

# Международные консенсусные рекомендации по терапии анти-NMDA-рецепторного энцефалита у детей

## International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis

Margherita Nosadini, MD, PhD, Terrence Thomas, MD, Michael Eyre, MD, Banu Anlar, MD, Thais Armangue, MD, PhD, Susanne M. Benseler, MD, Tania Cellucci, MD, FRCPC, MScCH, Kumaran Deiva, MD, William Gallentine, DO, Grace Gombolay, MD, Mark P. Gorman, MD, Yael Hacohen, MD, Yuwu Jiang, MD, Byung Chan Lim, MD, Eyal Muscal, MD, MS, Alvin Ndong, MD, Rinze Neuteboom, MD, PhD, Kevin Rost'asy, MD, Hiroshi Sakuma, MD, Suvasini Sharma, MD, Silvia Noemi Tenembaum, MD, Heather Ann Van Mater, MD, Elizabeth Wells, MD, Ronny Wickstrom, MD, PhD, Anusha K. Yeshokumar, MD, Sarosh R. Irani, MD, PhD, Josep Dalmau, MD, PhD, Ming Lim, MD, PhD, and Russell C. Dale, MD, PhD

Адрес для корреспонденции:

Dr. Dale

russell.dale@health.nsw.gov.au

*Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 0;8:e1052. doi:10.1212/NXI.0000000000001052

<https://nn.neurology.org/content/8/5/e1052>

Русский перевод: Тимеев Артем Геннадьевич, Екатеринбург, 2022, [cukettle@gmail.com](mailto:cukettle@gmail.com), для психиатра Гилева Артёма Андреевича ([вебсайт](#))

## Аннотация

### Цель

Создать международные консенсусные рекомендации по терапии анти-NMDA-рецепторного энцефалита (NMDARE) в педиатрии.

### Методы

После формирования панели экспертов, состоящей из 27 человек и представляющей все континенты, был применен двухэтапный метод Дельфи для выработки консенсуса в отношении соответствующих схем лечения и утверждений, а также ключевых определений, имеющих отношение к NMDARE в педиатрии (тяжесть заболевания, отсутствие улучшения, рецидив). Процесс завершился очным онлайн-обсуждением с целью достижения консенсуса (определяемого как согласие  $\geq 75\%$  участников).

### Результаты

Всем детям с NMDARE рекомендована терапия кортикостероидами (предпочтительно в виде дробной внутривенной инфузии), пациентам в тяжелом состоянии дополнительно рекомендовано внутривенное введение иммуноглобулина либо замещение плазмы. Длительность продленной терапии первой линии (оральные кортикостероиды или ежемесячные внутривенные инфузии кортикостероидов/иммуноглобулина) может достигать 3-12 месяцев, в зависимости от тяжести заболевания. Назначение терапии второй линии (с предпочтением ритуксимабу перед циклофосфамидом) рекомендуется в случае резистентности к средствам первой линии. Необходимость такой терапии должна рассматриваться примерно через 2 недели после начала терапии первой линии.

Секция детской неврологии и нейрофизиологии (автор М.Н.), Отделение детского и женского здоровья, Университетская больница города Падуа; Группа нейроиммунологии (М.Н.), Институт педиатрических исследований «Citta della Speranza», Падуа, Италия; Отделение педиатрии (Т.Т.), Служба неврологии, Больница матери и ребенка КК, Сингапур; Школа биомедицинской инженерии и визуализации (М.Е.), Королевский колледж Лондона; Центр детских нейронаук (М.Е.), Лондонская детская больница им. Эвелины под эгидой Доверительного фонда Guy's and St Thomas Национальной службы здравоохранения, Великобритания; Отделение детской неврологии (В.А.), Университет Хаджеттепе, Анкара, Турция; Программа нейроиммунологии (Т.А.), Институт биомедицинских исследований им. Огаста Пи и Суньер (IDIBAPS), Клиническая больница, Университет Барселоны; Секция детской нейроиммунологии (Т.А.), Отделение неврологии, Детская больница Сант Жуан де Деу (SJD), Университет Барселоны, Испания; Исследовательский институт при Детской больнице штата Альберта (S.M.B.), Факультет педиатрии, Школа медицины Камминга, Университет Калгари; Секция ревматологии (Т.С.), Факультет педиатрии, Магистерский университет, Гамильтон, штат Онтарио, Канада; Больничная сеть «Assistance Publique-Hopitaux de Paris» (К.Д.), Отделение детской неврологии, сеть больниц Университета Париж-Сакле, Бисетрская больница, Франция; Французская сеть терапии редких воспалительных заболеваний головного и спинного мозга (К.Д.), коммуна Ле-Кремлен-Бисетр, Франция, и Европейская сеть терапии редких заболеваний RITA; Факультеты неврологии и педиатрии (W.G.), Стэнфордский университет и Детская больница им. Люсиль Паккард, Пало-Альто, Калифорния; Отделение детской неврологии (G.G.), Факультет педиатрии, Школа медицины и детского здоровья при Университете Эмори, Атланта, Джорджия; Отделение неврологии (M.P.G.), Детская больница Бостона, Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс; Отделение нейровоспалительных процессов (Y.H.), Центр исследования рассеянного склероза на Куин-сквер, Институт Неврологии, Университетский колледж Лондона, Отделение детской неврологии (Y.H.), Детская больница Грейт-Ормонд-стрит, Лондон, Великобритания; Отделение педиатрии (Y.J.), Первая больница Пекинского университета, Пекин, Китай; Отделение педиатрии (B.C.L.), Центр клинической нейробиологии в педиатрии, Детская больница при Сеульском национальном университете, Медицинский колледж Сеульского национального университета, Южная Корея; Отделение педиатрии (E.M.), Секция ревматологии, совмещение должности с работой в Секции неврологии и нейробиологии развития, Детская больница штата Техас, Бэйлорский медицинский колледж, Хьюстон; Секция детской неврологии (A.N.), Отделение педиатрии и детского здоровья, Мемориальная детская больница Красного Креста, Университет Кейптауна; Факультет медицинских наук (A.N.), Институт нейронаук при Университете Кейптауна, Южная Африка; Отделение неврологии (R.N.), Медицинский центр Эразмус, Роттердам, Нидерланды; Отделение детской неврологии (K.R.), Детская больница Даттельна, Университет Виттена/Хердекке, Германия; Отделение наук о мозге и неврологии (H.S.), Токийский столичный институт медицинских наук, Япония; Отделение педиатрии (Секция неврологии) (S.S.), Медицинский колледж Леди Хардиндж и ассоциированная с ним Детская больница Калавати Саран, Нью-Дели, Индия; Отделение неврологии (S.N.T.), Национальная детская больница им. Гаррахана, Буэнос-Айрес, Аргентина; Отделение педиатрии (H.A.V.M.), Дюкский университет, Дарем, Северная Каролина; Отделение неврологии (E.W.), Детский национальный медицинский центр, Вашингтон, округ Колумбия; Нейропедиатрическое отделение (R.W.), Каролинская университетская больница, Стокгольм, Швеция; Отделение неврологии (A.K.Y.), Школа медицины Икана в Маунт-Синай, Нью-Йорк; Оксфордская группа аутоиммунной неврологии (S.R.I.), Отделение клинических нейронаук Наффилда, Оксфордский университет, Больница Джона Рэдклиффа; Отделение неврологии (S.R.I.), Оксфордские университетские больницы под управлением Доверительного фонда Национальной службы здравоохранения, Великобритания; Программа нейроиммунологии (J.D.), Институт биомедицинских исследований им. Огаста Пи и Суньер (IDIBAPS), Клиническая больница, Университет Барселоны, Испания; Отделение неврологии (J.D.), Университет Пенсильвании, Филадельфия; Каталанский институт перспективных исследований (ICREA) (J.D.), Барселона, Испания; Центр детских нейронаук (M.L.), Лондонская детская больница им. Эвелины под эгидой Доверительного фонда Guy's and St Thomas Национальной службы здравоохранения; Академический научно-медицинский центр King's Health Partners (M.L.); Факультет естественных наук и медицины (M.L.), Больница Королевского колледжа, Великобритания; Центр детской нейронауки (R.C.D.), Детская больница в Уэстмиде, Факультет медицины и здравоохранения, Сиднейский университет, Новый Южный Уэльс, Австралия.

