/PHM.0b013e3182465da6. PMID: 22415341; PMCID: PMC3331911).
154. Amy J Houtrow, Manjit Bhandal, Napala R Pratini, et al. The Rehabilitation of Children with Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: A Case Series. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 May;91(5):435–441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3331911/> doi: [10.1097/PHM.0b013e3182465da6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3331911/)).
155. Şanlı E, Savaş M, Öztürk G, Fındık OTP, Başoğlu S, Akbeyaz H, Tüzün E, Türkdoğan D. Permanent Impairment of Language Functions in an Adolescent Case of Autoimmune Encephalitis. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2022 Oct 18;59(4):338-341. doi: 10.29399/npa.28018. PMID: 36514514; PMCID: PMC9723828.
156. Christine Brennan, Haley Weintraub, Sherri Tennant, Christina Meyers. Speech, Language, and Communication Deficits and Intervention in a Single Case of Pediatric Autoimmune Encephalitis. *J Speech Lang Pathol*. 2021 Nov 4;30(6):2350-2367. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34491819/> DOI: 10.1044/2021_AJSLP-20-00395)
157. Alison Wilkinson-Smith, Laura S Blackwell, Robyn A Howarth. Neuropsychological outcomes in children and adolescents following anti-NMDA receptor encephalitis *Child Neuropsychol*. 2022 Feb;28(2):212-223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34435553/> DOI: 10.1080/09297049.2021.1965110
158. Marienke A.A.M. de Bruijn, MD, Femke K. Aarsen, PhD, Marielle P. van Oosterhout, et al. Long-term neuropsychological outcome following pediatric anti-NMDAR encephalitis. *J Neurology* May 29, 2018, 90 (22) e1997-e2005 <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000005605>
159. Hébert J, Day GS, Steriade C, et al. Long-Term Cognitive Outcomes in Patients with Autoimmune Encephalitis. *Can J Neurol Sci*. 2018;45(5):540-544. <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.33>

160. Shangkai Bai, A Systematic Review and Meta-Analysis of the Recurrence of Autoimmune Encephalitis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2026; 0:1–15
161. Cucuzza M, Pavone P, D'Ambra A, Finocchiaro M, Greco F, Smilari P, et al. Autoimmune encephalitis and CSF anti-AMPA GluR3 antibodies in childhood: a case report and literature review. *Neurol Sci*. 2022;43(9):5237–41.
162. Nosadini M, Granata T, Matricardi S, Freri E, Ragona F, Papetti L, et al. Relapse risk factors in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61:1101–7. This is a meta-analysis of anti-NMDAR encephalitis demonstrating that disease onset in adolescence was associated with an increased odds of relapse whereas treatment with rituximab and IVIG for 6 months or longer were associated with a non-relapsing course. However, no specific pediatric sub-analyses were reported.
163. Nosadini M, Mohammad S, Ramanathan S, Brilot F, Dale R. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systemic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12):1391–419.
164. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*. 2016;87(14):1449–56.
165. Gresa-Arribas N. et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study // *Lancet Neurol*. 2014. Vol. 13, № 2. P. 167–177.
166. Di Giacomo R. et al. Predictive value of high titer of GAD65 antibodies in a case of limbic encephalitis // *J. Neuroimmunol*. 2019. Vol. 337. P. 577063.
167. Orozco E. et al. Autoimmune Encephalitis Criteria in Clinical Practice // *Neurol. Clin. Pract*. 2023. Vol. 13, № 3.
168. Hartung T.J. et al. MRI findings in autoimmune encephalitis // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2024. Vol. 180, № 9. P. 895–907.
169. Sanvito F. et al. Autoimmune encephalitis: what the radiologist needs to know // *Neuroradiology*. 2024. Vol. 66, № 5. P. 653–675.
170. Hagbohm C. et al. Clinical and neuroimaging phenotypes of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Neurol*. 2024. Vol. 31, № 7.
171. Dalakas M.C. Stiff-person Syndrome and GAD Antibody-spectrum Disorders: GABAergic Neuronal Excitability, Immunopathogenesis and Update on Antibody Therapies // *Neurotherapeutics*. 2022. Vol. 19, № 3. P. 832–847.
172. Chekanova E.O., Nuzhny E.P., Zakharova M.N. Algorithms for the diagnosis of autoimmune encephalitis // *S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiatry*. 2025. Vol. 125, № 7. P. 12.
173. Rössling R., Prüss H. SOP: antibody-associated autoimmune encephalitis // *Neurol. Res. Pract*. 2020. Vol. 2, № 1. P. 1

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Бембеева Раиса Цеденкаевна – профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им академика Л.О.Бадаляна ИИИ РНИМУ им Н.И.Пирогова, врач невролог РДКБ, д.м.н.
2. Козырева Анастасия Андреевна- ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им академика Л.О.Бадаляна ИИИ РНИМУ им Н.И.Пирогова, врач невролог РДКБ

3. Заваденко Николай Николаевич – профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им академика Л.О.Бадаляна ИИИ РНИМУ им Н.И.Пирогова
4. Лайшева Ольга Арленовна - профессор, руководитель Центра медицинской реабилитации Российской детской клинической больницы — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н.
5. Гузева Валентина Ивановна, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор. Главный внештатный детский специалист невролог МЗ РФ. Заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
6. Гузева Виктория Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
7. Гузева Оксана Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
8. Гехт Алла Борисовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «Научно практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, ученый секретарь Всероссийского общества неврологов.
9. Мартынов Михаил Юрьевич - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
10. Шамалов Николай Анатольевич, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист невролог Министерства здравоохранения Российской Федерации,

главный внештатный невролог Департамента здравоохранения г. Москвы, директор института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА», ответственный секретарь Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

11. Баранов Александр Александрович, академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
12. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
13. Вишнёва Елена Александровна, д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) Минздрава России, член Союза педиатров России
14. Каркашадзе Георгий Арчилович – к.м.н., Руководитель отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии, врач-невролог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
15. Устинова Наталия Вячеславовна - д.м.н., врач-психиатр, организатор здравоохранения, заведующий отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад.Б.В. Петровского», ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ».

16. Селимзянова Лилия Робертовна - к.м.н., заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
17. Глоба Оксана Валерьевна старший научный сотрудник ФГАОУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, к. м. н., доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ Сеченовский Университет МЗ РФ
18. Быкова Ольга Владимировна заведующий научно-исследовательским отделом ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ», доктор медицинских наук, член Национальной ассоциации детских реабилитологов
19. Батышева Татьяна Тимофеевна главный внештатный детский специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ, главный внештатный детский специалист по неврологии ДЗ г. Москвы, Директор ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ», заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой неврологии, физической реабилитационной медицины и психологии детского возраста ФНМО МИ РУДН, Москва профессор, доктор медицинских наук, президент Национальной ассоциации детских реабилитологов
20. Климов Юрий Андреевич доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), кандидат медицинских наук, член Национальной ассоциации детских реабилитологов
21. Хачатрян Л.Г. д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-педиатр
2. врач-невролог;
3. врач-психиатр;
4. врач-инфекционист;
5. врач функциональной диагностики;
6. врач-рентгенолог;
7. врач по медицинской реабилитации;
8. врач скорой помощи;
9. врач-анестезиолог-реаниматолог;
10. врач общей практики (семейный врач);
11. врач-педиатр участковый;
12. врач приемного отделения;
13. медицинский психолог.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования

4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.10.2021) (<https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/100>)
2. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 г. №203н «Об утверждении критериев качества оценки медицинской помощи»; (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 72№ 46740); (<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201705170016?rangeSize=1>) действовал до 31.08.2025;
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»; (Зарегистрировано в Минюсте России 28 мая 2025 г. № 82382); (<http://publication.pravo.gov.ru/documents/0001202505290045>); вступил в силу с 01.09.2025;
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.02.2019 №103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
5. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10) (<https://mkb-10.com/>);
6. Государственный реестр лекарственных средств (<http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>);
7. Приказ Минздрава России № 804н от 13 октября 2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», зарегистрирован в Минюсте 7 ноября 2017, регистрационный № 48808 (ред. 24.03.2020)

А3.1. Принципы формулировки и примеры клинического диагноза

- Всем пациентам с аутоиммунным энцефалитом после указания фенотипа указывают дату появления клинических симптомов, а при рецидиве – две даты: первого обострения и рецидива [5].
- Всем пациентам с АИЭ после клинического фенотипа указывают серологический статус.
- Всем пациентам с АИЭ после серологического статуса, указывать статус верификации опухоли.

- Всех пациентов анализируют по категориям диагностической достоверности паранеопластического неврологического синдрома с указанием в диагнозе балла диагностической достоверности (БДД) [5] (*Приложение А3.3*)

Предлагаем примеры рекомендуемого диагноза:

- 1) Аутоиммунный анти-NMDAR энцефалит от (дата), рецидив от (дата) с антителами к NMDAR, вероятный паранеопластический, БДД= 5 баллов.
- 2) Аутоиммунный лимбический энцефалит от (дата), рецидив от (дата) с антителами к Hu-, достоверный или вероятный / паранеопластический, БДД= 8 баллов.
- 3) Аутоиммунная прогрессирующая мозжечковая атаксия от (дата), рецидив от (дата) с антителами к Yo), достоверная пара неопластическая (лимфома Ходжкина), БДД=10 баллов.
- 4) Опсоклонус-миоклонус синдром от (дата), рецидив (дата), серонегативный достоверный паранеопластический (нейробластома), БДД=7 баллов*.

