

Аутоімунна епілепсія: особливості перебігу в дитячому віці (огляд літератури)

І.С. Зозуля¹, А.Ф. Нечай², Н.О. Смульська²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

²Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1, Київ, Україна

Анотація. Вивчення проблеми аутоімунної епілепсії значно розвинулося за останні десятиліття з відкриттям декількох нейрональних аутоантитіл та покращенням розуміння цих імунітопосередкованих механізмів. Встановлено, що в певній частині пацієнтів із епілепсією невідомої етіології вона має аутоімунну причину. У більшості пацієнтів із аутоімунною епілепсією хвороба дебютує гостро, з появи рефрактерних до звичайної протиепілептичної терапії епілептичних нападів разом із підгострим прогресуючим зниженням когнітивних функцій, поведінковими та/або психічними розладами. Аутоімунну епілепсію у дітей пов'язують з наявністю нейрональних антитіл, переважно в структурі аутоімунних енцефалітів, які являють собою рідкісні стани (переважно анти-NMDAR-енцефаліт та гострий дисемінований енцефаломієліт), які за умов вчасного призначення імуносупресивної терапії мають кращий прогноз. У статті представлений огляд сучасних літературних даних з цієї тематики.

Ключові слова: аутоімунна епілепсія, діти, нейрональні антитіла, імуносупресія.

Вступ

Епілепсія вражає близько 0,5–1% загальної людської популяції [1]. У дитячому віці захворюваність на епілепсію становить 41–187 випадків на 100 тис. Повідомляється про вищий рівень захворюваності у найменш розвинених країнах. Поширеність епілепсії у дітей становить 3,2–5,5 випадків на 1 тис. у розвинених та до 3,6–4,4 випадків на 1 тис. — у найменш розвинених країнах [2]. Згідно з даними Міжнародної протиепілептичної ліги (International League Against Epilepsy — ILAE), незважаючи на значно розширені діагностичні можливості в галузі епілептіології, значна частка випадків епілепсії лишається в групі неуточненої етіології [3].

Питання залучення імунної системи у розвиток епілепсії привертає увагу науковців не одне десятиріччя, а протягом останніх років роль імунної системи в епілептогенезі підкреслено в багатьох дослідженнях [4, 5]. Також визнано цілу низку імунних епілепсій із характерними проявами як у дорослих, так і у дітей. Важливим аспектом у встановленні аутоімунної етіології епілепсії є потенційна виліковність. У зв'язку з цим ця етіологічна підгрупа заслуговує на особливу категорію, особливо тому, що мова йде про вчасне призначення таргетної імунотерапії.

Вважається, що аутоімунна епілепсія виникає безпосередньо через імунне порушення, при цьому судомні напади є основним симптомом. Поняття імунної епілепсії застосовують у випадку наявності доказів аутоімунного запалення у центральній нервовій системі (ЦНС) [6]. Активізація імунної системи відмічається при багатьох захворюваннях ЦНС, хоча розрізнити первинну імунну відповідь від вторинної (реактивної) є непростою завданням. Наприклад запалення, спричинене інфекцією, може спровокувати напади через вивільнення прозапальних хемокінів та цитокінів, що може зумовити активацію іонних каналів та гіперзбудливість нейронів. З іншого боку, самі напади можуть призвести до активації цитокинових мереж, які потім спричиняють запалення та пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, дозволяючи проникнення периферичних імунних клітин або молекул. У багатьох випадках це викликає посилення судом та запалення [7]. Концепція імунної епілепсії полягає в тому, що вона безпосередньо виникає внаслідок імунного розладу, при якому судомні є основним його симптомом [6].

На сьогодні відомі наступні причини аутоімунної епілепсії: аутоімунний енцефаліт із судомами, гострий дисемінований енцефаломієліт (ГДЕМ). Існування аутоімунної епілепсії за умови відсутності енцефаліту являє собою дискусійне питання [8].

У 2007 р. вперше описаний анти-NMDAR-енцефаліт, який є найчастішим аутоімунним енцефалітом, що відмічається в дитячому віці [9, 10].

Епідеміологічних досліджень щодо аутоімунної епілепсії у дітей небагато. Зокрема, за результатами проспективного обсерваційного когортного дослідження, проведеного у Нідерландах в період 2015–2018 рр., із 113 пацієнтів віком 0–18 років аутоімунний енцефаліт, опосередкований антитілами, відмічено у 21 (анти-NMDAR — 90%, анти-LGI — 1,5%, анти-AMPA — 1,5%), ГДЕМ — у 34 пацієнтів. Також у 60 пацієнтів згідно з клінічними симптомами, запідозрено аутоімунний енцефаліт. За результатами цього дослідження встановлено, що протягом 4 років спостереження захворюваність на аутоімунний енцефаліт та ГДЕМ залишалася стабільною: 1,54 та 2,49 дітей/1 млн відповідно. У 22% дітей з підозрою на аутоімунний енцефаліт не виявлено підтвердження аутоімунного процесу [8]. За даними M.J. Titulaer та співавторів (2013), серед 577 пацієнтів із доведеним анти-NMDAR-енцефалітом 37% захворіли у віці <18 років, а серед пацієнтів віком <12 років дещо переважали хлопчики — 43:39% [10].