Полная информация опубликована на сайте [Neurology.org/NN](http://Neurology.org/NN)

Отчет о финансировании представлен в конце этой статьи.

Плата за публикацию статьи была внесена фондом Wellcome Trust.

Настоящая статья является статьей с открытым доступом, распространяемой согласно с положениями и условиями лицензии Creative Commons Attribution License 4.0 (CC BY), позволяющей неограниченно использовать, распространять и воспроизводить материал с использованием любого носителя при условии включения надлежащей ссылки на оригинальный материал.

Авторские права принадлежат коллективу авторов © 2021. Опубликовано компанией Wolters Kluwer Health, Inc. от имени Американской академии неврологии.

## Глоссарий

HSE = герпетический энцефалит; IQR = межквартильный размах; IgG = иммуноглобулин G; IVIg = иммуноглобулин внутривенно;

NMDARE = энцефалит с антителами к NMDA-рецептору; ТФП = терапевтическая фильтрация плазмы.

---

Последующая иммунотерапия при резистентном течении заболевания назначается через 1-3 месяца после начала терапии второй линии и включает в себя альтернативное средство второй линии (например, циклофосфамид) и эскалационную терапию тоцилизумабом. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия (например, введение дополнительных доз ритуксимаба либо назначение микофенолата мофетила), как правило, длится не более 6 месяцев, за исключением случаев, когда заболевание протекает тяжело, либо при длительном нарушении функций и длительной госпитализации. При рецидивах заболевания следует подумать о назначении средств второй линии и о длительной поддерживающей терапии. В случае развития NMDARE после герпетического энцефалита терапия не должна отличаться от терапии идиопатического NMDARE. Приводится информация общего плана относительно суммарной длительности терапии (первой линии, второй линии, поддерживающей терапии) исходя из тяжести и характера течения заболевания (медианные значения составили 3, 9 и 18 месяцев для пациентов с наилучшим, средним, и наихудшим ответом на терапию соответственно). Даны рекомендации по срокам проведения онкообследований.

## Заключение

Международные консенсусные рекомендации по терапии NMDARE у детей были созданы для стандартизации терапии и представляют собой скорее практическое наставление для врачей, нежели набор непреложных правил. Аналогичные рекомендации могут быть применимы и к взрослым пациентам.

---

Энцефалит с антителами к NMDA-рецептору (NMDARE) представляет собой одну из наиболее часто встречающихся форм аутоиммунного энцефалита с характерным набором неврологических и психиатрических симптомов, сопровождающихся наличием положительного титра антител к NMDA-рецептору.<sup>1,2</sup> Как правило, NMDARE развивается в детском либо раннем взрослом возрасте, преимущественно у лиц женского пола. В острой фазе заболевание может протекать очень тяжело, уровень смертности среди пациентов составляет около 5%, а рецидивы заболевания отмечаются примерно у 15% пациентов. При преодолении заболевания окончательная оценка функционального исхода, выставяемая врачом, в целом благоприятна, хотя относительно часто у пациентов отмечаются нейропсихологические и психиатрические последствия.<sup>2,3</sup>

Было показано положительное воздействие иммунотерапии на исход заболевания,<sup>2,4-6</sup> особенно при раннем начале терапии.<sup>2,4,6,7</sup> Более того, иммунотерапия снижает риск рецидивов заболевания.<sup>2,8,9</sup> Вместе с тем некоторые аспекты терапии еще не поняты до конца, а используемые терапевтические стратегии носят разнородный характер, особенно в части, касающейся терапии второй линии и долгосрочной иммунотерапии.<sup>10,11</sup> Так, несмотря на публикацию нескольких обзоров по теме,<sup>12-18</sup> отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования либо консенсусные руководства, посвященные терапии NMDARE.

При поддержке Альянса по исследованию аутоиммунного энцефалита мы решили разработать консенсусные рекомендации по терапии NMDARE в педиатрии, поставив себе целью создать прагматичный, актуальный для представителей разных стран текст, способный послужить подспорьем в принятии решений врачами, сталкивающимися с этим редким и сложным

заболеванием. Стоит отметить, что настоящее руководство следует рассматривать скорее как набор рекомендаций, чем свод непреложных правил, ввиду ограниченности доказательной базы в отношении большинства утверждений, касающихся терапии. Этот документ посвящен иммунотерапии и в какой-то степени симптоматической терапии заболевания, однако существует множество сложных вопросов, касающихся ведения детей с NMDARE, которые выходят за рамки данной статьи – например, обучение диагностике и реабилитации пациентов после острой фазы заболевания.

## Методы

### Формирование консенсусной панели экспертов

Члены руководящего комитета (авторы R.C.D., M.L., T.T., M.N., M.E.) осуществили тщательный подбор группы из 27 экспертов, представляющих все континенты («панель экспертов»). От каждого кандидата требовалось: (1) быть специалистом (как правило, детским неврологом либо ревматологом), обладающим клиническими и/или исследовательскими навыками, связанными с NMDARE у детей; принадлежность экспертов к числу ведущих клинических исследователей в данной сфере устанавливалась на основании систематического обзора, осуществленного до написания консенсусных рекомендаций (статья на стадии подготовки), либо по факту выдвижения эксперта неврологическим обществом его страны; (2) быть автором публикаций, связанных с аутоиммунными энцефалитами/заболеваниями ЦНС у детей; (3) быть готовым к прохождению двух исследований по методу Дельфи (каждое длительностью около 45 минут)<sup>19,20</sup> и к участию в двухчасовом обсуждении (очно либо онлайн) для достижения консенсуса. Были выбраны 27 экспертов, являющихся детскими неврологами (n = 23) либо детскими ревматологами (n = 4) из Северной Америки (n = 9), Южной Америки (n = 1), Европы (n = 9), Азии (n = 6), Океании (n = 1) и Африки (n = 1). Для сотрудничества на заключительных стадиях процесса были приглашены представители пациентов (родители, n = 2), член Альянса по исследованию аутоиммунного энцефалита (n = 1) и эксперты по неврологии взрослых форм NMDARE (n = 2, J.D. и S.R.I.).