Комментарий*: опсоклонус-миоклонус синдром, ассоциированный с нейробластомой или мелкоклеточным раком лёгкого, без обнаружения специфического антитела – расценивается как достоверный ПаНС, несмотря на сумму баллов = 7 (см Приложение А 3.3)

А 3.2. Клиническая классификация АИЭ

Клинико-анатомические фенотипы	Клинические синдромы	Ассоциированные антитела
Лимбический	Когнитивные нарушения; психиатрические симптомы; эпилептические приступы	LG11, NMDAR, AMPAR, CASPR2, Hu, CV2, Ma2, GAD65, GABABR, DPPX, mGluR5, Neurexin-3 α , AK-5
Кортикальный/ субкортикальный энцефалит	Когнитивные нарушения; эпилептические приступы	NMDAR, ABABR, GABAAR, DPPX, MAP1B, MOG
Стриарный энцефалит	Двигательные расстройства	NMDAR, LG11, CV2, DR2, PD10A
Диэнцефальный энцефалит	Диэнцефальные гипоталамические симптомы; вегетативная дисфункция; нарушение сна	Ma2, Ma1, IgLON5, DPPX, AQP4
Стволовой энцефалит	Стволовые симптомы; когнитивные нарушения; двигательные расстройства; бульбарные нарушения; мозжечковая атаксия	Ri, Hu, Ma2, Ma1, KLHL11, IgLON5, DPPX, AQP4, MOG, GQ1b
Прогрессирующая мозжечковая атаксия	Подострая мозжечковая симптоматика; стволовые нарушения; возможна когнитивная дисфункция; выраженная статическая атаксия	GAD65, Yo, Hu, Ri, CASPR2, Tr, KLHL11, NIF, mGluR1, VGCC

Опсоклонус-миоклонус синдром	Симптом «танцующих глаз»; миоклонии; мозжечковая атаксия; нарушения сна; эмоциональная лабильность	Ri, Hu, Yo, Tr, Ma2, NMDAR, GlyR
Спектр синдрома ригидного человека	Постепенно нарастающая мышечная ригидность; тревожно-фобический синдром; миоклонический гиперкинез; мозжечковая атаксия; стволовые симптомы	GAD65, амфифизин
Энцефаломиелит	Подострое нарушение памяти, внимания, речи (апраксии, агнозии), мышления, зрительно-пространственных, исполнительных функций; психопатологическая симптоматика; двигательные расстройства (включая прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклониями и синдром ригидного человека); миелит; оболочечный синдром; эпилептические приступы; оптикомиелит	CV2, Yo, MAP1B, GFAP, MOG, AQP4
Менинго-энцефалит	Когнитивные нарушения; психиатрические синдромы; менингеальная симптоматика	GFAP, серонегативный АЭ
Возможная ассоциация с периферической нервной системой		
Невропатия	Атаксия; сенсомоторная невропатия	Hu, CV2, амфифизин, CASPR2, MAP1B, CONTACTIN1, NIF155
Вегетативная нейропатия / ганглио-нейропатия	Вегетативная дисфункция	Hu, CV2, AchR
Синаптическая дисфункция	Миастеноподобные синдромы	VGCC, AchR

А 3.3. Определение риска опухолевого процесса при АИЭ

Всем пациентам с подозрением на АИЭ необходимо проводить оценку диагностической достоверности ПаНС по критериям Graus, 2021[5]. В основе критериев лежит классификация антител и клинических фенотипов по степени риска ассоциации с опухолями. Данные критерии позволяют оценить риск наличия опухолевого процесса и установить уровень достоверности диагноза ПаНС - **достоверный, вероятный** или **возможный**.

А 3.3.1. Классификация антител и клинических фенотипов по степени риска ассоциации с опухолями

Антитела высокого риска (>70% ассоциированы с опухолью)				
Антитела	Клинические Фенотипы*	Частота опухоли (%)	Ассоциированные опухоли	Гендерные, возрастные и др. особенности

Hu (ANNA-1)	Сенсорная нейропатия, кишечинальная псевдообструкция, ЭМ, ЛЭ	85	МКРЛ, НМРЛ, нейроэндокринные опухоли, нейробластома	ЛЭ (у пациентов <18 лет, чаще не пара-неопластический)
CV2/CRMP5	ЭМ, сенсорная нейропатия	>80	МКРЛ, тимома	Тимома у молодых пациентов, миастения гравис
SOX1	Миастенический синдром Ламберта Итона с/без БПМС	>90	МКРЛ	Сильная корреляция с МРЛ
PCA-2 (MAP1B)	Сенсомоторная невропатия, БПМС, ЭМ	80	МКРЛ, НКМРЛ, рак молочной железы	-
Amphiphysin	Полирадикулопатия, сенсорная нейропатия, ЭМ, СРЧ	80	МКРЛ, рак молочной железы	Женщины с раком молочной железы и СФС
Ri (ANNA-2)	БПМС, стволовой энцефалит, опсоклонус - миоклонус синдром	>70	Опухоль молочной железы, МКРЛ	Опухоль молочной железы у женщин; рак легких у мужчин.
Yo (PCA-1)	БПМС	>90	Опухоль яичников, молочной железы	Преимущественно у женщин
Ma2 и/или Ma	ЛЭ, стволовой энцефалит	>75	МКРЛ, рак яичников	Молодые мужчины: опухоли яичек; пожилые: МКРЛ.
Tr (DNER)	БПМС	90	Лимфома Ходжкина	-
KLHL11	Стволовой, мозжечковый синдром	80	Рак яичек	Молодые мужчины

Антитела промежуточного риска (30%–70% ассоциированы с опухолью)

AMPA	ЛЭ	> 50	МКРЛ, злокачественная тимома	При одновременном определении других антител
GABA (A)R	ЛЭ	> 50	МКРЛ	У молодых мужчин, курильщиков
mGlyR5	Энцефалит	50	Лимфома Ходжкина	-
P/Q VGCC	Миастенический синдром Ламберта Итона, БПМС	50	МКРЛ	-
NMDAR	Анти- NMDAR энцефалит	38	Тератома яичников	50% у женщин 25–45 лет, у детей редко <10%
CASPR2	Синдром Морвана	50	Злокачественная тимома	ПНС только при синдроме Морвана

Антитела низкого риска (<30 % ассоциированы с опухолью)

mGluR1	ПМА	30	Чаще гематологические	
GABA R	Энцефалит	<30	Злокачественная тимома	У детей-10%, взрослых - 60%
CASPR2	ЛЭ, нейромиотония (синдром Исаака), синдром Морвана	<30	Злокачественная тимома	50% тимом - синдром Морвана, ЛЭ - не паранеопластический
GFAP	Менингоэнцефалит	20	Тератома яичника, аденокарцинома	ПНС - тератома яичника (анти-NMDAR энцефалит)
GAD65	ЛЭ, СРЧ, ПМА	<15	МКРЛ, др. нейроэндокринные опухоли,	ПНС у пожилых мужчин

			злокачественная тимома	
LG11	ЛЭ	<10	Нейроэндокринные опухоли, злокачественная тимома	ПНС у пациентов с синдромом Морвана
AQP4	ЗСОНМ	<5	Адренокарцинома	ПНС у пожилых мужчин
MOG	МОГАЗ	5 сл.	Тератома яичника	

ANNA: антинейрональные ядерные АТ; CRMP5: медиаторный белок ответа на коллапсин 5; SOX1: антиглиальные ядерные антитела типа 1; PCA: антитела к клеткам Пуркинью; Ма: антимиохондриальные антитела; Tr (DNER): Delta/Notch-подобный рецептор, связанный с эпидермальным фактором роста; KLHL11: Келч-подобный белок 11; AMPAR: рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; ЛЭ - лимбический энцефалит; МКРЛ: мелкоклеточный рак легкого; GABA_BR: GABA_B - рецептор; mGluR5: метаботропный глутаматный рецептор 5; P/Q VGCC: рецептор к кальциевому каналу, управляемому напряжением типа P/Q (VGCC); NMDAR: н-метил-D-аспарататный рецептор; CASPR2: рецептор контактин-ассоциированного белка 2; mGluR1: метаботропный глутаматный рецептор 1; GFAP: глиальный фибриллярный кислый белок; GAD: глутаматдекарбоксилаза 65; LG11: белок гена, богатого лейцином и инактивированного в глиоме, 1; GlyR: глициновый рецептор; AQP4: аквапорин 4, ЭМ: энцефаломиелит; ЛЭ: лимбический энцефалит; МРЛ: мелкоклеточный рак легких; НМРЛ: не мелкоклеточный рак легких; БПМС - быстро прогрессирующий мозжечковый синдром, СРЧ - синдром ригидного человека

БМПС - быстро прогрессирующий мозжечковый синдром, СРЧ - синдром ригидного человека, ПМА - прогрессирующая мозжечковая атаксия, ЗСОНС - заболевания спектра оптиконевромиелита, MOG: миелин олигодендроцитарный гликопротеин,

Комментарий: * - Согласно определению, в рамках понятия АИЭ рассматриваются клинические фенотипы с поражением ЦНС (лимбический и экстралимбические энцефалиты, энцефаломиелит, прогрессирующая мозжечковая атаксия, опсоклонус-миоклонус синдром, синдром ригидного человека)

А 3.3.2. Оценка диагностической достоверности паранеопластического неврологического синдрома

Признаки	Балл
Клиническая оценка	
Фенотип высокого риска	3
Фенотип среднего риска	2
Определенный фенотип, не ассоциированный с опухолью	0
Лабораторная оценка	
Антитела высокого риска (>70% ассоциации с раком)	3
Антитела промежуточного риска (30–70%)	2
Антитела низкого риска (<30%) или не обнаружено	0
Верификация опухоли	
Выявлена, соответствует фенотипу и (при наличии) антителу, или не соответствует, но обнаружена экспрессия антигена опухолью	4
Не выявлена или не соответствует фенотипу и антителу, при наблюдении <2 лет	1
Не выявлена при последующем наблюдении ≥ 2 лет	0
Итоговая диагностическая достоверность	
Достоверный ПаНС*	≥ 8
Вероятный ПаНС	6-7
Возможный ПаНС	4-5
Не-ПаНС	≤ 3

Комментарий: * Исключением является опсоклонус-миоклонус синдром, ассоциированный с нейробластомой или мелкоклеточным раком лёгкого, без

обнаружения специфичного антитела – расценивается как достоверный ПаНС, несмотря на сумму баллов = 7.