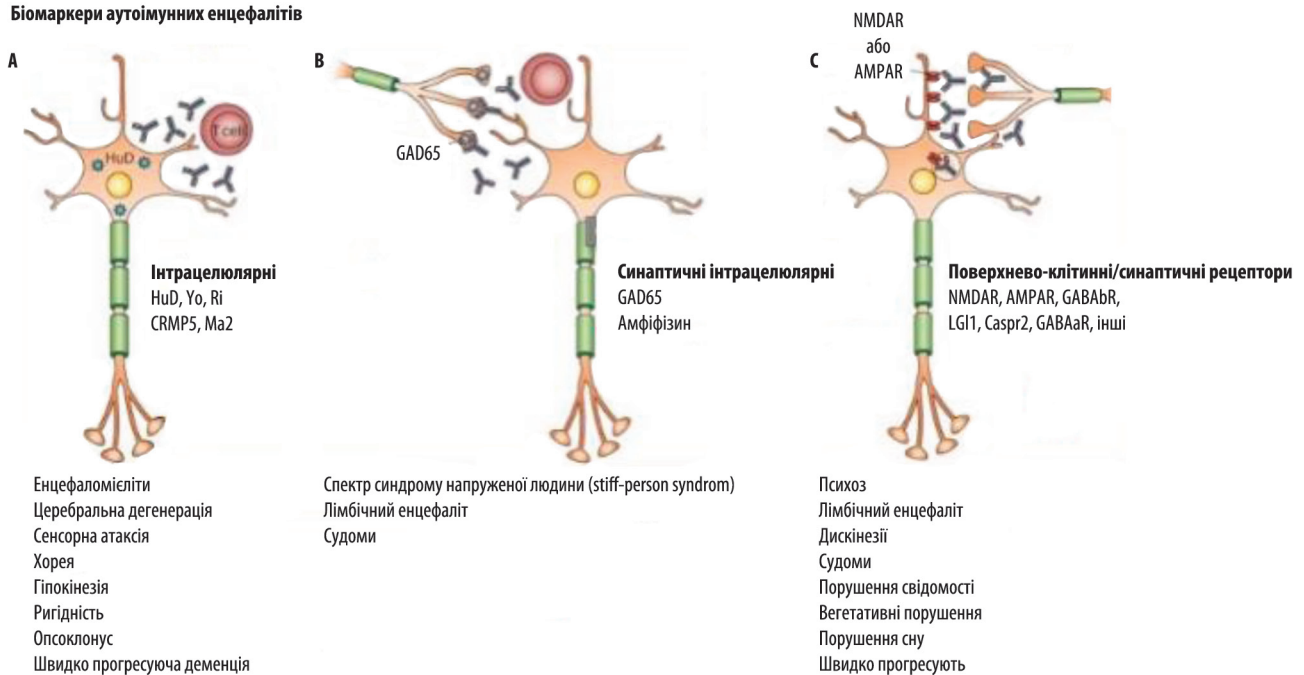
Біомаркери аутоімунного енцефаліту

Біомаркерами аутоімунного енцефаліту є антитіла. Антитіла, спрямовані на епітопи нейронів, вперше розпізнані у пацієнтів із паранеопластичною нейропатією, церебеллярною дегенерацією та енцефалітом [11]. При цих порушеннях цільовими антигенами є ядерні або цитоплазматичні білки, такі як Hu, Yo та Ma2, до яких антитіла мають обмежену доступність. Багато з цих антитіл не є безпосередньо патогенними, але натомість вказують на опосередковану Т-клітинами імунну відповідь проти відповідних нейрональних антигенів. Друга група порушень головного мозку, пов'язаних з антитілами, включає антитіла, спрямовані на внутрішньоклітинні синаптичні білки, такі як глутаматдекарбоксилаза та амфіфізин. Ці антигени можуть бути вразливими до опосередкованих антитілами порушень під час злиття та зворотного захоплення синаптичних пухирців, але чи є Т-клітинно опосередковані патогенні механізми важливішими, ніж опосередковані антитілами механізми, залишається предметом дискусії [12]. Також існує третя група мозкових розладів, при яких антитіла спрямовані на клітинну поверхню або синаптичні білки і пов'язані з розвитком енцефаліту. Антигени включають рецептор N-метил-D-аспартату (NMDAR), рецептор α-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA), рецептор γ-аміномасляної кислоти-B (GABA_B-рецептор), дві білкові мішені: багатий лейцином інактивований гліомою білок 1 (LGI1) і асоційований з контактином білок 2 (Caspr2), рецептор гліцину (GlyR), метаботропний рецептор глутамату 5 (mGluR5) [9, 12–15].

Енцефаліти, пов'язані з антитілами проти антигенів клітинної поверхні, відрізняються від тих, що належать до внутрішньоклітинних антигенів, у кількох важливих аспектах. По-перше, поверхнево-клітинні таргетні антигени змінюють структуру під

Рисунок 1 Аутоантигени та механізми дисфункції нейронів. А) антитіла до внутрішньоклітинних антигенів, такі як HuD, можуть бути непатогенними, але натомість можуть вказувати на Т-клітинну реакцію проти нейронів; В) внутрішньоклітинні синаптичні антигени, такі як глутаматдекарбоксилаза GAD65, можуть бути спрямовані як на антитіла, так і на опосередковані Т-клітинами механізми. Який із цих механізмів важливіший, залишається суперечливим; С) рецептори клітинної поверхні функціонально порушуються антитілами. Показано, що антитіла проти NMDAR та AMPAR спричиняють зшивання та інтерналізацію рецепторів [12]

Біомаркери аутоімунних енцефалітів



впливом антитіл. По-друге, асоціація зі злоякісністю прослідковується значно менше. По-третє, симптоми частіше є зворотними при вчасному лікуванні (рис. 1) [12].

Коли варто запідозрити наявність аутоімунної етіології епілептичних нападів у дітей?

Характерною особливістю дебюту, зокрема аутоімунного енцефаліту, є швидкий розвиток захворювання у попередньо здорової дитини. Ключовим симптомом у дітей є фокальні судоми, які часто набувають кластерного характеру з подальшим розвитком в епілептичний статус. Додатковими симптомами можуть бути енцефалопатія, рухові порушення, нейропсихіатричні симптоми, порушення пам'яті та когнітивні порушення. Характерною рисою судом є їх резистентність до звичайних протисудомних препаратів. Нерідко відмічають наявність позитивного анамнезу щодо іншого аутоімунного захворювання (у дитини або родичів 1-го ступеня спорідненості). Обов'язковим критерієм є наявність ознак запалення за даними аналізу спинномозкової рідини, магнітно-резонансної томографії (МРТ) та електроенцефалографії (ЕЕГ), а також необхідним є об'єктивне виключення альтернативних діагнозів [7]. У реальних умовах роботи більшість лікарів існує обмеженість доступу до раннього лабораторного виявлення біомаркерів аутоімунного енцефаліту, що може призводити до затримки призначення найбільш адекватного лікування. Також нерідко трапляються випадки антитілонегативних аутоімунних енцефалітів [16].

У 2016 р. міжнародна група F. Graus та співавторів розробила діагностичні критерії ранньої діагностики аутоімунного енцефаліту у дорослих, які включають: 1) підгострий початок протягом <3 міс у вигляді дефіциту робочої пам'яті, змін психічного статусу або появи психіатричних симптомів; 2) принаймні одне з наступного: нові вогнищеві симптоми залучення ЦНС; судоми, які не можна пояснити існуючим раніше розладом; плейоцитоз у аналізі спинномозкової рідини та/або зміни на МРТ, що свідчать про енцефаліт; 3) виключення альтернативних причин. Завдяки логічній диференційній діагностиці досягається рівень доказів аутоімунного енцефаліту (можливий, ймовірний або певний), ре-

зультатом чого може бути швидке (вчасне) призначення імунотерапії. Наведені критерії для специфічних неврологічних синдромів, включаючи лімбічний енцефаліт, анти-NMDAR-енцефаліт та аутоантитілонегативний аутоімунний енцефаліт [17]. Ці критерії потребували модифікації щодо застосування у дітей, оскільки в них, наприклад, важко виявити дефіцит робочої пам'яті. Крім того, рідше виникає чітко виражена неврологічна картина, і навіть при анти-NMDAR-енцефаліті послідовність розвитку симптомів може відрізнятися від такої, що виявлена у дорослих [10].