### Метод Дельфи

Для выработки консенсуса в отношении утверждений был применен двухэтапный метод Дельфи, схожий с методом, используемым Европейской лигой по борьбе с ревматизмом.<sup>21</sup> Перед отправкой первого опросника, составленного по методу Дельфи, членам панели был отправлен по интернету (в январе 2020) документ, содержащий основные определения понятий, связанных с NMDARE у детей (тяжесть заболевания, отсутствие улучшений, рецидив) и использующихся в утверждениях, составленных по методу Дельфи. Была использована пересмотренная версия модифицированной шкалы Рэнкина,<sup>22</sup> как более подходящая для детей.

<b>Таблица 1.</b> Определения, используемые в консенсусных рекомендациях по терапии энцефалита с антителами к NMDAR (NMDARE) у детей (таблицы 2 и 3)			
<b>Основные определения, связанные с NMDARE у детей</b>			% согласных (число голосов) <sup>a</sup>
<b>1.1. Тяжесть заболевания</b>			
Тяжесть определяется аспектами, затрагивающими БЕЗОПАСНОСТЬ и ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ. Заболевание считается тяжелым, если в отношении любого из маркеров течения заболевания ( $\geq 1$ ), указанных ниже (пункты a-i), вынесена оценка «тяжелое течение», а не «стандартное течение».			
<b>Маркеры тяжести заболевания и уровня функционирования</b>			96 (24)
<b>Маркеры</b>	Оценка: тяжелое течение	Оценка: стандартное течение	
<b>a. Безопасность</b>	Интенсивная терапия	Ни один из указанных факторов	
	Поддержка проходимости дыхательных путей		
	Вегетативная дисфункция, угрожающая безопасности пациента		
<b>b. Мобильность</b>	Пациент прикован к постели	Не прикован к постели	
	Расстройство движений с риском травмирования		
<b>c. Сестринский уход</b>	В безопасности при круглосуточной поддержке	Круглосуточный уход не требуется (уход согласно возрастному развитию)	
	В безопасности в присутствии одной медсестры или родителя		
<b>d. Психиатрические маркеры</b>	Мысли о суициде	Психиатрические симптомы не несут непосредственной угрозы безопасности	
	Слабый контроль опасных побуждений (риск повреждений)		
	Самоповреждающее поведение		
<b>e. Уход за собой</b>	Неспособность к уходу за собой, пациент требует полной поддержки (пользование туалетом, одевание, кормление)	Способен к уходу за собой (с некоторой поддержкой либо без неё)	
<b>f. Коммуникация</b>	Не способен донести свою мысль до других (в том числе по причине спутанности сознания и мутизма/афазии)	Способен к коммуникации и выражению своих потребностей	
<b>g. Восприимчивость окружающей действительности (алертность)</b>	Невосприимчивость к непосредственному окружению; пустой взгляд/тяжёлая кататония	В целом восприимчив к событиям в непосредственном окружении	
<b>h. Эпилепсия</b>	Частая потребность в терапии спасения для купирования эпилептических приступов	Эпиприступы купируются без терапии спасения	
<b>i. Балл по адаптированной мШР</b>	4–5 баллов по амШР	4–5 баллов по амШР	
<b>Балл по адаптированной модифицированной шкале Рэнкина (мШР)</b>			100(23)

баллы	описание	комментарий	
0	Симптомы отсутствуют	—	
1	Симптомы, не ведущие к утере дееспособности и не препятствующие ребенку в его повседневной активности, привычных играх/учебе	Понятие «привычные игры/учеба» включает в себя посещение школы или детского сада	
2	Незначительные симптомы, которые приводят к некоторому ограничению повседневной активности и привычных игр/учебы, но не сказываются на основных функциях, соответствующих возрасту ребенка	Основные функции: прием еды, пищи, одевание, раздевание, причесывание, умывание, прием ванны	
		Симптомы: могут включать в себя слабовыраженные симптомы физического, когнитивного плана, и/или симптомы, сказывающиеся на отношениях с другими людьми	
3	Умеренные симптомы, которые значительно сказываются на повседневной активности и привычных играх/учебе ребенка, либо препятствуют обретению им полной независимости в осуществлении основных функций согласно возрасту	Основные функции и симптомы, описанные выше	
4	Умеренные симптомы, которые определенно препятствуют обретению пациентом полной независимости в осуществлении основных функций согласно возрасту, но не требуют постоянного присмотра за пациентом	Основные функции и симптомы, описанные выше	
5	Тяжелая инвалидность, полная зависимость, потребность в постоянном присмотре	Прикован к постели; могут наблюдаться нарушения сознания, возбуждение, вегетативная дисфункция и тяжелое двигательное расстройство	
6	Смерть	—	
<b>1.2. Отсутствие улучшений</b>			92 (24)
<b>В ходе заболевания отмечают «отсутствие улучшений» (обязательное условие при определении необходимости в эскалации терапии), если пациенту не удастся достичь</b>			

значимых улучшений в уровне функционирования.			
<b>1.3. Рецидив</b>			96 (25)
<p><b>Возвращение ранее исчезнувших симптомов и признаков, либо возникновение новых симптомов и признаков, ассоциированных с изменением уровня функционирования и сохраняющихся на протяжении более 1 недели (или менее длительных, если это сказывается на безопасности пациента), которые нельзя объяснить побочными реакциями на получаемые в настоящее время медикаменты или интеркуррентными заболеваниями, после периода длительностью не менее 1 месяца, на протяжении которого состояние пациента оставалось стабильным либо улучшалось.</b></p>			
<p>* Процентный показатель согласия, приведенный в последнем столбце, отражает окончательный консенсус, достигнутый при очном обсуждении; процентные показатели согласия, достигнутые на этапах Дельфи 1 и Дельфи 2, приведены в приложении eAppendix 1 (<a href="https://links.lww.com/NXI/A530">links.lww.com/NXI/A530</a>).</p>			

Первый опросник по методу Дельфи (Delphi 1, eAppendix 1, [links.lww.com/NXI/A530](https://links.lww.com/NXI/A530)) включал в себя основные утверждения относительно терапии NMDARE у детей, составленные на основании практического врачебного опыта членов руководящего комитета, а также данных, имеющихся в доступной литературе. Документ был разослан членам панели экспертов в феврале 2020 года с помощью веб-инструмента для проведения опросов (SurveyMonkey.com). Членам панели было предложено проголосовать по каждому высказыванию, содержащемуся в первом Дельфи-опроснике, поставив оценку по 5-балльной шкале Лайкерта (полностью согласен/согласен/ни да, ни нет/не согласен/полностью не согласен) и по необходимости предоставить письменные комментарии в свободном формате. Консенсус считался достигнутым при согласии как минимум 75% участников ( $\geq 75\%$  участников, отдавших голос «согласен/полностью согласен», либо  $\geq 75\%$  участников, отдавших голос «не согласен/полностью не согласен»).

