



## Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Скорочення	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	8
Вступ	9
Методи	9
Результати опитування	10
РОЗДІЛ 1: Діагностика аутоімунного енцефаліту	10
Мета 1: підтвердити присутність фокальних або мультифокальних аномалій головного мозку, які передбачають енцефаліт	13
Мета 2: підтвердження аутоімунної етіології запалення та виключення інших можливих причин	15
Мета 3: скринінг на пухлини, пов'язані з виникненням аутоімунного енцефаліту	18
Рекомендації з діагностики/диференційної діагностики енцефалітів	19
РОЗДІЛ 2: Лікування гострого періоду	23
Підсумок рекомендацій з найкращої практики для ведення аутоімунного енцефаліту в гостру фазу захворювання	27
Список літератури	30
Аутоімунний енцефаліт: запропоновані рекомендації для симптоматичного та довготривалого ведення. Алгоритм лікування аутоімунного енцефаліту	32
Аутоімунний енцефаліт: запропоновані рекомендації щодо симптоматичного та тривалого лікування	35
РОЗДІЛ 3: Визначення потреби у довготривалій імуносупресії	38
Підсумок рекомендацій найкращої практики з довготривалого ведення пацієнтів з аутоімунним енцефалітом	42
Список літератури	44
Додаток 1. Перелік нейрональних аутоантитіл	46

### **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Дубров Сергій Олександрович	Перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Слободін Тетяна Миколаївна	професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Гріценко Олександр Володимирович	заступник начальника Фармацевтичного управління-начальник відділу з питань якості та доступності лікарських засобів, їх раціонального застосування Фармацевтичного управління Міністерства охорони здоров'я України;
Бондаренко Анастасія Валеріївна	професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Гриб Вікторія Анатоліївна	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету;
Кальбус Олександр Іванович	завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету;
Московко Геннадій Сергійович	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;
Чопяк Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Яцишин Роман Іванович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейко Івано-Франківського національного медичного університету;
Панасюк Олена Леонідівна	старший науковий співробітник державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Пашковський Вадим Іванович	завідувач відділення неврології № 1 комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» (за згодою);
Семеряк Орест Михайлович	керівник центру нервово-м'язових захворювань комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (за згодою);
Дельва Михайло Юрійович	завідувач кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету;
Личко Володимир Станіславович	доцент кафедри нейрохірургії та неврології навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
----------------------------	---

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



#### **Рецензенти**

Мяловицька Олена Анатоліївна	професор кафедри внутрішньої медицини навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, д.мед.н.;
Товажнянська Олена Леонідівна	професор, завідувачка кафедри неврології Харківського національного медичного університету, д.мед.н.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2029 рік**

## СКОРОЧЕННЯ

АЕ	аутоімунний енцефаліт
ВВІГ	внутрішньовенний імуноглобулін
ВВМП	внутрішньовенний метилпреднізолон
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВІТ	відділення інтенсивної терапії
ГРЕМ	гострий розсіяний енцефаломієліт
ІТ	імуноterapia
ЕЕГ	електроенцефалограма
КН	клінічна настанова
КТ	комп'ютерна томографія
ЛП	люмбальна пункція
ЛПЗ	латералізовані періодичні розряди
МП	метилпреднізолон
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МСА-М	мультисистемна атрофія - мозочковий варіант
ОКС	олігоклональні смуги
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПМЛ	прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
ПФ	плазмаферез
РС	розсіяний склероз
СМР	спинномозкова рідина
УЗД	ультразвукова діагностика
ХКЯ	хвороба Крейтцфельда-Якоба
Ab	antibodies (антитіла)
ABLV	Australian bat lyssavirus (Австралійський вірус сказу кажанів)
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (ангіотензинперетворюючий фермент)
AChR	Acetylcholine receptor antibody (ацетилхоліновий рецептор)
AEACN	Autoimmune Encephalitis Clinicians Network (Мережа Клініцистів Альянсу з Аутоімунних Енцефалітів)
Ag	antigen (антиген)
AHL	Acute hemorrhagic leukoencephalitis (гострий геморагічний лейкоенцефаліт)

AK5	Adenylate kinase 5 Antibody (антитіла до аденілат-кінази 5)
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (рецептор альфа-аміно-3-гідроксил-5-метил-4-ізоксазолепропіонової кислоти)
AQP4	Aquaporin 4 water channel (аквапорин-4 водний канал)
ANA	antinuclear antibodies (антиядерні антитіла)
CASPR2	Contactin-associated protein-like 2 (контактин-асоційований протеїн типу 2)
CLIPPERS	Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (хронічне лімфоцитарне запалення з периваскулярним посиленням на рівні моста, яке відповідає на стероїди)
CMF	central pontine myelinolysis (центральний понтинний мієліноліз)
CMV	cytomegalovirus (цитомегаловірус)
CRMP5	Collapsin response mediator protein 5 (протеїн медіатору колапсинової відповіді 5)
CTFV	Colorado tick fever virus (колорадська кліщова гарячка)
DaT сканування	DaT scan (сканування транспортування допаміну)
DPPX	Dipeptidyl-peptidase-like protein 6 (дипептидил-пептидазо-подібний протеїн 6)
DR2	Dopamine receptor 2 Ab (дофаміновий рецептор D2)
EBV	Eppstein-Barr Virus (вірус Епштейн-Барра)
EEEV	eastern equine encephalitis virus (вірус східного енцефаломієліту коней)
ENA	Extractable nuclear antigen antibodies (вилучені ядерні антигени)
FBDS	faciobrachial dystonic syndrome (фаціобрахіальний дистонічний синдром)
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography (позитронна емісійна томографія головного мозку з флюородезоксиглюкозою)
GABAR	Gamma-Amino butyric acid A Receptor (рецептор гамма-аміно-бутирової кислоти)
GAD	Glutamic acid decarboxylase (декарбоксилаза глутамінової кислоти)
GAD65	Glutamic acid decarboxylase 65 (декарбоксилаза глутамінової кислоти 65)
GFAP	Glial fibrillary acidic protein (гліальний фібрилярний кислотний протеїн)
GlyR	glycine receptor (гліциновий рецептор)
GPA	gliomatosis with polyangiitis (гліоматоз з поліангіїтом)
GQ1B	anti-ganglioside Q1b antibodies (анти-гангліозидні Q1B антитіла)
HGA	human granulocytotropic anaplasmosis (людський гранулоцитотрофічний анаплазмоз)
HHV6	human herpes virus 6 (вірус герпесу людини 6 типу)

HME	Human monocytotropic ehrlichiosis (моноцитотропний ерліхіоз людини)
HSV	herpes simple virus (вірус простого герпесу)
ICIs	Immune checkpoint inhibitors (інгібітори імунних контрольних точок)
Ig	immunoglobulines (імуноглобулін)
IgLON5	імуноглобулін-подібна молекула клітинної адгезії 5
IL-6	interleukin 6 (інтерлейкін 6)
JCV	John Cunningham Virus (вірус Джона Каннінгема)
JEV	japanese encephalitis virus (вірус японського енцефаліту)
KLHL11	kelch-like protein 11 Ab (келихоподібний протеїн 11)
KUNV	Kunjin virus (вірус Кунджин)
LACV	Lacrosse virus (вірус енцефаліту ла Лакрос)
LG11	Leucine-rich glioma inactivated antibody (інактивуючі антитіла до лейцин-збагаченої гліоми)
LMCV	lymphocytic choriomeningitis вірус (вірус лімфоцитарного хориомеїнігіту)
LPDs	lateralized periodic discharges (латералізовані періодичні розряди)
LTM	longitudinal transverse myelitis (поздовжній поперечний мієліт)
mGluR1	Metabotropic glutamate receptor 1 (метаботропний глутаматний рецептор 1)
mGluR5	Metabotropic glutamate receptor 5 (метаботропний глутаматний рецептор 5)
MOG	Myelin oligodendrocyte glycoprotein (мієлінолігодендроцитний глікопротеїн)
mRS	modified Rankin scale (модифікована шкала Ренкіна)
MVEV	Murray valley encephalitis вірус (енцефаліт долини Муррея)
NAAs	antineuronal antibodies (антинейрональні антитіла)
NIF	Neuronal intermediate filament (нейрональний проміжний філамент)
NMDAR	N-methyl-D-aspartate receptor (рецептор N-метил-D-аспартат)
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorders (спектр оптикомієліт-асоційованих розладів)
NORSE	New-onset refractory status epilepticus (первинний рефрактерний епілептичний статус)
(N)REM	Non-rapid eye movement sleep (фаза сну без швидкого руху очей)
PCA-2	Purkinje cell cytoplasmic antibody type 2 (цитоплазматичне антитіло клітини Пуркінє типу 2)
PERM	progressive encephalopathy with limb rigidity and myoclonus (прогресуючий енцефаломієліт з рідкістю та міоклонусом)

PET	positron emission tomography (позитронна емісійна томографія)
REM	rapid eye movement sleep (період сну з швидким рухом очних яблук)
RMSF	Rocky Mountain spotted fever (плямиста гарячка скелястих гір)
RTQuIC	Real-time quaking-induced conversion (перетворення в реальному часі, викликане трусінням)
SCA	Spinocerebellar ataxia (спиномозочкова атаксія)
SCLC	small-cell lung cancer (дрібноклітинний рак легень)
SLEV	St Louis encephalitis вірус (вірус енцефаліту Сент Луїс)
SPS	stiff person syndrome (синдром ригідної людини)
SSPE	Subacute sclerosing panencephalitis (підгострий склерозуючий паненцефаліт)
STM	short-segment transverse myelitis (короткий-сегментарний поперечний мієліт)
TBEV	Tick-borne encephalitis virus (вірус кліщового енцефаліту)
TM	Transverse myelitis (поперечний мієліт)
TNF	tumor necrosis factor (фактор некрозу пухлин)
TOSV	Toscana вірус (тосканський вірус)
VEP	Visually evoked potentials (зорові викликані потенціали)
VEEV	Venezuelan equine encephalitis вірус (вірус венесуельського енцефаліту коней)
VGCC	Voltage-gated calcium channel (потенціалзалежний кальцієвий канал)
VGPC	Voltage-gated potassium channel (потенціалзалежний калієвий канал)
VZV	varicella zoster virus (вірус вітряної віспи)
WNV	West Nile virus (вірус Західного Нілу)



## АУТОІМУННИЙ ЕНЦЕФАЛІТ ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.

Дана клінічна настанова (КН) є результатом синтезу та адаптації для системи охорони здоров'я України клінічних рекомендацій, створених авторами з 17 країн від Мережі Клініцистів Альянсу з аутоімунних енцефалітів (АЕ) на основі оцінки доступної доказовості кожного кроку ведення аутоімунного енцефаліту та запропонування експертної думки у випадку, коли доказовість відсутня. Основні автори від Мережі Клініцистів Альянсу з АЕ при створенні рекомендацій оглянули доступну літературу та розробили перший варіант **Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management (2021)**, Abboud H, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:757–768.

Для синтезу були використані фрагменти наступних документів:

- **Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management (2021)**, Uy CE, et al. *Pract Neurol* 2021;21:412–423
- **Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long term management** Abboud H, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:897–907
- **Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand. Intern Med J.** 2015 May;45(5):563-76.

Прототипи були обрані мультидисциплінарною робочою групою як приклади найкращої практики надання медичної допомоги дорослим пацієнтам з аутоімунним енцефалітом та ґрунтуються на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних та лікувальних втручань, фармакоterapiї та організаційних принципів її надання. Клінічні рекомендації були обрані на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної Настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватись, як стандарт медичної допомоги. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. КН не відміняє індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

## **ВСТУП**

Аутоімунний енцефаліт (АЕ) включає групу неінфекційних імунно-опосередкованих запальних уражень паренхіми мозку, яка часто залучає кортикальну або глибоку сіру речовину з /або без залучення білої речовини, оболонки чи спинного мозку (1-4). Оригінальний опис АЕ стосувався паранеопластичних станів, які пов'язані з антитілами проти внутрішньоклітинних онконейрональних антигенів, таких як ANNA-1/анти-Ну (5,6). Ці «класичні» антитіла, опосередковано пов'язані з Т-клітинним імунітетом, не є патогенними для пухлини, однак мають вторинну агресію проти нервової системи. За останні роки була розпізнана все зростаюча кількість антитіл до нейрональних поверхневих або синаптичних антигенів у якості мішеней, наприклад, антитіла до N-метил-D-аспартат рецептору (NMDAR), інактивуючі антитіла до лейцин-збагаченої гліоми (LGI1) (1). Було показано, що більшість цих поверхневих антитіл, ймовірно, є патогенними і, як вважають, опосередковують більш чутливі до імунотерапії форми АЕ та мають менший зв'язок із пухлинами.

Специфічні типи енцефаліту можуть виникати внаслідок утворення імунних комплексів з олігодендроцитами (наприклад, стовбуровий енцефаліт з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну (MOG)) або астроцитів (наприклад, анти-аквапорин-4 (AQP4) дієнцефальний енцефаліт), менінгоенцефаліт з анти-гліальним фібрилярним кислотним протеїном (GFAP)). До того ж деякі пацієнти з АЕ не мають будь-яких визначених антитіл (серонегативні), представляючи категорію захворювань з новими, ще не ідентифікованими антитілами або захворювань, опосередкованих Т-клітинами (Додаток №1 містить перелік комерційно доступних антитіл до нейрональних антигенів (HNAА)).

Нещодавні епідеміологічні дослідження передбачили, що АЕ, можливо, є таким же частим як інфекційний енцефаліт з визначеним рівнем розповсюдження у 13,7/100 000 (7). Прорив у знаннях про нові антитіла та про пов'язані із ними синдромами створили нову галузь нейроімунології (8). Але швидко зростаючі знання лабораторної складової не були аналогічними щодо прогресу в клінічній практиці, що призводить до багатьох питань, які не знаходять відповіді стосовно гострого та довготривалого ведення АЕ. Гетерогенність клінічної картини АЕ та знахідки при додаткових обстеженнях заважають проведенню широкомасштабних клінічних досліджень та обмежують якість доказовості стосовно ведення пацієнтів з АЕ.

Метою створення рекомендацій було оцінити доступну доказовість для кожного кроку ведення АЕ та забезпечити експертну точку зору при відсутності доказовості. Хоча поява комерційних панелей визначення NAA може покращити це у найближчому майбутньому, на сьогодні ці результати є часто недоступними на час ранньої оцінки та надання допомоги. Більше того, доступні на сьогодні комерційні NAA панелі самі по собі обмежують їх здатність до діагностики АЕ за рахунок навіть ще більш зростаючої кількості ідентифікованих антитіл та вірогідності опосередкованого Т-клітинами патогенезу в деяких випадках. Через це клініцисти мають підходити до АЕ як до клінічної групи, коли потрібно приймати негайне рішення щодо обстежень та лікування (1). В подальшому це може бути відкореговане відповідно типу ідентифікованих антитіл. Таким чином, мета цього огляду - окреслити практичний підхід менеджменту пацієнтів у гостру фазу АЕ та в довготривалій перспективі незалежно від виявлених антитіл. Іншою важливою метою є представлення практики досвідчених клініцистів з різних клінічних та географічних регіонів.

## **МЕТОДИ**

Основні автори від Мережі Клініцистів Альянсу з Аутоімунних Енцефалітів (AEACN) розробили перший драфт цієї статті (HA, JCP, SI, RCD, EPF, PG, AJ, YL, AR-C, IR, SJP та MJT). AEACN включає самоідентифікованих клініцистів з інтересом та клінічним досвідом у веденні АЕ, включених у перелік АЕ Альянсу. Альянс, некомерційна організація, організована пацієнтами з АЕ та їхніми родинами для створення підтримуючої спільноти для пацієнтів та їхніх доглядачів, посилення клінічної співпраці та полегшення проведення наукових досліджень з АЕ. AEACN включає мультидисциплінарну міжнародну групу дорослих та дитячих неврологів, ревматологів, психіатрів, нейропсихологів та інших спеціалістів з реальним життєвим досвідом у веденні АЕ. Автори першого драфту переглянули доступну літературу для оцінки існуючої доказовості щодо кожного кроку ведення АЕ. За відсутності доказів або наявності протиріч у доказах було розповсюджене електронне опитування між усіма членами AEACN для отримання індивідуальних відповідей. Питання для опитування охоплювали ініціальне лікування, подальшу допомогу та довготривалу терапію. Після

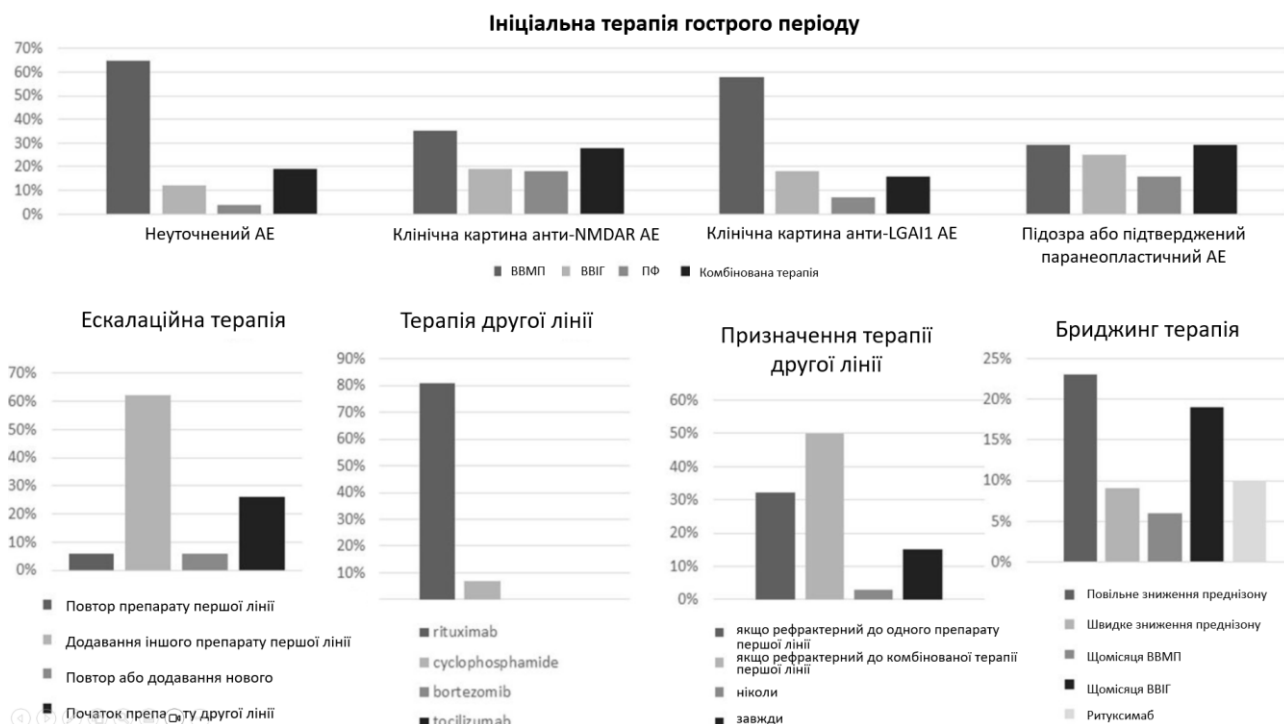
додавання результатів опитування до рукопису оновлена версія поширювалась між усіма членами АЕАСН для редагування та подальших пропозицій.

## РЕЗУЛЬТАТИ ОПИТУВАННЯ

Опитування було розповсюджене між 147 клініцистами – членами альянсу. Шістдесят вісім (46%) членів дали відповіді, включно з основними авторами. Найбільш представленими спеціальностями/субспеціальностями серед респондентів були нейроімунологи (66%), а потім загальні неврологи (21%), дитячі неврологи (16%), спеціалісти з епілепсії (9%), спеціалісти з поведінкової/когнітивної неврології терапії (6%), дитячі ревматологи (6%), спеціалісти з інтенсивної неврологічної допомоги (4%), психіатри (4%), спеціалісти з розладів руху (3%), загальні педіатри (3%) та по одному спеціалісту (1,5%) з кожної наступної спеціальності: вегетативних розладів, дорослої ревматології та педіатрів-інтенсivistів. Двадцять п'ять членів (37%) вказали більш ніж одну субспеціальність.

Приймали участь клініцисти з 17 країн, включаючи США (69%), Бразилію (4%), Канаду (3%), Китай (3%), Іспанію (3%), Аргентину, Австралію, Індонезію, Ізраїль, Італію, Нідерланди, Філіппіни, Сінгапур, Південну Корею, Швейцарію, Туреччину та Велику Британію (країни вказані у порядку відповідності до зменшення числа респондентів та за алфавітом, якщо кількість респондентів була однаковою). Серед загальної кількості осіб, що прийняли участь, 88% практикували у академічних закладах третього рівня надання допомоги і 76% були активними у клінічних дослідженнях з АЕ або мали наукові публікації. Члени-учасники вказали на персональний клінічний досвід у середньому в 7,3 підтипах АЕ (коливання 1 – 13, у середньому - 8). Загалом 9% членів Альянсу мали зв'язок з відповідними нейроімунологічними лабораторіями з можливостями тестування на НАА.

Результати окремих пунктів опитування представлені після відповідних розділів щодо надання допомоги пацієнтам з АЕ. Заключний драфт був затверджений усіма членами АЕАСН після чотирьох раундів перегляду. Документ мав на меті відповісти на попередньо визначені клінічні питання, як деталізовано нижче на малюнку 1.



**Малюнок 1.** Результати опитування АЕАСН щодо гострої та проміжної терапії.

АЕ – аутоімунний енцефаліт; АЕАСН - Мережа Клініцистів Альянсу з Аутоімунних Енцефалітів; ВВМП – внутрішньовенний метилпреднізолон; ВВІГ – внутрішньовенний імуноглобулін; ПФ – плазмаферез.