Відмінності клінічних ознак перебігу аутоімунного енцефаліту у дітей та дорослих

У 2014 р. у Північній Кароліні (США) відбулася конференція Альянсу з аутоімунного енцефаліту (Autoimmune Encephalitis Alliance), під час якої створена Міжнародна робоча група з аутоімунного енцефаліту з метою розробки діагностичних критеріїв цієї патології. Підкомісія дитячих неврологів та ревматологів виявила, що критерії, орієнтовані на дорослих, не можуть бути застосованими у дитячому віці. Як правило, до початку аутоімунного енцефаліту у дітей не відмічають неврологічних або психічних розладів, характерним є швидкий початок нервово-психічних симптомів. Продромальні симптоми, включаючи лихоманку, виникають у >50% пацієнтів [18]. Від початку захворювання до призначення терапії симптоми зазвичай зберігаються з плином часу. Це відрізняє аутоімунний енцефаліт від дитячого гострого нейропсихіатричного синдрому, коли у пацієнтів відмічається рецидивуючо-ремітуючий перебіг із швидким прогресуванням до максимальної вираженості симптомів і швидким поверненням до попередньої функції протягом годин або днів, іноді без терапії [19]. Неврологічні прояви аутоімунного енцефаліту включають зміну рівня свідомості, порушення сну, рухові розлади та судоми. Епілептичні судоми є найпоширенішою ознакою аутоімунного енцефаліту, які можуть бути домінуючим проявом. Напади можуть бути вогнищевими або генералізованими і часто мультифокальними [10, 20]. У >½ пацієнтів із аутоімунним енцефалітом мають місце аномальні рухи, такі як атаксія, хорея, дистонія, міоклонус або тремор. Певний ступінь когнітивних порушень відмічається у більшості пацієнтів із аутоімунним ен-

цефалітом і вважається кардинальним симптомом. Оцінка дефіциту пам'яті у дітей молодшого віку може бути складною; проте регрес розвитку, втрата мови або порушення мовлення можуть бути ознаками аутоімунного енцефаліту [21]. Розлади поведінки, такі як повторювана або стереотипна поведінка, дратівливість, гіперактивність, гіперсексуальність, безсоння та спалахи гніву, поширені серед дітей із аутоімунним енцефалітом. Психіатричні симптоми можуть варіювати від перепадів настрою та легких змін особистості до блискавичного психозу, їх відмічають у >50% дітей із аутоімунним енцефалітом [20]. Відмінність симптомів аутоімунного енцефаліту у дітей, ймовірно, може пояснюватися еволюцією нейрональних зв'язків, щільністю нейрорецепторів та мієлінізацією, властивою нормальному розвитку. Діти з аутоімунним енцефалітом частіше мають мультифокальні нейропсихіатричні симптоми, а не поодинокі клінічні синдроми. Наприклад у дітей з антитілами до GAD65 може бути відсутній класичний синдром м'язової скутості або мозочкової дегенерації, яку відмічають у дорослих [7]. Діти з енцефалітом, пов'язаним з анти-NMDAR, частіше мають рухові порушення, збудження, безсоння, судоми, мовленнєвий дефіцит, атаксію та/або геміпарез, тоді як дефіцит пам'яті, психічні прояви та центральну гіповентиляцію частіше виявляють у дорослих з тими самими антитілами [10]. Аутоімунний енцефаліт у дітей рідше пов'язаний з неопластичними захворюваннями порівняно з дорослими [20].

Діагностичне обстеження дітей з підозрою на аутоімунний енцефаліт

Оскільки не існує єдиного дослідження, яке було б діагностичним для дитячого аутоімунного енцефаліту, наявність підозрілого клінічного фенотипу та підтримувальних даних параклінічного обстеження є необхідними для діагностики основного запального процесу та виключення альтернативних діагнозів. Створений у 2014 р. підкомітет Міжнародної робочої групи з аутоімунного енцефаліту, метою якого була розробка педіатричного підходу до аутоімунних енцефалітів, на підставі перегляду літературних даних та результатів відповідних досліджень розробив план обстеження дітей із підозрою на аутоімунний енцефаліт, який опубліковано у 2020 р. [19]. Згідно з розробленими рекомендаціями клінічне обстеження повинно починатися з комплексного аналізу крові, який включає загальний аналіз крові, С-реактивний білок, феритин, рівень вітамінів B₁₂ та D, лактат, рівень тиреотропного гормону, вільного тироксину та аутоантитіл до щитоподібної залози. Також показано серологічне тестування на можливі інфекційні причини (залежно від регіональної епідеміологічної ситуації), антинуклеарні антитіла та специфічні антинуклеарні антитіла (наприклад антитіла до дволанцюгової ДНК та антигену Сміта), вивчення рівня сироваткового комплекменту та рівня імуноглобулінів (особливо за наявності особистої або сімейної історії аутоімунних порушень). Рекомендовано проводити діагностичну візуалізацію з використанням МРТ головного мозку з гадолінієм (включаючи T1, T2, FLAIR та дифузозважені послідовності) та МРТ спинного мозку (за наявності клінічних показань).

Неодмінним є проведення люмбальної пункції з дослідженням спинномозкової рідини. Важливо звернути увагу на тиск рідини. Обов'язковим є проведення клінічного аналізу ліквору: кількість клітин, білок, лактат, дослідження олігоклональних смуг та неоптеринів. Тестування ліквору на інфекційні агенти залежить від регіональної епідеміологічної ситуації, але часто включає полімеразно-ланцюгову реакцію на ентеровірус, вірус простого герпесу, кір та вітряну віспу. Краще зберегти зразки ліквору для можливого подальшого тестування. Наступним кроком рекомендовано більш специфічне дослідження для дітей із підозрою на аутоімунний енцефаліт: дослідження сироватки крові та ліквору на антитіла, пов'язані з аутоімунним енцефалітом. Із залученням суміжних спеціалістів необхідним є проведення нейрокогнітивних тестів для оцінки когнітивного дефіциту, який може впливати на пам'ять, увагу, здатність приймати рішення, мовлення тощо. Проведення інших тестів розглядають, якщо вони доступні та/або якщо це потрібно, на основі первинних до-