Двадцать шесть из 27 экспертов заполнили опросник Дельфи-1; после этого был осуществлен пересмотр утверждений с учетом реакций и комментариев, предоставленных членами панели, и те утверждения, по которым был достигнут консенсус, были объединены во второй опросник (Дельфи-2). Во второй Дельфи-опросник были включены указания длительности (например, общая длительность иммунотерапии при NMDARE, либо вопрос о том, как скоро следует приступить к эскалации терапии), и по собранным данным были подсчитаны средние и медианные значения и значения интерквартильного размаха (ИКР, IQR) и диапазона. Утверждения, содержащиеся в опроснике Дельфи-2, с целью получения дополнительных отзывов передали двум экспертам по взрослым формам болезни (J.D. и S.R.I.), представителю Альянса по исследованию аутоиммунного энцефалита, и представителям семей пациентов. Опросник Дельфи-2 был заполнен 26 из 27 экспертов с помощью онлайн-формы в мае 2020 года (eAppendix 1, [links.lww.com/NXI/A530](https://links.lww.com/NXI/A530)), после чего была составлен окончательный набор рекомендаций.

### **Очное обсуждение**

Голосование по разработанным рекомендациям состоялось 3 ноября 2020 года в ходе двухчасового консенсусного совещания, проведенного на онлайн-платформе Zoom ([zoom.us](https://zoom.us)). В совещании приняло участие 26 членов экспертной панели, среди которых были представители всех континентов. По каждой рекомендации проводилось голосование на платформе [sli.do](https://sli.do) с вариантами «согласен», «не согласен», «воздерживаюсь». Также производилось голосование для достижения консенсуса относительно определений, используемых в тексте рекомендаций, и относительно схем приема лекарств. Как указано выше, консенсус считался достигнутым при согласии не менее 75% участников.

Число участников, голосовавших за то или иное утверждение, варьировало (от 22 до 26 членов панели) из-за проблем со связью в ходе встречи. Утверждения, по которым был достигнут консенсус, были скомпонованы и представлены в настоящем документе.

### **Доступность данных**

Составленные по принципам Дельфи опросники, использованные для разработки консенсусных рекомендаций по терапии NMDARE у детей, представлены в приложении eAppendix 1 ([links.lww.com/NXI/A530](https://links.lww.com/NXI/A530)).

### **Результаты**

В приложении eAppendix 1 ([links.lww.com/NXI/A530](https://links.lww.com/NXI/A530)) содержатся Дельфи-опросник 1, Дельфи-опросник 2, и полученные ответы. В таблицах 1-4 и на рисунке представлены только окончательные рекомендации, по которым был достигнут консенсус в ходе финальной очной встречи.



<b>Таблица 2.</b> Консенсусные рекомендации относительно терапии первого эпизода энцефалита (NMDARE) с антителами к NMDAR у ребенка: общие принципы (2.1), иммунотерапия первой линии (2.2), иммунотерапия второй линии (2.3), поддерживающая иммуносупрессивная терапия (2.4), и общая длительность иммунотерапии (2.5)	
<b>Утверждения, по которым был достигнут консенсус</b>	<b>Процент согласных (число голосов)<sup>a</sup></b>
<b>2.1. Общие принципы, связанные с ведением детей с NMDARE</b>	
2.1.1. Ведение детей с NMDARE в идеале должно производиться под руководством педиатрической неврологической бригады в медицинском центре, работники которого обладают многопрофильным опытом в области терапии NMDARE.	100(26)
2.1.2. В число приоритетных задач входит ранняя и точная постановка диагноза (исключение альтернативных диагнозов), своевременная инициация надлежащей терапии, работа с симптомами и осложнениями; действия, способствующие выздоровлению пациента, выявление и терапия остаточных явлений, и профилактика/терапия рецидивов.	100(24)
2.1.3. Все терапевтические рекомендации подразумевают отсутствие противопоказаний, наличие на местном уровне специалистов с опытом, и проведение беседы с получением одобрения членами семьи пациента.	100(25)
2.1.4. Надлежащее ведение детей с NMDARE включает в себя точную коммуникацию и предоставление свежей информации членам семьи пациента, особенно в части, касающейся предполагаемого диагноза, неопределенности ответа на терапию, необходимости симптоматической терапии, равно как и иммунотерапии, и проблемных аспектов клинического течения болезни.	100(24)
<b>2.2. Иммунотерапия первой линии при первом эпизоде NMDARE у ребенка</b>	
2.2.1. Иммунотерапия первой линии должна быть предложена каждому ребенку с NMDARE, если на момент диагноза не произошло возвращения к исходному состоянию (например, при запоздалом диагнозе или при быстром улучшении состояния с достижением ремиссии).	100(25)
2.2.2. Иммунотерапия при подозрении на NMDARE должна быть начата немедленно, еще до получения результатов измерения антител, при условии корректного исключения альтернативных диагнозов (например, инфекционного энцефалита).	100(25)
2.2.3. Иммунотерапия должна начинаться с внутривенного введения кортикостероидов (а именно – в/в метилпреднизолона (ВВМП)). В случае, если в/в кортикостероиды недоступны либо противопоказаны пациенту, следует назначить кортикостероиды перорально (преднизон перорально (ПП) или дексаметазон (ДЕКС)).	96(25)
2.2.4. Преднизон перорально, пульс-терапия дексаметазоном перорально, либо пульс-терапия метилпреднизолоном в/в могут быть назначены в виде длительного курса с постепенным снижением дозы по завершении первоначального курса метилпреднизолона в/в, с учетом тяжести заболевания, ответа на терапию, и нежелательных реакций.	96(25)
2.2.5. При тяжелом течении заболевания обязательно следует рассмотреть возможность назначения терапевтической фильтрации плазмы (ТФП). ТФП должна предшествовать в/в введению иммуноглобулина в случаях, когда применяются оба метода терапии.	84(25)
2.2.6. Внутривенная терапия иммуноглобулином должна входить в набор терапевтических средств первой линии для всех детей, особенно при тяжелом течении заболевания, и может быть назначена совместно с кортикостероидами при возникновении подозрения на наличие заболевания.	88(25)
2.2.7. Если у ребенка, получившего лишь один вид иммунотерапии первой линии, наблюдается тяжелое течение заболевания либо не отмечается улучшений через 1 неделю после начала терапии кортикостероидами, следует рассмотреть возможность назначения иной формы иммунотерапии первой линии (кортикостероиды + терапевтическая фильтрация плазмы либо кортикостероиды + в/в терапия иммуноглобулином).	96 (25)
2.2.8. При отсутствии улучшения состояния примерно через 2 недели после начала двух или более видов терапии первой линии предпочтительнее будет избрать терапию второй линии, чем назначать дополнительные курсы терапии первой линии.	92 (25)
2.2.9. Длительная иммунотерапия первой линии может быть предложена на срок до 3-12 месяцев в зависимости от тяжести заболевания и наличия улучшений (особенно в странах, в которых средства терапии второй линии недоступны).	92 (24)