## РОЗДІЛ 1: ДІАГНОСТИКА АЕ

### Коли маємо клінічно підозрювати АЕ?

Деталізований анамнез та обстеження є першим та найбільш важливим кроком у діагностиці АЕ. Імунна реакція при АЕ часто призводить до гострої або підгострої маніфестації симптомів тривалістю менше 3-х місяців (1). Хронічний розвиток симптоматики зустрічається лише при деяких варіантах, особливо при енцефалітах, пов'язаних з антитілами до LGI1, контактин-асоційованого протеїну типу 2 (CASPR2), дипептидил-пептидазо-подібного протеїну 6 (DPPX) та декарбоксилази глутамінової кислоти 65 (GAD65) та має диференціюватися з нейродегенеративною патологією або захворюваннями іншої етіології (9). Так само надгострий початок є також атипичним і у таких випадках має розглядатись судинна етіологія. Рецидивуючий перебіг може вказувати на аутоімунну етіологію, однак на відміну від типового рецидивуючо-ремітуючого перебігу розсіяного склерозу (РС) та системних запальних розладів загострення при АЕ вкрай рідкісні та часто є результатом недостатнього лікування або швидкого припинення імунотерапії. Монофазний перебіг є більш прийнятним для ідіопатичного АЕ, в той час як прогресуючий перебіг може спостерігатись при деяких паранеопластичних варіантах АЕ, особливо при паранеопластичній мозочковій дегенерації, яка має тенденцію до стабілізації після лікування раку. Пацієнти з відомою онкопатологією або ті, хто має підвищений ризик раку (курці, літні та пацієнти з швидкою неочікуваною втратою ваги), схильні до паранеопластичного АЕ, в той час як пацієнти з власною або сімейною історією інших аутоімунних розладів мають підвищений ризик ідіопатичного АЕ (10). Типовим початком є попередня вірусна інфекція, гіпертермія або продром, характерний для вірусної інфекції (11). Тригером АЕ може бути енцефаліт, викликаний вірусом простого герпесу (HSV) або деякі види імуномодулюючої терапії, такі як інгібітори TNF-альфа та інгібітори імунних контрольних точок (ICIs). Останні можуть викликати швидкопрогресуючі форми паранеопластичного енцефаліту у пацієнтів з пізніми формами онкології (1,12). Таблиця 1 демонструє практичну класифікацію АЕ.

**Таблиця 1. Запропоновані класифікаційні концепції аутоімунних енцефалітів**

Анатомічна класифікація	Серологічна класифікація	Етіологічна класифікація
1. Лімбічний 2. Кортикальний/ субкортикальний 3. Стріатумний 4. Діенцефальний 5. Стовбуровий 6. Мозочковий 7. Енцефаломієліт 8. Менінгоенцефаліт 9. Комбінований	1. Антитіла до внутрішньоклітинних антигенів (класичні онконейрональні антитіла)* 2. Антитіла до поверхневих антигенів та інших антигенів з великим клінічним значенням (наприклад, NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2, GABAR A/B, DPPX, гліциновий рецептор, AQP4, MOG, GFAP**) 3. Антитіла до поверхневих антигенів з низьким клінічним значенням (наприклад, VGPC, VGCC)*** 4. Серонегативний аутоімунний енцефаліт.	1. Ідіопатичний 2. Паранеопластичний 3. Постінфекційний 4. Ятрогенний (наприклад, у групі з використанням інгібіторів контрольних імунних точок або інших імуномодулюючих препаратів).

\*GAD65 антитіла, направлені проти внутрішньоклітинного антигену, однак у високих титрах вони обумовлюють фенотип аутоімунного енцефаліту, подібний до поверхневих антитіл з великим клінічним значенням, а у низькому титрі зазвичай не пов'язаний з неврологічними симптомами.

\*\* GFAP є цитоплазматичним антигеном, асоційованим з середніми філаментами. Розцінюється як клінічно значущий у пацієнтів з презентацією типових радіологічних знахідок (периваскулярне радіальне посилення).

\*\*\*Клінічне значення цих антитіл варіює у відповідності до презентації клінічних проявів. Хоча вони можуть не мати клінічного значення у деяких пацієнтів з типовим аутоімунним енцефалітом, деякі з цих антитіл мають більше клінічне значення для інших неврологічних презентацій захворювань (наприклад, VGCC вірогідно має значення у пацієнтів з міастенічним синдромом Ламберта-Ітона та з набутотою аутоімунною атаксією).

Імунна реакція при АЕ є зазвичай дифузною, що призводить до мультифокального запалення мозку, але рідко – до додаткового залучення оболонки, спинного мозку та/або периферичної нервової системи (3, 6). Це дифузне запалення може бути визначеним при додаткових обстеженнях, однак

зазвичай призводить до полісиндромної клінічної картини, що є клінічною ознакою АЕ. Хоча деякі антитіла пов'язані із типовими для них клінічними проявами (наприклад, оромандибулярна дискінезія, когнітивні/поведінкові зміни, мовна та вегетативна дисфункції - при енцефаліті з NMDAR-антитілами, фаціобрaxiальні дистонічні судоми (FBDS) - при енцефаліті з LGI1-антитілами, і т.п.), є значне перекривання симптомів між усіма антитілами та всіма формами АЕ (1,11). Симптоми варіюють у відповідності до анатомічної локалізації запалення. Клініко-анатомічні категорії, типові для АЕ, підсумовані у Таблиці 2.

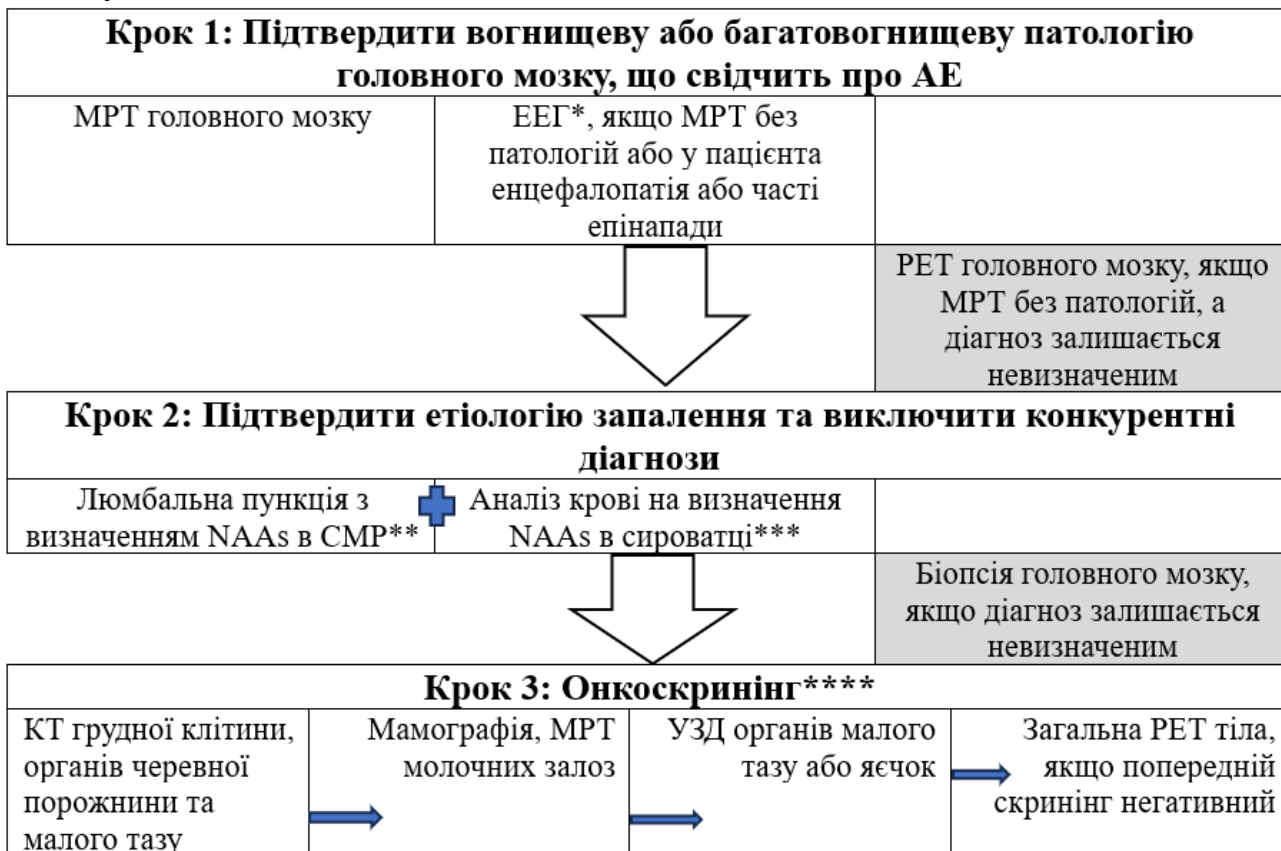
**Таблиця 2.** Клініко-анатомічні синдроми при аутоімунних енцефалітах

<b>Анатомічна класифікація аутоімунних енцефалітів</b>	<b>Відповідні клінічні синдроми</b>	<b>Можливі асоційовані антитіла</b>
Лімбічний енцефаліт	- Когнітивні порушення - Психіатричні розлади - Епіпади	Hu, CRMP5/CV2, Ma2, NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2, GAD65, GABABR, DPPX, mGluR5, AK5, неурексин-3-альфа антитіла
Кортикальний/ субкортикальний енцефаліт	- Когнітивні порушення - Епіпади	PCA2 (MAP1b), NMDAR, LGI1, PD10A антитіла
Стріатумний енцефаліт	- Розлади руху	CRMP5/CV2, DR2, NMDAR, LGI1, PD10A антитіла
Дієнцефальний енцефаліт	- Вегетативні порушення - Розлади руху	Ma 1 – 2, IgLON5, DPPX, AQP4 антитіла
Стовбуровий енцефаліт	- Когнітивна презентація - Розлади руху - Краніо-бульбарні презентація порушення	Ri, Ma 1 – 2, KLHL11, IgLON5, DPPX, AQP4, MOG, GQ1b антитіла
Церебеліт або мозочкова дегенерація	- Атаксія	Hu, Ri, Yo, Tr, CASPR2, KLHL11, NIF, mGluR1, GAD65, VGCC антитіла
Менінгоенцефаліт	- Когнітивні порушення - Епіпади - Менінгеальні симптоми	GFAP антитіла або серонегативний АЕ
Енцефаломієліт	- Розлади руху включно з PERM та SPS - Спінальні порушення - Оптикоспінальні порушення	GAD65, амфіфізину, глицинового рецептору, PCA-2 (MAP1B), GABA A/B R, DPPX, CRMP5/CV2, AQP4, MOG антитіла
<b>Можливі асоційовані периферичні синдроми</b>		
Нейропатія/нейронопатія	- Атаксія - Сенсорно-моторні порушення	Hu, PCA-2 (MAP1B), CRMP5, амфіфізин, CASPR2, CASPR1, CONTACTIN1, NF155 антитіла
Вегетативна нейропатія/гангліопатія	- Вегетативні порушення	Hu, CRMP5, анти-гангліонарного AChR антитіла
Дисфункція нейро-м'язових сполучень	- Міастенічний синдром	VGCC, AChR антитіла

Міопатія	- Рухові порушення	Стриатумні антитіла
----------	--------------------	---------------------

### Які дослідження мають бути призначені при підозрі на АЕ?

Якщо клінічно є підозра на АЕ, потрібне детальне обстеження для підтвердження діагнозу та виключення конкуруючих захворювань типу енцефаліту інфекційної природи або системних/метаболічних причин. У більшості випадків обстеження починається з нейровізуалізації головного мозку та аналізу спинномозкової рідини (СМР). Діагностичний алгоритм представлений на малюнку 2, що деталізовано нижче:



**Малюнок 2.** Діагностичний алгоритм для аутоімунного енцефаліту.

\*ЕЕГ може підтвердити фокальні або мультифокальні зміни в головному мозку та виключити субклінічні судоми.

\*\*Додатково до нейрональних антитіл, цереброспінальна рідина може досліджуватись на інфекції, маркери запалення (IgG індекс та олігоклональні антитіла), а також у деяких випадках - на цитологію.

\*\*\*\* Додатково до нейрональних аутоантитіл диференціальний діагноз, який генерується на основі результатів МРТ, вкаже, які ще показники крові мають бути визначені

\*\*\*\*У більшості випадків загальний скринінг на неоплазію починається з КТ, потім часто додаються інші можливості скринінгу до визначення неоплазії або повного її виключення. Якщо клінічна картина свідчить на користь специфічної неоплазії, може бути впровадженим цільовий підхід до скринінгу (наприклад, початок з ультразвукового дослідження органів малого тазу, якщо клінічна картина передбачає анти-NMDAR енцефаліт).

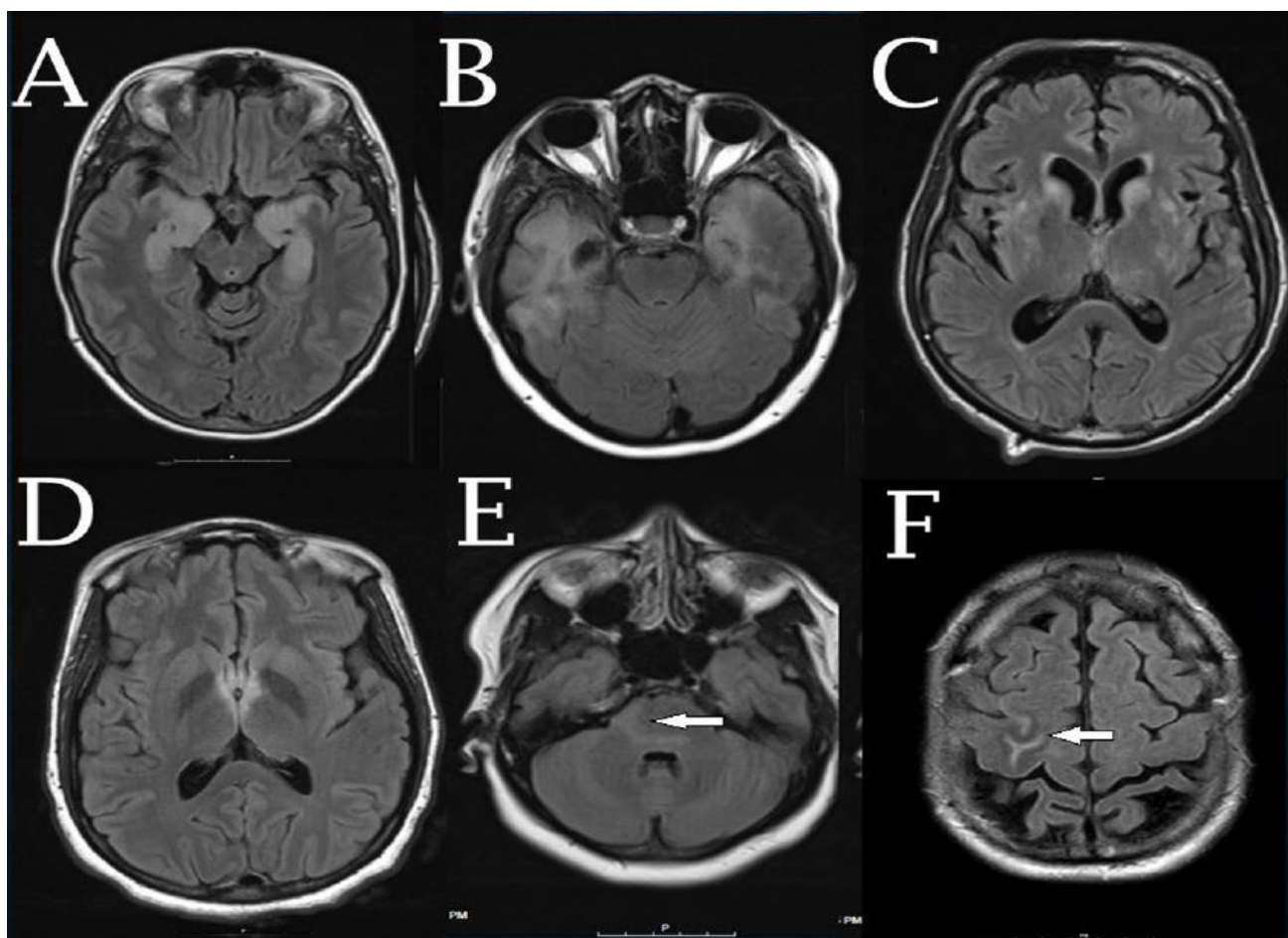
**Мета 1:** підтвердити присутність фокальних або мультифокальних аномалій змін в головному мозку, які передбачають енцефаліт.

### МРТ головного мозку

На додаток до виключення альтернативних діагнозів, стандартна МРТ головного мозку з контрастом може показати зміни, що відповідають одному або більшій кількості анатомічних синдромів АЕ (таблиця 1 і малюнок 3). У відповідності до клінічних критеріїв АЕ 2016 року за Graus et al. наявність білатерального лімбічного енцефаліту є лише однією знахідкою на МРТ, достатньою

для діагнозу визначеного АЕ у відповідній клінічній групі (з негативним дослідженням СМР на віруси), навіть за відсутності NAAs (1). Усі інші ознаки на МРТ (кортикальний/субкортикальний, стріатумний, дієнцефальний, стовбуровий енцефаліт, енцефаломієліт або менінгоенцефаліт) можуть підтримати діагноз можливого або вірогідного АЕ, коли є позитивною панель на NAAs щодо клінічно значущих антитіл (1,2). У деяких пацієнтів з АЕ може спостерігатись дифузне або плямисте поглинання контрасту, що передбачає запалення, в той час як інтенсивно поглинаючі контраст ураження є маловірогідними при АЕ (3, 9). Рідкі знахідки включають фокальну або поширену демієлінізацію, менінгеальне залучення та рідко - рестрикцію кортикальної дифузії (що часто пов'язане з вторинними судомами). МРТ головного мозку може також бути нормальним. У пацієнтів з ініціально відсутніми патологічними ознаками на МРТ при повторному МРТ можуть з'являтися характерні для АЕ зміни за кілька днів. Гадоліній-вмісні контрастні засоби треба уникати під час вагітності.

Додатково до виключення альтернативних діагнозів стандартне МРТ головного мозку з контрастом може показати зміни, пов'язані з одним чи більшою кількістю анатомічних синдромів при АЕ (Таблиця 1 та Малюнок 3).



**Малюнок 3** Анатомічні субтипи аутоімунного енцефаліту. (A) Лімбічний енцефаліт, (B) кортикальний/субкортикальний енцефаліт, (C) стріатальний енцефаліт, (D) дієнцефальний енцефаліт, (E) стовбуровий енцефаліт (стрілка), (F) менінгоенцефаліт (стрілка).

Важливо, що МРТ головного мозку може також допомогти виключити альтернативні діагнози, такі як інсульт, неоплазія або хвороба Крейтцфельда-Якоба (ХКЯ), хоча зміни на МРТ при АЕ можуть також імітувати деякі з цих захворювань. Унілатеральне та менш розповсюджене білатеральне запалення медіальної та конвексимальної поверхонь скроневі частки, як і орбітофронтальної кори на FLAIR або DWI послідовностях підтримує діагноз герпетичного енцефаліту на протизагу від АЕ (13). Крововиливи у паренхіму на послідовностях градієнт-ехо є частішими при герпетичному енцефаліті, ніж при АЕ, хоча ця різниця не досягає статистичної достовірності згідно одного з досліджень (14).

При деяких споріднених імунно-опосередкованих станах встановити діагноз можна на основі типової МРТ картини, такої як радіальне периваскулярне посилення сигналу при аутоімунній GFAP

астроцитопатії та пунктатному посиленні контрастом в стовбурі/мозочку при хронічному лімфоцитарному запаленні з периваскулярним посиленням контрастом на рівні моста, яке відповідає на стероїди (CLIPPERS) (15,16).

### **Електроенцефалографія**

Електроенцефалограма (ЕЕГ) зазвичай виконується при підозрі на АЕ для виключення субклінічного епілептичного статусу у пацієнтів з енцефалопатією або для моніторингу відповіді на лікування у пацієнтів з судомами. АЕ є основною причиною первинного рефрактерного епілептичного статусу (NORSE), який може бути з судомами або безсудомним (17). ЕЕГ може також надати докази щодо фокальних або мультифокальних змін у головного мозку, коли на МРТ ще немає змін, що може підтримати діагноз АЕ проти метаболічної енцефалопатії (1). Знахідки, що передбачають АЕ, включають фокальне уповільнення хвиль/судоми, латералізовані періодичні розряди та/або «надмірні дельта-хвилі», які характерні для енцефаліту з антитілами до NMDAR (18). Часті субклінічні судоми зазвичай спостерігаються при енцефаліті з LGII-антитілами, однак може також визначатись нормальна ЕЕГ, як і у пацієнтів з класичними фаціобряхіальними дистонічними судомами (FBDS) (19,20). Хоча нормальна ЕЕГ не виключає АЕ, але її виконання може бути корисним при первинному психіатричному розладі, коли проводиться дослідження пацієнтів з ізольованими психіатричними симптомами, які виникли вперше. ЕЕГ також може допомогти у диференціації АЕ від ХКЯ.

### **Позитронна емісійна томографія головного мозку з флюорорезоксиглюкозою**

У випадку негативної МРТ та клінічній невпевненості, незважаючи на високу підозру на АЕ, проведення позитронної емісійної томографії головного мозку з флюорорезоксиглюкозою (FDG-PET) може підтвердити наявність фокальних або мультифокальних змін у головного мозку у відповідній клінічній групі (21). Це також може замінити МРТ, якщо МРТ є протипоказаною. FDG-PET може бути більш чутливим, ніж МРТ і виявляти аномалії на ранній стадії захворювання (22). Білатеральний темпоральний гіперметаболізм (при серопозитивному або серонегативному лімбічному енцефаліті) та білатеральний окципіто-парієтальний гіперметаболізм (при енцефаліті з NMDAR-антитілами) є найчастішою знахідкою та може бути корисним маркером. Потрібні подальші дослідження для кращої диференціації метаболічних змін при АЕ від нейродегенеративних/нейроінфекційних захворювань за допомогою FDG-PET. До того ж імуносупресанти, анестетики та протисудомні препарати, які зазвичай застосовуються у пацієнтів з АЕ, можуть також порушувати кортикальний метаболізм та впливати на коректність висновків. Судоми можуть також спричинити дисметаболічні зміни на FDG-PET. Відсутність специфічності та обмежена доступність FDG-PET є бар'єрами для широкого застосування цієї методики при діагностиці АЕ.