сліджень: PET та SPECT. Нормальні результати ЕЕГ є нетиповими для дітей із аутоімунним енцефалітом під час активного захворювання, хоча іноді для виявлення порушень може знадобитися тривала фіксація ЕЕГ. Тому вогнищеві або генералізовані судоми, епілептиформні розряди та енцефалопатичні зміни, такі як дифузне чи вогнищеве уповільнення, можуть допомогти відрізнити аутоімунний енцефаліт від первинних психічних розладів. У дорослих з аутоімунним енцефалітом частіше відмічають зміни на ЕЕГ, переважно локалізовані у скроневих ділянках, тоді як ЕЕГ у дітей часто демонструє генералізовані зміни. Специфічні ЕЕГ-ознаки, такі як патерн «дельта-щітка» (англ. delta brush) та ексцесивні веретена, пов'язані з анти-NMDAR-енцефалітом, але їхня чутливість низька [7]. Нейрокогнітивне тестування може виявити дефіцит пам'яті, уваги, порушення мовлення та швидкості обробки інформації, особливо у дітей молодшого віку. Зміна нейрокогнітивних функцій підтримує діагноз дитячого аутоімунного енцефаліту та може відрізнити цих пацієнтів від хворих із первинними психічними розладами. Однак до інтерпретації нейрокогнітивного тестування при встановленні діагнозу слід ставитися з обережністю, оскільки, як правило, преморбідне тестування для порівняння відсутнє. Проблема вчасної об'єктивної діагностики аутоімунного енцефаліту зокрема в умовах обмежених діагностичних можливостей, призвела до розробки класифікаційних критеріїв достовірності для можливих, певних антилілопозитивних та ймовірних антилілопозитивних аутоімунних енцефалітів у дітей (таблиця).

Таблиця Класифікаційні критерії для можливого певного антилілопозитивного та ймовірного антилілопозитивного аутоімунного енцефаліту [19]

Ознаки аутоімунного енцефаліту	Специфічні діагностичні риси	Можливий аутоімунний енцефаліт	Ймовірний антилілопозитивний аутоімунний енцефаліт	Певний антилілопозитивний аутоімунний енцефаліт
Гострий або підгострий початок	<3 міс у попередньо здорової дитини	Так	Так	Так
Неврологічні порушення	Порушений ментальний статус Фокальний неврологічний дефіцит Когнітивні труднощі Гострий регрес розвитку Рухові порушення (за винятком тиків) Психіатричні синдроми Судоми, не пов'язані з попередньо існуючими захворюваннями	≥2 ознак наявні	≥2 ознак наявні	≥2 ознак наявні
Параклінічні докази нейрозапального процесу	Спинномозкова рідина: плейоцитоз >5 клітин/мл ³ та/або олігоклональні смуги МРТ-ознаки енцефаліту Дані біопсії головного мозку	Недоступні	≥1 ознаки наявні	≥1 ознаки наявні
Серологія аутоімунного енцефаліту	Наявність в сироватці крові/спинномозковій рідині добре охарактеризованих аутоантитіл, типових для аутоімунного енцефаліту	Недоступні	Ні	Так

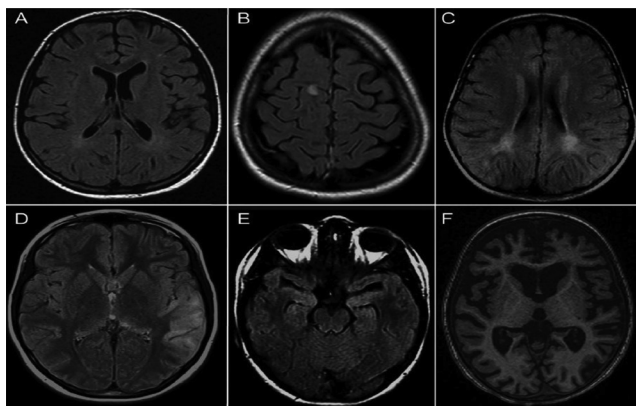
Особливості перебігу аутоімунного енцефаліту відповідно до виявлених антитіл до нейрональних рецепторів

Анти-NMDAR-енцефаліт

Анти-NMDAR-енцефаліт — найпоширеніший аутоімунний енцефаліт, який відмічається у дитячому віці, при цьому близько 40% випадків припадає на вік <18 років [10, 22].

У дітей застосовують діючі діагностичні критерії для енцефаліту, пов'язаного з анти-NMDAR, які продемонстрували високу чутливість та специфічність [17]. Але, на відміну від дорослих,

Рисунок 2 Ураження головного мозку при анти-NMDAR-енцефаліті, за даними МРТ [23]



A — пунктуаційні ураження білої речовини лівої лобної ділянки (FLAIR); B — ураження лобної частки справа (FLAIR); C — зміни сигналу FLAIR навколо задніх рогів бічних шлуночків з двох боків; D — зміна сигналу кори лівої тім'яної частки у послідовності FLAIR; E — гіперінтенсивність на FLAIR, включаючи гіпокампи з двох боків; F — загальна атрофія в послідовності T1.

у дітей частіше відмічають неврологічні, а не психіатричні симптоми, які можуть не мати класичної послідовності розвитку описаних у дорослих симптомів, наприклад рухові порушення та вегетативна дисфункція у дітей виникають раніше [19]. У дітей, як правило, наявні продромальні симптоми. Найчастішим симптомом дебюту анти-NMDAR-енцефаліту у дітей є судом (переважно фокальні), які відмічають у 62% випадків. Серед симптомів нерідко виявляють мовленнєві порушення (мутизм) та порушення сну (інсомнія) [10].

Високу поширеність анти-NMDAR-енцефаліту саме в дитячому віці пов'язують з постінфекційним розвитком захворювання. Зокрема, в 38% випадків анти-NMDAR-енцефаліт розвивається після перенесеного герпетичного енцефаліту. Натомість 50% всіх HSV-енцефалітів виникає у віці <5 років [8].

F. Bartels та співавтори (2020) [23] повідомляли про виявлені МРТ-зміни у дітей з анти-NMDAR-енцефалітом. На початку захворювання МРТ-зміни виявлені у 15 із 38 (39,5%) дітей у вигляді дрібних змін в білій речовині лобної або лобно-тім'яної ділянки на T2/FLAIR у вигляді гіперінтенсивного сигналу (<3 мм), великих ділянок гіперінтенсивного сигналу білої речовини на T2/FLAIR, коркових уражень, змін сигналу гіпокампа та таламуса, в тому числі фокальних, та/або наявності загальної атрофії головного мозку. Картина МРТ може змінюватися протягом захворювання: у 20 із 38 (52,6%) дітей виявлено гіперінтенсивні ділянки на T2/

FLAIR зображеннях у стовбурі головного мозку, мозочку, лобній, тім'яній та потиличній частках, інфра- та супратенторіальну атрофію (рис. 2).

Як зазначено вище, судом є типовим клінічним проявом анти-NMDAR-енцефаліту [22]. У літературі описані специфічні зміни та аномальні показники ЕЕГ у >90% пацієнтів саме при цьому енцефаліті, в тому числі у дитячому віці, у вигляді загального уповільнення, надмірно представлені альфа-частоти, фокальної епілептиформної активності та фокального уповільнення, наявності тривалого патерну Extra Delta Brush [24], які схематично представлені S. Jeannin-Mayer та співавторами [25] (рис. 3).