А 3.3.3. «Красные» флаги паранеопластической этиологии АИЭ

Ряд признаков позволяют повысить настороженность относительно ассоциации АИЭ со злокачественным новообразованием еще на клиническом этапе вероятного диагноза, до получения результатов анализа специфических антител:

- Клинический фенотип высокого риска (лимбический энцефалит, прогрессирующая мозжечковая атаксия, опсоклонус-миоклонус синдром, энцефаломиелит);
- Клиническое «несоответствие» (например, энцефаломиелит, не соответствующий критериям РС, ЗСОНМ);
- Подострое и быстро прогрессирующее течение заболевания;
- Патологическое контрастное усиление на МРТ (за исключением АИЭ, ассоциированных с глиальными АТ, при которых паранеопластическая этиология наблюдается редко, например, с АТ к GFAP и крайне редко с АТ к MOG);
- Отсутствие ответа на проводимую иммунотерапию;
- Личный/семейный онкологический анамнез;
- Немотивированная потеря веса

А 3.4. Типы течения АИЭ

1. **Монофазное течение** - заболевание проявляется однократным эпизодом неврологической и/или психопатологической симптоматики. После острой фазы и проведенной терапии наступает либо выздоровление, либо стабилизация состояния с сохраняющимся остаточным дефицитом.

Характерно для большинства случаев АИЭ, в особенности – для АИЭ с установленным этиологическим триггером (пара/постинфекционные АИЭ, АИЭ на фоне терапии ИКТИ, паранеопластические АИЭ в случае успешного лечения опухоли) [45].

2. **Рецидивирующее течение** - характеризуется четко очерченными во времени эпизодами ухудшения (рецидивами), которые сменяются периодами полного или частичного восстановления (ремиссии). Рецидивом считается появление новых симптомов или значительное усиление старых, предпочтительно подтвержденное объективными данными (МРТ, ЭЭГ и/или выявление воспалительных изменений в ЦСЖ), и возникающее, как правило, не ранее чем через 1 месяц после клинической стабилизации [26,101]. У детей с АИЭ рецидивы возникают примерно у 10–30% пациентов, что зависит от подтипа антител [26,80,101]. Ретроспективное когортное исследование АЭ у детей и взрослых показало, что среди 30 педиатрических пациентов с АИЭ частота по крайней мере одного рецидива при серопозитивном АИЭ составила 31% [101]. Рецидивирующее

течение наблюдается при АИЭ с АТ к NMDARE (21%), LGI1(15,4–40%) , CASPR2 [25%], GABA_BR [9%], при серонегативных АИЭ - 11,8–35,1%) [161,101, 14,162, 163,164].

Комментарий: рецидив АИЭ необходимо дифференцировать от кратковременных флуктуаций остаточной симптоматики: когнитивные нарушения, эпилептические приступы и иные проявления могут носить резидуальный характер и не является безусловным признаком возобновления аутоиммунного воспаления. Определение титров антител, как правило, не информативно для диагностики рецидива ввиду их недостаточной корреляции с активностью заболевания [165,166].

3. *Прогрессирующее течение* - тип течения, при котором с момента заболевания происходит неуклонное нарастание симптоматики, отсутствуют четкие периоды обострений и ремиссий. На фоне непрерывного прогрессирования могут наблюдаться периоды временного плато (стабилизации), однако общая тенденция к ухудшению состояния сохраняется, что приводит к нарастающей инвалидизации. Характерно для АИЭ с АТ к внутриклеточным нейрональным АГ высокого опухолевого риска (Hu, Ri, Yo, Ma2, CV2, амфифизин и др.) [5].

4. *Хроническое течение* - тип течения, при котором симптомы заболевания сохраняются в течение длительного времени (обычно более 6–12 месяцев) без четкой тенденции к полному регрессу, но и без быстрого прогрессирования. В отличие от прогрессирующего типа, при хроническом течении нет постоянного ухудшения, однако и полноценного восстановления (ремиссии) не наступает.

Характерно для АИЭ с АТ к GAD65, АИЭ с клиническими фенотипами спектра синдрома ригидного человека, мозжечковой атаксии, эпилепсии в исходе острого периода АИЭ [129,131,137].

А 3.5. Клинические фенотипы АИЭ и ассоциация с антителами

Антиген	Синдромы / фенотипы
AMPA	ЛЭ, может проявляться изолированно психотической симптоматикой)
GABABR	ЛЭ, эпилептический статус
mGluR5	Синдром Офелии, ЛЭ, миоклонус
VGCC (P/Q, N-type)	Синдром Ламберта-Итона, ПМА, эпилепсия
NMDAR (GluN1)	Анти-NMDAR энцефалит: психотические, когнитивные нарушения, бессонница, нарушения речи, эпилепсия, двигательные расстройства (оромандибулярные дискинезии), кататония, гиповентиляция, вегетативные нарушения, кома
CASPR2	ЛЭ, синдром Морвана, нейромиотония, полинейропатия
mGluR1	ПМА
GABAAR	Энцефалит с рефрактерными эпилептическими приступами, СРЧ,

	опсоклонус
LGI1	ЛЭ, фациобрахиальные дистонические приступы, синдром Морвана, изолированная амнезия
DPPX	Энцефалит с повышенной возбудимостью ЦНС: спутанность сознания, психотические проявления, гиперэкplexия, тремор, миоклонус, нистагм; ПЭРМ
GlycR	ЛЭ, ПЭРМ, СРЧ, ПМА
Нейрексин-3α	Энцефалит, эпилепсия
IgLON5	Нарушения сна, бульбарный синдром, когнитивные нарушения, атаксия, хоря
Hu (ANNA-1)	Энцефалит (лимбический, кортикальный, стволовой), сенсорная нейропатия, ПМА, энцефаломиелит, эпилепсия, вегетативные нарушения, в т. ч. хроническая желудочно-кишечная псевдообструкция
Yo (PCA-1)	ПМА
Ri (ANNA-2)	Стволовой/мозжечковый синдром, опсоклонус-миоклонус синдром
Tr (DNER)	ПМА
CV2 CRMP5)	ПМА, ЛЭ, энцефаломиелит, сенсорная нейропатия, хоря, ретинопатия
Ma2 и Ma1 (Ta)	ЛЭ, диэнцефальный и стволовой энцефалит, ПМА
MAP1B (PCA-2)	ПМА, сенсомоторная нейропатия, энцефаломиелит, синдром Ламберта-Итон
KLHL11	Стволовой/мозжечковый синдром
Амфифизин	СРЧ, ПМА, ЛЭ, энцефаломиелит, миелопатия, полирадикулоневропатия, сенсорная невропатия, опсоклонус-миоклонус синдром
GAD65	ЛЭ, эпилепсия без энцефалита, СРЧ, ПМА, ПЭРМ, изолированный нистагм и/или глазодвигательные нарушения
GFAP	Менингоэнцефалит, реже – энцефаломиелит, менингоэнцефаломиелит, миелит, менингит, оптическая невропатия
MOG	ОРЭМ, энцефалит, стволовой синдром, FLAMES-синдром, оптический неврит, поперечный миелит, энцефаломиелит, ЗСОНМ
SOX1 (AGNA)	Синдром Ламберта-Итона с или без ПМА, ЛЭ

Комментарий: ЛЭ – лимбический энцефалит, ПМА – прогрессирующая мозжечковая атаксия, ПЭРМ – прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклониями, СРЧ – синдром ригидного человека; ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит; ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконевромиелита

А 3.6. Серологический тип АИЭ и особенности МРТ- проявлений

Серологический тип АИЭ	МРТ-изменения
NMDAR	У 50% пациентов МРТ без патологических изменений. Неспецифичные корковые/подкорковые Т2-гиперинтенсивные зоны; могут указывать на перекрестные синдромы (с РС, ЗСОНМ, МОГАЗ). <i>Динамическое наблюдение:</i> у части пациентов – атрофия, преимущественно в лобно-височной области. <i>Контрастное усиление:</i> редко, преимущественно по менингеальному