**Коментар робочої групи:** На момент розробки даної клінічної настанови позитронна емісійна томографія головного мозку з флюорорезоксиглюкозою (FDG-PET) для діагностики аутоімунного енцефаліту в Україні не проводиться.

### **Мета 2: підтвердження аутоімунної етіології запалення та виключення інших можливих причин**

Після оцінки фокальних або мультифокальних змін в головному мозку за допомогою МРТ або інших досліджень, показані додаткові обстеження для підтвердження АЕ та інших причин захворювання. Подальше тестування може орієнтуватись на клініко-анатомічні синдроми для звуження кола обстеження, як показано у Таблиці 3.

**Таблиця 3.** Диференціальна діагностика анатомічних синдромів аутоімунного енцефаліту та запропоноване додаткове тестування

<b>Анатомічна класифікація аутоімунного енцефаліту</b>	<b>Диференціальний діагноз</b>	<b>Можливе додаткове тестування за потреби</b>
Лімбічний енцефаліт	HSV, VZV, HHV6	ПЛР СМР на віруси, CSF VZV IgG/IgM



Кортикальний/субкортикальний енцефаліт	ГРЕМ, АНЛ, РС пухлиноподібний (Marburg), ПМЛ, ХКЯ, вовчачковий енцефаліт, хвороба Бехчета, нейросаркоїдоз, нейросифіліс, лімфома, аноксичне ураження, пов'язані з судомами зміни	MOG-IgG, СМР JCV ПЛР, СМР пріонова панель (RTQuIC), ANA/ENA, HLA-B51, ACE, КТ органів грудної порожнини (для виключення саркоїдозу), антитіла до трепонеми, цитологія і проточна цитометрія СМР
Стріатумний енцефаліт	ХКЯ, WNV, токсична енцефалопатія, аноксичне ураження, гіперглікемічне ураження, уремія	Пріонова панель, WNV IgM, ПЛР СМР на віруси, токсикологічний скринінг, метаболічна панель
Дієнцефальний енцефаліт	Нейросаркоїдоз, хвороби Бехчета, Верніке, Уіпла	ACE, КТ органів грудної порожнини (для виключення саркоїдозу), HLA-B51, рівень тіаміну
Стовбуровий енцефаліт	Ромбенцефаліт (лістеріоз), вірусний, CLIPPERS, нейросаркоїдоз, хвороба Бехчета, лімфома, ПМЛ, центральний понтинний мієліноліз, хвороби Ердгейма-Честера, Уіпла	СМР культурально/ПЛР на бактерії, ПЛР СМР на віруси в т.ч. JCV, HLA-B51, цитологія і проточна цитометрія СМР, сканування кісток
Церебеліт або мозочкова дегенерація	Вірусний або після-вірусний церебеліт, целиакія, синдром Міллера-Фішера, дефіцит вітаміну Е, МСА-М, SCA	ПЛР СМР на віруси, антитіла до целиакії, антитіла до GQ1b, рівень вітаміну Е, DaT сканування*
Менінгоенцефаліт	Туберкульоз, нейросаркоїдоз, хвороба Бехчета, бактеріальні або вірусні інфекції, лептоменінгеальний карциноматоз, GPA, IgG4-пов'язане захворювання	СМР куртурально/ПЛР на бактерії, ACE, КТ органів грудної порожнини, HLA-B51, ПЛР СМР на віруси, цитологія та проточна цитометрія СМР
Енцефаломієліт	ГРЕМ, WNV	MOG-IgG, WNV IgM, ПЛР СМР на віруси

*\*Коментар робочої групи:* DaT сканування в Україні наразі не проводиться

### **Аналіз спинномозкової рідини (СМР)**

Це є найважливішим тестом при оцінці АЕ та зазвичай є другим кроком при обстеженні після проведення МРТ головного мозку. Незалежно від знахідок на МРТ, усі пацієнти з підозрою на енцефаліт потребують люмбальної пункції (ЛП) за відсутності значних протипоказань (наприклад, ризик вклинення мозку). У деяких випадках запальна СМР може бути лише одним показником, знайденим при проведенні першого аналізу, і лишається окремим показанням для емпіричної імунотерапії після виключення інфекції. Якщо вчасне проведення МРТ є неможливим через збудження пацієнта або з інших причин, клініцист має перейти до ЛП після проведення комп'ютерної томографії (КТ) голови, щоб не затримувати імунотерапію. Аналіз СМР має включати підрахунок клітин з їхньою диференціацією, білок, глюкозу, співвідношення глюкози СМР/сироватка крові, альбуміновий коефіцієнт, рівень IgG в сироватці крові та СМР і індекс їх співвідношення, олігоклональні смуги, широке дослідження на віруси, включно ДНК HSV1/2, вірусу варіцела зостер (VZV), бактеріальні/грибкові культури та відповідні специфічні IgG/IgM за необхідності, цитологію, проточну цитометрію, панель NAAs, а також у ряді випадків - панель на пріонове захворювання (краще RTQuIC - за доступності).

Звичайні знахідки у СМР при АЕ включають невеликий до помірного лімфоцитарний плеоцитоз (зазвичай 20-200 клітин, однак він може досягати 900 клітин при деяких АЕ),

гіперпротеїнорахію та, у деяких випадках, підвищений індекс IgG та/або рівень IgG та позитивні інтрацелюлярні олігоклональні антитіла (невідповідні до рівня в сироватці крові) (1,23). Ці знахідки разом з негативними інфекційними та цитологічними дослідженнями, підтримують імуноопосередковану етіологію, однак не диференціюють АЕ від інших імуноопосередкованих станів (наприклад, нейросаркоїдозу). Таким чином, потрібна завжди клінічна кореляція. У багатьох пацієнтів потрібне тестування на NAAs і СМР, і сироватки, оскільки визначення у СМР є більш чутливим для деяких антитіл (наприклад, NMDAR і GFAP антитіла), в той час як сироватка крові є більш чутливою для інших антитіл (наприклад, онконейрональних, до LGI1 і AQP4) (1). Якщо клінічна картина є дуже типовою для антитіл з більш високою чутливістю сироватки (наприклад, FBDS, що передбачає енцефаліт з антитілами до LGI1), тоді має сенс уникнути тестування СМР у клінічних ситуаціях, коли отримання СМР зразку є утрудненим. Хоча симптоматологія може вказати, які антинейрональні антитіла (або панель антитіл) треба перевіряти у певних пацієнтів, більш практичним може бути визначення NAAs на більш широкій панелі, особливо у пацієнтів з менш типовими проявами, також враховуючи, що існує значне синдромальне перекривання між більшістю цих антитіл та тому, що більш ніж один тип антитіл може співіснувати у того самого пацієнта (24). Треба відмітити, що рутинні дослідження СМР можуть бути нормальними у деяких пацієнтів з АЕ та це може не виключати діагнозу, якщо інші параметри діагностики відповідають АЕ. Таким чином, тестування на NAAs панель рекомендується у випадку з високим рівнем клінічної підозри на АЕ, навіть при нормальній СМР (25).

### ***Аналізи крові***

Додатково до тестування NAAs у сироватці часто потрібними є кілька аналізів крові для виключення інших конкуруючих діагнозів. Вибір тестів може орієнтуватись на особливості змін на МРТ, однак деякі тести можуть бути корисними у випадку негативної картини МРТ, такі як антитиреоїдні антитіла, токсикологічний скринінг, рівень аміаку, вітаміну В1/В6, тестування на ВІЛ, маркери запалення, антиядерні антитіла, антитіла проти виділених з ядра антигенів, антифосфоліпідні антитіла, імуноглобуліни основних класів IgM, IgG, IgA, метаболічна і гормональна панелі за потреби (1). Моніторинг рівня натрію є важливим, оскільки гіпонатріємія є типовою для декількох підтипів АЕ, таких як енцефаліт з LGI1-антитілами (19). Зразки крові мають набиратись до лікування внутрішньовенним імуноглобуліном або плазмаферезом для уникнення хибно-позитивних або хибно-негативних результатів.

### ***Біопсія мозку***

Більшість випадків АЕ з нормальною картиною МРТ або типовими змінами на МРТ (лімбічна, стріатумна і т.д.) не потребують біопсії мозку. Зрідка біопсія мозку може бути проведена при атипичних або пухлиноподібних ураженнях для виключення неопластичних або інших варіантів, особливо коли усі інші дослідження заперечують аутоімунний процес (1). Патологічні знахідки біопсії при АЕ є неспецифічними та включають Т-клітинні та/або В-клітинні периваскулярні і паренхіматозні інфільтрати з вторинним гліозом (26).

### **Мета 3: скринінг на пухлини, пов'язані з виникненням АЕ**

Майже неможливо передбачити, коли АЕ є паранеопластичним або непаранеопластичним, базуючись на симптомах, оскільки обидва підтипи АЕ проявляються подібно. Таким чином, скринінг на виявлення онкопатології має розглядатись у більшості дорослих пацієнтів з АЕ на час появи перших симптомів (24). Якщо пацієнт має в анамнезі відому пухлину, яка зазвичай асоціюється з паранеопластичними синдромами, тоді паранеопластична етіологія підозрюється у першу чергу, а повторний скринінг на онкопатологію є показаним для ідентифікації її рецидиву або прогресії. У пацієнтів з онкологією в анамнезі, яка не є типово асоційованою з паранеопластичними неврологічними синдромами, (наприклад, базальний рак шкіри, рак простати), повторний скринінг на онкопатологію може виявити нову іншу пухлину. Найчастіші неоплазії, асоційовані з АЕ, включають дрібноклітинний рак легень, неоплазми тимусу, рак молочної залози, оваріальну тератому або карциному, тестикулярну тератому або семіному, нейробластому та лімфому (24). У деяких пацієнтів підозра на асоційовану неоплазію може мати значне підґрунтя, базоване на деяких демографічних факторах (наприклад, паління у анамнезі або літній вік) або при типовій клінічній картині (енцефаліт з NMDAR-антитілами, асоційований з тератомою яєчників). Хоча деякі антитіла мають сильнішу асоціацію з онкопатологією, ніж інші (наприклад, антитіла проти внутрішньоклітинних антигенів), задіяні антитіла є зазвичай невідомими на час звернення пацієнта.

В якості скринінгу на онкопатологію є наступні можливості:

### ***КТ органів грудної порожнини, органів черевної порожнини і тазу***

Ініціальний скринінг КТ органів грудної порожнини, органів черевної порожнини і тазу з контрастом є розумним підходом за рахунок її меншої вартості у порівнянні з FDG-PET і тому що вона забезпечує більшу структурну деталізацію пухлини (за її наявності) для проведення біопсії з подальшим хірургічним втручанням за показаннями. Основним обмеженням для базованого онкоскринінгу за допомогою КТ є її низька чутливість при ранньому раку грудної залози або тестикулярному раку (24). До того ж КТ не виконується у дітей та вагітних жінок; а КТ органів тазу загалом не виконується у жінок репродуктивного віку. Більше того, КТ з контрастом може бути протипоказане через порушення з боку нирок або через алергію на контрастну речовину. У цих ситуаціях потрібні додаткові або альтернативні засоби (наприклад, МРТ) для скринінгу на онкопатологію. Треба відмітити, однак, що базований йодовмісний контраст для КТ є відносно безпечним у вагітних жінок у порівнянні з базовою гадоліній-вмісною МРТ-контрастною речовиною.

### ***Томографія та МРТ грудної залози***

Рак грудної залози є звичайним джерелом паранеопластичного синдрому у жінок, а мамографія має проводитись, якщо ініціальний КТ-скринінг є негативним (24). Пацієнти зі значним сімейним анамнезом щодо раку грудної залози та ті, яким не проводилась вчасно регулярна мамографія, перебувають у особливій небезпеці. Якщо мамограма не виявляє патологію, але підозра на рак грудної залози є високою, МРТ може покращити діагностику раку.

### ***Ультразвукове дослідження чи МРТ органів тазу або яєчок***

Молодим особам та дорослим середнього віку з типовою клінічною картиною енцефаліту з NMDAR-антитілами повинен бути проведений особливий скринінг на тератому шляхом трансвагінального або трансабдомінального ультразвукового обстеження (або тестикулярного ультразвукового обстеження у чоловіків) (24). У пацієнток з проявами атаксії (підозрілих на антитіла до PCA1/Yo) ультразвукове обстеження може бути скринінгом на оваріальну карциному. Так само у чоловіків з атаксією та іншими стовбуровими симптомами (підозрілими АЕ, пов'язаними з антитілами до Ма- та Kelch-подібного протеїну-11), тестикулярний ультразвук може виявити новоутворення (27). МРТ органів тазу може бути корисним, якщо дані ультразвуку є сумнівними. Екстраоваріальне та екстратестикулярне новоутворення з зародкових клітин може бути визначене при базованому КТ або МРТ онкоскринінгу.

### ***Тотальне FDG-PET сканування***

FDG-PET дослідження усього тіла може бути більш чутливим для ранньої неоплазії, коли ініціальний КТ-скринінг є негативним або неможливо зробити остаточне заключення, а підозра на онкопроцес є високою (наприклад, літній пацієнт-курець, класична клінічна картина для паранеопластичного АЕ) (24). Це також може використовуватись як ініціальний інструмент скринінгу, якщо є протипоказання до КТ або до йодовмісного контрасту. Покриття страхуванням може бути перепорою, але страхувальник має розглядати FDG-PET при АЕ у пацієнтів, враховуючи високу вірогідність одночасно існуючої онкопатології у цих пацієнтів.

***Коментар робочої групи:*** АЕ часто потребують проведення диференційної діагностики з іншими енцефалітами, зокрема вірусними, тому деталізована діагностика вірусних енцефалітів наведена в додатку 2.

## **РОЗДІЛ 2: ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ**

### **Потреби у госпіталізації до відділення інтенсивної терапії**

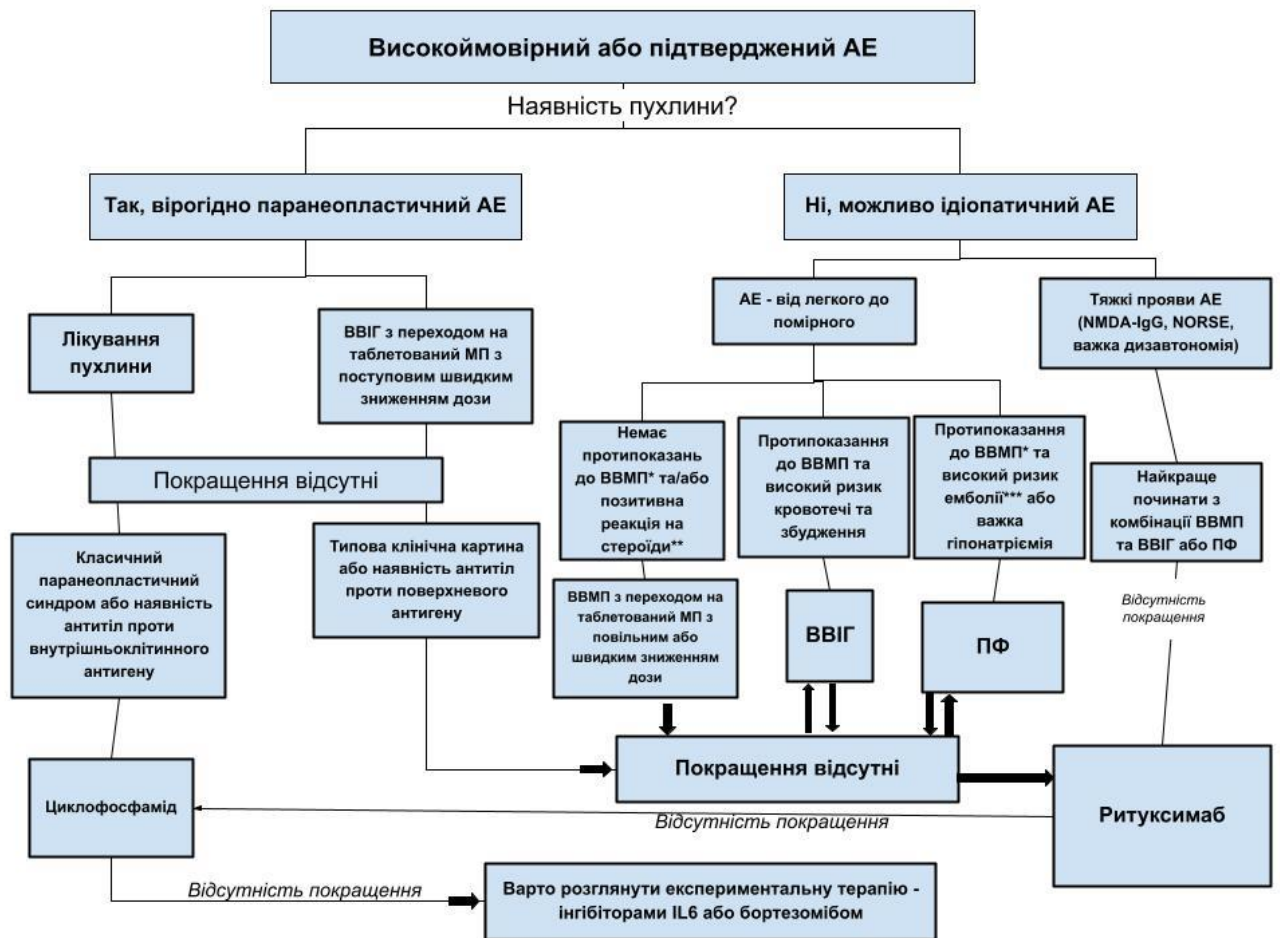
Основні показання до госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) при АЕ включають рефрактерний епілептичний статус, тяжкий вегетативний розлад та порушення дихання (наприклад, при залученні стовбура, асоційований нейром'язовий синдром або викликана медикаментами гіповентиляція) (28). Для лікарів-інтенсivistів важливо відрізнити центральну неінфекційну гіпертермію, спричинену первинним захворюванням, від інфекційних процесів. Ретельний моніторинг, корекція артеріального тиску та коливань серцевого ритму є критично необхідними для пацієнтів з тяжкою дизавтономією. Може потребуватись тимчасовий водій ритму пацієнтам з тяжкими аритміями до компенсації дизавтономії. Пацієнти зі значною гіпонатріємією можуть потребувати контрольованої повільної корекції рівню натрію для уникнення центрального понтинного мієлінолізу. У більшості випадків гіпонатріємія пов'язана з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону і достатньо буде обмежити вживання рідини. У рідких випадках з масивним запаленням та набряком мозку може бути показаним моніторинг і корекція внутрішньочерепного тиску. Пацієнти з АЕ часто отримують високі дози седативних, протисудомних препаратів та інших симптоматичних засобів, тому моніторинг медикаментозної токсичності у відділенні невідкладної допомоги є обов'язковим.

### **Емпіричне антимікробне лікування**

У багатьох пацієнтів первинно буває важко проводити диференціацію між інфекційною та аутоімунною етіологією енцефаліту і, таким чином, до виключення інфекції та отримання аналізу СМР завжди рекомендується проводити емпіричну протимікробну терапію препаратами з достатнім проникненням через гематоенцефалічний бар'єр. Загальною практикою є розпочинання внутрішньовенного введення ацикловіру у дозах для лікування ймовірного герпетичного енцефаліту. Антибіотики та ацикловір можуть пізніше відмінитися, якщо бактеріальне та вірусологічне дослідження СМР буде негативним.

### **Ініціальна імунотерапія**

Деякі ретроспективних досліджень показали, що рання та агресивна імунотерапія асоціюється з кращим кінцевим результатом у пацієнтів з АЕ (1,29). Клінічні критерії АЕ від 2016 року підкреслюють важливість початку імунотерапії відразу при великій підозрі на АЕ та виключенні інфекційної етіології на основі результатів дослідження СМР (кількість клітин, глюкоза, ПЛР на віруси, фарбування за Грамом). Непрактично та потенційно шкідливо відкладати імунотерапію до визначення титрів антитіл для підтвердження АЕ. Немає клінічних досліджень з високим рівнем доказовості щодо порівняння різних можливостей імунотерапії в гострий період захворювання; таким чином, вибір ініціальної терапії може базуватись на факторах, пов'язаних зі специфічними клінічними ознаками та з коморбідністю, як показано на Малюнку 3 та деталізовано нижче:



**Рисунок 3.** *Терапевтичний алгоритм для аутоімунного енцефаліту.*

\*Відносні протипоказання до кортикостероїдів включають неконтрольовану гіпертензію, неконтрольований діабет, гостру печинку виразку та тяжкі поведінкові симптоми, які погіршуються терапією кортикостероїдами.

\*\*Відповідаючі на стероїди стани включають фаціобрехіальні дистонічні судоми, підозрілі на енцефаліт з LGI1-антитілами, аутоімунний енцефаліт у групі інгібіторів імунних контрольних точок, центральну демієлінізацію, аутоімунну GFAP астроцитопатію, хронічне лімфоцитарне запалення з периваскулярним посиленням в області мосту з відповіддю на стероїди та відповідаючу на стероїди енцефалопатію, асоційовану з аутоімунним тиреоїдитом.

\*\*\*Високий ризик тромбоемболії включає пацієнтів з відомою онкологією або з підозрою на рак, паління у анамнезі, гіпертензію, діабет, гіперліпідемію та гіперкоагуляційні стани.