Средства длительной терапии первой линии: кортикостероиды (преднизон перорально, метилпреднизолон внутривенно, и пульс-терапия дексаметазоном перорально) и/или внутривенная терапия иммуноглобулином (независимо от инициации терапии второй линии).	
<b>2.3. Иммунотерапия второй линии при первом эпизоде NMDARE у ребенка</b>	
<b>2.3.1. Терапию второй линии следует предлагать пациентам с тяжелым течением заболевания.</b>	96 (25)
<b>2.3.2. Препаратом выбора при терапии второй линии обычно является ритуксимаб. Возможно назначение циклофосфамида при недоступности либо наличии противопоказаний к применению ритуксимаба.</b>	100 (25)
<b>2.3.3. Переход к следующему средству второй линии (к циклофосфамиду, если первым был применен ритуксимаб, или наоборот) может быть осуществлен в любом случае тяжелого течения заболевания, если на протяжении 1-3 месяцев после начала иммунотерапии второй линии не было отмечено надлежащего улучшения состояния.</b>	96 (25)
<b>2.3.4. Эскалацию терапии с переходом на в/в введением тоцилизумаба следует рассматривать только в наиболее резистентных случаях, когда по прошествии около 1-3 месяцев не наблюдается адекватного улучшения состояния на фоне терапии ритуксимабом и/или циклофосфамидом.</b>	80 (25)
<b>2.4. Поддерживающая (более 6 месяцев) иммуносупрессивная терапия микофенолата мофетилом или введение дополнительных доз ритуксимаба после первого эпизода NMDARE у ребенка</b>	
<b>2.4.1. Как правило, не возникает потребности в поддерживающей иммуносупрессивной терапии длительностью более 6 месяцев.</b>	88 (24)
<b>2.4.2. Можно рассмотреть необходимость назначения поддерживающей (более 6 месяцев) иммуносупрессивной терапии любому пациенту, у которого не произошло адекватного улучшения состояния на фоне обычной либо эскалационной терапии второй линии.</b>	96 (25)
<b>2.4.3. Введение дополнительных доз ритуксимаба (в случае репопуляции CD19-позитивных клеток) и назначение микофенолата мофетила является надлежащей терапевтической тактикой при необходимости поддерживающей (более 6 месяцев) иммуносупрессии.</b>	96 (25)
<b>2.4.4. Длительная терапия первой линии (с использованием в/в метилпреднизолона, дексаметазона, и в/в иммуноглобулина) может быть использована как альтернативная форма поддерживающей (более 6 месяцев) иммунотерапии при отсутствии ритуксимаба и микофенолата (в странах, в которых отсутствует доступ к иным средствам поддерживающей иммунотерапии).</b>	96 (25)
<b>2.5. Общая длительность иммунотерапии при первом эпизоде NMDARE у ребенка</b>	
<b>2.5.1. В отсутствие клинического рецидива суммарная длительность общей иммунотерапии (включая все средства первой линии, второй линии и поддерживающей терапии, то есть от в/в метилпреднизолона до завершения микофенолата мофетила, или до репопуляции В-лимфоцитов после ритуксимаба) зависит от тяжести клинической картины, выраженности ответа на терапию первой, второй линии или эскалационную иммунотерапию, и от нежелательных явлений на фоне терапии.</b> Ориентировочные значения: <sup>b,c</sup>	96 (24)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Медианная длительность 3 месяца (IQR 3-6 месяцев, диапазон 1-18 месяцев) у пациентов с наилучшим ответом на терапию (без рецидивов либо нежелательных реакций)</li> <li>• Медианная длительность 9 месяца (IQR 6-12 месяцев, диапазон 1-24 месяца) у пациентов со средним ответом на терапию (без рецидивов либо нежелательных реакций)</li> <li>• Медианная длительность 18 месяцев (IQR 12-24 месяца, диапазон 1-25 месяцев) у пациентов с наихудшим ответом на терапию (без рецидивов либо нежелательных реакций).</li> </ul>	
Сокращения: IQR = межквартильный размах; ПП = преднизон перорально.	
<sup>a</sup> Процентный показатель согласия, приведенный в последнем столбце, отражает окончательный консенсус, достигнутый при очном обсуждении; процентные показатели согласия, достигнутые на этапах Дельфи 1 и Дельфи 2, приведены в приложении eAppendix 1 ( <a href="https://links.lww.com/NXI/A530">links.lww.com/NXI/A530</a> ).	
<sup>b</sup> Общее представление о клиническом ответе на терапию у детей с NMDARE (в отсутствие клинического рецидива) и о роли ответа в определении суммарной длительности общей иммунотерапии можно получить с помощью таблицы 5.	
<sup>c</sup> Сроки даны согласно результатам голосования, осуществленного в ходе Дельфи-процесса согласования (приложение eAppendix 1).	

В таблице 1 даны основные определения, применяемые в отношении NMDARE у детей (тяжесть заболевания, отсутствие улучшений, рецидив), по которым был достигнут консенсус. Более того, в помощь врачам с недостаточным опытом ведения пациентов с NMDARE в таблице 5 приведены определения лучших, средних и слабых респондеров (пациентов с ответом на терапию). В таблицах 2 и 3 приведены рекомендации по терапии NMDARE у детей, в том числе раздел относительно общих принципов ведения пациентов (таблица 2, раздел 2.1), раздел о терапии первого эпизода энцефалита, в том числе терапии первой и второй линии и поддерживающей иммунотерапии (таблица 2, разделы 2.2-2.4), о суммарной длительности иммунотерапии первого эпизода (таблица 2, раздел 2.5), о терапии рецидивов (таблица 3, раздел 3.1), терапии NMDARE, вызванного предшествующим эпизодом герпетического энцефалита (ГЭ) (таблица 3, раздел 3.2), о симптоматической терапии (таблица 3, раздел 3.3), и о поисках очагов онкологии (таблица 3, раздел 3.4). В таблице 4 приведены рекомендации относительно доз и схем назначения иммунотерапевтических препаратов.<sup>23-25</sup> На рисунке представлена обобщенная схема терапевтического процесса.