	типу.
LGI1	<p><i>На стадии фациобрахиальные дистонических приступов (ФБДП):</i> МРТ без патологии / T1ВИ, T2ВИ -гиперинтенсивность в базальных ганглиях, контралатерально по отношению к ФБДП. <i>На стадии лимбического энцефалита:</i> у 60–70% – на T2ВИ - гиперинтенсивный изменения в медиальных отделах височных долей.</p> <p><i>Динамическое наблюдение:</i> Атрофия медиальных отделов височных долей почти у всех пациентов.</p> <p><i>Контрастное усиление:</i> в ряде случаев – накопление контрастного вещества в медиальных отделах височных долей.</p>
CASPR2	<p>У большинства пациентов – на T2ВИ -гиперинтенсивные изменения в медиальных отделах височных долей, миндаине, гиппокампе. Может наблюдаться размытость границ серого и белого вещества, неспецифические очаги в супратенториальных отделах.</p> <p><i>Динамическое наблюдение:</i> в большинстве случаев – регресс гиперинтенсивных изменений; в отдельных случаях — атрофия гиппокампа; атрофия мозжечка (ПМА). <i>Контрастное усиление:</i> единичные сообщения (в медиальных отделах височных долей, базальных ганглиях). GAD65 Часто – выраженные T2-гиперинтенсивные изменения в медиальных отделах височных долей с вовлечением гиппокампа и миндалины.</p> <p><i>Динамическое наблюдение:</i> в ряде случаев – прогрессирование гиперинтенсивных изменений на T2ВИ до выраженного склероза или атрофии гиппокампа; в отдельных случаях — генерализованная или мозжечковая атрофия (фенотип ПМА).</p> <p><i>Контрастное усиление:</i> редко – слабое контрастное усиление очагов.</p>
GABABR	<p>У большинства пациентов – T2-гиперинтенсивные изменения в медиальных отделах височных долей. Реже – вовлечение мозжечка, ствола мозга, базальных ганглиев, лобных долей; наличие множественных мелких лакунарных инфарктов и признаков демиелинизации белого вещества. Описан случай продольной протяжённой миелопатии на грудном уровне.</p> <p><i>Динамическое наблюдение:</i> регресс гиперинтенсивных изменений и отека; в отдельных случаях — атрофия, особенно в височной доле.</p> <p><i>Контрастное усиление:</i> редко – слабое контрастное усиление очагов в височной доле.</p>
GABAAR	<p>Мультифокальные T2-гиперинтенсивные (иногда – с признаками ограничения диффузии на DWI) очаги/зоны в височных долях, орбитофронтальной коре, теменных и затылочных долях, островке, базальных ганглиях и мозжечке.</p> <p><i>Динамическое наблюдение:</i> часто – полный регресс очагов; в ряде случаев — генерализованная атрофия.</p> <p><i>Контрастное усиление:</i> единичные сообщения (в теменной доле, очаговое лептоменингеальное усиление).</p>
IgLON5	<p>У большинства пациентов МРТ без патологических изменений. Могут наблюдаться диффузные T2-гиперинтенсивные изменения в височной и лобной долях, в мозолистом теле, гипоталамусе, перивентрикулярном и юкстакортикальном белом веществе.</p> <p><i>Динамическое наблюдение:</i> в ряде случаев – атрофия, наиболее часто стволе мозга, среднего мозга, мозжечка и гиппокампа.</p> <p><i>Контрастное усиление:</i> единичное сообщение (в правой височной доле с последующим регрессом при контрольном исследовании).</p>

GFAP	<p>T2-гиперинтенсивные очаги в юкстакортикальном и перивентрикулярном белом веществе, реже – в стволе и мозжечке; продольные протяжённые интрамедуллярные очаги (50%).</p> <p><i>Контрастное усиление:</i> Периваскулярное радиальное накопление контрастного вещества в белом веществе полушарий головного мозга (50%). Накопление контрастного вещества в области ствола и спинного мозга, с вовлечением лептоменингеальных оболочек (45%).</p> <p>T2-гиперинтенсивные очаги в юкстакортикальном и перивентрикулярном белом веществе, реже – в стволе и мозжечке; продольные протяжённые интрамедуллярные очаги (50%).</p> <p><i>Контрастное усиление:</i> Периваскулярное радиальное накопление контрастного вещества в белом веществе полушарий головного мозга (50%). Накопление контрастного вещества в области ствола и спинного мозга, с вовлечением лептоменингеальных оболочек (45%).</p>
MOG	<p><i>Кортикальный энцефалит (FLAMES-синдром):</i> односторонняя T2-гиперинтенсивность от коры с T2-гипоинтенсивностью прилегающего подкоркового белого вещества.</p> <p><i>Моно/мультифокальный энцефалит:</i> моно- или многоочаговое T2 гиперинтенсивное поражение супра- и инфратенториальной локализации (часто – в стволе головного мозга), часто – с вовлечением глубокого серого вещества. Очаги, как правило, крупные, нечетко очерченные. В ряде случаев – с патологическим накоплением контрастного вещества.</p> <p><i>Динамическое наблюдение:</i> в ряде случаев – регресс гиперинтенсивных изменений.</p>

Комментарий: [167- 170].

А 3.7. ЭЭГ при АИЭ у детей.



Рис 1. ЭЭГ пациента с АИЭ, 3-х лет, в период бодрствования (а) и в период сна (б): в сочетании с пик-волнами многочисленные субклинические паттерны быстрой эпилептиформной активности, накладывающейся на дельта-волны (extreme delta brush) в правой лобной области, длительностью 1,5 ц/с. [46].

Комментарий: экстремальная дельта щетка (Extreme delta brush) – паттерн, характеризующийся почти продолженной (непрерывной) распространённой ритмичной дельта-активностью (1–3 ц/с) с наложением всплесков волн бета-диапазона (20–30 Гц) поверх каждой дельта-волны. Назван по сходству с дельта-щётками у недоношенных детей [36].

А 3.8. Дифференциальная диагностика аутоиммунных энцефалитов

Обязательным условием диагностирования АИЭ является исключение альтернативных диагнозов [5]. Дифференциально-диагностический ряд в значительной степени определяется клиническим фенотипом АИЭ, на который можно ориентироваться при выборе дополнительных диагностических процедур (см. Приложение Б3).

Дифференциальная диагностика АИЭ может проводиться с несколькими основными группами заболеваний:

1. Системные воспалительные заболевания с поражением ЦНС:

- Болезнь Бехчета
- Системные васкулиты (гранулематоз Вегенера и др.)
- Васкулиты при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, синдром Шегрена)
- Изолированные васкулиты ЦНС
- Саркоидоз

2. Воспалительные демиелинизирующие заболевания ЦНС:

Основные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с АИЭ.

- ОРЭМ
- МОГ-ассоциированные заболевания
- ЗСОНМ
- Рассеянный склероз (в т. ч. псевдотуморозная форма, вариант Марбурга)

3. Другие воспалительные заболевания ЦНС:

- Стволовой энцефалит Бикерстаффа
- CLIPPERS-синдром
- Синдром Сусака

4. Инфекционные заболевания с поражением ЦНС

- Энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса 1,2-го типов
- Энцефалит, вызванный вирусом герпеса 6-го типа
- Другие вирусные энцефалиты (варицелла-зостер вирус, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр, энтеровирусы, вирусы гриппа и парагриппа, флавивирусы, арбовирусы, вирус кори, вирус краснухи)
- Последствия перенесенного вирусного энцефалита
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- Нейросифилис
- Нейроборрелиоз
- Болезнь Уиппла
- Туберкулезный менингоэнцефалит
- Листерийный энцефалит

5. Психические заболевания:

- Шизофрения
- Биполярное аффективное расстройство
- Депрессивное расстройство
- Тревожные расстройства

6. Дисметаболические и токсические заболевания:

- Лекарственная или токсическая энцефалопатия
- Гипоксическая энцефалопатия
- Центральный понтинный миелолиз, экстрапонтинный миелолиз
- Энцефалопатия Вернике
- Острая интермиттирующая порфирия
- Целиакия (глютенная недостаточность)
- Отравление угарным газом
- Надпочечниковая недостаточность

7. Новообразования головного мозга:

- Глиомы (глиобластома, астроцитомы)
- Первичные лимфомы ЦНС
- Метастатическое поражение головного мозга
- Лептоменингеальный канцероматоз

8. Нейродегенеративные заболевания:

- Болезнь Крейтцфельдта–Якоба
- Болезнь Альцгеймера
- Лобновисочная деменция
- Деменция с тельцами Леви
- Сосудистая деменция

9. Другие состояния:

- Эпилепсии
- Криптогенный NORSE
- Митохондриальные заболевания (MELAS и др.)
- Лейкодистрофии
- Функциональное неврологическое расстройство
- Нормотензивная гидроцефалия
- Синдром Клейне-Левина

А 3.9. Критерии оценки ответа на терапию АИЭ

- **Недостаточный ответ (резистентность) на иммунотерапию** – отсутствие улучшения по баллу *mRS* или сохранение балла $mRS \geq 3$ в течение 2 недель.
- **Клиническое улучшение** – снижение *mRS* на ≥ 1 балла от предшествующей оценки.
- **Недостаточные долговременные функциональные исходы** – сохранение балла $mRS > 2$.
- **Положительные долговременные функциональные исходы** – снижение балла до

$mRS \leq 2$ на протяжении 12 месяцев динамического наблюдения [23, 24, 39, 40, 49, 50, 51,80, 110, 148].

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм диагностического обследования детей с подозрением на АИЭ.

Б1. Критерии диагностики аутоиммунных энцефалитов (критерии Селлуччи, 2020 г)

Критерии включают три степени достоверности диагноза – **возможный, вероятный, достоверный** [31].