Аутоантитіла проти NMDAR можуть бути наявні як у сироватці крові, так і в лікворі, причому останні є більш клінічно значущими. Вироблення аутоантитіл проти NMDAR може стимулюватися пухлиною і найбільш часто асоційоване з тератою яєчника, яку необхідно видалити для оптимального відновлення.

Прогноз анти-NMDAR-енцефаліту у дитячому віці часто позитивний: у 85% випадках відмічають повне, але повільне одужання (період відновлення може тривати до декількох місяців). Рецидив захворювання виявлено у 15% випадків [10].

Аутоімунний енцефаліт, асоційований з антитілами до MOG, включаючи ГДЕМ

Антитіла до мієлін-олігодендроглітарного глікопротеїну (анти-MOG) — найпоширеніші аутоантитіла, асоційовані з аутоімунними демієлінізаційними порушеннями [26]. Пацієнти з ГДЕМ, асоційованим з анти-MOG-аутоантитілами, частіше мають великі ураження півкуль головного мозку та мієліт з ураженням декількох сегментів спинного мозку порівняно з пацієнтами, у яких не виявляють ці антитіла [21]. Також при наявності антитіл до MOG рідше виявляють олігоклональні смуги порівняно з хворими на розсіяний склероз [27]. Однак спектр захворювань головного мозку, асоційованих з анти-MOG-антитілами, у дорослих та дітей розширився, включивши ГДЕМ, менінгоенцефаліт, корковий енцефаліт із судомами, стовбуровий енцефаліт та імітатори васкуліту [28, 29].

Анти-MOG-аутоантитіла, як правило, є транзиторними у монофазних ГДЕМ, але залишаються позитивними у рецидивуючих фенотипах [26]. Важливою особливістю цих антитіл є те, що вони частіше виявляються в сироватці, ніж в лікворі. Титри анти-MOG-антитіл більш високі у дітей раннього віку.

Класична монофазна форма ГДЕМ представляється як одна мультифокальна клінічна подія ЦНС, пов'язана з енцефалопатією (зміною свідомості або поведінковими змінами, не обумовленими іншою системною хворобою, лихоманкою або постіктальними симптомами) та аномальними результатами нейровізуалізації головного мозку під час гострої фази (протягом перших 3 міс) [19, 28–30].

Рисунок 3 ЕЕГ-ознаки, що виявляють на різних етапах перебігу анти-NMDAR-енцефаліту [25]

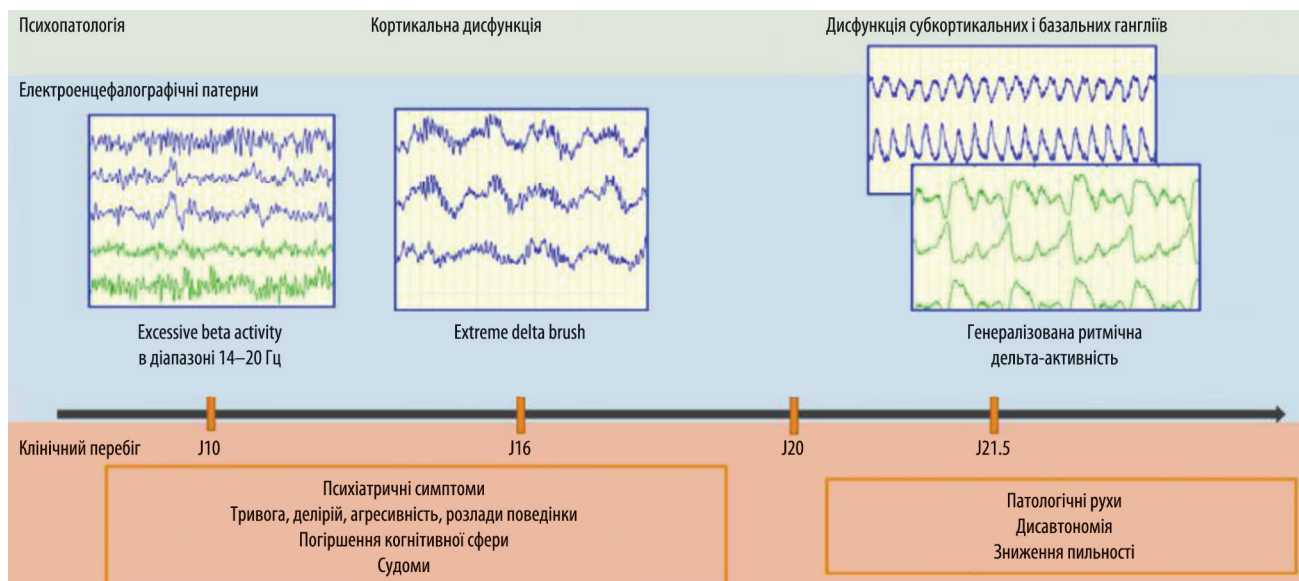
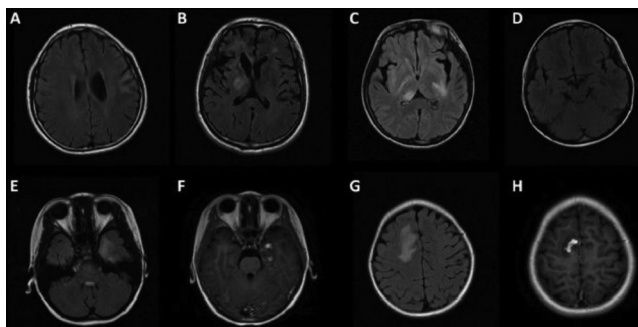


Рисунок 4 МРТ-ознаки ГДЕМ [31]



A — кортикальні та підкіркові ураження; B — глибокі ураження білої речовини та перивентрикулярні ураження; C — ураження таламуса; D — ураження церебральних ніжок; E, F — великі ураження білої речовини у скроневій і тім'яній частках, помітне посилення гадолінію (G, H)

Зміни на МРТ при ГДЕМ можуть бути у вигляді різноманітних патологічних проявів (рис. 4) [31].

Анти-GABA_A-рецепторний енцефаліт

Цей тип аутоімунного енцефаліту в дитячому віці відмічають дуже рідко. Так, за даними M. Spatola та співавторів (2017), з 2914 пацієнтів, обстежених з приводу підозри на аутоімунні неврологічні розлади, GABA_A-рецепторний енцефаліт виявлено лише у 26 (0,9%) пацієнтів, 11 з них — діти віком 12,5 міс–16 років. Лікування у відділенні інтенсивної терапії отримували 7 з 11, мультифокальні зміни на МРТ виявлено у 8, запальні зміни в спинномозковій рідині — у 10, часткове відновлення — у 8 пацієнтів [32].