## Обсуждение

Массив доказательных данных о терапии NMDARE ограничен ретроспективными исследованиями, с некоторым добавлением проспективных описательных исследований. До настоящего времени не делалось попыток представить консенсусное руководство по терапии этого заболевания. В связи с этим мы задались целью разработать международные консенсусные рекомендации по терапии NMDARE у детей с привлечением опыта международной группы детских неврологов и ревматологов, занятых в клинической и академической сферах. Наше видение состояло в необходимости глобального подхода и применимости рекомендаций во всех учреждениях, оказывающих медицинскую помощь; поэтому в экспертную панель были включены представители всех континентов. Нам также хотелось, чтобы этот документ оказался полезен для врачей, не обладающих богатым опытом терапии аутоиммунного энцефалита; как следствие, по мере возможности мы придерживались практичного подхода с обилием деталей, например, в тексте даны определения таким понятиям, как «отсутствие терапевтического ответа», и описаны сроки эскалации терапии. Ведение детей с NMDARE в идеале должно производиться под руководством команды детских неврологов в медицинском центре, коллектив которого обладает многопрофильным опытом в области терапии NMDARE, но это не всегда достижимо, особенно на остром этапе заболевания.

Наши рекомендации начинаются с описания общих принципов ведения пациентов, с упором на важность ранней диагностики и корректной коммуникации с членами семьи пациента (таблица 2, раздел 2.1). Невозможно переоценить важность повышения осведомленности об этом заболевании, с которым порой сталкиваются психиатры и врачи неотложной помощи, равно как и неврологи. Наличие диагностических критериев,<sup>26</sup> учитывающих детские особенности<sup>27</sup> и включающих описание отличительных клинических характеристик,<sup>12,28,29</sup> может ускорить постановку диагноза. Аналогичным образом, семьи пациентов должны быть информированы об ожидаемом или возможном развитии заболевания, о возможных вариантах терапии, и о зачастую длительном и тяжелом характере течения болезни. Достижение понимания того, как протекает заболевание и насколько быстро наступает выздоровление – одна из сложнейших задач. Врачам и членам семей пациентов крайне важно осознавать, что типичным является отсутствие значительных изменений (либо наличие ухудшений) в первые недели болезни и медленное улучшение состояния в последующие месяцы, иногда продолжающееся более одного года с начала заболевания.

**Таблица 3.** Консенсусные рекомендации по терапии энцефалита с антителами к NMDA-рецептору (NMDARE) у детей: рецидив NMDARE (раздел 3.1), герпетический энцефалит с последующим NMDARE (раздел 3.2), симптоматическая терапия (раздел 3.3), и онкологические обследования (раздел 3.4)

Утверждения, по которым был достигнут консенсус	Процент согласных (число голосов) <sup>a</sup>
<b>3.1. Рецидив NMDARE у детей: иммунотерапия первой и второй линии, поддерживающая (&gt; 6 месяцев) иммуносупрессивная терапия</b>	
3.1.1. Иммунотерапия первой линии должна быть предложена всем детям с рецидивом NMDARE, даже если на момент постановки диагноза их состояние улучшается (при запоздалом диагнозе или при быстром улучшении и выходе в ремиссию). При назначении иммунотерапии первой линии и комбинировании средств терапии можно следовать указаниям раздела 2.2 таблицы 2.	96 (25)
3.1.2. При развитии рецидива следует рассмотреть возможность назначения иммунотерапии второй линии и/или поддерживающей (> 6 месяцев) иммунотерапии (дополнительные дозы микофенолата мофетила или ритуксимаба), начиная со второй недели (медианное значение: 2 недели, диапазон: 1-3 недели) после инициации терапии первой линии. <sup>c</sup>	100 (25)
3.1.3. Обычно применению подлежит лишь одно из средств второй линии, но при отсутствии улучшений после рецидива допустимо назначение следующего средства второй линии (циклофосамида, если первым был использован ритуксимаб, или наоборот).	100 (25)
3.1.4 При рецидиве NMDARE эскалация терапии с назначением тоцилизумаба в/в должна рассматриваться лишь при самой устойчивой резистентности с отсутствием адекватного улучшения состояния после приблизительно 1-3 месяцев терапии ритуксимабом и/или циклофосамидом.	84 (25)
3.1.5. Продолжительность поддерживающей иммуносупрессивной терапии после рецидива должна составлять от 12 до 24 месяцев в зависимости от тяжести клинической картины, выраженности ответа на иммунотерапию первого и второго ряда, количества рецидивов, выраженности нежелательных реакций на терапию.	88 (25)
3.1.6. Развитие рецидива NMDARE во время поддерживающей иммуносупрессивной терапии (дополнительные дозы ритуксимаба, применение микофенолата, либо продленная терапия первой линии) после первого эпизода требует немедленного назначения иммунотерапии первой линии (а именно в/в метилпреднизолона и/или терапевтической фильтрации плазмы/назначения иммуноглобулина в/в) с последующим назначением терапии второй линии и альтернативных средств поддерживающей иммуносупрессии.	84 (25)
<b>3.2. Герпетический энцефалит с последующим NMDARE у детей</b>	
3.2.1. При рецидиве неврологических симптомов после герпетического энцефалита показано немедленное назначение ацикловира (применяется вплоть до исключения герпетического энцефалита на основании клинической картины и отрицательного титра вируса герпетического энцефалита по данным ПЦР-исследования), при этом следует сохранять подозрения относительно возможной аутоиммунной этиологии состояния.	84 (25)
3.2.2. Пациенты с NMDARE после герпетического энцефалита должны получать иммунотерапию, аналогичную таковой при других формах NMDARE.	96 (25)
<b>3.3. Симптоматическая терапия NMDARE у детей</b>	
3.3.1. Оценка улучшений, отмечаемых после иммунотерапии (например,	100 (25)