Критерии «возможного» АИЭ

• *Появление ≥ 2 из 6 неврологических и/или психиатрических симптомов в течение ≤ 3 месяцев у ранее здорового ребенка*

- Измененное психическое состояние или аномальная ЭЭГ
- Очаговый неврологический дефицит
- Тяжелая когнитивная дисфункция
- Острый регресс развития
- Двигательное расстройство (исключая тики)
- Психические симптомы
- Эпилептические приступы
- Необходимо провести параклинический анализ и тестированию на АТ

Критерии «вероятного» АИЭ:

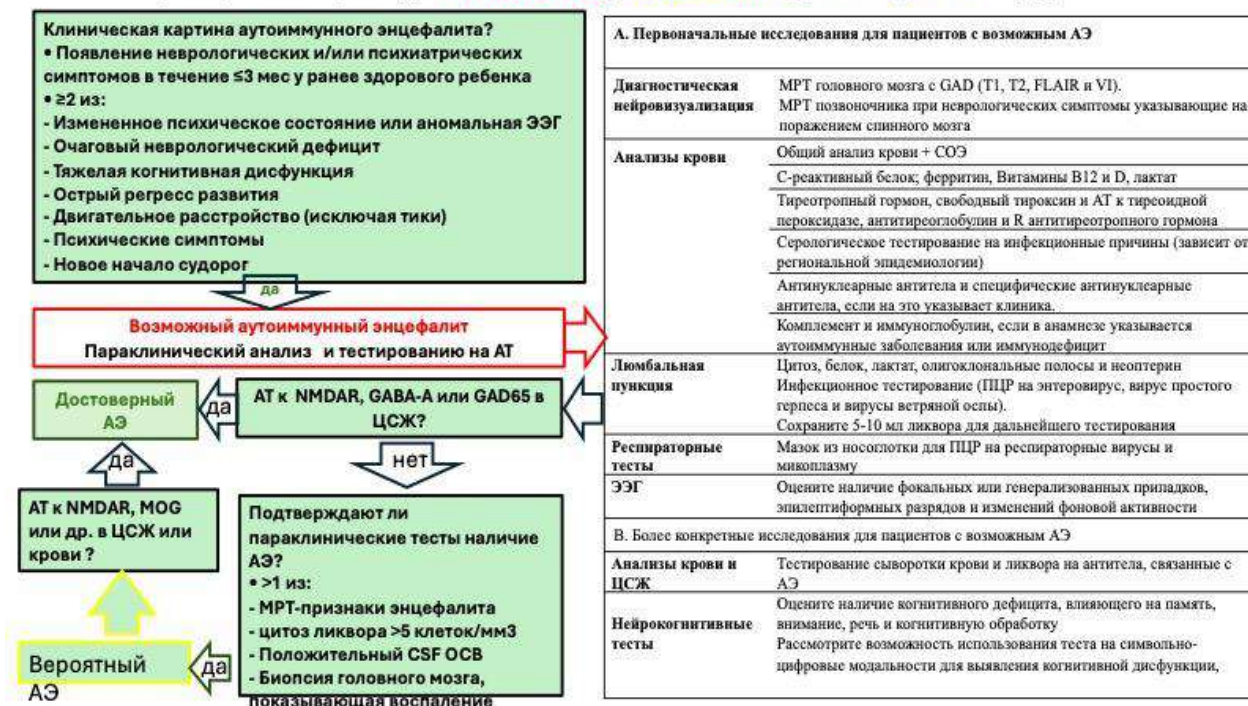
• *хотя бы один признак из ниже указанных:*

- на МРТ- признаки энцефалита
- цитоз ликвора - >5 клеток/мм³
- положительный анализ на олигоклональные полосы IgG
- биопсия головного мозга, показывающая воспаление

Критерии «достоверного» АИЭ:

- обнаружение специфических АТ в ЦСЖ или сыворотке крови

Критерии Селлуччи для **возможного**, **вероятного** и **достоверного** АЭ у детей.



Критерии АИЭ с АТ к NMDAR (F.Graus, 2016):

Критерии «вероятного» анти-NMDAR энцефалита:

1. Быстрое (менее чем за 3 месяца) развитие не менее 4 из следующих 6 групп синдромов:

- психические, поведенческие и когнитивные нарушения;
- нарушения речи (дизартрия, обеднение речи, мутизм);
- эпилептические приступы;
- двигательные нарушения, экстрапирамидные нарушения (дискинезии, ригидность, патологические позы и т. д.);
- угнетение сознания;
- вегетативная дисфункция или центральная гиповентиляция

По меньшей мере один из параклинических признаков:

- изменения на ЭЭГ (диффузное или региональное замедление, дезорганизация ритма, эпилептиформная активность или «дельта щетка»)
- изменения в цереброспинальной жидкости – плеоцитоз или повышение IgG/ олигоклональных полос

3. Исключены другие диагнозы.

Критерии «достоверного» анти-NMDAR энцефалита:

- наличие хотя бы 1-го из 6 групп симптомов
- АТ (IgG) к NMDAR
- исключение других заболеваний

Критерии диагностики лимбического энцефалита

Диагноз может быть поставлен при соблюдении всех четырех критериев:

1. Подострое (<3 месяцев) развитие дефицита рабочей памяти, эпилептических приступов или психиатрических нарушений, предполагающих вовлечение лимбической системы.
2. Двусторонние изменения на МРТ головного мозга в режимах T2ВИ /T2 FLAIR (гиперинтенсивность) в медиальных отделах височных долей
3. По крайней мере один из следующих симптомов:
 - А. Плеоцитоз ликвора (более 5 клеток/мм³);
 - В. ЭЭГ - эпилептическая или медленноволновая активность в височных областях.
4. Исключены альтернативные диагнозы (прежде всего, герпетический энцефалит).

Комментарий: *«Достоверный» лимбический энцефалит является единственной формулировкой, позволяющей диагностировать достоверный АИЭ в отсутствие обнаружения нейрональных антител в крови и/или ЦСЖ, но при соблюдении всех четырех выше приведенных условий. При соблюдении трёх из четырёх условий диагноз «достоверный» правомочен только после серологического подтверждения [5].*

Критерии АИЭ с антителами к LGII

«Вероятный» анти-LGII энцефалит (все 2 условия обязательны):

1. Подострое развитие когнитивных нарушений и лице-плечевых (фацио-брахиальных) дистонических приступов *ИЛИ* частых (>5 в день) стереотипных фокальных приступов.
2. Исключены альтернативные диагнозы.

Комментарий: *Необходимость индивидуальных диагностических критериев для анти-NMDAR и анти-LGII АИЭ обусловлена наличием у данных типов АИЭ специфических клинических фенотипов и низкой чувствительностью критериев Graus (2016) для анти-LGII АИЭ, дебютировавших с лице-плечевых (фацио-брахиальных) дистонических приступов. При этом большинство случаев анти-NMDAR и ряд случаев анти-LGII АИЭ будут соответствовать и «общим» критериям диагностики АИЭ Graus (2016) [68].*

Б2. Критерии диагностики синдрома ригидного человека

Критерии включают две степени достоверности диагноза – **достоверный, вероятный** [66,67]:

«Достоверный» диагноз: выполнение **всех пяти критериев.**

«Вероятный» диагноз:

- *Серопозитивный вариант:* выполнение условия #1 или #2 и условий #3 и #5.

- *Серонегативный вариант*: выполнение условий #1, #2, #4 и #5.

1. Клиническая картина — симптомы (наличие ≥ 1 признака):

- скованность и ригидность (в аксиальных мышцах и/или в конечностях);
- эпизодические мышечные спазмы (в аксиальных мышцах и/или в конечностях),
- провоцируемые звуками, тактильными раздражителями, эмоциональным волнением.

2. Клиническая картина — признаки в симптоматическую фазу заболевания (наличие ≥ 1 признака):

- повышение мышечного тонуса (аксиальных мышц или конечностей);
- поясничный гиперлордоз;
- одновременное напряжение мышц паравертебральных поясничных и брюшного пресса.

3. Серологическая оценка (наличие ≥ 1 признака):

- высокие титры антител к GAD65 в крови (>10.000 МЕ/мл при иммуноферментном анализе или ≥ 20 нмоль/л при радиоиммунном анализе) или любой положительный титр в ЦСЖ;
- наличие антител к амфифизину в крови и/или ЦСЖ;
- наличие антител к GlyR в крови и/или ЦСЖ.

4. Электрофизиологическая оценка (наличие ≥ 1 признака):

- невозможность расслабить паравертебральные мышцы при игольчатой электромиографии;
- усиленные акустические или экстероцептивные ответы при поверхностной электромиографии;
- патологическое совместное сокращение мышц-агонистов и антагонистов при электромиографии;

5. Исключение альтернативных диагнозов.