Тобто основна клінічна картина представлена у вигляді енцефаліту з рефрактерними нападами, епілептичним статусом або фокальною епілепсією [33]. За даними МРТ, виявляють мультифокальні ураження на T2/FLAIR у кортикальних/підкіркових ділянках. За літературними даними, ЕЕГ демонструє епілептиформну активність та загальне уповільнення [32]. У більшості пацієнтів, за даними аналізу спинномозкової рідини, відмічають лейкоцитоз. Цей тип часто асоціюється з GAD-антитілами або аутоантитілами до щитоподібної залози.

Анти-GABA_B-рецепторний енцефаліт

Цей тип аутоімунного енцефаліту є надзвичайно рідкісним у дитячому віці. Клінічна картина представлена у вигляді енцефаліту з вогнищевими або генералізованими судомами та змішаними руховими порушеннями з опоскломусом, атаксією та летаргією [34, 35]. На МРТ описані аномалії у >50% хворих у вигляді посилення сигналу на T2/FLAIR у медіальній скроневій частці (може бути мультифокальним). На ЕЕГ виявляють дифузне уповільнення та епілептиформні розряди. Запальні зміни у спинномозковій рідині відмічають майже у 90% (наявність лімфоцитарного плейоцитозу). У дитячому віці випадки анти-GABA_B-рецепторного енцефаліту не пов'язані з інфекцією або пухлиною [36].

Анти-GAD65-енцефаліт (пов'язаний із синтезом аутоантитіл до внутрішньоклітинного ферменту глутаматдекарбоксилази, відповідального за синтез гальмівного нейромедіатора ГАМК)

Цей тип аутоантитіл часто відмічається при енцефаліті, але вважається позитивним, тільки якщо виявляється у високих титрах в лікворі і наявний в сироватці крові.

Анти-GAD65-енцефаліт перебігає з амнезією, когнітивними порушеннями, мозочковою атаксією та скроневими судомами. Особливістю є те, що у пацієнта або в його родині відмічають анамнез аутоімунних захворювань.

Важливим є те, що антитіла до GAD, помірно підвищений рівень яких можливий у хворих на цукровий діабет, вважаються незначними в контексті неврологічних захворювань, тоді як антитіла до GAD високого рівня (>100 од./мл) більш вірогідно значущі для діагностики енцефаліту [37–39]. Зміни на МРТ можуть бути відсутні на початкових етапах, але в по-

дальшому часто прогресують до ураження лімбічної системи, мозочка та кори, можливої атрофії частин головного мозку. На ЕЕГ описані мультифокальні епілептиформні порушення. Відмічається слабкий лейкоцитоз ліквору з олігоклональними смугами. У літературі описані випадки, пов'язані з особистою або сімейною історією аутоімунітету. Ця форма часто стійка до імунотерапії.

Підхід до ймовірного антиілонегативного аутоімунного енцефаліту в дитячому віці

У клінічній практиці можуть зустрічатися хворі дитячого віку з клінічним фенотипом аутоімунного енцефаліту та параклінічним підтвердженням нейрозапалення, але при цьому з негативним тестом на нейрональні антитіла. Такі випадки можуть відповідати критеріям вірогідного антиілонегативного аутоімунного енцефаліту (рис. 2). Відомо, що ще не всі нейрональні аутоантитіла ідентифіковані.

Ймовірний антиілонегативний аутоімунний енцефаліт — один із найскладніших клінічних сценаріїв. Диференційний діагноз у дітей ширший, ніж у дорослих, тому важливо переконалися, що інші причини хвороби виключені перед встановленням діагнозу аутоімунного енцефаліту. Патологічними станами, які часто викликають труднощі з діагностикою, є коркові дисплазії та генетичні епілепсії, які викликають симптоматичні вогнищеві напади (іноді провокуються лихоманкою), енцефалопатія (спровокована інфекцією) та дитячий нервово-психічний синдром з гострим початком. При цих синдромах зазвичай відсутні плейоцитоз та олігоклональні смуги у спинномозковій рідині, а МРТ може бути або нормальною, або демонструвати альтернативну патологію. Тому критичний огляд параклінічних тестів на наявність ознак запалення ЦНС є обов'язковим, щоб уникнути непотрібної імуносупресії [19].

Діагноз вірогідного антиілонегативного аутоімунного енцефаліту також слід розглянути у дітей з атипovими ознаками.

Лікування

Терапія 1-ї лінії при аутоімунному енцефаліті у дітей включає застосування в першу чергу кортикостероїдів у високих дозах: метилпреднізолон в дозі 30 мг/кг/добу, до 1 г, щодня протягом 3–5 днів з подальшим або комбінованим введенням імуноглобуліну внутрішньовенно у дозі 2 г/кг маси тіла, розділений на 2–5 днів. Потім продовження гормонотерапії: стероїди призначають у добовій дозі 1–2 мг/кг маси тіла перорально, в середньому ще протягом 12 тиж, коригуючи дозу відповідно до переносимості пацієнта або можливих побічних ефектів. При відсутності позитивної динаміки слід розглянути питання про плазмаферез (PLEX), 3–5 обмінів протягом 10 днів. Терапія 2-ї лінії включає застосування ритуксимабу 375 мг/м² щотижня протягом 4 тиж (як правило, добре переноситься дітьми, тому йому надають перевагу) або циклофосфаміду (750 мг/м² щомісяця) [26, 40–41].

Також, за даними літератури, у дітей з анти-NMDAR-енцефалітом можливе інтратекальне введення метотрексату [42]. Повідомляється, що інтратекальна імунотерапія може бути перспективним варіантом для рефрактерних випадків, оскільки вона може безпосередньо впливати на синтез інтратекальних антитіл. Якщо у дитини виявлена асоційована пухлина, проводять специфічне онкологічне лікування.

На початку клінічних проявів у вигляді нападів протиепілептична терапія, за невеликими винятками, зазвичай виявляється неефективною [43]. Можна застосовувати препарати бензодіазепінового ряду тривалої дії, седативні засоби, такі як клонідин. Також протисудомні препарати можуть бути корисними для лікування рухових порушень та нестабільності настрою. Що стосується психічних симптомів, седативні препарати та ліки для покращення сну, крім бензодіазепінів, вважаються найбільш ефективними, тоді як антипсихотичні препарати менш ефективні.

Під час збереження клінічної симптоматики проводять так зване хронічне лікування [40, 41]. Хронічну імуносупресію (наприклад мофетилу мікофенолат, азатиоприн) слід розглядати лише при аутоімунному енцефаліті з відомим ризиком рецидивів. На сьогодні жодні офіційні дослідження не оцінювали тривалість адекватної імуносупресії.