### **Високі дози кортикостероїдів**

Емпіричне лікування внутрішньовенним метилпреднізолоном у дозі 1 г на добу протягом 3-7 днів є загалом розумним підходом для отримання ініціального імуносупресивного та протизапального ефекту у пацієнтів з АЕ (1). Це також є кращим підходом лікування у випадках, які специфічно реагують на кортикостероїди та мають характерний демієлінізуючий малюнок на МРТ (що передбачає перекриття ознак АЕ з демієлінізуючими синдромами) (30), або при пунктирному чи радіальному посиленні (яке характерне для CLIPPERS або аутоімунної GFAP астроцитопатії відповідно) (15,16). Пацієнти з FBDS, що передбачає енцефаліт з LGI1-антитілами, можуть також демонструвати сильну відповідь на кортикостероїди (19). Пацієнти з відомим або з сильною підозрою на паранеопластичний АЕ, асоційований з класичними онконейрональними антитілами, розцінюються як ті, що мають первинне опосередковане Т-клітинами запалення, що теоретично робить кортикостероїди опцією, переважаючою внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) або плазмаферез (ПФ). Однак, паранеопластичні стани, асоційовані з класичними онконейрональними антитілами, є часто резистентними до імуносупресії та мають тенденцію краще відповідати на протипухлинну терапію.

Примітним виключенням є пацієнти, що лікуються ICIs, у яких спостерігається швидкий розвиток паранеопластичного АЕ, викликаний саме протипухлинною терапією. Ці пацієнти можуть частково відповідати на кортикостероїди через їхній інгібіторний ефект на Т-клітинну гіперреактивність, що є патогенетичною особливістю для асоційованих з ICIs аутоімунних побічних ефектів. Однак, у деяких випадках може також потребуватись терапія другої лінії (12).

У якості ініціальної імунотерапії у пацієнтів з ознаками АЕ, за нашим опитуванням AEACN, 84% респондентів обирають лише кортикостероїди (65%) або у комбінації з іншими препаратами (19%). Так само 74% респондентів обирають кортикостероїди для ініціальної імунотерапії у пацієнтів, які маніфестують з FBDS, що передбачає енцефаліт з LGI1-антитілами: у монотерапії (58%) або у комбінації з іншими препаратами (16%).

При енцефаліті з NMDAR-антитілами кортикостероїди залишаються найбільш популярною опцією за опитуванням, обраною 63% респондентів для використання у монотерапії (35%) або комбіновано з іншими препаратами (28%), що вказує на більші розходження між спеціалістами при виборі першої лінії терапії у цих пацієнтів. Подібні розбіжності були також присутні щодо лікування відомого або з великою підозрою на паранеопластичний АЕ; хоча кортикостероїди залишались найбільш популярним вибором, їх обрали для використання лише 48,5% респондентів: в якості монотерапії (29%) або у комбінації з іншими препаратами (19%).

Одним теоретичним недоліком кортикостероїдів при АЕ є їхній потенціал спричиняти на початку лікування погіршення поведінкових/психіатричних симптомів, що заважає вчасній оцінці відповіді на лікування, хоча у більшості випадків кортикостероїди можуть дійсно поліпшити ці симптоми. Використання кортикостероїдів може також бути складним у пацієнтів з загальними коморбідними станами, такими як неконтрольовані гіпертензія або діабет. Деякі експерти рекомендують уникати кортикостероїдів у пацієнтів з відомими неврологічними синдромами, асоційованими з GAD65-антитілами, з огляду на ризик індукції цукрового діабету 1 типу, однак ця небезпека лишається теоретичною без підтвердження дослідженнями. У пацієнтів з атипovими або пухлинного типу ураженнями на МРТ головного мозку, що вимагають диференційної діагностики з лімфомою ЦНС, кортикостероїди мають відкладатись для того, щоб не впливати на результати гістології, якщо розглядається проведення біопсії під час госпіталізації. Подібні застереження також є порадою, коли проводиться диференціація з системним аутоімунним процесом, таким як саркоїдоз.

### ***Внутрішньовенний імуноглобулін***

ВВІГ у дозі 2 г/кг за 2-5 днів є відносно легкою для проведення та вчасною опцією для швидкої імуномодуляції, якщо кортикостероїди є протипоказаними або коли клінічна картина передбачає їх використання ВВІГ, або вже є відомими певні антитіла (наприклад, вірогідний або доведений енцефаліт з NMDAR-антитілами) (29). ВВІГ може бути більш швидко доступним у деяких центрах, аніж плазмаферез (ПФ), і він не потребує центрального венозного доступу. Нещодавнє рандомізоване сліпе дослідження показало ефективність ВВІГ по відношенню до плацебо для контролю над судомами у невеликої кількості пацієнтів з АЕ з LGI1- та CASPR2-антитілами (31). У нашому опитуванні AEACN ВВІГ був найбільш популярним видом терапії, якщо кортикостероїди протипоказані, обраним 41% респондентів. Також 40% респондентів вказали на вибір ВВІГ у монотерапії або у комбінації з кортикостероїдами та іншими видами імунотерапії для лікування в гостру фазу захворювання, якщо клінічна картина передбачає енцефаліт з NMDAR-антитілами.

Негативною стороною ВВІГ є його асоціація з підвищеним ризиком тромбоемболії. Таким чином, ВВІГ має обережно використовуватись у пацієнтів з відомим АЕ або з підозрою на паранеопластичний АЕ, або іншими факторами ризику щодо тромбозу (наприклад, інтенсивне паління та літній вік). До того ж етіологія паранеопластичного АЕ, асоційованого з антитілами проти внутрішньоклітинних антигенів, розцінюється як опосередкованою самою по собі, скоріше, ніж опосередкованою антитілами, що відносить використання ВВІГ у цій групі до потенційно неефективного. У нашому опитуванні лише 25% респондентів вказали на використання ВВІГ при відомому АЕ або при підозрі на паранеопластичний АЕ. Використання ВВІГ також може погіршити співіснуючу гіпонатріємію через експансію об'єму, що може потенційно посилювати схильність до набряку мозку та погіршувати ментальний статус (32).

### ***Плазмаферез***

ПФ (5-10 циклів кожен другий день) є ефективною опцією для швидкої імуномодуляції, коли кортикостероїди є протипоказаними або неефективними. У невеликому ретроспективному дослідженні пацієнтів з енцефалітом з NMDAR-антитілами, які лікувались кортикостероїдами і ПФ, мали кращий результат лікування за модифікованою шкалою Rankin, ніж ті, хто лікувались лише

кортикостероїдами (33), що є подібним до результатів при інших опосередкованих антитілами станах типу NMOSD (34). ПФ може бути особливо ефективним у випадках АЕ, асоційованих з демієлінізуючим захворюванням, в тому числі NMOSD. Це забезпечує потенційно швидшу імунomodulяцію у пацієнтів з тяжкою або фульмінантною клінічною картиною. Він не має відомих психіатричних побічних ефектів та не підвищує ризик тромбоемболії за винятком тромбозу венозного катетеру. Основні обмеження включають підвищений ризик кровотечі, зміни об'єму циркулюючої крові (що може бути проблематичним у пацієнтів з дизавтономією) і потребу у встановленні центрального катетеру (для деяких установ) з асоційованими ризиками. До того ж це є менш прийнятним для збуджених пацієнтів.

### ***Комбінована терапія першої лінії***

Якщо клінічна маніфестація є тяжкою (наприклад, при енцефаліті з NMDAR-антитілами, NORSE, тяжкою дизавтономією), клініцисти можуть розглядати використання комбінації терапевтичних підходів першої лінії з самого початку, незважаючи на відсутність доказовості високого рівня для підтримки такої практики. У нашому АЕАСН опитуванні комбінована терапія була другим за популярністю вибором після кортикостероїдів, якщо клінічна картина передбачала енцефаліт з NMDAR-антитілами, обрали 28% респондентів, та при АЕ з невизначеними антитілами (19%). Частіше комбінована терапія проводиться послідовно, якщо немає значущої відповіді на ініціальний препарат (наприклад, додавання ВВІГ або ПФ після завершення введення кортикостероїдів). При опитуванні 62% респондентів обирають додавання іншої терапії до першої лінії, якщо ініціальний препарат був неефективним, в той час як 26% обирають прямий перехід на препарат другої лінії. Інші опції, такі як додавання другого циклу або подовження того самого препарату першої лінії були менш популярними.

### ***Препарати другої лінії***

Якщо немає відчутної клінічної або радіологічної відповіді на оптимізовану терапію першої лінії через 2-4 тижні, додавання препарату другої лінії з більш швидкими і зі значними імуносупресивними ефектами може покращити кінцевий результат (29). Враховуючи, що точний час для відповіді на лікування не є чітко визначеним, деякі клініцисти можуть обирати більш ранню ініціацію для препаратів другої лінії. Як ритуксимаб, так і циклофосфамід використовувались у якості препаратів другої лінії при АЕ з гарними результатами (29). Ритуксимаб є менш токсичним за циклофосфамід і, таким чином, переважно розглядається більшістю клініцистів, хоча це може не бути таким ефективним при опосередкованому клітинами запаленні, як у випадку з антитілами проти внутрішньоклітинних антигенів. Однак, хоча ритуксимаб діє в основному проти В-клітин, він не напряму супресує активність Т-клітин, а через редукцію активності В-клітин. У більшості вперше діагностованих випадків важко визначити клінічно, чи є АЕ опосередкований антитілами або В-клітинами до отримання результатів визначення антитіл. Деякі маркери можуть допомогти клініцистам прийти до попередньої гіпотези відносно етіології (наприклад, FBDS або типова для енцефаліту з NMDAR-антитілами клінічна картина передбачає опосередкований антитілами АЕ, в той час як пацієнти з відомим або з підвищеним ризиком онкопатології, більш вірогідно мають АЕ, опосередкований клітинами). На основі цих маркерів клініцисти можуть вирішити, чи використовувати ритуксимаб або циклофосфамід у якості препарату другої лінії, якщо результати з визначення рівня антитіл затримуються або якщо немає доступу до тестування антитіл. Загальний режим дозування ритуксимабу включає 375 мг/м<sup>2</sup> щотижнево на 4 тижні або дві дози у 1000 мг за 2 тижні. Загальний режим дозування циклофосфаміду включає 600-1000 мг/м<sup>2</sup>. Серії із невеликої кількості випадків показали відповідь на інгібітори протеасом, що блокують генерацію плазматичних клітин (бортезоміб), викликають інгібіцію інтерлейкіну (IL)-6 (тоцілізумаб), а також на низькі дози IL-2 у пацієнтів, які не дають швидку відповідь на загальноприйняті препарати другої лінії (35-37). Однак, доказовість для цих не поширених для використання видів терапії лишається лімітованою та потрібно більше досліджень для підтвердження їхньої ефективності при рефрактерному АЕ. Клінічне дослідження з окрелізумабом (гуманізоване анти-CD20 моноклональне антитіло з подібним до ритуксимабу механізмом дії) на сьогодні набирає учасників, а клінічне дослідження з бортезомібом вже проводиться ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), accessed 13 April 2020).

Якщо препарат другої лінії використовується у якості терапії гострого стану, він також продовжується призначатися як проміжна терапія для попередження ранніх рецидивів, що може виникнути, якщо імунотерапія раптово припиняється (38). Розробляються інструменти для прогнозування та оцінки клінічної тяжкості, щоб допомогти обирати пацієнтів, які можуть мати користь від тих чи інших препаратів другої лінії, до них відносяться: Шкала Оцінки 1-річного

функціонального статусу для анти-NMDAR енцефаліту та Клінічна шкала оцінки для аутоімунних енцефалітів (39,40).

У AEACN опитуванні 50% респондентів вказали, що вони б хотіли розглядати додавання препарату другої лінії до гострого лікування лише якщо немає відповіді до більш ніж одного препарату першої лінії, 32% вказали на додавання препарату другої лінії, якщо не було відповіді на один препарат першої лінії, в той час як лише 15% вказали на використання препарату другої лінії при гострому лікуванні для усіх пацієнтів незалежно від відповіді на терапію першої лінії. У якості препарату другої лінії, якому надається перевага, 80% респондентів обрали ритуксимаб, в той час як лише 10% обрали циклофосфамід у клінічному сценарії з невідомими антитілами та відсутністю клінічних ключів до етіології.

**Підсумок рекомендацій з найкращої практики для ведення аутоімунного енцефаліту (AE) в гостру фазу захворювання:**

1. Оцінити вірогідність AE відносно стосовно до клінічної картини захворювання пацієнта.
2. Виконати МРТ головного мозку та/або EEG для пошуку фокальних або мультифокальних змін.
3. Виконати люмбальну пункцію для підтвердження запальної етіології та виключення інфекційних/неопластичних причин. Тест на олігоклональні смуги, індекс IgG, рівень синтезу IgG та NAAs у цереброспінальній рідині.
4. Надіслати кров на тестування для виключення інших потенційних причин, орієнтуючись на нейровізуалізаційні та клінічні дані. Перевірити NAAs у сироватці крові.
5. Розглянути FDG-PET, якщо існує значна підозра на AE, а інші параклінічні дослідження неінформативні.
6. Провести онкоскринінг за допомогою КТ органів грудної та черевної порожнини і тазу з контрастом у відповідних випадках (або МРТ, якщо КТ має протипоказання або йому не надається перевага). При негативних результатах розглянути інші дослідження: мамографію/МРТ грудних залоз, ультразвукове дослідження органів тазу та/або FDG-PET усього тіла за урахуванням клінічної картини та специфічними для кожного пацієнта факторами ризику онкопатології.
7. Як тільки інфекція виключена за результатами СМР (наприклад, кількість клітин) та якщо біопсія на первинну лімфому ЦНС або нейросаркоїдоз не розглядається, розпочніть негайно імунотерапію високими дозами кортикостероїдів (або ВВІГ чи ПФ, якщо стероїдам не надається перевага або вони є протипоказаними).
8. Якщо немає клінічного, радіологічного або електрофізіологічного покращення на кінець ініціального циклу лікування (2-4 тижні), додайте ВВІГ або ПФ. Розгляньте першим ВВІГ у пацієнтів із збудженням та у тих, хто має розлади гемостазу. Першочергово розгляньте ПФ у пацієнтів з тяжкою гіпонатріємією, високим ризиком тромбоемболії (або онкопатології) і якщо має місце асоціація з демієлінізацією головного або спинного мозку.
9. Розгляньте початок комбінованої терапії стероїдами/ВВІГ або стероїдами/ПФ з самого початку (як протилежне послідовному призначенню) у пацієнтів з важкими клінічними проявами на початку (наприклад, тяжкий перебіг AE з NMDAR-антитілами, рефрактерний епілептичний статус у дебюті захворювання, тяжка дизавтономія і т.п.).
10. Якщо немає клінічного або радіологічного покращення через 2-4 тижні після завершення комбінованої терапії в гострому періоді, розгляньте початок терапії препаратом другої лінії, якщо клінічна підозра є високою та/або присутні клінічно значущі антитіла.
11. Розгляньте ритуксимаб при відомому або дуже підозрілому на опосередкований антитілами аутоімунний процес (наприклад, енцефаліт з NMDAR-антитілами) і розгляньте циклофосфамід при відомому або дуже підозрілому на опосередкований В-клітинами аутоімунний процес (наприклад, класичний паранеопластичний синдром).
12. Якщо немає чіткого об'єктивного або суб'єктивного покращення від загальноприйнятих видів терапії другої лінії, розгляньте новітні підходи, такі як тоцілізумаб або бортезоміб, хоча існує лише лімітована доказовість, підтримуюча їхнє використання.
13. Розпочніть проміжну терапію преднізолоном з поступовим зниженням дози або щомісячним ВВІГ або внутрішньовенним метилпреднізолоном. Уникайте кортикостероїдів з поступовим зменшенням дози або впровадьте більш швидке зниження дози у випадках з поганою відповіддю на ініціальну імуносупресивну терапію або коли імуносупресія може приносити більш високі ризики, ніж користь (наприклад, пацієнти з онкопатологією або гострою інфекцією).



## Список літератури:

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391–404.
2. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated encephalitis. *N Engl J Med* 2018;378:840–51.
3. Heine J, Prüss H, Bartsch T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015;309:68–83.
4. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. The spectrum of acute encephalitis: causes, management, and predictors of outcome. *Neurology* 2015;84:359–66.
5. Graus F, Elkon KB, Lloberes P, et al. Neuronal antinuclear antibody (anti-Hu) in paraneoplastic encephalomyelitis simulating acute polyneuritis. *Acta Neurol Scand* 1987;75:249–52.
6. Lancaster E. Paraneoplastic disorders. *Continuum* 2017;23:1653–79.
7. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018;83:166–77.
8. Lypez-Chiriboga AS, Clardy SL. Emerging subspecialties in neurology: autoimmune neurology. *Neurology* 2017;89:e129–33.
9. Abboud H, Rossman I, Mealy MA, et al. Neuronal autoantibodies: differentiating clinically relevant and clinically irrelevant results. *J Neurol* 2017;264:2284–92.
10. Mittal MK, Rabinstein AA, Hocker SE, et al. Autoimmune encephalitis in the ICU: analysis of phenotypes, serologic findings, and outcomes. *Neurocrit Care* 2016;24:240–50.
11. Lypez-Chiriboga AS, Flanagan EP. Diagnostic and therapeutic approach to autoimmune neurologic disorders. *Semin Neurol* 2018;38:392–402.
12. Kumar N, Abboud H. Iatrogenic CNS demyelination in the era of modern biologics. *Mult Scler* 2019;25:1079–85.
13. Oyanguren B, Sánchez V, González FJ, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol* 2013;20:1566–70.
14. Chow FC, Glaser CA, Sheriff H, et al. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis* 2015;60:1377–83.
15. Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein Astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol* 2016;73:1297–307.
16. Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain* 2017;140:2415–25.
17. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-Onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 2015;85:1604–13.
18. Steriade C, Moosa ANV, Hantus S, et al. Electroclinical features of seizures associated with autoimmune encephalitis. *Seizure* 2018;60:198–204.
19. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede LGI1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892–900.
20. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, et al. Lgi1-Antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure* 2017;50:14–17.
21. Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, et al. Abnormal brain metabolism on FDG-PET/ CT is a common early finding in autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e352.
22. Solnes LB, Jones KM, Rowe SP, et al. Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT Versus MRI in the Setting of Antibody-Specific Autoimmune Encephalitis. *J Nucl Med* 2017;58:1307–13.
23. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune Encephalitis-A systematic analysis. *Front Neurol* 2019;10:804.
24. Titulaer MJ, Soffiatti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task force. *Eur J Neurol* 2011;18:19–e3.
25. Escudero D, Guasp M, Arico H, et al. Antibody-Associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. *Neurology* 2017;89:1471–5.
26. Maat P, de Beukelaar JW, Jansen C, et al. Pathologically confirmed autoimmune encephalitis in suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e178.
27. Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-Like protein 11 antibodies in Seminoma-Associated paraneoplastic encephalitis. *N Engl J Med* 2019;381:47–54.
28. Harutyunyan G, Hauer L, Dønser MW, et al. Autoimmune encephalitis at the neurological intensive care unit: etiologies, reasons for admission and survival. *Neurocrit Care* 2017;27:82–9.

29. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. [Lancet Neurol](#) 2013;12:157–65.
30. Titulaer MJ, Hüftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. [Ann Neurol](#) 2014;75:411–28.
31. Dubey D, Britton J, McKeon A, et al. Randomized placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in autoimmune LGI1/CASPR2 epilepsy. [Ann Neurol](#) 2020;87:313–23.
32. Nguyen MK, Rastogi A, Kurtz I. True hyponatremia secondary to intravenous immunoglobulin. [Clin Exp Nephrol](#) 2006;10:124–6.
33. DeSena AD, Noland DK, Matevosyan K, et al. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a retrospective review. [J Clin Apher](#) 2015;30:212–6.
34. Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. [Mult Scler](#) 2016;22:185–92.
35. Scheibe F, Prüss H, Mengel AM, et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. [Neurology](#) 2017;88:366–70.
36. Lee W-J, Lee S-T, Moon J, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. [Neurotherapeutics](#) 2016;13:824–32.
37. Lim J-A, Lee S-T, Moon J, et al. New feasible treatment for refractory autoimmune encephalitis: low-dose interleukin-2. [J Neuroimmunol](#) 2016;299:107–11.
38. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. [Expert Rev Neurother](#) 2015;15:1391–419.
39. Balu R, McCracken L, Lancaster E, et al. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. [Neurology](#) 2019;92:e244–52.
40. Lim J-A, Lee S-T, Moon J, et al. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. [Ann Neurol](#) 2019;85:352–8.

● *Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management (2021), Uy CE, et al. Pract Neurol 2021;21:412–423*

Хоча клінічні ознаки АЕ охоплюють широкий спектр неврологічної симптоматики, для пацієнтів з аутоантитілами проти будь-якої окремої нейрональної мішені часто існує характерний набір основних фенотипових проявів, які пов'язані із особливостями залученості певних структур мозку через відносну сприйнятливість нейрональних мішеней до певних антитіл.

**Коментар робочої групи:** Для більш індивідуалізованого підходу до діагностики, лікування та прогнозу при АЕ робоча група вважає за доцільне навести зведену таблицю, де узагальнено клінічні прояви, зміни на МРТ, ЕЕГ та у СМР, зв'язок з певною онкопатологією, відповідь на лікування в залежності від типу антитіл, що стали причиною виникнення АЕ.