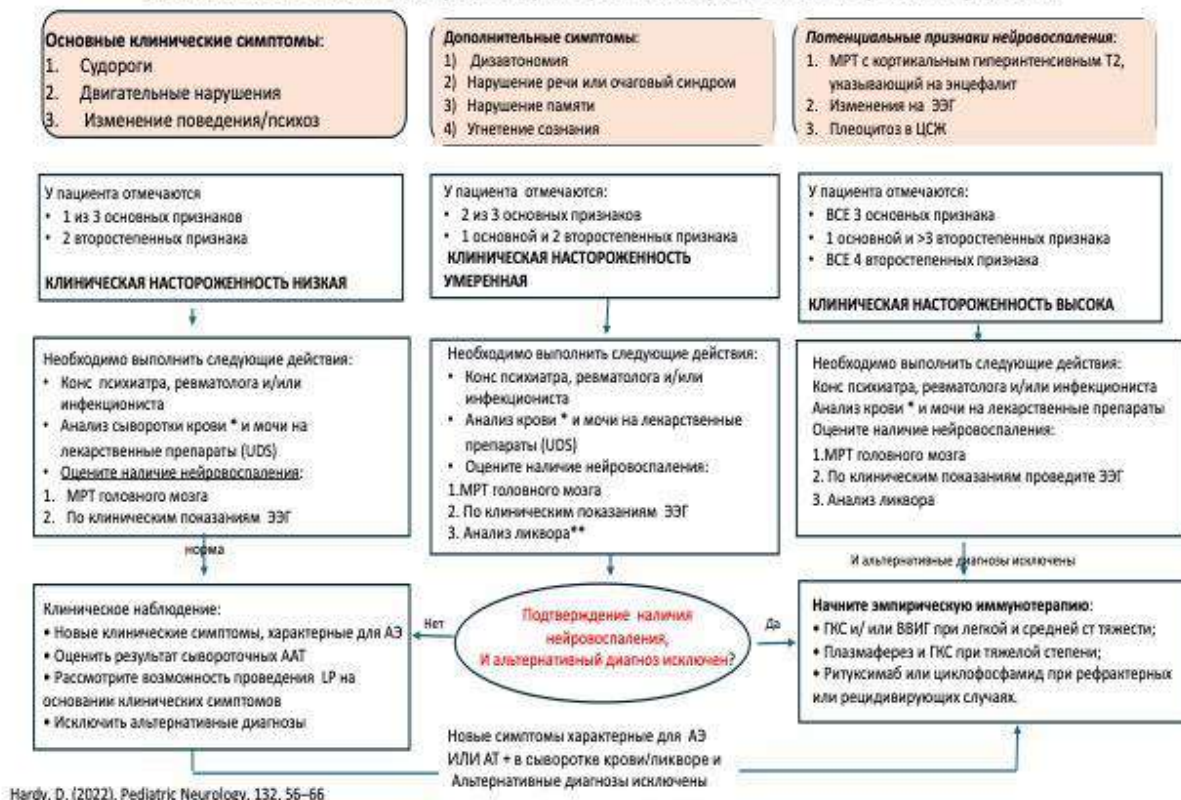
При формулировании диагноза клинический фенотип пациента может быть уточнен, соответственно актуальной классификации расстройств спектра СРЧ:

- **классический СРЧ** – поражение аксиальной мускулатуры и конечностей (нижних, верхних);
- **фокальный СРЧ** – изолированное поражение одной конечности или туловища;
- **СРЧ-плюс** – признаки классического СРЧ в сочетании со стволовой и/или мозжечковой симптоматикой;
- **ПЭРМ** – тяжелая мышечная ригидность и спазмы в сочетании с энцефалопатией, миоклонусом (мультифокальными или генерализованными), стволовой,

мозжечковой симптоматикой и/или вегетативной дисфункцией [171] (см.

Приложение А3.1).

Диагностический алгоритм при аутоиммунном энцефалите у детей



Б3. Алгоритм дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов

Дифференциальная диагностика АИЭ, исходя из клинического фенотипа [40,42,43,44, 45 ,48 ,68,74]

Клинический фенотип АЭ	Возможные антитела	Дифференциальный ряд
Лимбический	LG11, NMDAR, AMPAR, CASPR2, Hu, CV2, Ma2, GAD65, GABABR, DPPX, GluR5, Neurexin-3α, АК-5	Герпетические энцефалиты (HSV 1,2, HHV-6, VZV), глиальные опухоли, психические заболевания
Кортикальный / субкортикальный	NMDAR, GABABR, GABAAR, DPPX, MAP1B, MOG	ОРЭМ, псевдотуморозный РС, МОГАЗ, ПМЛ, БКЯ, СКВ, саркоидоз, болезнь Бехчета, сифилис, лимфома ЦНС, гипоксическая энцефалопатия, постиктальные изменения
Стриарный	NMDAR, LG11, CV2, DR2, PD10A	БКЯ, вирус лихорадки Западного Нила, токсические, гипоксические, дисметаболические энцефалопатии
Диэнцефальный	Ma2, Ma1, IgLON5, DPPX,	Саркоидоз, болезнь Бехчета,

	аквапорин4	энцефалопатия Вернике, болезнь Уиппла
Стволовой	Ri, Hu, Ma2, Ma1, KLHL11, IgLON5, DPPX, аквапорин4, MOG, GQ1b	Листерийный, вирусный энцефалиты, МОГАЗ, CLIPPERS, энцефалит Бикерстаффа, саркоидоз, болезнь Бехчета, лимфома ЦНС, центральный pontинный миелолиз, болезнь Уиппла
Церебеллярный / ПМА	GAD65, Yo, Hu, Ri, CASPR2, Tr, KLHL11, NIF, mGluR1, VGCC	Вирусный /парвовирусный церебеллит, целиакия, синдром Миллера–Фишера, дефицит витамина Е, церебеллярная форма мультисистемной атрофии, спиноцеребеллярная атаксия
Энцефаломиелит	CV2, Yo, MAP1B, GFAP, аквапорин 4, MOG	ЗСОНМ, МОГАЗ, боррелиоз, вирус лихорадки Западного Нила
Менинго-энцефалит	GFAP	Туберкулёз и др. инфекционные менингоэнцефалиты, саркоидоз, болезнь Бехчета, лептоменингеальный канцероматоз, глиоматоз с полиангиитом
Спектр синдрома ригидного человека	GAD65, амфифизин	Миелопатии, дистонии, паркинсонизм, болезнь Штрюмпеля, функциональное неврологическое расстройство

Комментарий: БКЯ – болезнь Крейтцфельда–Якоба; ЗСОНМ – заболевания спектра МОГАЗ – МОГ-ассоциированные заболевания; ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит; ПМА – прогрессирующая мозжечковая атаксия; ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; РС – рассеянный склероз; СКВ – системная красная волчанка; CLIPPERS – хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным накоплением контрастного вещества в варолиевом мосту, реагирующее на терапию глюкокортикостероидами; HHV-6 – вирус герпеса человека 6-го типа; HSV1,2 – вирус простого герпеса 1-го, 2-го типов; VZV – вирус варицелла-зостер.

Б4. Парное исследование сыворотки крови и спинномозговой (цереброспинальной) жидкости на антитела к внутриклеточным / поверхностным / глиальным антигенам в зависимости от клинического фенотипа аутоиммунного энцефалита

Клинический фенотип	Рекомендуемая панель антител для исследования
Лимбический энцефалит	<ul style="list-style-type: none"> • Панель 1 (сыворотка крови+ЦСЖ); • Панель 2 (сыворотка крови+ЦСЖ); • АТ к GAD65 (сыворотка крови+ЦСЖ).
Кортикальный/субкортикальный энцефалит	<ul style="list-style-type: none"> • Панель 1 (сыворотка крови+ЦСЖ); • Анти-MOG (сыворотка крови).
Стриарный или дизэнцефальный энцефалит	<ul style="list-style-type: none"> • Панель 1 (сыворотка крови+ЦСЖ); • Панель 2 (сыворотка крови+ЦСЖ); • Анти-аквапорин-4 (сыворотка крови).
Стволовой энцефалит	<ul style="list-style-type: none"> • Панель 2 (сыворотка крови+ЦСЖ); • Анти-MOG (сыворотка крови);

	<ul style="list-style-type: none"> • Анти-аквапорин-4 (сыворотка крови); • Анти-GQ1b (сыворотка крови).
Прогрессирующая мозжечковая атакия	<ul style="list-style-type: none"> • Анти-GAD65 (сыворотка крови+ЦСЖ); • Панель 2 (сыворотка крови+ЦСЖ).
Менингоэнцефалит	<ul style="list-style-type: none"> • Панель 1 (сыворотка крови+ЦСЖ); • АТ к GFAP (сыворотка крови+ЦСЖ).
Энцефаломиелит	<ul style="list-style-type: none"> • Панель 1 (сыворотка крови+ЦСЖ); • Панель 2 (сыворотка крови+ЦСЖ); • Анти-аквапорин-4 (сыворотка крови).
Синдром ригидного человека	<ul style="list-style-type: none"> • Анти-GAD65 (сыворотка крови+ЦСЖ); • Панель 2 (сыворотка крови+ЦСЖ).

Комментарий: Панель 1: АТ к NMDAR, LGI1, CASPR2, GABABR, AMPAR, DPPX;
Панель 2: АТ к Hu, Ri, Yo, CV2, Ma2, амфифизин.

Б5. Алгоритм онкологического поиска

1. Базовый онкологический скрининг проводится всем пациентам с подозрением на АИЭ [2,5].

Категория пациентов	Обследование
Все пациенты	КТ органов грудной клетки, брюшной полости (+контрастное усиление)
Пациенты женского пола	УЗИ яичников, УЗИ молочных желез / маммография
Пациенты мужского пола	УЗИ мошонки
Соответствие критериям «вероятного» / «достоверного» ПаНС, отсутствие обнаружения патологии по данным УЗИ и КТ	ФДГ-ПЭТ/КТ тела

2. Направленный онкологический поиск проводится в соответствии с предполагаемым типом опухоли, который, в свою очередь, определяется типом выявленного антитела [5,30] (см. Приложение А3.3):

- **Мелкоклеточный рак легкого и злокачественная тимома:** КТ грудной клетки ± ФДГ-ПЭТ/КТ. При тимомах также может быть информативна МРТ грудной клетки, особенно у детей.
- **Рак молочной железы:** маммография (у молодых женщин и/или при плотной ткани железы – УЗИ молочных желез) ± МРТ молочных желез. При отрицательных результатах – ФДГ-ПЭТ/КТ.
- **Тератома яичника:** УЗИ органов малого таза (трансвагинальное УЗИ может быть неприменимо у девочек) ± МРТ органов малого таза/брюшной полости (с контрастным усилением). При отрицательных результатах – КТ грудной клетки для поиска экстраовариальной тератомы.