«отсутствие улучшений») зависит от степени оптимизации терапии в отношении нарушений сна, настроения/поведения, ажитации, дискинезии и в отношении эпилептических приступов.	
<b>3.3.2.</b> В назначении антипсихотиков и терапии психиатрических симптомов должен принимать участие детский психиатр. Следует помнить, что применение антипсихотиков у детей с NMDARE может сопровождаться усилением дискинезии или приводить к развитию злокачественного нейрореплетического синдрома.	96 (25)
<b>3.3.3.</b> Для симптоматической терапии ажитации могут быть полезны следующие средства, в нисходящем порядке по степени рекомендательности: бензодиазепины, снотворные средства (хлоральгидрат или мелатонин), альфа-адренергические средства (клонидин и дексмететомидин), и атипичные антипсихотики (рисперидон, оланзапин, и кветиапин). <sup>d</sup>	92 (25)
<b>3.3.4.</b> Для симптоматической терапии дискинезии и стереотипий могут быть полезны следующие средства, в нисходящем порядке по степени рекомендательности: альфа-адренергические средства (клонидин и дексмететомидин), бензодиазепины, противоэпилептические средства (вальпроат, карбамазепин, габапентин), антихолинергические средства, и снотворные средства (хлоральгидрат или мелатонин). <sup>d</sup>	88 (24)
<b>3.4. Онкологические обследования</b>	
<b>3.4.1.</b> Во всех случаях детского NMDARE обязательно проведение обследования для выявления тератомы яичников и других опухолей. К обследованию следует приступать вскоре после поступления пациента, и завершить его в первые дни или недели пребывания пациента в больнице. При обнаружении опухоли требуется её удаление, так как это может привести к быстрому улучшению состояния.	100 (25)
<b>3.4.2.</b> Список рекомендуемых онкологических обследований, как правило, включает следующее: УЗИ-сканирование яичников/мошонки и/или МРТ-сканирование брюшной полости и таза (все пациенты) Катехоламины в моче и/или КТ- или МРТ-сканирование грудной клетки (дети младшего возраста, до 5 лет) Для выявления occultных опухолей важно проконсультироваться с онкологами и радиологами, которые помогут подобрать наилучший метод сканирования.	88 (25)
<b>3.4.3. Рекомендуемая длительность онкологических обследований (если опухолей не было выявлено при первоначальных обследованиях):</b> • У пациентов с уверенным выздоровлением: ◦ Девочки препубертатного возраста и мальчики: только при постановке диагноза ◦ Девочки постпубертатного возраста: ежегодно, длительностью до двух лет • У всех пациентов с отсутствием адекватного улучшения состояния или после рецидива: ежегодно, длительностью до пяти лет (или в период рецидива).	92 (26)
<sup>a</sup> Процентный показатель согласия, приведенный в последнем столбце, отражает окончательный консенсус, достигнутый при очном обсуждении; процентные показатели согласия, достигнутые на этапах Дельфи 1 и Дельфи 2, приведены в приложении eAppendix 1 ( <a href="https://links.lww.com/NXI/A530">links.lww.com/NXI/A530</a> ). <sup>b</sup> Из-за возможного наличия опухоли нервного гребня <sup>c</sup> Сроки даны согласно результатам голосования, осуществленного в ходе Дельфи-процесса согласования (приложение eAppendix 1). <sup>d</sup> Сроки даны согласно результатам голосования, осуществленного в ходе Дельфи-процесса согласования (приложение eAppendix 1). Каждое из упомянутых средств было поддержано тем или иным участником панели, но уровень консенсусной поддержки, равный 75% голосов, был достигнут лишь в отношении бензодиазепинов и снотворных препаратов (приложение eAppendix 1).	

Относительно иммунотерапии первой линии (таблица 2, раздел 2.2) был достигнут консенсус о том, что она должна начинаться с назначения кортикостероидов, при этом предпочтение следует отдавать не оральным (преднизон перорально), а внутривенным формам (метилпреднизолон перорально), хотя хорошей альтернативой последним является назначение высоких доз кортикостероидов перорально, особенно при наличии проблем с венозным доступом. В странах с высоким уровнем доходов кортикостероидную терапию часто сочетают с терапевтической фильтрацией плазмы (ТФП) и/или внутривенной терапией иммуноглобулином.<sup>30</sup> Хотя некоторые врачи назначают терапевтическую фильтрацию плазмы либо в/в терапию иммуноглобулином одновременно с кортикостероидами, другие осуществляют эти виды терапии по очереди, при этом выбор в пользу одновременной терапии либо резкой эскалации терапии зачастую делается при более тяжелом течении болезни. Терапевтическая фильтрация плазмы была рекомендована пациентам с тяжелым течением заболевания, несмотря на понимание того, что терапевтическая фильтрация плазмы может сопровождаться развитием более тяжелых осложнений (например, катетер-ассоциированных инфекций кровотока) по сравнению с в/в терапией иммуноглобулином.<sup>31,32</sup> Предпочтение было отдано терапевтической фильтрации плазмы, а не иммуноадсорбции, в отношении которой имеется меньше сведений.<sup>33,34</sup> Как правило, терапию кортикостероидами продолжают в первые месяцы заболевания, по возможности в виде пульс-терапии, или, в качестве альтернативы, перорально с постепенным снижением дозы. Более длительные или многократные курсы в/в терапии иммуноглобулином можно осуществлять ежемесячно на протяжении 3-6 месяцев, в зависимости от тяжести заболевания и при условии доступности этого метода терапии, в то время как при недостатке ресурсов можно избрать ежемесячную пульс-терапию дексаметазоном перорально или метилпреднизолоном внутривенно, или даже АКТГ, с общей длительностью 3-6 месяцев.

В случае, если у пациента наблюдается отсутствие улучшений (определение понятия дано в таблице 1), приблизительно через 2 недели после инициации двух или более средств терапии первой линии следует не приступать к иным видам терапии первой линии, а отдать предпочтение терапии второй линии. Назначение терапии второй линии особенно рекомендуется при тяжелом течении заболевания, причем в настоящее время, как правило, выбор делается чаще в пользу ритуксимаба, чем циклофосфида (таблица 2, раздел 2.3). Все протоколы применения ритуксимаба были сочтены приемлемыми в одинаковой степени (таблица 4), из-за отсутствия данных о превосходстве одного протокола над другим. Существуют данные, указывающие на то, что назначение иммунотерапии второй линии улучшает терапевтический исход у пациентов, не демонстрирующих улучшений при терапии первой линии,<sup>2</sup> а также на то, что терапия второй линии снижает риск развития рецидивов заболевания.<sup>8,9,13</sup> Более того, раннее назначение ритуксимаба также, судя по всему, предпочтительнее позднего назначения.<sup>7</sup>

Частота применения терапии второй линии в мире до сих пор неравномерна, при этом в некоторых странах её назначают значительно реже. Например, в китайских когортах пациентов частота назначения ритуксимаба составляет 0%-5.5%,<sup>35-37</sup> а в Индии отмечается более широкий разброс значений (0%-61%),<sup>38-40</sup> но в целом наблюдается благоприятный исход терапии, что может указывать на подверженность отчетности о терапевтическом исходе в опубликованной литературе влиянию таких факторов, как систематическая ошибка отбора в исследование (referral bias), публикационное смещение, или предрасположенность некоторых национальностей к более тяжелому исходу.<sup>41</sup> Разные члены панели придерживались разных подходов к применению иммунотерапии второй линии – некоторые врачи поддерживали назначение ритуксимаба всем пациентам с NMDAR-э, в то время как другие считали, что препарат должен использоваться лишь при тяжелом течении заболевания или при отсутствии улучшений (таблица 1). Согласно достигнутому консенсусу, терапию второй линии следует использовать не всегда, а лишь в случаях тяжелого течения заболевания и при отсутствии улучшений.