**Зведена таблиця: Особливості клінічних проявів, параклінічних ознак та лікувальної тактики АЕ у відповідності з визначеними нейрональними антитілами**

Нейрональне аутоантитіло (Реф.) та домінуючий підклас Ig	Середній вік, роки (діапазон)	Статеве співвідношення (Ч/Ж)	Клінічні риси	Знахідки на МРТ скануванні мозку	Знахідки у СМР	Знахідки на ЕЕГ	Інші дослідження	Відповідь на імунотерапію та кінцевий результат
NMDAR (10, 25, 43, 56) IgG1	21 (2 міс. – 85 років)	1:4	Енцефаліт з виразною полісимптомною, нейропсихіатричною презентацією, поліморфними руховими розладами, розладами мови, вегетативною дисфункцією, комою та центральним апное	70-80% мають нормальну або неспецифічну картину, з картою типового лімбічного енцефаліту у меншості випадків	У 80% зміни (лімфоцитарний плеоцитоз, зазвичай непарні олігоклональні смуги)	У 90% зміни (найчастіше уповільнення, 20% епілептиформні ознаки, рідко виражений патерн по типу дельта-хвиль)	Тератома яєчників у 60% дорослих пацієнток. Після HSV енцефаліту, особливо у дітей може розвиватись NMDAR (та інші нейрональні поверхневі) аутоантитіла.	≈ 50% покращуються за 4 тижні на імунотерапії першої лінії імунотерапії (ІТ). ≈ 70% з (з тих, хто не відповідає на терапію) мають швидке покращення з 2-ю лінією ІТ. Покращення до 24 місяців у 80%, що досягають mRS 0-2. У 10-15% ризик рецидиву знижується за рахунок ІТ та ≈ 5% ризик смертності за рахунок видалення пухлини.

LGI1* (33, 49, 57) IgG4	64 (31 – 84)	2:1	Лімбічний енцефаліт з частими фокальними судомами, включає характерні фаціо-брахіальні дистонічні судоми.	≈ 75% мають зміни. У близько 40% з підвищеним сигналом/набряком у медіальній скроневій частці (унілатерально > білатерально).	≈ 25% мають зміни (помірний плеоцитоз з підвищенням білку).	≈ 50% мають зміни (≈ 30% епілептиформні ознаки, у ≈ 20% фокальне уповільнення).	> 90% з HLA-DRB1*07:01 зазвичай гіпонатріємія (≈70%).	За 2 роки 1/3 повністю відновлюється, 1/3 є функціонально незалежною, однак не може працювати, 1/3 тяжко інвалідизована або вмирає. Рецидиви у 20-30% асоційовані з незадовільним результатом.
CASPR2* (30, 49, 55) IgG4	66 (25 – 77)	9:1	Основні синдроми: м'язове гіперзбудження, лімбічний енцефаліт та синдром Морвана.	≈ 30% підвищення сигналу в медіальних ділянках скроневих часток.	≈ 30% зміни (плеоцитоз, підвищений білок ± олігоклональні смуги)	≈ 70% зміни (40% епілептиформні ознаки).	HLA-DRB1*11:01; Тимома у близько 20% (часто з LGI1 антитілами додатково). Електроміографія може показувати гіперзбудження (фасцикуляції, міокімії).	≈ 50% із задовільною або повною відповіддю на лікування пухлини/ІТ. ≈ 45% з частковою відповіддю на ІТ. ≈ 25% мають рецидиви.
GABAaR (20, 21) IgG1	40 (2 міс. – 88 р.)	1:1	Енцефаліт з частим епілептичним статусом.	>80% із змінами FLAIR сигналу із залученням 2+ регіонів.	25-50% лімфатичний плеоцитоз ± олігоклональні смуги та підвищення білку.	>80% зміни (енцефалопатія з епілептиформними ознаками).	Тимома у ≈ 30% випадків.	Відповідає на ІТ, однак у ≈10-20% настає смерть через епілептичний статус або пов'язані з ним ускладненнями.
GABAbR (22) IgG1	61 (16 – 77)	1,5:1	Лімбічний енцефаліт з тяжкими судомами.	≈ 70% із змінами (45% з підвищеним сигналом у медіальних відділах скроневих часток).	≈ 80% - лімфоцитарний плеоцитоз.	≈ 75% епілептиформні ознаки.	Пухлина є у близько 50% (переважно SCLC).	≈ 90% мають відповідь на ІТ; ті, в кого є пухлина, мають гірший прогноз з рецидивом неврологічних симптомів та вищою смертністю.

AMPAR (58)	Середній 53.1 (14 – 92)	2:1	Лімбічний енцефаліт з вираженою сплутаністю свідомості, амнезією, судомами та психіатричними / поведінковими симптомами.	≈ 85% змінена (67% з білатеральним мезіальним темпоральним залученням).	≈ 70% мають зміни.	У 45% зміни.	Пухлина ідентифікується у близько 70% (тимус, SCLC, рак молочної залози, оваріальна тератома).	Більшість пацієнтів мають покращення в порівнянні з піком захворювання, середнє mRS=1 у тих, хто вижив; ≈ 15% пацієнтів помирають (загалом через ускладнення від злоякісної пухлини).
DPPX (27)	53 (13 – 76)	1,5:1	Мультифокальний енцефаліт з міоклонусом, тремором та гіперрефлексією, діарезою/втратою ваги.	100% нормальна або неспецифічна.	≈ 30% зміни (помірний плеоцитоз та підвищений білок).	≈ 70% із змінами (фокальне або дифузне уповільнення).	≈ 10% В-клітинна неоплазія (гастроінтестинальна фолікулярна лімфома; лейкомія).	60-70% мають покращення на IT.
GlyR (28) IgG1/3	50 (1 – 75)	1:1	3 головні синдроми: розлади спектру синдрому ригідної людини; PERM (прогресуюча енцефалопатія з ригідністю) та міоклонічний лімбічний енцефаліт.	Головний мозок: запалення скроневої частки у 5%, зміни у ≈ 30%, здебільшого неспецифічні. Спинний мозок: ≈ 20% (переважно короткі/плямисті ураження, 5% подовжених екстенсивних уражень).	≈ 40% плеоцитоз, у 20% - олігоклональні смуги.	70% мають аномалії (55% дифузне уповільнення, 15% фокальні епілептичні ознаки, 5% локальне уповільнення)	Електроміографія аномальна у 60% (подовжена активність моторної одиниці, спонтанна або стимульована активність, нейроміотонія). Тимома у 15%.	Смертність ≈ 10% у ініціальній серії випадків. Задовільний кінцевий результат у тих, хто вижив, із середнім mRS=1 через 18 місяців – 7 років, 82% лікуються IT.
MOG (17, 19, 59)	37 (1 – 74)	1:1	Оптичний неврит, поперековий мієліт, стовбуровий енцефаліт, енцефаліт.	Головний мозок: ≈ 75% із змінами (білатеральні, погано відокремлені субкортикальні ураження), у ≈ 30% залучений стовбур мозку. Спинний мозок: ≈ 50% із змінами, змішані	Близько 60% лімфоцитарний плеоцитоз, олігоклональні смуги – рідко.	Не повідомлялось.	Зорові викликані потенціали можуть бути доказом попереднього оптичного невриту.	≈ 75% задовільно відповідають на кортикостероїди. ≈ 60% мають повне або задовільне відновлення. Рецидиви трапляються рідко.

				STM/LTM - з частим залученням конусу мозку. Зоровий нерв: екстенсивні, часто білатеральні ураження з частим залученням хіазми.				
IgLONS (32, 60) IgG1/4	64 (46 – 83)	1:1	4 основні синдроми: розлади сну (REM і (N)REM парасомнія, апное уві сні); бульбарний синдром; синдром прогресуючого над'ядерного паралічу; когнітивний синдром ± хорея.	≈ 80% із змінами/ неспецифічна. ≈ 15% атрофія стовбура. ≈ 5% білатеральна гіпокампальна атрофія.	У 30% CSF плеоцитоз. У 50% підвищений білок (в середньому 64 мг/дл, 52 – 192). У близько 10% не спаровані олігоклональні смуги.	Не повідомлялось.	HLA-DRB1*10:01/HLA-DQB*05:01 алелі у 87%. Немає анамнезу аутоімунної патології або раку в анамнезі у 91%.	До 50% відповідають на ініціальну ІТ, однак значна меншість має стійку відповідь. Відповідь краща з комбінованою терапією, ніж з монотерапією (67% проти 32%) і краща на другу лінію проти терапії першої лінії (59% проти 32%).
Неурексин-3-альфа (61)	44 (23 – 57)	1:2	Енцефаліт	У 20% мезіально-темпоральні аномалії сигналу T2/FLAIR	У 100% аномальна (плеоцитоз, підвищений індекс Ig)	Не повідомлялось.		40% смертності, незважаючи на ІТ, у ініціальній серії 60% лишаються з частковим відновленням.

*\*LGII-антитіла і CASPR2-антитіла історично класифіковані як антитіла проти потенціал-залежного калієвого каналу*

- *Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long term management*  
Abboud H, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:897–907

## АУТОІМУННИЙ ЕНЦЕФАЛІТ: ЗАПРОПОНОВАНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СИМПТОМАТИЧНОГО ТА ТРИВАЛОГО ЛІКУВАННЯ

### Симптоматична терапія

АЕ часто полісимптомний. Симптоми починаються в гострій фазі і можуть зникнути або покращитися за допомогою імунотерапії гострої фази захворювання або в поєднанні з цілеспрямованим симптоматичним лікуванням. Однак багато залишкових симптомів зберігаються після гострої фази, що вимагає тривалої симптоматичної терапії. Короткий перелік рекомендацій із симптоматичної терапії наведено в таблиці 1.

<b>Таблиця 1.</b> Симптоматична терапія при лікуванні аутоімунних енцефалітів		
Категорії симптомів	Терапевтичні опції	Застереження
Психоз/збудження/ манія	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Рання імунотерапія з ВВМП, ВВІГ та/або ПФ.</li> <li>2. Бензодіазепіни, антипсихотики (наприклад, кветіапін).</li> <li>3. Стабілізатори настрою (наприклад, вальпроєва кислота).</li> <li>4. Вжити заходи з безпеки (наприклад, оббивка ліжка, м'які обмеження, доглядач).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Уникати занадто великої садації та непотрібних медикаментів.</li> <li>2. Уникати медикаментів з низьким порогом для судом у пацієнтів з великим ризиком щодо судом (наприклад, клозапін, оланзапін).</li> <li>3. Уникати медикаментів, які можуть подовжити інтервал QT у пацієнтів з дизавтономією (наприклад, зіпразідон, галоперідол).</li> <li>4. Слідкувати за виникненням мимовільних рухів або розвитком нейролептичного зловиякісного синдрому.</li> </ol>
Судоми	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Рання імунотерапія з ВВМП, ВВІГ та/або ПФ.</li> <li>2. Протисудомні медикаменти (блокаторам натрієвих каналів типу карбамазепіну або лакозаміду може надаватись перевага при енцефаліті з LG1-антитілами.</li> <li>3. Медикаментозна кома з мідазоламом, фенобарбіталом або пропофолом може потребуватись при NORSE.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Застосуйте ранню імунотерапію у пацієнтів з судомами при підозрі на АЕ. Уникайте використання лише протисудомних препаратів.</li> <li>2. Можна зробити обережну спробу пом'якшення терапії протисудомними медикаментами у пацієнтів з раннім припиненням судом та з нормальними МРТ головного мозку і ЕЕГ.</li> </ol>
Порушення рухів	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Рання імунотерапія з ВВМП, ВВІГ та/або ПФ.</li> <li>2. Бензодіазепіни (наприклад, клоназепам, діазепам) при міоклонусі, SPS, PERM, кататонії, дистонії, стереотипіях та гіперкінезах.</li> <li>3. Антихолінергічні препарати (наприклад, тригексифенідил, бензатропін) при дистонії.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Уникати занадто великої садації та непотрібної поліфармації.</li> <li>2. Слідкувати за парадоксальним посиленням мимовільних рухів або розвитком нейролептичного зловиякісного синдрому.</li> <li>3. Практичне застереження щодо антихолінергетиків у пацієнтів з дизавтономією.</li> </ol>

	<p>4. М'язові релаксанти (наприклад, баклофен, тизанідин ) при дистонії та спастичності.</p> <p>5. Блокатори дофаміну (наприклад, рисперидон) або препарати, що виснажують дофамін у пресинапритичних гранулах збереження (тетрабеназин) при хореї, атетозі, балізмі, тиках і гіперкінезах</p> <p>6. Агоністи дофаміну (наприклад, праміпексол, ропінірол) або карбідopa/леводopa при набутому паркінсонізмі, рiгiдності та акiнетичному мутизмі</p>	<p>4. Практичне застереження щодо антихолінергетиків та допамінергічних медикаментів у пацієнтів з психозом.</p>
Дизавтономія	<p>1. Рання імунотерапія з ВВМП, ВВІГ та/або ПФ.</p> <p>2. Моніторинг у ВІГ при тяжкій дизавтономії.</p> <p>3. Бета-блокатори (наприклад, пропранолол), альфа-2-блокатори (наприклад, клонідин) та/або інгібітори ацетилхолінергази (пiрiдостiгмін) при підвищеній симпатичній стимуляції.</p> <p>4. Мiдодрiн, флудрокортизон або дроксiдопа при симптоматичній постуральній гіпотензії.</p> <p>5. Тимчасова стимуляція при блокаді серця або тяжкій аритмії.</p> <p>6. Тотальне парентеральне харчування пацієнтів з тяжким гастроінтестинальним порушенням моторики.</p> <p>7. Анти-мускаринові препарати (наприклад, оксибутинін) при нетриманні сечі.</p>	<p>1. Слідкуйте за занадто сильною відповіддю на терапію симпатолітиками.</p> <p>2. Слідкуйте за інерційною гіпертензією при лікуванні постуральної гіпотензії.</p> <p>3. Слідкуйте за когнітивними та серцевими побічними ефектами при використанні антимускаринових препаратів.</p>
Порушення сну	<p>1. Рання імунотерапія з ВВМП, ВВІГ та/або ПФ.</p> <p>2. Сприяння гігієні сну та відсутності переривань нічного сну.</p> <p>3. Мелатонін для сприяння циклу сну-неспанья.</p> <p>4. Седативні бензодіазепіни (наприклад, темазепам), агоністи рецептору бензодіазепіну (наприклад, золпідем) та/або не-бензодіазепінові снодійні (наприклад, зопіклон) при інсомнії.</p> <p>5. Провокуючі відсутність сну препарати (наприклад, модафініл) та/або традиційні стимулятори (наприклад, метилфенідат) при підвищеній денній сонливості.</p>	<p>1. Уникати занадто великої седації та непотрібної поліфармації.</p> <p>2. Практичне застереження при використанні стимуляторів у пацієнтів з судомами або при гіперкінетичних мимовільних рухах.</p>



	6. Оцініть залишкові порушення сну за допомогою полісомнографії та лікуйте розлади дихання під час сну за потреби.	
--	--	--

### ***Ведення психозу***

Бензодіазепіни часто є необхідними у великих дозах для адекватної седації. Багато пацієнтів з АЕ будуть потребувати антипсихотиків для контролю збудження та психозу (1). Важливо уникати препаратів з низьким порогом для судом (наприклад, клозапину і оланзапину) (2) у пацієнтів з судомами або у тих, хто має підвищений ризик судом (наприклад, пацієнти з лімбічним або кортикальним енцефалітом або у тих, хто має латералізовані періодичні розряди (LPDs) на ЕЕГ). Антипсихотики, які подовжують інтервал QT (наприклад, зіпразідон або в/в галоперідол) мають застосовуватись з обережністю або їх треба уникати у пацієнтів з дизавтономією, симптоматичною брадикардією або серцевою блокадою. Якщо антипсихотики призводять до посилення збудження або мимовільних рухів після початку їх прийому, їх треба відмінити або замінити на інший препарат. При енцефаліті з NMDAR-антитілами (дивись додаток 1 щодо повної назви нейрональних аутоантитіл (NAAs)) пацієнти можуть бути особливо чутливими до екстрапірамідних побічних ефектів антипсихотиків і можуть мати погіршення до кататонії та інших мимовільних рухів або у них може навіть розвинутися нейролептичний злоякісний синдром (3). Антипсихотикам другої генерації з меншим потенціалом до індукції судом та екстрапірамідних побічних ефектів (наприклад, кветіапін) може надаватись перевага у пацієнтів з АЕ. Пацієнти з симптомами манії у групі АЕ можуть лікуватись стабілізаторами настрою, такими як вальпроєва кислота, особливо у випадках коморбідних судом (1). Елімінація або зниження дози окремих медикаментів можуть також покращити поведінкові симптоми у деяких пацієнтів (наприклад, стероїди, бензодіазепіни). Важливо вживати заходи безпеки (наприклад, накладки, м'які обмежуючі матеріали і т.д.) у збуджених пацієнтів для запобігання самотравмування та заподіяння шкоди іншим особам.

### ***Ведення судомних нападів***

Додатково до імунотерапії пацієнти з клінічними або електрофізіологічними судомами можуть потребувати лікування протисудомними препаратами, ефективними проти фокальних судом (4). Однак, при енцефаліті з LGII антитілами, незважаючи на наявність даних про те, що блокатори натрієвих каналів можуть бути найбільш ефективними протисудомними препаратами (5,6), імунотерапія є набагато ефективнішою, ніж протисудомні препарати загалом. Таким чином, імунотерапія може дати протисудомний ефект при цьому варіанті АЕ (6-9). Пацієнти в епілептичному статусі можуть потребувати стандартного протиепілептичного протоколу зі швидкодіючими внутрішньовенними бензодіазепінами з наступним внутрішньовенним навантаженням протисудомними препаратами, такими як фосфенітоїн, вальпроєва кислота або леветирацетам. Пацієнти при первинному рефрактерному епілептичному статусі (NORSE) будуть потребувати індукції медикаментозної коми з мідазоламом, фенобарбіталом або за протоколом для ведення у відділенні інтенсивної терапії (10). При рефрактерному епілептичному статусі ефективний контроль судом може не бути отриманим, доки не дасть ефекту достатня імуносупресія. У багатьох пацієнтів покращення з боку ЕЕГ може в подальшому супроводжуватись покращенням ментального статусу. Пацієнти можуть не потребувати тривалого використання протисудомних медикаментів після розрешення гострого періоду. Загальнонаціональне ретроспективне дослідження Bruijn et al. висвітлило центральну роль імуносупресії у контролі над судомами, індукованими АЕ, і показало, що майже всі пацієнти з енцефалітами з NMDAR, LGII і GABA-B-R антитілами, які вижили, лишались вільними від судом і їм могли бути успішно відмінені протисудомні препарати після імуносупресії та розрешення запалення мозку (6). Протисудомні препарати мають декілька побічних ефектів, і має розглядатися їх відміна пацієнтам після відновлення змін на МРТ і ЕЕГ. Через медичні та соціальні наслідки дані щодо спостереження понад 5 років та для усіх підтипів АЕ є все ще потрібними для того, щоб надати чіткі рекомендації щодо оптимальної тривалості прийому протисудомних препаратів після ініціальних судом при АЕ. Клініцисти мають приймати до уваги застереження та розглядати декілька факторів при прийнятті цього рішення, що включає визначені типи антитіл, тяжкість ініціальних клінічних проявів, знахідки на МРТ і ЕЕГ, переносимість протисудомного препарату і локальні та національні протоколи з епілепсії. Пацієнти, які ініціально демонструють NORSE, можуть мати вищий ризик щодо хронічної епілепсії. У найбільшій на

сьогодні серії випадків NORSE (будь-якої етіології) у 37% пацієнтів пізніше розвивається епілепсія і 92% залишались на протисудомних препаратах (11).

### ***Ведення розладів руху***

Помірні розлади руху у групі АЕ не потребують спеціальної симптоматичної терапії, оскільки вони можуть покращитись власне на імунотерапії. Важкі, небезпечні або інвалідизуючі розлади руху будуть потребувати феноменологічно-направленого лікування (12). Тяжка дистонія може лікуватись антихолінергічними препаратами або міорелаксантами (наприклад: тригексифенідилом, баклофеном відповідно); міоклонус, синдром “ригідної” людини та прогресуючий енцефаломієліт з ригідністю та міоклонусом може лікуватись бензодіазепінами; кататонія може відповідати на внутрішньовенний лоразепам та/або електроконвульсивну терапію, хоча рівень рецидивів та вплив цієї терапії на когнітивний статус у пацієнтів з АЕ є невідомим (1,12). Тяжка хорея, атетоз і балізм можуть лікуватись при обережному використанні блокаторів або деплеторів дофаміну (наприклад: рісперідоном, тетрабеназином, відповідно) при одночасному ретельному відслідковуванні парадоксального погіршення з боку інших мимовільних рухів. У пацієнтів з набутим паркінсонізмом або тяжким акінетико-ригідним синдромом можна спробувати лікування агоністами допаміну або препаратами леводопи (12).

### ***Ведення дизавтономії***

У більшості випадків супроводжуюча терапія з продовженим моніторингом в умовах відділення невідкладної терапії разом з імуносупресивною терапією є все, чого потребують пацієнти з дизавтономією. Однак, в рідких випадках симптоматичне лікування неселективними бета-блокаторами, агоністами альфа-2 рецепторів та/або інгібіторами ацетилхолінестерази може знадобитись для полегшення надмірної симпатичної активності. Пацієнти з тяжкою симптоматичною постуральною гіпотензією можуть потребувати мідодрину, флудрокортизону або дроксидопи додаткового до достатньої гідратації та використання компресійних панчіх. Тимчасова стимуляція може потребуватись пацієнтам з набутими серцевими блокадами або тяжкими аритміями. Додатково до симптоматичної фармакотерапії пацієнти з тяжкими порушеннями гастроінтестинальної моторики можуть тимчасово потребувати тотального парентерального харчування, а ті, що мають затримку сечі, часто потребують сечового катетеру. Пацієнти з гіповентиляцією центрального генезу потребують штучної вентиляції.

### ***Ведення порушень сну***

Покращення сну полегшує контроль над збудженням, судомами та психозом. Поліпшення циклу сну є обов’язковим у пацієнтів з АЕ і має бути серед пріоритетів симптоматичної терапії. Гігієна сну разом з фармацевтичними засобами, такими як мелатонін, седативні бензодіазепіни (наприклад, клоназепам або діазепам та/або небензодіазепінові снодійні (наприклад, зопіклон) мають розглядатись як належні у пацієнтів з АЕ з розладами сну (3).

***Коментар робочої групи:*** На момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою бензотропін, тетрабеназин, дроксидопа, темазепам, золпідем, мідодрін в Україні не зареєстровані.