Підбиваючи підсумок, варто зазначити, що антитіла до нейрональних рецепторів наявні лише у частини пацієнтів з аутоімунним енцефалітом, які можуть відповідати на застосування імунотерапії. Тому підозра на аутоімунний енцефаліт повинна переважно базуватися на клінічних характеристиках та допоміжних дослідженнях, а не лише на біомаркерах.

Чи існують випадки аутоімунної епілепсії за умови відсутності енцефаліту?

J. Suleiman та співавтори (2013) досліджували наявність антитіл до нейрональних антигенів у дітей із судомами, які розпочалися нещодавно. Із 114 пацієнтів, які увійшли в основну групу, відповідні антитіла виявлені у 9,7%, в контрольній групі — у 4,6% досліджуваних. Аутоантитіла частіше виявляли у дітей з епілепсією з «невідомої причини» з фокальними нападами. На думку авторів, саме ця категорія дітей може отримати найбільшу користь від скринінгу антитіл та розгляду застосування імунної терапії [44]. З іншого боку, S. Wright та співавтори (2016) при проведенні ретроспективного аналізу нейрональних антитіл у дітей, хворих на епілепсію, які не отримували імунотерапії, виявили, що 9,5% із 178 пацієнтів мали титри антитіл, які не обов'язково були наявні тривалий час. Оскільки відповідь на стандартні протиепілептичні препарати та довгостроковий результат не відрізнялися від відповідних параметрів пацієнтів без антитіл, автори дійшли висновку, що рутинне дослідження нейрональних антитіл навряд чи може бути корисним при епілепсії у дітей [45].

У нещодавній публікації J.D. Symonds та співавторів (2020) повідомили результати проспективного дослідження поширеності нейрональних антитіл у дітей віком <3 років з судомами. Позитивність антитіл виявлена у 18 із 298 (6,0%) випадків. Антитіла до GABA_B-рецептора виявлені у 8 (2,7%), контактинасоційованого білка 2 — 4 (1,3%), рецептора гліцину — 3 (1,0%), рецептора NMDA — 1 (0,3%), рецептора GABA_A — 1 (0,3%) випадок. Жоден із цих пацієнтів не мав клінічної картини аутоімунного енцефаліту. Автори також зауважили, що класифікація судом та клінічний фенотип пацієнтів не корелювали з позитивністю антитіл. Відповідно до висновків роботи тестування на антитіла не повинно бути рутинним клінічним тестом на епілепсію, що розпочалася в дитячому віці, оскільки за відсутності інших особливостей аутоімунного енцефаліту позитивність до антитіл має сумнівне клінічне значення, тестування на антитіла має бути призначене для пацієнтів з додатковими ознаками енцефаліту [46].

Висновки

1. На сьогодні аутоімунну епілепсію у дітей пов'язують із нейрональними антитілами, переважно в структурі аутоімунного енцефаліту.

2. Аутоімунний енцефаліт у дітей — рідкісний стан. Переважно відмічають анти-NMDAR-енцефаліт та ГДЕМ, інші являють собою спорадичні випадки.

3. Вчасна діагностика аутоімунного енцефаліту відповідно до ступеня його вірогідності забезпечує вчасне призначення імунотерапії та кращий прогноз.

4. Тестування на антитіла не повинно бути рутинним клінічним тестом на епілепсію, що розпочалася у дитячому віці.

Список використаної літератури

- Ong M.S., Kohane I.S., Cai T. et al. (2014) Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol.*, 71(5): 569–574. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.188.
- Camfield P., Camfield C. (2015) Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.*, 17(2): 117–123. doi: 10.1684/epd.2015.0736.
- Brodie M.J., Zuberi S.M., Scheffer I.E., Fisher R.S. (2018) The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disord.*, 20(2): 77–87. DOI: 10.1684/epd.2018.0957.
- Dubey D., Pittcock S.J., McKeon A. (2019) Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability. *Epilepsia*, 60(2): 367–369. DOI: 10.1111/epi.14649.
- Dubey D., Alqallaf A., Hays R. et al. (2017) Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology. *JAMA Neurol.*, 74(4): 397–402. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5429.
- Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4): 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709.
- Suleiman J., Dale R.C. (2015) The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 57: 431–440. DOI: 10.1111/dmcn.12647.
- de Bruijn M.A.A.M., Bruijstens A.L., Bastiaansen A.E.M. et al. (2020) Pediatric autoimmune encephalitis: Recognition and diagnosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 7(3): e682. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000682.
- Dalmau J., Tüzün E., Wu H. et al. (2007) Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.*, 61(1): 25–36. DOI: 10.1002/ana.2105.
- Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al. (2013) Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.*, 12(2): 157–165. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- Dalmau J., Geis C., Graus F. (2017) Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol. Rev.*, 97(2): 839–887. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2016>.
- Lancaster E., Dalmau J. (2012) Neuronal autoantigens — pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat. Rev. Neurol.*, 8: 380–390. DOI:10.1038/nrneurol.2012.99.
- Lai M., Huijbers M.G., Lancaster E. (2010) Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol.*, 9(8): 776–785. doi:10.1016/S1474-4422(10)70137-X.
- Hutchinson M., Waters P., McHugh J. et al. (2008) Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology*, 71(16): 1291–1292. doi: 10.1212/01.wnl.0000327606.50322.f0.
- Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Titulaer M.J. et al. (2011) Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*, 18: 1698–1701. doi:10.1212/WNL.0b013e3182364a44.
- Netravathi M. (2019) Seronegative Autoimmune Encephalitis — A Diagnostic and Therapeutic Dilemma. *Ann. Indian Acad. Neurol.*, 22(4):369–370. doi: 10.4103/aian.AIAN_485_19.
- Graus F., Titulaer M.J., Balu R. et al. (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.*, 15: 391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- Dalmau J., Graus F. (2018) Antibody-Mediated Encephalitis. *New Eng. J. Med.*, 378(9): 840–851. doi:10.1056/NEJMr1708712.
- Cellucci T., Mater H.V., Graus F. et al. (2020) Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 7(4): DOI:10.1212/NXI.0000000000000663.
- Hacohen Y., Wright S., Waters P. et al. (2013) Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 84(7): 748–755. doi:10.1136/jnnp-2012-303807.
- Goldberg E.M., Titulaer M., de Blank P.M. et al. (2014) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated encephalitis in infants and toddlers: case report and review of the literature. *Pediatr. Neurol.*, 50(2): 181–184. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.002.
- Armangue T., Titulaer M.J., Málaga I. et al. (2013) Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J. Pediatr.*, 12: 157–165. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.10.011.
- Bartels F., Krohn S., Nikolaus M. et al. (2020) Clinical and MRI Outcome Predictors in Pediatric Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Ann. Neurol.*, 88: 148–159. DOI:10.1002/ana.25754.
- Armangue T., Petit-Pedrol M., Dalmau J. (2012) Autoimmune encephalitis in children. *J. Child. Neurol.*, 27: 1460–1469. doi: 10.1177/0883073812448838.
- Jeannin-Mayer S., André-Obadia N., Rosenberg S. (2018) EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: description of typical patterns (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245718313725>). Manuscript_7f354bc216919151097eb41a243fe710).
- Hacohen Y., Wong Y.Y., Lechner Ch. et al. (2018) Disease Course and Treatment Responses in Children With Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *JAMA Neurol.*, 75(4): 478–487. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4601.
- Baumann M., Sahin K., Lechner C. et al. (2015) Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin

- oligodendrocyte glycoprotein. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 86(3): 265–272. doi:10.1136/jnnp-2014-308346.
28. Matesanz S., Kotch C., Perrone C. et al. (2019) Expanding the MOG phenotype: Brainstem encephalitis with punctate and curvilinear enhancement. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 6: e619. doi: 10.1212/NXI.0000000000000619.
 29. Budhram A., Miran A., Le C. et al. (2019) Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome. *J. Neurol.*, 266: 2481–2487. DOI: 10.1007/s00415-019-09440-8.
 30. Patterson K., Iglesias E., Nasrallah M. et al. (2019) Anti-MOG encephalitis mimicking small vessel CNS vasculitis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 6: e538. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000538.
 31. Zhong X., Zhou Y., Chang Y. et al. (2019) Seizure and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Encephalomyelitis in a Retrospective Cohort of Chinese Patients. *Front. Neurol.*, 10: 415. DOI: 10.3389/fneur.2019.00415. eCollection 2019.
 32. Spatola M., Petit-Pedrol M., Simabakuro M.M. et al. (2017) Investigations in GABA_A receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*, 88: 1012–1020. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003713.
 33. Petit-Pedrol M., Armangue T., Peng X. et al. (2014) Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterization of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.*, 13: 276–286. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70299-0.
 34. Lancaster E., Lai M., Peng X. et al. (2010) Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.*, 9(1): 67–76. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70324-2.
 35. Hoffberger R., Titulaer M.J., Sabater L. et al. (2013) Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*, 81: 1500–1506. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a9585f.
 36. Kruer M.C., Hoeffberger R., Lim K.Y. et al. (2014) Aggressive course in encephalitis with opsoclonus, ataxia, chorea and seizures. *JAMA Neurol.*, 71: 620–623. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.4786.
 37. Barbagallo M., Vitaliti G., Pavone P. et al. (2017) Pediatric Autoimmune Encephalitis. *J. Pediatr. Neurosci.*, 12(2): 130–134. DOI: 10.4103/jpn.JPN_185_16.
 38. Mishra N., Rodan L.H., Nita D.A. et al. (2014) Anti-glutamic acid decarboxylase antibody associated limbic encephalitis in a child: expanding the spectrum of pediatric inflammatory brain diseases. *J. Child. Neurol.*, 29: 677–683. DOI: 10.1177/0883073813500527.
 39. Gresa-Arribas N., Ariño H., Martínez-Hernández E. et al. (2015) Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *PLoS One*, 10: e0121364. DOI: 10.1371/journal.pone.0121364.
 40. Bien C.G., Bien C.I. (2020) Autoimmune encephalitis in children and Adolescents. *Neurol. Res. Pract.*, 2: 4. doi.org/10.1186/s42466-019-0047-8.
 41. Barbagallo M., Vitaliti G., Pavone P. et al. (2017) Pediatric Autoimmune Encephalitis. *J. Pediatr. Neurosci.*, 12(2): 130–134. DOI: 10.4103/jpn.JPN_185_16.
 42. Tatencloix S., Chretien P., Rogemond V. et al. (2015) Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 57: 95–99. DOI: 10.1111/dmcn.12545.
 43. Yeghiazaryan N.S., Zara F., Capovilla G. et al. (2012) Pyridoxine-dependent epilepsy: An under-recognised cause of intractable seizures. *J. Paediatr. Child. Health*, 48: E113–E115. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01866.x.
 44. Suleiman J., Wright S., Gill D. et al. (2013) Autoantibodies to neuronal antigens in children with new-onset seizures classified according to the revised ILAE organization of seizures and epilepsies. *Epilepsia*, 54(12): 2091–2100. doi:10.1111/epi.12405.
 45. Wright S., Geerts A.T., Jol-van der Zijde C.M. et al. (2016) Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: Clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy. *Epilepsia*, 57(5): 823–831. doi:10.1111/epi.13356.
 46. Symonds J.D., Moloney T.C., Lang B. et al. (2020) Neuronal antibody prevalence in children with seizures under 3 years. A prospective national cohort. *Neurology*, 95(11). DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010318.

Autoimmune epilepsy: peculiarity of the course in childhood (literature review)

I.S. Zozulya¹, A.F. Nechay², N.O. Smulska²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Children's Clinical Hospital № 1, Kyiv, Ukraine

Abstract. Understanding of autoimmune epilepsy has evolved significantly over the past decades with the discovery of several neuronal autoantibodies and improvement of understanding of these immune-mediated conditions. It has been shown that some patients with epilepsy of unknown etiology have an autoimmune cause. In most patients with autoimmune epilepsy, the disease debuts acutely, with the onset of refractory to conventional antiepileptic therapy seizures, along with subacute progressive decline in cognitive function, behavioral and/or mental disturbances. Autoimmune epilepsy in children is associated with neuronal antibodies, mostly in the structure of autoimmune encephalitis, which are rare conditions (mostly anti-NMDAR-encephalitis and acute disseminated encephalomyelitis), which have better prognosis with timely introduced immunosuppressive treatment. An overview of modern literature data is presented.

Key words: autoimmune epilepsy, children, neuronal antibodies, immunosuppression.

Відомості про авторів:

Зозуля Іван Савович — доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-8496-9876

Нечай Алла Федорівна — кандидат медичних наук, лікар-дитячий невролог, КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-49958132

Смуська Наталія Омелянівна — кандидат медичних наук, лікар-дитячий невролог, КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-2758-5921

Адреса для кореспонденції:

Зозуля Іван Савович
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: nmapo.emergency@gmail.com

Information about the authors:

Zozulya Ivan S. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-8496-9876

Nechay Alla F. — Candidate of Medical Sciences, Pediatric Neurologist, Kyiv City Children's Clinical Hospital № 1, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-49958132

Smulska Natalia O. — Candidate of Medical Sciences, Pediatric Neurologist, Kyiv City Children's Clinical Hospital № 1, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-2758-5921

Address for correspondence:

Ivan Zozulya
04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9
E-mail: nmapo.emergency@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 05.10.2021

Прийнято до друку/Accepted: 12.10.2021