Профилактическая овариэктомия не рекомендуется при АИЭ с АТ к NMDAR без

выявленной тератомы яичника. Она может быть рассмотрена у отдельных пациенток с тяжелым неврологическим дефицитом и подтвержденным отсутствием ответа на иммунотерапию первой и второй линии (учитывая, что первые признаки ответа на иммунотерапию могут появиться через 2–3 месяца), при тщательной оценке соотношения пользы и риска процедуры.

- **Карцинома яичника:** трансвагинальное УЗИ (трансвагинальное УЗИ может быть неприменимо у девочек) ± МРТ брюшной полости/малого таза или ФДГ-ПЭТ/КТ.
- **Опухоли яичек:** УЗИ мошонки ± КТ тазовой области; МРТ может служить альтернативой КТ, особенно у детей. Орхиэктомия рекомендуется мужчинам младше 50 лет с микрокальцинатами по данным УЗИ, подтвержденными антителами Ма2 и соответствующим клиническим фенотипом (стволовой и дизэнцефальный энцефалит, лимбический энцефалит, ПМА). ФДГ-ПЭТ/КТ рекомендуется при подозрении на забрюшинные или медиастинальные герминогенные опухоли (могут быть заподозрены на основании неинформативного УЗИ мошонки или выявления при биопсии яичка регрессировавшей опухоли). ФДГ-ПЭТ/КТ рекомендуется при подозрении на забрюшинные или медиастинальные герминогенные опухоли на основании неинформативного УЗИ яичка или выявления регрессировавшей опухоли при биопсии яичка.
- **Колоректальный рак:** анализ кала на скрытую кровь, сигмо/колоноскопия.
- **Лимфома Ходжкина:** КТ всего тела или ФДГ-ПЭТ/КТ.
- **Нейробластома:** КТ ± МРТ (КТ, как правило, более чувствительна, так как легче выявляет кальцификаты, но для стадирования опухолей грудной клетки предпочтительнее МРТ). Рентгенография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и метаболические исследования обладают недостаточной чувствительностью.
- **Неизвестная первичная опухоль:** КТ всего тела. При отрицательном результате – ФДГ-ПЭТ/КТ.

3. Рекомендации по динамическому онкологическому поиску:

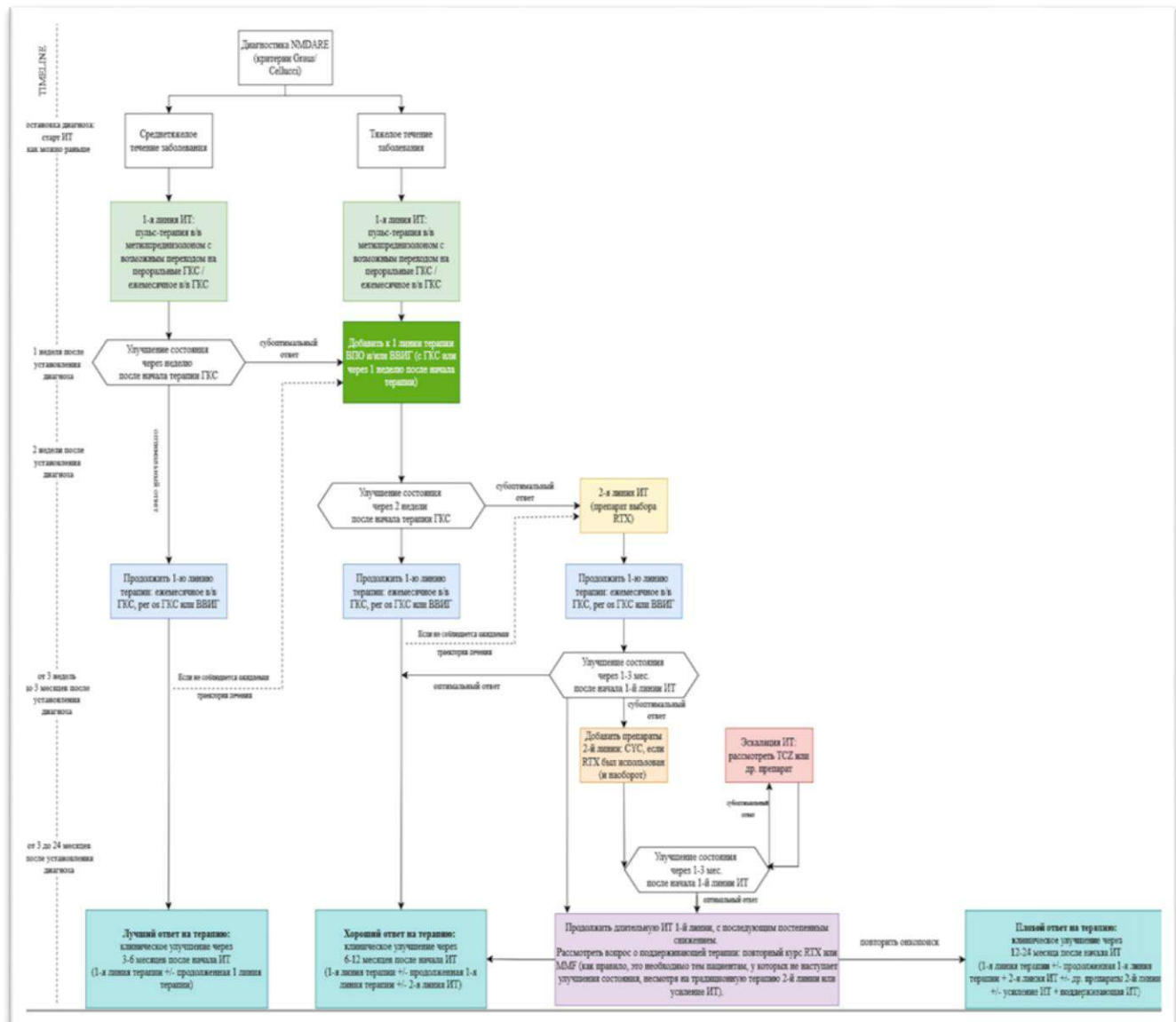
Однократным онкологическим поиском на этапе первоначальной диагностической оценки допустимо ограничиться при выявлении антитела низкого опухолевого риска (см. Приложение А3.3), а также в случае АИЭ иной этиологии (при наличии другого установленного триггера паранеопластический генез мало вероятен). В остальных случаях требуется **регулярный динамический** поиск каждые 3–6 месяцев в течение 2–5 лет, что особенно актуально в следующих клинических ситуациях [27]:

- пациентам с антителом высокого опухолевого риска;
- пациентам с антителом промежуточного опухолевого риска в сочетании с клиническим

фенотипом высокого риска;

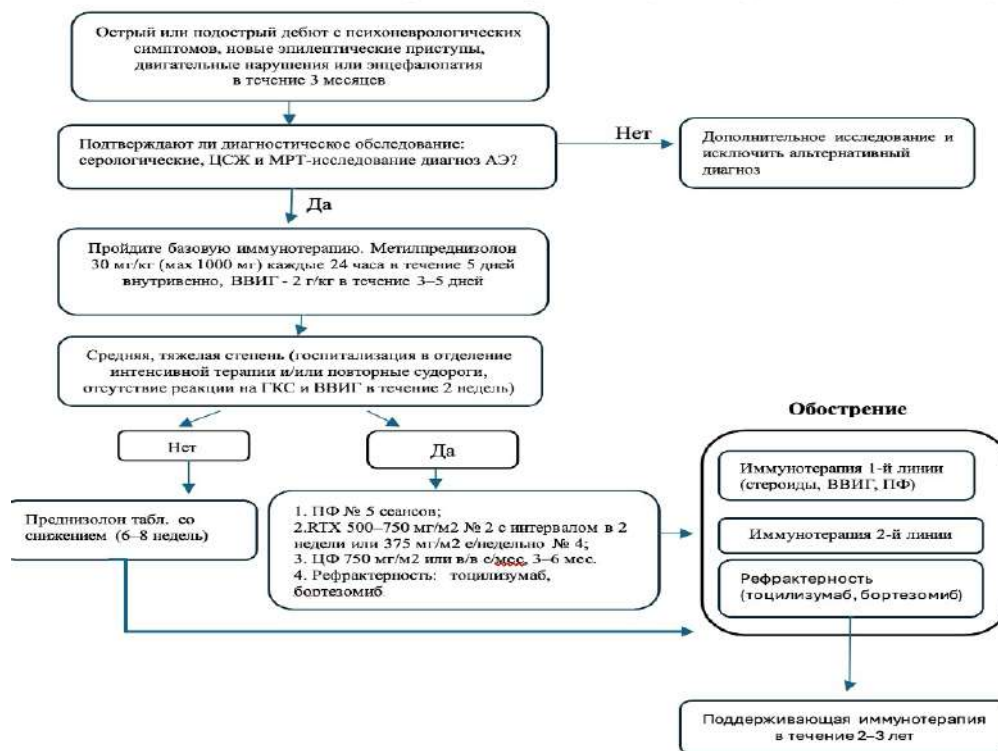
- пациентам, не отвечающим на иммунотерапию;
- пациентам с рецидивирующим течением АИЭ;
- если идентифицированная опухоль не типична для выявленного антитела, поскольку у пациента может быть больше одной опухоли;
- пациентам с положительным онкологическим анамнезом.