### ***Ведення асоційованої з АЕ онкопатології***

Коли підтверджена паранеопластична етіологія, лікування неоплазії може призвести до неврологічного покращення або ремісії у деяких випадках з або без імунотерапії<sup>13</sup>. У випадках, асоційованих з класичними онконейрональними антитілами, резекція пухлини може бути втручанням з найкращою терапевтичною користю, оскільки неврологічні симптоми мають тенденцію до імунорезистентності у багатьох з цих пацієнтів<sup>14</sup>. При неоперабельних пухлинах хірургічний дебалкінг або паліативна радіотерапія чи хіміотерапія можуть призвести до неврологічного покращення за рахунок зниження аномальної імунної агресії<sup>15</sup>. Треба відмітити, що бали за Загальним статусом (Karnofsky Performance Status score) можуть бути поганими скоріше через паранеопластичний синдром, ніж через пряму дію пухлини, тому низький бал не має виключати агресивного онкологічного ведення. Невролог має виступати за вчасну онкологічну інтервенцію з метою прискорити неврологічне відновлення та запобігти неврологічній інвалідизації.

При наявності антитіл проти нейрональних поверхневих антигенів при виявленій неоплазії АЕ має тенденцію відповідати на імуномодуючу терапію, однак лікування пухлини є теж необхідним для отримання неврологічного покращення. Наприклад, разом з імунотерапією резекція оваріальної або

тестикулярної тератоми може прискорити ремісію при енцефаліті з NMDAR-антитілами<sup>4</sup>. Дослідження показали, що при гістології гермінального центру при оваріальній тератомі з інтрамуральними NMDAR-специфічними В-клітинами, вони можуть проходити через гематоенцефалічний бар'єр і там трансформуватись у інтрацелюлярно продукуючі антитіла плазмобласти<sup>16-18</sup>. Передбачається, що це є біологічним підґрунтям для покращення, яке спостерігається після резекції пухлини. Теж саме відбувається при наявності інших поверхневих нейрональних антитіл, асоційованих з різними доброякісними або злоякісними новоутвореннями типу AMPA-R (рецептори альфа-аміно-3-гідрокси-5 метіл-4-ізоксазолпропіонової кислоти), і при наявності GABA-BR антитіл.

Додатково до загальноприйнятого протипухлинного лікування типу хірургічної резекції, хіміотерапії або радіотерапії, нещодавнє впровадження, спрямоване на лікування пухлини інгібіторів імунних ключових точок (ICIs), додає нові складності у веденні паранеопластичного АЕ. Хоча протираковепухлинне лікування зазвичай призводить до неврологічного покращення, використання ICIs, вірогідно, є тригером для нових паранеопластичних реакцій або погіршує перебіг існуючого паранеопластичного АЕ через «неконтрольовану» імунну відповідь проти пухлинних (і нейрональних) антигенів<sup>19</sup>. Позитивним є те, що симптоми паранеопластичного АЕ у групі ICIs зазвичай відповідають на стероїди<sup>19</sup>. За рекомендаціями гайдлайнів Європейського товариства медичної онкології (ESMO), необхідно розпочати кортикостероїди, а ICIs припинити при неврологічних побічних ефектах помірного ступеню (ступінь-2) і відмінити назавжди у тяжких випадках (ступінь-3)<sup>20</sup>. Якщо немає інших альтернатив для онкологічної терапії або, базуючись на перевагах пацієнта, відновлення ICIs може бути ретельно оціненим в окремих випадках після достатнього лікування кортикостероїдами та зникнення неврологічних симптомів.

### ***Перехідна імунотерапія перед випискою***

Після лікування гострого періоду важливо уникнути різкого припинення імунотерапії для попередження раннього відновлення симптомів<sup>22-24</sup>. Таким чином, проміжна стратегія полягає в наступній повільній відміні або довготривалій імунотерапії після її ініціації за показаннями. Загальною стратегією є початок орального преднізолону 1 – 2 мг/кг/день негайно після завершення терапії в гострому періоді з наступним поступовим зменшенням дози в період від тижнів до місяців, що може накладатися на довготривалу імунотерапію за показаннями. Швидкість відміни варіює у відповідності до клінічного синдрому, клінічного контексту, ризику рецидиву та відповіді на лікування і переносимості. Однак цей підхід може бути неприйнятним для пацієнтів з тривалими поведінковими порушеннями або для тих, хто має протипоказання до подовженої терапії кортикостероїдами. Альтернативною стратегією є періодичне внутрішньовенне введення ВВМП або ВВІГ, як підтримуючої терапії, на той же самий термін<sup>25</sup>. Якщо препарат другої лінії, такий як ритуксимаб, використовувався під час гострого періоду, його можна зберегти у якості проміжної терапії з його довготривалим ефектом<sup>22-24</sup>. Однак поєднання з кортикостероїдами може теж бути необхідним при ініціальній дозі ритуксимабу для уникнення можливих, пов'язаних з лікуванням, рецидивів у відповідності до повідомлень про пацієнтів із спектром оптикомієліт-асоційованих розладів (NMOSD)<sup>16</sup>, хоча АЕ і NMOSD є принципово різними станами. При довготривалому використанні преднізолону важливо полегшувати побічні ефекти кортикостероїдів одночасним прийомом інгібіторів протонної помпи, добавками вітаміну D і антибіотикопрофілактикою пневмонії, викликаной *Pneumocystis jirovecii* за показаннями. Важливо також забезпечити гарний контроль кров'яного тиску і цукру крові на тлі прийому глюкокортикоїдів.

У нашому опитуванні АЕАСН (дивись онлайнний додаток щодо деталей) найбільш популярною перехідною терапією був оральний преднізолон з поступовим зниженням дози, обраний 38% клініцистів, з яких 28% обрали зниження дози протягом місяців, і 10% обрали зниження протягом днів чи тижнів. Потім за цим слідувало періодичне призначення ВВІГ (28%), ритуксимабу в монотерапії або з оральним преднізолоном (16%) та щотижневе або щомісячне призначення ВВІГ (12%) включно з поступовим подовженням інтервалів між інфузіями.

### **Онлайнний додаток щодо перехідної терапії АЕ після лікування гострого періоду**

<b>Вибір вподобань</b>	<b>Відповіді</b>	
Преднізолон з поступовим зниженням дози (протягом місяців)	23.53%	16
Преднізолон з швидким зниженням дози (протягом тижнів)	8.82%	6
Щомісячне призначення ВВМП	5.88%	4
Щомісячне призначення ВВІГ	19.12%	13

Ритуксимаб.	10.29%	7
Ритуксимаб з перекриттям стероїдами	5.88%	4
Інші	26.47%	18
Загалом		68

### РОЗДІЛ 3. ДОВГОТРИВАЛЕ ВЕДЕННЯ АЕ

Можливо одним з найбільш недовивчених аспектів АЕ є його довготривале амбулаторне ведення після ініціальної маніфестації. Основною перешкодою є ідентифікація клініциста з досвідом та зацікавленістю у довготривалому веденні АЕ. Можливе рішення цієї проблеми полягає в навчанні щодо АЕ при підготовці спеціалістів з клінічної нейроімунології та інтернатури або створення спеціально присвяченої аутоімунній неврології інтернатури, яка фокусується на АЕ та пов'язаних станах (відображення невеликої кількості програм з аутоімунної неврології, які на сьогодні існують у окремих інститутах). Теленеврологія та віртуальні візити можуть бути іншою опцією для спостереження за пацієнтами з віддалених регіонів з експертами з академічних центрів. Довготривале ведення АЕ включає декілька однаково важливих компонентів з деталізацією нижче.

#### *Інтерпретація результатів панелі NAAs*

На відміну від гострого ведення на довготривале ведення АЕ дуже впливає наявність і тип NAAs. У деяких випадках результати панелі NAAs стають доступними після виписки пацієнта, хоча при довготривалій госпіталізації (наприклад, енцефаліт з NMDAR-антитілами) результати стають доступними поки пацієнт ще є госпіталізованим і це може впливати на ведення гострого періоду. Важливо обрати лабораторію, яка користується найкращим доступним методом для визначення антитіл. Тесту на основі клітини надається перевага при нейрональних поверхневих антитілах, в той час як непряма тканинна імуофлюоресценція та імуогістохімія з наступним підтвердженням через вестерн-блот є стандартом для антитіл проти внутрішньоклітинних антигенів (25). Відповідний підбір клінічних випадків для тестування підвищує вірогідність позитивного тесту (28). Оцінка за шкалою APE2 (таблиця 2) може допомогти у відборі випадків щодо тестування на NAAs з урахуванням клінічної картини, знахідок у СМР, на МРТ та онкологічного анамнезу (28). Кількість балів вища за 3 є предиктором високої вірогідності ідентифікації нейрональних специфічних антитіл. Крім того, було запропоновано, щоб цю шкалу можна було використовувати в діагностичних критеріях АЕ, оскільки оцінка більше 3 із позитивним нейрональним специфічним антитілом є антитіло-позитивним АЕ, а оцінка більше 6 є ймовірним АЕ.

**Таблиця 2.** Шкала поширеності антитіл при епілепсії та енцефалопатії (шкала APE2)

Шкала поширеності антитіл при епілепсії та енцефалопатії (шкала APE2)	Значення
Нова поява швидкопрогресуючих зміни ментального статусу, які розвиваються за 1 – 6 тижнів або нова поява судомної активності (протягом 1 року від вихідного оцінювання)	(+1)
Нейропсихіатричні зміни: збудження, агресивність, емоційна лабільність	(+1)
Автономна дисфункція (значна атріальна передсердна тахікардія або брадикардія, ортостатична гіпотензія (на $\geq 20$ мм рт.ст. зниження систолічного тиску і $\geq 10$ мм рт.ст. - діастолічного тиску протягом 3 хвилин спокійного стояння), гіпергідроз, персистуюча лабільність кров'яного тиску, вентрикулярна тахікардія, серцева асистолія або гастроінтестинальне порушення моторики)	(+1)
Продром вірусної інфекції (ринорея, біль у горлі, субфебрильна температура) має враховуватись за відсутності базового системного зловиякнісного захворювання у анамнезі протягом 5 років до появи неврологічних симптомів	(+2)
Фаціобряхіальні дистонічні судоми	(+3)

Фаціальна дискінезія, має враховуватись за відсутності фаціобрехіальних дистонічних судом	(+2)
Рефрактерність судом до хоча б двох протисудомних медикаментів	(+2)
Знахідки у СМР свідчать про запалення (підвищення білку > 50 мг/дл та/або лімфоцитарний плеоцитоз >5 клітин/мкл, якщо загальна кількість еритроцитів у СМР <1000 клітин/мкл	(+2)
МРТ мозку передбачає енцефаліт (T2/FLAIR гіперінтенсивність обмежена однією або обома медіальними ділянками скроневих часток, або мультифокальні - у сірій речовині, білій речовині чи одночасно у сірій та білій речовині, що відповідає демієлінізації або запаленню)	(+2)
Системний онкопроцес, діагностований протягом 5 років до появи неврологічних симптомів (за виключенням плоскоклітинної карциноми шкіри, карциноми базальних клітин, пухлини мозку, раку з метастазами у мозок)	(+2)
Загалом	Максимум = 18

Адаптовано з дозволу *Dubey et al.* (28)

При інтерпретації панелі NAAs можуть бути підраховані чотири можливих результати. Першою можливістю є позитивність на антитіла проти внутрішньоклітинних антигенів. Ці антитіла є високоспецифічними і зазвичай є предикторами паранеопластичної етіології та розпізнаного паранеопластичного синдрому у більшості випадків, особливо тих, які мають типовий клінічний фенотип (29). Нещодавнє дослідження, яке оцінювало діагностичний вихід комерційних онконейрональних антитіл у Франції, визначило низький рівень передбачуваності онкопатології у когорті пацієнтів з неklasичною клінічною картиною і сумнівними лабораторними результатами (підтверджено іншими техніками лише у 30% випадків) (30). Другою можливістю є позитивність на одне серед маючих велике клінічне значення антитіл проти нейрональних поверхневих антигенів, таких як NMDAR або LGI1 антитіла. Ці антитіла мають високу специфічність з обґрунтованою позитивною прогностичною цінністю для неврологічної аутоімунності та відомі як клінічно значущі, якщо мають місце у відповідній клінічній групі (27). Вони можуть бути асоційовані з ідіопатичною або паранеопластичною формами АЕ. Випадки паранеопластичного АЕ є найчастіше асоційованими з NMDAR, AMPAR і GABA/BR антитілами (25,27). Третьою можливістю є позитивність на антитіла проти поверхневих нейрональних антигенів з обмеженим клінічним значенням, таких як VGCC, анти-LGI1 анти-CASPR2 «подвійно негативні» VGKC і гангліонарні AChR антитіла (таблиця 1, частина-1). Ці антитіла можуть відповідати, а можуть і не відповідати клінічній картині у пацієнта, а їх наявність не виключає інших потенційних причин неврологічної патології (31-33). Рівень антитіл (для деяких антитіл типу GAD65-антитіл) клінічні прояви, перебіг захворювання, знахідки у СМР та куріння або онкопатологія в анамнезі є факторами, які можна використовувати для визначення клінічної відповідності позитивності антитіл (33-35). Шкала відповідності NAAs є одним з запропонованих інструментів для підвищення впевненості у клінічному значенні цих менш специфічних антитіл (таблиця 3) (33).

**Таблиця 3.** Шкала впевненості у нейрональних аутоантитілах\*

Клінічні/лабораторні фактори	Бали
Антитіла проти внутрішньоклітинних антигенів (або високого клінічного значення поверхневі антитіла)	1
Розлади руху та/або синдром “ригідної” людини	1
Онкопатологія та/або куріння у анамнезі	1
Запальна СМР (або велика кількість клітин, індекс IgG та/або позитивні ОКС)	1

Гіпонатріємія сироватки	1
Хронічний перебіг (> 3 місяців) ^	-1
Загалом	Максимум = 5 Мінімум = -1

Модифіковано від *Abbound et al (33)*

\* - оснований на дослідженні у пацієнтів, які тестувались оригінальною паранеопластичною панеллю клініки Мейо, а не панеллю аутоімунних енцефалітів

^ - хоча хронічний перебіг при аутоімунних енцефалітах є рідким, пацієнти з інактивованою збагаченою гліцином гліомою 1, CASPR2 і IgLON5 можуть мати хронічний перебіг.

Ця шкала має 77% чутливості, 94% специфічності, 87% позитивного предиктивного прогностичного значення і 89% негативного предиктивного прогностичного значення для клінічної оцінки позитивних NAAs. Якщо кількість балів є більшою за 1, існує вірогідність, що антитіла є клінічно значущими. На противагу, якщо кількість балів є меншою за 1, вірогідно антитіла не мають клінічного значення, в той час як 1 не є предиктивним прогностичним. Якщо під час обстеження був виявлений альтернативний діагноз (наприклад, нейросаркоїдоз, дефіцит харчування), тоді позитивність одного з цих менш специфічних антитіл має розцінюватись як не маючий клінічного значення результат з відсутністю необхідності проведення повторного скринінгу на онкопатологію або додавання чи зміни імунотерапії (33,34). Слід відмітити, що клінічне значення деяких з цих антитіл є вищим для неврологічних розладів із залученням периферичної нервової системи, як у випадку з VGCC антитілами при міастенічному синдромі Ламберта-Ітона і антитілами до AChR при аутоімунній автономній гангліопатії. Таким чином, важливо завжди проводити кореляцію клінічної симптоматики з позитивними антитілами і ставити питання щодо клінічного значення результатів тесту, якщо є клінічно-серологічна невідповідність. Більш сучасна панель NAAs підкреслює важливість клінічної кореляції і базується на клінічній картині (розлади руху -проти епілепсії, -проти енцефалопатії і т.д.) як протилежної до етіології (паранеопластична проти ідіопатичної). За нашими знаннями та розумінням розвитку аутоімунної неврології очікується, що антитіла з лімітованим клінічним значенням стануть застарілими та обмеженими специфічними панелями.

Четвертою можливістю є негативність на всі комерційно доступні антитіла. У цій ситуації важливо визначити, чи відповідає пацієнт критеріям визначення аутоімунного лімбічного енцефаліту або вірогідного серонегативного АЕ (онлайніві додаткові бокси 1 і 2) (27).

### Онлайнівий додатковий бокс 1 щодо діагностичних критеріїв визначеного лімбічного АЕ

Діагностичні критерії визначеного аутоімунного лімбічного енцефаліту

Діагноз можна поставити, якщо виконано всі чотири\* з наступних критеріїв:

1. Підгострий початок (швидке прогресування менше 3 місяців) дефіциту робочої пам'яті, судом або психіатричних симптомів, що вказують на ураження лімбічної системи
2. Двосторонні аномалії головного мозку на T2-зважених зображеннях МРТ у медіальних скроневих частках†
3. Принаймні одне з наступного:
  - Плеоцитоз ліквору (кількість лейкоцитів більше п'яти клітин на мм3)
  - ЕЕГ з епілептичною або повільнохвильовою активністю із залученням скроневих часток
4. Розумне Зважене виключення альтернативних причин

\* - якщо один із перших трьох критеріїв відсутній, діагноз визначеного лімбічного енцефаліту можна поставити лише за виявлення антинейрональних антитіл.

† - для виконання цього критерію можна використовувати PET головного мозку з <sup>18</sup>F-флюорододезоксиглюкозою (<sup>18</sup>F-FDG). Результати досліджень за останні 5 років свідчать про те, що зображення FDG-PET може бути більш чутливим, ніж МРТ, що показує збільшення поглинання FDG в медіальних скроневих частках, що мають нормальний вигляд на МРТ.

Adapted with permission from Graus F, Titulaer MJ, Balu R et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9

## Онлайновий додатковий бокс 2 щодо діагностичних критеріїв серонегативного АЕ

Критерії серонегативного, але ймовірного аутоімунного енцефаліту

Діагноз можна поставити, якщо виконано всі чотири критерії:

1. Швидке прогресування (менше 3 місяців) дефіциту робочої пам'яті (втрата короткочасної пам'яті), змінений психічний стан або психіатричні симптоми
2. Виключення чітко визначених синдромів аутоімунного енцефаліту (наприклад, типовий лімбічний енцефаліт, стовбуровий енцефаліт Бікерстафа, гострий дисемінований енцефаломієліт)
3. Відсутність специфічних аутоантитіл у сироватці крові та СМР, а також наявність принаймні двох із наведених нижче ознак:
  - зміни на МРТ, що вказують на аутоімунний енцефаліт\*
  - плеоцитоз СМР, специфічні олігоклональні смуги у СМР або підвищений індекс IgG СМР або обидві ознаки\*
  - біопсія головного мозку, яка показує запальні інфільтрати та виключає інші захворювання (наприклад, пухлину)
4. Розумне Зважене виключення альтернативних причин

\* - деякі спадкові мітохондріальні та метаболічні розлади можуть проявлятися при наявності симетричних або асиметричних змінах на МРТ

Пацієнт з вірогідним або визначеним серонегативним АЕ має бути протестований на нові антитіла у наукових нейроімунологічних лабораторіях, якщо є доступ до однієї з них (прикладі включають клініку Мейо, університети Пенсильванії, Оксфордський, Еразмус та Барселони). Якщо пацієнт був лікований емпірично від можливого АЕ у гострій фазі, однак має негативні тести на NAAs і не відповідає критеріям для визначеного або вірогідного серонегативного АЕ, дуже важливо, щоб діагноз було змінено та було розпочате або повторне обстеження на інший потенційний діагноз, особливо якщо відповідь на імунотерапію була обмеженою (малюнок 2).



**Малюнок 4.** Інтерпретація нейрональної панелі антитіл. \*Анти-Hu (ANNA1), анти-Ri (ANNA2), ANNA3, анти-SOX1 (AGNA), анти-амфіфізін, анти-CRMP-5 (анти-CV2), анти-Yo (PCA-1), PCA-2, високого титру анти-GAB65. \*\*Анти-NMDA-R, анти-LG11, анти-CASPR2, анти-AMPA-R, анти-GABA-A/B, PCA-Tr, анти-DPPX, анти-mGluR1, анти-mGluR2, анти-mGluR5, анти-IgLON5, анти-AQP4, анти-

MOG. \*\*\*анти-LG11 анти-CASPR2 анти-VGKC, анти-P/Q-VGCC, анти-N-VGCC, Ach-B, Ach-M, Ach-G, до поперечносмугастих м'язів. Низького титру анти-GAB65 є антитілами проти антигену цитоплазми, однак їх клінічне значення під питанням. Адаптовано з дозволу *George et al (40)*.

### **Визначення потреби у довготривалій імуносупресії**

Як зазначалось раніше, важливо ще у лікарні, після лікування гострого періоду розпочати перехідну імуносупресію з наступним поступовим зниженням доз. Більш важкою задачею є визначення пацієнтів для довготривалої імуносупресії. Рівень рецидивів є найвищим при станах, асоційованих з клінічно значущими поверхневими нейрональними антитілами, і значно нижчим при станах, асоційованих з антитілами до внутрішньоклітинних антигенів, що у наступному веде скоріше до неухильного прогресування, ніж до рецидивування, однак у деяких пацієнтів може пом'якшуватись після лікування онкологією<sup>25,27</sup>. Визначення того, що обумовлює рецидив, є само по собі важкою задачею. Флуктуація свідомості, судоми та інші транзиторні погіршення резидуальних симптомів після першої атаки є звичними та зумовлені рецидивом аутоімунного запалення. При деяких типах АЕ рецидив має тенденцію бути фенотипічно ідентичним з ініціальною атакою, як енцефаліт з LG11-антитілами<sup>36</sup>, або подібним, але м'якшим за проявами, як енцефаліт з NMDAR-антитілами<sup>36</sup>. При інших підтипах АЕ рецидиви можуть відрізнятись за проявами від ініціальних атак, як у випадку енцефаліту з CASPR2-антитілами<sup>37</sup>. В усіх випадках отримання об'єктивної інформації на основі МРТ, ЕЕГ та/або даних СМР може допомогти підтвердити істинний рецидив. Частота рецидиву при АЕ, асоційованому з нейрональними поверхневими антигенами, коливається від 10% до 35% на основі ретроспективних обсерваційних досліджень, однак зазначена частота може насправді бути іншою, враховуючи короткі періоди спостереження за пацієнтами у більшості випадків за даними оглядових статей<sup>13, 22,24,38</sup>. З іншого боку підозра на АЕ і тестування з використанням панелі антитіл може інколи відбуватись лише після рецидиву, тому дійсний рівень монофазного захворювання може також бути недовизначеним<sup>38</sup>. Рівень рецидивів при серонегативному АЕ невідомий.