Б6. Алгоритм иммунотерапии аутоиммунного энцефалита



Примечание: ИТ – иммунотерапия, ГКС – глюкокортикостероиды, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ПФ – плазмаферез, SVC – циклофосфамид, RTX – ритуксимаб, TCZ – тоцилизумаб, MMF – микофенолата мофетил

Подходы к лечению рецидивирующего аутоиммунного энцефалита у детей



Сокращения: цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), магнитно-резонансная томография (МРТ), глюкокортикостероиды (ГКС), внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), плазмаферез (ПФ), ритуксимаб (RTX), циклофосфамид (ЦФ)

Приложение В. Информация для пациента

Аутоиммунный энцефалит (АИЭ) – это воспаление вещества головного мозга. При АИЭ иммунная система ошибочно атакует здоровые клетки головного мозга, что приводит к неврологическим и психиатрическим симптомам. Никто точно не знает, почему люди заболевают АИЭ. Некоторые случаи связаны с определенными видами опухоли, а некоторые – с инфекциями (такими как вирус простого герпеса), но у многих пациентов нет известных причин. АИЭ обычно возникает у ранее здоровых людей, но может быть более вероятным у тех, у кого есть другие аутоиммунные заболевания.

У пациентов с АИЭ наблюдается широкий спектр симптомов, и не у всех симптомы одинаковые. Одним из отличительных признаков АИЭ является быстрое развитие симптомов и их прогрессирование в течение 3-х месяцев. Диагноз АИЭ ставится на основании наличия неврологических / психопатологических симптомов и результатов лабораторно-инструментальных обследований.

Если сочетание симптомов и результатов анализов позволяет предположить у человека «возможный» АИЭ, то рекомендуется начать прием препаратов (иммунотерапия),

которые лечат воспаление в головном мозге.

Лечение пациентов с АИЭ зависит от его возраста, степени тяжести состояния и места, где они проходят лечение. В дополнение к лекарствам, которые воздействуют на иммунную систему, чтобы уменьшить воспаление мозга, многим детям с АИЭ понадобятся препараты для лечения симптомов АИЭ, такие как противоэпилептические препараты для уменьшения или предотвращения судорог; лекарства, уменьшающие неконтролируемые движения; лекарства для лечения тревоги или депрессии; антипсихотические препараты для пациентов, страдающих галлюцинациями; лекарства, улучшающие внимание и сон.

У некоторых пациентов с АИЭ улучшение состояния наступает в течение нескольких дней после начала иммунотерапии, и они не нуждаются в дополнительных лекарствах, воздействующих на иммунную систему. Другие пациенты с АИЭ для остановки воспаления головного мозга нуждаются в назначении нескольких групп препаратов, воздействующих на иммунную систему. Многие научные исследования показывают, что состояние большинства пациентов постепенно улучшается в течение 18 месяцев - 2 лет после начала лечения, особенно у детей, однако у некоторых пациентов с АИЭ полного выздоровления не наступает и остаются проблемы с поведением, которые влияют на качество их жизни.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Адаптированная модифицированная шкала mRS

Название на русском языке: Адаптированная модифицированная шкала mRS

Оригинальное название: Modified Rankin Scale

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):
[70,71,72,73]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): _____

Назначение: оценка функционального статуса при неврологической патологии

Содержание (шаблон), Ключ (интерпретация):

Адаптированная модифицированная шкала mRS		
Шкала	Описание	Комментарий
0	Нет симптомов	-
1	Неинвалидизирующие симптомы, не	Привычки игры/обучения

	прерывающие ежедневную активность и привычки игры/обучения у ребенка	включают посещение детсада или школы
2	Незначительный симптом, который может незначительно сократить ежедневную активность и привычки игры/обучения у ребенка, но не прерывает соответствующие возрасту базовые функции	Базовые функции: прием жидкости и пищи, одевание, раздевание, расчесывание, умывание, купание.
3	Умеренные симптомы, которые существенно прерывают ежедневную активность и привычки игры/обучения или препятствуют полной независимости в соответствующих возрасту базовых функциях	Базовые функции: прием жидкости и пищи, одевание, раздевание, расчесывание, умывание, купание.
4	Умеренно-тяжелые симптомы, явно препятствующие в независимости в базовых функциях соответствующим возрасту, хотя пациент не нуждается в постоянном наблюдении	Базовые функции: прием жидкости и пищи, одевание, раздевание, расчесывание, умывание, купание.
5	Тяжелая инвалидизация, полная зависимость и потребность в постоянном наблюдении	В пределах кровати: могут быть нарушения сознания, ажитация, дизавтономия, тяжелые двигательные расстройства
6	Смерть	

Ключ (интерпретация): хороший функциональный статус определялся как балл шкалы Рэнкина (mRS) ≤ 2 .

Приложение Г2. Клиническая оценочная шкала для аутоиммунных энцефалитов
Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis (CASE)

Название на русском языке: Клиническая оценочная шкала для аутоиммунных энцефалитов
Оригинальное название (если есть): Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis (CASE)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): [76,77]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): _____

— **Назначение:** Оценка степени тяжести заболевания, отслеживание эффективности лечения, помощь в прогнозировании исхода заболевания.

Содержание (шаблон):

Ключевой симптом	Шкала	Балл
Судороги*	Нет	0

	Контролируемые судороги	1
	Неконтролируемые судороги ^a	2
	Эпилептический статус	3
Нарушения памяти	Нет	0
	Легкие (не затрагивающие ежедневную активность)	1
	Умеренные (затрагивающие ежедневную активность)	2
	Тяжелые (невозможно запоминание, невозможна коммуникация)	3
Психиатрические симптомы (бред, галлюцинации, расторможенность, агрессия)	Нет	0
	Легкие (нет необходимости в медицинском вмешательстве, поскольку это не влияет на повседневную деятельность)	1
	Умеренные (есть необходимость медицинского вмешательства, поскольку это мешает повседневной деятельности)	2
	Тяжелые (нуждается в постоянном уходе или госпитализации из-за психиатрических симптомов) или не поддаются оценке	3
Состояние сознания	Активное сознание (самопроизвольно открывает глаза)	0
	Сомнолентное (открывает глаза на голос)	1
	Ступорозное (открывает глаза на боль)	2
	Коматозное (не открывает глаза)	3
Речевые нарушения	Нет	0
	Легкие (речь медленная, полными предложениями)	1
	Умеренные (пациент не в состоянии выразить мысли полными предложениями)	2
	Тяжелые (коммуникация невозможна)	3
Дискинезия / дистония	Нет	0
	Легкая дискинезия (не затрагивающая ежедневную активность)	1
	Умеренная дискинезия (затрагивающая ежедневную активность)	2
	Тяжелая дискинезия, вызывающая вторичные медицинские проблемы (самоповреждения, рабдомиолиз, необходимость в ограничении движений, во-избежание повреждения внутривенных катетеров)	3

Нарушения походки и атаксия	Походка не изменена	0
	Легкое нарушение походки, пациент способен передвигаться без посторонней помощи	1
	Умеренное нарушение походки, пациент передвигается с посторонней помощью	2
	Тяжелое нарушение походки, передвижение невозможно	3
Дисфункция стволовых структур (количество симптомов)	Нет	0
	Парез взгляда	1
	Зондовое кормление	1
	Респираторная поддержка в связи с центральной гиповентиляцией	1
Мышечная слабость (средняя двигательная сила всех конечностей, округленная) ^b	Мышечная сила не изменена (уровень V)	0
	Легкая мышечная слабость (уровень IV)	1
	Умеренная мышечная слабость (уровень III)	2
	Тяжелая мышечная слабость (\leq уровень II)	3
Общий балл		27

Примечание: у пациентов, находящихся в коматозном состоянии, для оценки можно было использовать такие показатели, как судороги, дискинезия/дистония и дисфункция ствола головного мозга, в то время как остальные оценивались в 3 балла.

^a Клиническое состояние, требующее увеличения дозы или дополнительного лечения любым противоэпилептическим препаратом.

^b Если пациент проявляет готовность к сотрудничеству, то мышечная сила в 4 конечностях оценивается с использованием обычной системы. Если пациент отказывается сотрудничать, мышечная сила оценивается на основе спонтанного движения 4 конечностей.

* Контролируемые припадки без необходимости увеличения дозы оцениваются в 1 балл (например, даже при отсутствии каких-либо припадков в течение последнего месяца при приеме противоэпилептических препаратов); трудноизлечимые припадки с необходимостью увеличения дозы оцениваются в 2 балла.

Ключ (интерпретация):

Высокий балл (например, 5–27): неблагоприятный; указывает на значительное ухудшение памяти, движений, сознания или судороги, что предсказывает менее успешный исход.

Низкий балл (например, 0–4): благоприятный; предполагает хорошее восстановление и меньшую инвалидизацию.

Приложение Г3. Шкала комы Глазго

Название на русском языке: шкала комы Глазго

Оригинальное название: Glasgow Coma Scale

Источник: [78]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка хирургического риска в зависимости от времени вмешательства при пластике внутричерепных аневризм (шкала оценки прогрессирования заболевания и неврологических функций детей).

Содержание (шаблон):

Баллы	Открытие глаз	Речевая реакция	Двигательная реакция
1	Нет	Никаких звуков	Не двигается
2	Открывает на болевое раздражение	Издаёт звуки, но не слова	Патологическое разгибание в ответ на боль (децеребрационная ригидность)
3	Открывает в ответ на голос	Произносит отдельные слова	Патологическое сгибание в ответ на боль (декортикационная ригидность)
4	Открывает самопроизвольно, наблюдает	Произносит фразы, но речь спутанная	Бесмысленные движения в ответ на боль
5 -	-	Ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос	Локализует боль, пытается её избежать
6	-	-	Выполнение движений по голосовой команде

Ключ (интерпретация):

Баллы	Степени нарушения сознания
15	Ясное сознание
3–14	Умеренное оглушение
10–12	Глубокое оглушение
8–9	Сопор
6–7	Кома умеренная
4–5	Кома глубокая
3	Кома запредельная