Рішення щодо довготривалої імуносупресії мають прийматись з урахуванням зафіксованих рецидивів для кожного окремого клінічного синдрому, як і тяжкості ініціальної атаки та індивідуальних ризиків, пов'язаних з імуносупресією. Частота рецидивів та значення довготривалої імуносупресії є серед ключових питань, які потребують подальшого наукового вивчення. Наразі будь-яке рішення щодо підтримуючої імуносупресії у пацієнтів з АЕ має ретельно оцінювати ризики проти потенційної користі та враховувати появу нових даних щодо ризику рецидиву при кожному окремому клінічному синдромі. Пацієнти, які мали чіткий клінічний рецидив, базований на високого рівня клінічній підозрі та підтриманий об'єктивними доказами від допоміжних тестів (наприклад, МРТ або ЕЕГ) мають розпочати довготривалу імуносупресію після лікування рецидиву<sup>23</sup>. Хоча у цій групі використовувались азатіоприн та мофетила мікофенолат, використання ритуксимабу може мати додаткову користь через потенційно швидший результат дії (друга лінія терапії гострого періоду) і менший карциногенний потенціал при довготривалому використанні у порівнянні з іншими препаратами<sup>23,24</sup>. Ритуксимаб може використовуватись і як препарат другої лінії при лікуванні гострого періоду, так і для довготривалої імуносупресії у разі рецидивуючих випадків.<sup>17</sup> Використання інших В-клітинних терапій (наприклад: гуманізованих анти-CD20 і анти-CD19 моноклональних антитіл) варто вивчення у подальшому. Поєднання з оральними кортикостероїдами потрібне впродовж 3-6 місяців, коли використовується азатіоприн або мофетила мікофенолат через їх відтермінований початок дії.

У нашому опитуванні АЕАСН у відповідь на питання у форматі усіх заданих пунктів 70% респондентів вказали, що вони б розпочали довготривалу імуносупресію при АЕ, асоційованому з антитілами проти поверхневих нейрональних антигенів після другої атаки, в той час як 50% вказали, що розпочали б після першої атаки. Для серонегативного АЕ 61% вказали, що розпочали би довготривалу імуносупресію після другої атаки і лише 10,4% вказали, що розпочали б після першої атаки. Однак ці узагальнені результати опитування мають розглядатись з обережністю, оскільки на практику клініцистів впливає те, з яким типом АЕ вони зустрічаються найчастіше. До того ж багато клінічних особливостей впливають на рішення щодо подовженої імуносупресії, як вказано раніше.

Для пацієнтів з антитілами проти внутрішньоклітинних антигенів та у яких була пролікована асоційована пухлина, перехідна терапія може бути коротшою. Це пов'язано з меншим рівнем рецидивів після лікування пухлини та з обмеженою відповіддю на імунотерапію у цих пацієнтів<sup>23,24,29</sup>. У пацієнтів з антитілами до внутрішньоклітинних антигенів, але без виявленої пухлини також рекомендується коротший курс перехідної терапії, особливо якщо вони не мали вираженої відповіді на імунотерапію в гострому періоді, оскільки подовжена імуносупресія може посилити ризик прогресування потенційно існуючої пухлини. Довготривала імуносупресія загалом має застосовуватись у таких пацієнтів з



обережністю з декількох міркувань. Ця концепція відображається у результатах AEACN опитування, оскільки лише 29% респондентів вказали, що вони б розпочали довготривалу імуносупресію після лікування одночасно існуючої пухлини при АЕ, асоційованому з антитілами проти внутрішньоклітинних антигенів, і лише 46% вказали, що розпочали б довготривалу імуносупресію, якщо пухлина не була знайдена. Пацієнти з продовженням інвалідизації мають відбиратись на імуносупресію обережно і з частим онкоскринінгом.

В опитуванні AEACN найбільш популярним вибором для довготривалої імуносупресії для рецидивуючого АЕ був ритуксимаб, обраний 46% респондентів, за ним слідував азатіоприн (15%), мофетіла мікофенолат (12%), підтримуюча терапія кортикостероїдами (6%) та підтримуюча терапія ВВІГ (4%). Деякі клініцисти (12%) вказали, що їх вибір імуносупресуючого препарату залежить від типу антитіл з наданням переваги ритуксимабу при наявності антитіл проти нейрональних поверхневих антигенів (гуморальний аутоімунітет), а переваги іншим препаратам, таким як азатіоприн і мофетіла мікофенолат, надавали при наявності антитіл проти цитоплазматичних антигенів та при серонегативному АЕ (при передбаченому клітинному аутоімунітеті). Деякі респонденти підкреслили важливість коморбідностей пацієнта і його уподобань при прийнятті такого рішення.

Оптимальна тривалість підтримуючої терапії для рецидивуючих форм АЕ невідома, однак опубліковані емпіричні підходи передбачають ініціальний підтримуючий період у 3 роки з наступною переоцінкою та спробою відміни імуносупресії<sup>22-25</sup>. Ця пропозиція тривалості довготривалої імунотерапії є довільною і не базується на доказах. Ретроспективні дослідження при енцефаліті з NMDAR-антитілами показали невелику частоту рецидивів протягом 2 років, а пацієнти, які отримували другу лінію імунотерапії (переважно ритуксимаб) мали ще нижчу частоту<sup>22</sup>. У пацієнтів, які мали більш ніж один рецидив чи на імуносупресії, або при спробі її зменшення має розглядатись посиленна імуносупресія<sup>23</sup>. В опитуванні AEACN найбільш популярним вибором щодо тривалості довготривалої імуносупресії при рецидивуючому АЕ були 3 роки, обрані 44% респондентів, 2 роки (19%), 1 рік (12%), пожиттєво (7%) і 6 місяців (3%). Треба відмітити, що 13% респондентів вказали, що тривалість імуносупресії має залежати від багатьох факторів, включно з тяжкістю попередніх атак, переносимістю імуносупресивних препаратів, типом антитіл, коморбідністю пацієнтів та ризиком онкопроцесу.

Вибір оптимальної довготривалої терапії при рецидивуючому АЕ залежить від специфічної імунопатології кожного підтипу АЕ. Очікується, що сучасний емпіричний підхід покращиться за рахунок уточнення специфічного патогенетичного механізму кожного серологічного та/або клінічного підтипу АЕ. Індивідуалізований підхід з більш селективною імуномодуляцією для кожного специфічного синдрому вірогідно покращить кінцевий результат та обмежить небажані побічні ефекти. Використання інгібіторів ІЛ-6 у якості другої лінії рятуючої життя терапії вже обговорювали у частині 1, однак їх використання при підтримуючій терапії для рецидивуючого АЕ все ще має бути оціненим. Рідкісність окремих підтипів АЕ заважає проведенню клінічних досліджень широкого плану, однак це можливо подолати за рахунок міжнародної мультицентрової співпраці, подібній до останніх NMOSD досліджень.

### ***Визначення потреби у періодичному скринінгу на виявлення пухлини та визначення його частоти***

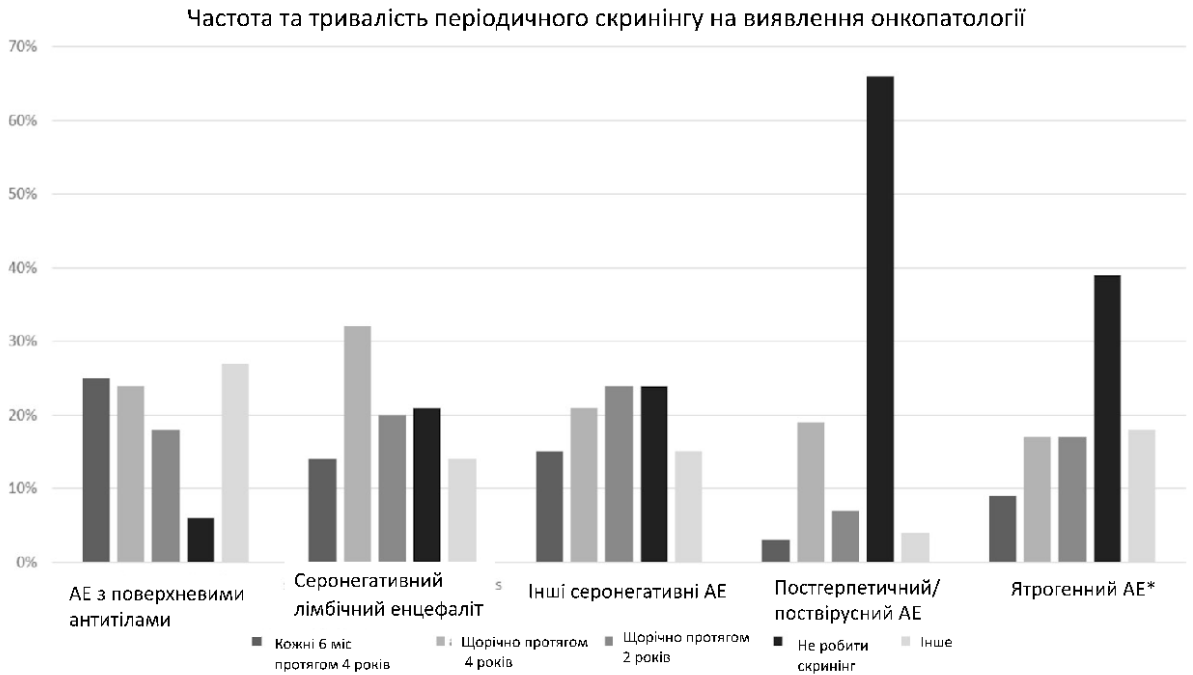
Ініціальний онкоскринінг має розглядатись у більшості дорослих пацієнтів з АЕ під час першої клінічної маніфестації та під час будь-якого визначеного рецидиву<sup>39</sup>. У пацієнтів, у яких пухлина була знайдена та пролікована, рекомендації щодо періодичного скринінгу диктуються встановленими гайдлайнами щодо кожного з типів онкопатології. У пацієнтів, у яких пухлина спочатку не була виявлена, періодичний скринінг на пухлину кожні 6 – 12 місяців протягом загалом 4 років має розглядатись у пацієнтів з антитілами проти внутрішньоклітинних антигенів, враховуючи їх сильну асоціацію з пухлинами<sup>39</sup>. Щодо антитіл проти поверхневих нейрональних антигенів, асоціація з пухлинами є менш частою і варіабельною по відношенню від одного антитіла до іншого. На сьогодні немає чітких гайдлайнів щодо оптимальної частоти та тривалості онкоскринінгу у дорослих з АЕ з антитілами проти поверхневих нейрональних антигенів, що, зрозуміло, відрізняється залежно від специфічності антитіл. Важливість раннього виявлення пухлини має бути зважена проти ризиків частого та довготривалого онкоскринінгу, що може бути пов'язаний з високою вартістю та вірогідністю випадкових знахідок і наступних непотрібних досліджень або інтервенцій. У нашому опитуванні AEACN більшість респондентів (49%) обрали онкоскринінг протягом 4 років у цих пацієнтів, при цьому половина експертів обрала скринінг кожні півроку і половина - раз на рік протягом цього 4-х річного періоду. Щорічний скринінг протягом 2 років був обраний 18% респондентів, в той час як лише 6% вказали, що періодичний скринінг на рак не є потрібним після ініціального скринінгу під час

маніфестації АЕ. Деякі клініцисти (18%) вказали, що частота і тривалість скринінгу на рак повинна обиратись відповідно до визначеної частоти асоціації онкопатології для кожного окремого антитіла. Однак, треба також відмітити, що у багатьох пацієнтів з такими станами ніколи не буде знайдена пухлина.

Значення періодичного обстеження на виявлення онкопатології у пацієнтів з серонегативним АЕ є невідомим, однак має розглядатись у пацієнтів з рецидивуючим захворюванням та у тих, що мають чітко визначений лімбічний енцефаліт, у яких зв'язок з пухлиною очікується вищим, ніж при інших нейроанатомічних варіантах<sup>29,39</sup>. В опитуванні АЕАСН 46% респондентів вказали, що вони б проводили онкоскринінг кожні 6 – 12 місяців протягом 4 років у пацієнтів з серонегативним лімбічним енцефалітом, в той час як 20% обрали щорічний скринінг протягом 2 років, а 21% вказали, що періодичний онкоскринінг не є необхідним після ініціального скринінгу. Як і для інших серонегативних нейроанатомічних варіантів (наприклад, кортикального, стовбурового), менша частина клініцистів відчувають потребу у скринінгу протягом 4 років (36%), ніж у випадку лімбічного енцефаліту, і відносно більше клініцистів обирають скринінг протягом 2 років (24%) або відсутність скринінгу (24%). Деякі клініцисти вказують, що частота і тривалість онкоскринінгу при серонегативному АЕ має залежати від демографічної ситуації або соціальних звичок (наприклад, вік, куріння і т.п.) у кожного окремого пацієнта.

У пацієнтів з АЕ у групі протипухлинного лікування з ІСІс онкомоніторинг буде диктуватись онкологом у відповідності до розроблених настанов для кожного типу онкопатології. Якщо АЕ трапляється в групі з іншими видами імунomodуючої терапії (наприклад, інгібітори TNF, даклізумаб) або якщо тригером АЕ була герпесвірусна інфекція, періодичний онкоскринінг може не бути обов'язковим, оскільки паранеопластична етіологія є менш вірогідною. У нашому опитуванні АЕАСН ця концепція була відображена у відповідях, адресованих щодо онкоскринінгу після постгерпетичного АЕ, де 65% респондентів зазначили відсутність потреби у періодичному онкообстеженні після ініціально проведеного. Однак, при ятрогенному АЕ у групі з імунomodуючою терапією поза ІСІс лише 39,3% респондентів обрали не проведення періодичного обстеження на онкопатологію після ініціального, вказуючи на меншу довіру до етіологічного зв'язку між цими препаратами та розвитком АЕ, особливо у пацієнтів з факторами ризику щодо онкопатології. Тим не менш, більшість клініцистів обрали менш суворі протоколи для пошуку онкопатології у пацієнтів з ятрогенним АЕ (лише 25% рекомендували скринінг на онкопатологію протягом 4 років).

FDG-PET усього тіла є єдиним тестом, який може використовуватись для періодичного скринінгу додатково до рекомендованих відповідних віку скринінгових тестів (наприклад, мамографія, колоноскопія). Ініціальне скринінгове дослідження першої лінії (наприклад, КТ) може потребуватись до скерування на FDG-PET, хоча політика щодо схвалення цих призначень варіює у страхувальників. FDG-PET може виявляти пухлини, які не верифікуються на КТ, що робить її тестом більш високого рівня при паранеопластичних станах, оскільки асоційовані пухлини часто перебувають на ранніх стадіях розвитку<sup>39</sup>. Провайдери медичного страхування мають дозволяти проведення FDG-PET у пацієнтів з паранеопластичними синдромами та/або позитивними NAAs, як обговорювалось у частині 1. FDG-PET не є ідеальним тестом для виявлення семіноми/тератоми, тому періодичне УЗД органів тазу/калітки має розглядатись при АЕ серологічних або фенотипічних підтипів, які передбачають ці пухлини (наприклад, анти-NMDR або анти-Ma2 енцефаліт або їхні фенотипи). Більш цільовий онкоскринінг може також розглядатись при наявності деяких антитіл зі специфічними пухлинними асоціаціями (наприклад, ультразвукове дослідження органів тазу і мамографія/МРТ грудних залоз при анти-Уо антитілах).



Малюнок 5. Результати опитування Альянсу клініцистів з аутоімунного енцефаліту щодо періодичного скринінгу на онкопатологію.

АЕ - аутоімунний енцефаліт.

\* - виключаючи інгібітори імунної контрольної точки.

### **Фізична і нейропсихологічна реабілітація**

Пацієнти з атаксією, спастичністю та іншими клінічними проявами можуть мати користь від фізичної терапії та нейрореабілітації. Більш важливим є те, що пацієнти з короткочасним порушенням пам'яті та іншим когнітивним дефіцитом мають проходити нейрофізіологічну нейропсихологічну оцінку для відбору тих, хто потребує нейропсихологічної реабілітації. Дослідження когнітивних функцій при АЕ і роль нейропсихологічної реабілітації є найбільш важливими питаннями для подальшого вивчення. Деякі пацієнти можуть потребувати модифікації їхніх помешкань або робочих місць. Багато пацієнтів можуть потребувати формальної оцінки функціональної спроможності для визначення їх здатності повернутись до роботи і більшість буде потребувати агресивного ведення щодо судинних факторів ризику та рекомендацій здорового способу життя для уникнення подальшого когнітивного зниження.

### **ОБГОВОРЕННЯ ТА ЗАКЛЮЧЕННЯ**

У цьому проєкті з двох частин ми аналізували кожен крок у веденні АЕ у хронологічному порядку реального життя, який включає першу неврологічну симптоматику, діагностику, ведення гострого періоду, проміжну терапію та довготривале ведення і моніторинг. Ми сфокусувалися на практичних питаннях ведення і використали опубліковані наукові результати та експертні думки для забезпечення широкого кола рекомендацій для клініцистів. Ми розуміємо, що АЕ є гетерогенним захворюванням і що лікувальні стратегії можуть різнитись при одному, пов'язаному з антитілами, синдромі та/або клінічному підтипі від іншого. Однак, окремі АЕ синдроми є рідкими, а інформація щодо специфічних антитіл зазвичай відсутня на час презентації. Це робить необхідним визначення загальних спільних підходів щодо ініціального ведення АЕ до виявлення специфічних антитіл. Більше того, багато випадків АЕ не є пов'язаними з будь-якими комерційно доступними антитілами, що вказує на важливість у потребі спільного підходу. До того ж багато клінічних синдромів при АЕ мають спільні клінічні та патогенетичні риси, що робить можливою стандартизацію деяких аспектів як гострого, так і довготривалого ведення для деяких з цих синдромів.

Основним обмеженням для нашого опитування є узагальнення. При розгляданні нозологій з широким спектром клінічних фенотипів та демографічних характеристик/супутніх захворювань, як при АЕ, важко розробляти конкретні питання для кожного можливого клінічного сценарію. Таким чином,

наші рекомендації можуть не підходити для усіх пацієнтів, і клініцисти будуть потребувати прийняття індивідуалізованих рішень на основі унікальних для кожного пацієнта обставин.

В результаті наше опитування AEACN висвітило різноманіття практичних підходів між інституціями, коли вони приступають до ведення АЕ, і підкреслило потребу у розвитку стандарту допомоги. Хоча консенсус не був досягнутий з більшості питань опитування, результати показали, які підходи є найбільш популярними серед клініцистів, що займаються АЕ, та які кроки у веденні АЕ є найбільш спірними і, таким чином, потребують більшого дослідження. Формальні техніки консенсусу, такі як метод Дельфі, не застосовувалися, щоб уникнути неправильної інтерпретації наших рекомендацій як чітких лікувальних настанов. Основною метою цієї статті було показати узгодження та неузгодження у веденні АЕ з метою інформування майбутніх обсерваційних та інтервенційних досліджень. У цій галузі презентація чіткого консенсусного гайдлайну за відсутності сильної наукової доказовості може мати негативний вплив на майбутні наукові зусилля. З іншого боку, трансляція практичних питань у рекомендації щодо ведення залишається основною лімітацією для цієї публікації. Однак рекомендації покладаються не лише на результати опитування, але й на доступну доказовість для декількох підтипів АЕ та пов'язаних імуні-опосередкованих розладів.

Включення багатьох субспеціалістів та декількох країн у опитування збагатило результати і зробило нашу рекомендації прийнятими для більшої аудиторії. Однак ця різноманітність серед спеціалістів та їх географічної локації характеризує ступінь різноманіття відповідей за рахунок різниць у практиці за спеціальністю (наприклад, дитячий проти дорослого невролога) та локацією (наприклад, деякі терапевтичні та діагностичні інтервенції не завжди є доступними у деяких країнах/установах).

Наші рекомендації мають залишатися у якості загального керівництва для клініцистів до того, як кращої якості доказовість не стане доступною для кожного підтипу АЕ і очікується їх розвиток з часом після накопичення даних у майбутньому. Підсумок рекомендацій щодо гострого ведення був представлений після частини 1. Бокс – 1 включає підсумок рекомендацій щодо довготривалого ведення.

### **Бокс 1. Підсумок рекомендацій найкращої практики з довготривалого ведення пацієнтів з аутоімунним енцефалітом**

1. Позитивні антитіла проти внутрішньоклітинних антигенів (класичні онконейрональні антигени) і типова клінічна картина: сконтакуйте з онкологом щодо лікування та спостереження пухлини, якщо вона визначена. Якщо пухлина не знайдена, ініціюйте щопіврічний або щорічний онкоскринінг щонайменше на 4 роки. Лікуйте неврологічні рецидиви внутрішньовенним метілпреднізолоном та/або циклофосфамідом за необхідності, однак уникайте довготривалої імуносупресії.
2. Позитивні антитіла проти нейрональних поверхневих антигенів з великим клінічним значенням і типова клінічна картина: розгляньте періодичний скринінг на пухлини на основі типу антитіл та факторів ризику онкопатології у кожного пацієнта. Деякі нейрональні поверхневі антитіла з вищою частотою асоціації з пухлиною можуть потребувати більш частого скринінгу, як при енцефаліті з антитілами проти бета-рецепторів гамма-амінобутирвової кислоти- (GABABR), а деякі можуть потребувати менш частого скринінгу, як при енцефаліті з лейцин-збагаченої гліоми, антиктивованої-1 антитілами. Розгляньте щонайменше щорічний онкоскринінг загалом на 2 – 4 роки, приймаючи до уваги тип антитіл. Більш селективний підхід до скринінгу може розглядатись для антитіл зі специфічною тумор-асоціацією. Розгляньте довготривалу імуносупресію, краще з ритуксимабом (на основі визначеного опосередкованого антитілами імунітету та на дослідженнях енцефаліту з антитілами NMDAR) після другої атаки. Може розглядатись початок довготривалої імуносупресії після першої атаки у пацієнтів з тяжкими ініціальними клінічними проявами та факторами ризику щодо рецидиву (наприклад, постійно позитивні олігоклональні смуги). Перекриття між короткотривалим курсом оральних кортикостероїдів після початку введення препарату для довготривалої терапії. Тривалість довготривалої імуносупресії залежить від рівня рецидивів, тяжкості рецидиву та переносимості імуносупресивного препарату.
3. Позитивні антитіла до поверхневих нейрональних антигенів, що мало ймовірно пов'язані з наявною клінічною картиною: оцініть достовірність зв'язку клінічних проявів з позитивністю антитіл на

основі клінічних та супутніх даних. Оцініть альтернативну етіологію. Якщо діагноз аутоімунного енцефаліту (АЕ) лишається вірогідним і не визначена інша етіологія, слідуйте рекомендації 2.

4. Серонегативний АЕ: підтвердіть діагноз згідно з опублікованими критеріями та виключіть альтернативні причини. Можна розглянути щорічний онкоскринінг загалом до 4 років для визначеного серонегативного лімбічного енцефаліту і можна розглянути періодичний скринінг протягом 2 років для усіх інших нейроанатомічних варіантів. Почніть довготривалу імуносупресію з ритуксимабу, мофетилу мікофенолату або азатіоприну після другої атаки. Приєднайте короткотривалий курс кортикостероїдів після початку прийому препарату, що призначений на тривалий термін. Тривалість імуносупресії залежить від частоти рецидивів, тяжкості рецидиву та переносимості імуносупресивного препарату. Рекомендації щодо серонегативного АЕ є особливо вибірковими і потрібно більше досліджень цього підтипу АЕ.
5. Для усіх підтипів АЕ: лікуйте резидуальні синдроми, такі як судоми, розлади руху, психіатричні симптоми, спастичність, розлади сну та дизавтономію. Також, за можливості, проведіть деескалацію медикаментів для симптоматичного лікування. Почніть фізичну, професійну та логопедичну терапію в залежності від резидуальних дефіцитів. Дуже рекомендується реабілітація, хоча значення її потребує подальшого вивчення для визначення доказів.

### Список літератури:

1. Bost C, Pascual O, Honnorat J. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives. [Neuropsychiatr Dis Treat](#) 2016;12:2775–87.
2. Schuld A, Кьhn M, Haack M, et al. A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the EEG in patients with schizophrenia. [Pharmacopsychiatry](#) 2000;33:109–11.
3. Mohammad SS, Jones H, Hong M, et al. Symptomatic treatment of children with anti-NMDAR encephalitis. [Dev Med Child Neurol](#) 2016;58:376–84.
4. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. [Neuro Oncol](#) 2014;16:771–8.
5. Feyissa AM, Lamb C, Pittock SJ, et al. Antiepileptic drug therapy in autoimmune epilepsy associated with antibodies targeting the leucine-rich glioma-inactivated protein 1. [Epilepsia Open](#) 2018;3:348–56.
6. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA<sub>B</sub> encephalitis. [Neurology](#) 2019;92:e2185–96.
7. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. [Ann Neurol](#) 2011;69:892–900.
8. Dubey D, Britton J, McKeon A, et al. Randomized placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in autoimmune LGI1/CASPR2 epilepsy. [Ann Neurol](#) 2020;87:313–323.
9. Thompson J, Bi M, Murchison AG, et al. The importance of early immunotherapy in patients with Faciobrachial dystonic seizures. [Brain](#) 2018;141:348–56.
10. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (fires), and related conditions. [Epilepsia](#) 2018;59:739–44.
11. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-Onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. [Neurology](#) 2015;85:1604–13.
12. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Autoimmune and paraneoplastic movement disorders: an update. [J Neurol Sci](#) 2018;385:175–84.
13. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated encephalitis. [N Engl J Med](#) 2018;378:840–51.
14. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. [J Neurol Neurosurg Psychiatr](#) 2000;68:479–82.
15. Bloch MH, Hwang WC, Baehring JM, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: ovarian cancer presenting as an amnesic syndrome. [Obstet Gynecol](#) 2004;104:1174–7.
16. Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. [Neurology](#) 2011;77:589–93.

17. Makuch M, Wilson R, Al-Diwani A, et al. N-Methyl-D-Aspartate receptor antibody production from germinal center reactions: therapeutic implications. *Ann Neurol* 2018;83:553–61.
18. Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur M-E, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathologica Communications* 2019;7:1–11.
19. Kumar N, Abboud H. Iatrogenic CNS demyelination in the era of modern biologics. *Mult Scler* 2019;25:1079–85.
20. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv119–42.
21. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related toxicities, version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:255–89.
22. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157–65.
23. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2015;15:1391–419.
24. Shin Y-W, Lee S-T, Park K-I, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:175628561772234.
25. Lypez-Chiriboga AS, Flanagan EP. Diagnostic and therapeutic approach to autoimmune neurologic disorders. *Semin Neurol* 2018;38:392–402.
26. Perumal JS, Kister I, Howard J, et al. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e61.
27. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391–404.
28. Dubey D, Kothapalli N, McKeon A, et al. Predictors of neural-specific autoantibodies and immunotherapy response in patients with cognitive dysfunction. *J Neuroimmunol* 2018;323:62–72.
29. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327–40.
30. Dřichelotte B, Muciz-Castrillo S, Joubert B, et al. Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7. doi:10.1212/NXI.0000000000000701. [Epub ahead of print:13 03 2020].
31. Li Y, Jammoul A, Mente K, et al. Clinical experience of seropositive ganglionic acetylcholine receptor antibody in a tertiary neurology referral center. *Muscle Nerve* 2015;52:386–91.
32. Jammoul A, Shayya L, Mente K, et al. Clinical utility of seropositive voltage-gated potassium channel-complex antibody. *Neurol Clin Pract* 2016;6:409–18.
33. Abboud H, Rossman I, Mealy MA, et al. Neuronal autoantibodies: differentiating clinically relevant and clinically irrelevant results. *J Neurol* 2017;264:2284–92.
34. Ebright MJ, Li S-H, Reynolds E, et al. Unintended consequences of Mayo paraneoplastic evaluations. *Neurology* 2018;91:e2057–66.
35. Pittock SJ, Mills JR, McKeon A. Reader response: unintended consequences of Mayo paraneoplastic evaluations. *Neurology* 2019;93:606.1–606.
36. Arico H, Armanguř T, Petit-Pedrol M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: presentation and long-term outcome. *Neurology* 2016;87:759–65.
37. van Sonderen A, Arico H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology* 2016;87:521–8.
38. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016;87:1449–56.
39. Titulaer MJ, Soffiotti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task force. *Eur J Neurol* 2011;18:19–e3.
40. George N, Fotedar N, Abboud H. Confounders in the interpretation of paraneoplastic and neuronal autoantibody panels. *Clin Lab Med* 2020;40:305–16.

**Додаток 1.** Перелік антинейрональних антитіл (Онлайн посилання консенсусу)

*A- Antibodies against intracellular antigens (classical onconeurological antibodies):*

- 1- Атинейрональні нуклеарні антитіла, тип 1 (ANNA1 чи анти-Hu)
- 2- Атинейрональні нуклеарні антитіла, тип 2 (ANNA2 чи анти -Ri)
- 3- Атинейрональні нуклеарні антитіла, тип 3 (ANNA3)
- 4- Антигліальні нуклеарні антитіла, тип 1 (AGNA1)
- 5- Цитоплазматичні антитіла до клітин Пуркін'є типу 1 (PCA1 чи анти -Yo)
- 6- Цитоплазматичні антитіла до клітин Пуркін'є типу 2 (PCA2; MAP1b-IgG)
- 7- Цитоплазматичні антитіла до клітин Пуркін'є типу Tr (PCATR)
- 8- Антитіла до амфіфізину (AMPH)
- 9- Протеїн медіатору колапсинувої відповіді 5 (CRMP-5-IgG чи анти -CV2).
- 10- Анти-Ma1/Ma2 (чи анти -Ta)
- 11- Антитіла до келх-подібного протеїну 11 (KLHL11)
- 12- Антитіла до нейронального проміжного філаменту та інтернексину (NIF)
- 13- Антитіла до аденілаткінази 5 (анти-AK5)
- 14- Антитіла до декарбоксілази глютамінової кислоти 65 (GAD65): Не вважається класичним онконейрональним антитілом і пов'язане з клінічними ознаками, подібними до антитіл проти поверхневих антигенів.
- 15- Антитіла до гліального фібрилярного кислотного протеїну (GFAP): антитіла проти астроцитарного GFAP. Не вважається класичним онконейрональним антитілом і пов'язане з клінічними ознаками, подібними до антитіл проти поверхневих антигенів.

*B- Антитіла проти нейром'язових та гангліонарних синаптичних антигенів:*

- 1- Антитіла до потенціал-залежного кальцієвого каналу (PQ-VGCC)
- 2- Антитіла типу N до потенціал-залежного кальцієвого каналу (N-VGCC)
- 3- Антитіла до ацетил-холінового рецептору (м'язового) (AChR-B)
- 4- Антитіла до ацетил-холінового рецептору (м'язового) (AChR-M)
- 5- Антитіла до гангліонарного ацетил-холінового рецептору (гангліонарний AChR)
- 6- Стріатальні (м'язові) антитіла (STR).

*C- Антитіла проти поверхневих антигенів:*

- 1- Антитіла до N-метил-D-аспартат рецептору (NMDAR)
- 2- Антитіла до рецептору  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA)
- 3- Антитіла до A- рецепторів гама-аміно-масляної кислоти (GABA-A-R)
- 4- Антитіла до B- рецепторів гама-аміно-масляної кислоти (GABA-B-R)
- 5- Антитіла до потенціал-залежного калієвого каналу (VGKC)
- 6- Інактивуючі антитіла до лейцин-збагаченої гліоми (LGI-1): частина комплексу VGKC рецептору.
- 7- Антитіла до контактин-асоційованого протеїну типу 2 (CASPR2): частина комплексу VGKC рецептору.
- 8- Антитіла до дипептидил-пептидазо-подібного протеїну 6 (DPPX)
- 9- Антитіла до метаботропного рецептору глютамату 1 (mGluR1) та анти-Homer-3
- 10- Антитіла до метаботропного рецептору глютамату 5 (mGluR5)
- 11- Антитіла до гліцинових рецепторів.
- 12- Антитіла до дафамінового рецептору 1 (D1)
- 13- Антитіла до дафамінового рецептору 2 (D2)
- 14- Антитіла до імуноглобуліно-подібної молекули клітинної адгезії 5 (IgLON5)
- 15- Антитіла до неурексину-3 $\alpha$
- 16- Антитіла до аквапорину-4 (астроцитарного) (AQP4)
- 17- Антитіла до мієлінового олігодендроцитного глікопротеїну (олігодендроцит) (MOG)

## **Додаток 2. Диференційна діагностика АЕ з вірусними енцефалітами**

### **Рекомендації з діагностики/диференційної діагностики енцефалітів:**

#### **1. Критерії діагнозу енцефаліту від Міжнародного енцефалітного консорціуму:**

Головний критерій (обов'язковий): пацієнт, що звернувся за медичною допомогою має змінений психічний статус, а саме: зниження рівня свідомості або млявість, або зміну особистості, що триває  $\geq 24$  години.

Другорядні критерії (два позитивних критерія відповідає діагнозу можливого енцефаліту,  $\geq 3$  критеріїв – ймовірний або підтверджений енцефаліт):

- Задokumentована гіпертермія  $\geq 38$  °C (100,4 °F) протягом 72 годин до або після звернення
- Генералізовані або вогнищеві напади, які не повністю пов'язані з супутньою епілепсією
- Поява нових вогнищевих неврологічних симптомів
- Кількість лейкоцитів у спинномозковій рідині  $\geq 5$  мм<sup>3</sup>
- Аномалія паренхіми головного мозку за даними нейровізуалізації, що вказує на енцефаліт, яка є новою за результатами попередніх досліджень або має гострий початок
- Аномалія на електроенцефалографії, яка відповідає енцефаліту та не пов'язана з іншою причиною

Виключення енцефалопатії, спричиненої травмою, метаболічними порушеннями, пухлиною, зловживанням алкоголем, сепсисом та іншими неінфекційними причинами.

#### **2. Рекомендовані дослідження першої лінії:**

##### **✓ СМР<sup>1</sup>**

- початковий тиск, мікроскопія, СМР-культурально із оцінкою забарвлення за Грамом
- Підрахунок клітин та їх типологія
- Біохімія: білок та глюкоза
- ПЛР: HSV<sup>3</sup>, enterovirus, VZV
- Антитіла: олігоклональні смуги, VZV IgG<sup>4</sup>
- Антиген: Cryptococcal Ag
- Інше: VDRL (дорослі), опційно цитологія, частину заморозити

##### **✓ Сироватка крові<sup>5</sup>**

- Серологія: ВІЛ<sup>6</sup>, флавівірус (Австралія)<sup>7</sup>, M.Pneumoniae, EBV (діти та підлітки), T. Pallidum (сифіліс - дорослі)

##### **✓ Респіраторна система**

- ПЛР тест на ентеровірус, аденовірус, віруси грипу А та Б

##### **✓ Аналіз калу**

- ПЛР тест на ентеровірус, аденовірус, ротавірус (діти), ентеровірус культурально/типуювання

##### **✓ Мазок зі шкіри/слизової (де є пошкодження)**

- ПЛР тестування HSV 1/2, VZV, ентеровірус

##### **✓ Нейровізуалізація**

- МРТ (включаючи наступні режими: T1, T2, FLAIR, DWI, режим градієнтного ехо, контрастування з Гадолінієм)
- При недоступності МР – КТ з контрастуванням

##### **✓ ЕЕГ**



*Примітки:*

1. Наберіть СМР об'ємом до 10 мл, при можливості, в 4 пробірки для дорослих та дітей, та 5 мл для маленьких дітей (<2 років)
2. Формальне цитологічне дослідження необхідне для диференціювання еозинофілів від інших лейкоцитів, ідентифікація злюкисних клітин.
3. HSV ПЛР високочутлива (>96%) між 3-тім та 7-мим днями захворювання, чутливість злегка знижується на другому тижні захворювання. Описані помилково негативні аналізи до 3-го дня захворювання. Після 10-го дня можна використовувати СМР HSV IgG для постановки пізнього діагнозу.
4. Де доступно, СМР VZV IgG може бути більш чутливим тестом ніж ПЛР. Тест повинен продемонструвати інтратекальний синтез VZV IgG, що можна визначити у зниженому показнику співвідношення сироватки/СМР в порівнянні з показником співвідношення альбуміну сироватки/СМР.
5. Наберіть до 20 мл крові в пробірку з активатором згортання для дорослих та дітей та до 5 мл для маленьких дітей (<2 років)
6. ВІЛ інфекція дуже не часта у дітей в Австралії, енцефалопатія є не частою презентацією цього захворювання; деякі експерти вважають за потрібне проводити діагностику ВІЛ інфекції, оскільки результат впливає на можливу етіологію енцефаліту та потенційно піддається лікуванню.
7. Флавівірус (для Австралії) IgM повинен бути виконаний через 5 днів після початку симптомів. Негативний результат робить цей діагноз маловірогідним.

**3. Клініка, фактори ризику та радіологічні маркери, що впливають на вибір досліджень другої лінії**

Клінічні ознаки

- Психоз, екстрапірамідні розлади рухів, гіповентиляція: anti-NMDAR.
- Когнітивне зниження, судоми: anti-VGKC, anti-NMDAR, HSV, HHV6, anti-GAD, anti-Hu, anti-Ma (інші аутоімунні енцефаліти)
- Підгострі поведінкові розлади/зміна особистості: HSV, anti-NMDAR, anti-VGKC, ВІЛ, Treponema pallidum (сифіліс), Whipple disease, trypano-somiasis#, SSPE, anti-GAD, anti-Hu, anti-Ma (інші аутоімунні енцефаліти)
- Гідрофобія, гіперсаливація, делірій: правець, ABLV.
- Синдром паркінсонізму: флавівіруси (особливо JEV), anti-DR2 (basal ganglia encephalitis).
- Стовбурові розлади: ентеровіруси (особливо Ev71), флавівіруси (особливо MVEV, JEV, KUNV), Nipah#, Listeria monocytogenes, Burkholderiapseudomallei, туберкульоз, anti-Hu, anti-Ma (інші аутоімунні енцефаліти)
- Периферичний парез або тремтіння: enteroviruses (особливо Ev71, poliovirus), флавівіруси.
- Висипання: enteroviruses, VZV, HHV6, кір, денге, рикетсії, менінгокок.
- Пневмонія (асоційована): Mycoplasma pneumoniae, грип, Nipah#, Hendra, Coxiella burnetii (Q fever).
- Паротит, біль в ячках: свинка
- Шийна лімфаденопатія: EBV, CMV.
- SIADH: anti-VGKC, SLEV†.
- Хронічні симптоми: ВІЛ, JCV, BKV, trypanosomiasis#, SSPE, T. pallidum (сифіліс), хвороба Whipple.
- Парези краніальних нервів: neuroborreliosis\*.

Фактори ризику

- Новонароджені (<4 тижнів): HSV-2, CMV, toxoplasmosis, T. pallidum (сифіліс), L. monocytogenes, ентеровіруси, parechovirus.
- Діти: HSV, VZV, ентеровіруси, HHV6/7, M. pneumoniae, EBV, parechovirus, Bartonella sp., ГРЕМ.
- >60 років: L. monocytogenes, VZV, HSV.
- Жінки: anti-NMDAR.

- Імунодефіцит: HHV6, CMV, EBV, кір, VZV, LCMV, токсоплазма, cryptococcus, JCV, BKV, Bartonellasp.
- Тропічна Австралія: JEV, денге, MVEV, KUNV, B. pseudomallei.
- Анамнез подорожі\*\*
  - o Азія: JEV, денге, малярія, туберкульоз, Nipah, Angiostrongylus cantonensis.
  - o Тихоокеанські держави: JEV, денге, малярія, туберкульоз, Angiostrongylus cantonensis.
  - o Північна Америка: WNV, LACV, SLEV, CTFV, EEEV, нейробореліоз (хвороба Лайма), Rickettsia rickettsii (RMSF), ehrlichiosis (HME), anaplasmosis (HGA), babesiosis, coccidiomycosis.
  - o Південна Америка: WNV, VEEV, денге, туберкульоз, тріпаносоміаз (Chagas).
  - o Європа: TBEV, TOSV, нейробореліоз (хвороба Лайма), anaplasmosis (HGA).
  - o Африка: малярія, тріпаносомоз, туберкульоз.
- Контакт з тваринами
  - o Мавпи: герпес В, сказ\*.
  - o Кажани: сказ\*, ABLV.
  - o Собаки та інші собакоподібні тварини: сказ.
  - o Коти: Bartonella hensellae.
  - o Коні: Hendra, KUNV.
  - o Гризуни: LCMV, leptospirosis.
  - o Равлики/інші молюски: Angiostrongylus cantonensis.
  - o Свині: Nipah.
  - o Москіти та анамнез укусу кліща
  - o Арбовіруси: MVEV, KUNV, JEV, денге в Австралії
  - o Рікетсії: Rickettsia typhi, R. australis, R. honei, Orientalis tsutsugamushi в Австралії
  - o Інше: нейробореліоз (хвороба Лайма)\*, ehrlichiosis (HME)\*, anaplasmosis (HGA)\*.
- Рекреаційні
  - o Передається статевим шляхом: ВІЛ.
  - o Природна вода#: лептоспіроз, Naegleria fowleri.
  - o Грунт/Мул#: Balamuthia mandrillii.
- Професійні
  - o Тваринництво, землеробство: С. burnetii (Q лихоманка), лептоспіроз.
  - o Працівники бойні: С. Burnetii (Q лихоманка).
- Невакциновані: кір, паротит, краснуха, VZV.

#### Рентгенологічні особливості:

- Стовбур мозку: ентеровіруси (особливо Ev71), MVEV, JEV, WNV, nipah\*, B. pseudomallei, L. monocytogenes, NMOSD (anti-AQP4), anti-Hu, anti-Ma (інші паранеопластичні енцефаліти).
- Лімбичний енцефаліт: HSV, HHV6, anti-NMDAR, anti-VGKC, anti-GAD, anti-Hu, anti-Ma (інші аутоімунні енцефаліти).
- Мозочок: EBV, VZV, ентеровіруси, M. pneumoniae.
- Базальні ганглії, в т.ч. таламус: EBV, флавівіруси (особливо JEV, MVEV), грип, туберкульоз, post-streptococcal, M. pneumoniae, anti-DR2.
- Лобна частка: N. Fowleri, B. mandrillus.
- По типу «васкуліту»: VZV, системний червоний вовчак та інші церебральні васкуліти
- Ураження білої речовини: ГРЕМ, JCV-ПМЛ.

\* - при подорожах в ендемічні регіони. \*\* - інші важливі аспекти подорожей, включаючи сезон (особливо весна/літо для векторних паразитів) та залучення пацієнтів в спеціальних активностях.

#-У Новій Зеландії природні геотермальні басейни становлять особливий ризик розвитку амєбного менінгоенцефаліту, особливо ті, де відбувається безпосередній контакт води з ґрунтом або стікання води в басейн з ґрунту.