**Таблица 4.** Схемы терапии и выбор доз при лечении энцефалита с антителами к NMDA-рецептору (NMDARE) у детей (95%-ное согласие, 22 проголосовавших – результаты окончательной очной консенсусной встречи)

Схемы терапии и выбор доз		
Иммунотерапия	Применение	Доза/способ применения
<b>Метилпреднизолон в/в</b>	Иммунотерапия первой линии	20-30 мг/кг/сутки (не более 1 г/сутки) на протяжении 3-5 суток
	Длительная терапия первой линии	20–30 мг/кг/сутки (не более 1 г/сутки) на протяжении 1-3 суток, ежемесячно
<b>Преднизон перорально</b>	Иммунотерапия первой линии: в качестве альтернативы в/в кортикостероидам Иммунотерапия первой линии: постепенное снижение дозы после в/в кортикостероидов Длительная иммунотерапия первой линии	2 мг/кг/сутки (не более 60 мг/сутки) на протяжении 1 недели, с последующим постепенным снижением дозы (смотри основной текст руководства)
<b>Дексаметазон перорально</b>	Иммунотерапия первой линии: в качестве альтернативы в/в кортикостероидам	20 мг/м <sup>2</sup> /сутки (с разделением на 2 или 3 приема, не более 12 мг трижды в сутки) на протяжении 3 суток
	Иммунотерапия первой линии: постепенное снижение дозы после в/в кортикостероидов. Длительная иммунотерапия первой линии	20 мг/м <sup>2</sup> /сутки (с разделением на 2 или 3 приема, не более 12 мг трижды в сутки) на протяжении 3 дней, каждые 3-4 недели
<b>Терапевтическая фильтрация плазмы</b>	Иммунотерапия первой линии	Один курс обычно состоит из 5-7 процедур, предполагающих фильтрацию одного или двух объемов плазмы, за период в 7-10 дней
<b>В/в терапия иммуноглобулином</b>	Иммунотерапия первой линии	2 г/кг на протяжении 2-5 дней
	Длительная иммунотерапия первой линии	1–2 г/кг на протяжении 1-2 дней, ежемесячно
<b>Ритуксимаб в/в</b>	Иммунотерапия второй линии	Допустимые дозировки: • 500–1000 мг (500 мг при массе тела <40 кг, 1000 мг при массе тела >40 кг), два приема с перерывом в 2 недели, или • 375–750 мг/м <sup>2</sup> (не более 1 г), два приема с перерывом в 2 недели, или • 375 мг/м <sup>2</sup> (не более 1 г) еженедельно на протяжении 4 недель
	Поддерживающая (>6 месяцев) иммуносупрессивная терапия	Дополнительные дозы ритуксимаба (в дозировке, указанной выше, или в сниженной дозировке в соответствии с местными рекомендациями) при репопуляции CD19-позитивных клеток (или примерно через 6 месяцев после первого курса терапии)
<b>В/в терапия циклофосфамидом</b>	Иммунотерапия второй линии	500–1000 мг/м <sup>2</sup> (не более 1500 мг) <sup>23–25</sup> в виде ежемесячной пульс-терапии общей длительностью до 6 месяцев
<b>Микофенолата мофетил перорально</b>	Поддерживающая (>6 месяцев) иммуносупрессивная терапия	600 мг/м <sup>2</sup> /приём (не более 1 г/приём) дважды в сутки
<b>В/в терапия тоцилизумабом</b>	Эскалационная терапия второй линии	12 мг/кг/прием (<30 кг), 8 мг/кг/прием (≥30 кг) (не более 800 мг) ежемесячно на протяжении 6 или более месяцев (необходимая длительность периода иммуносупрессии)

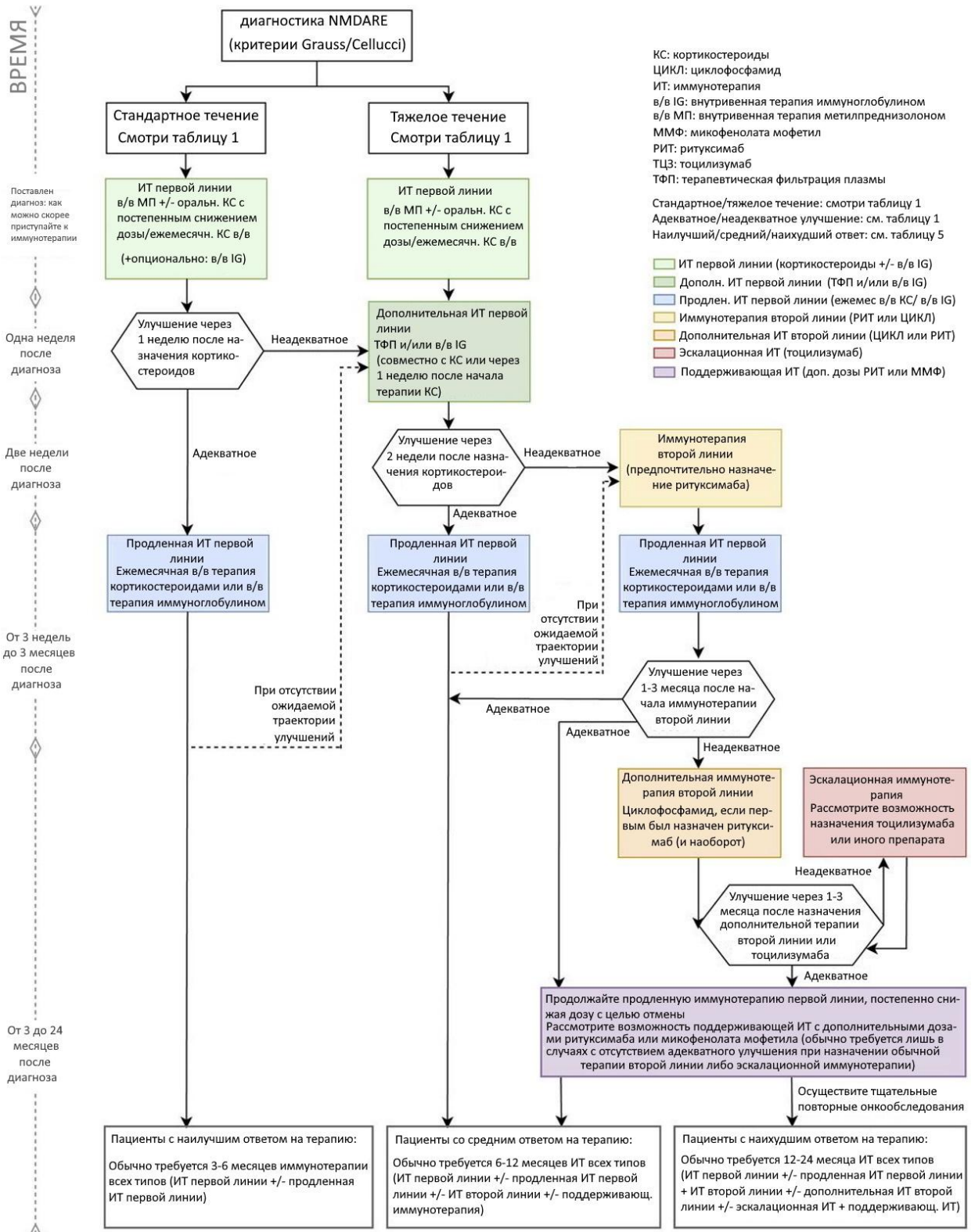
<b>Таблица 5</b> Определение понятия «пациент с ответом на иммунотерапию»
<b>Описание выраженности ответа на иммунотерапию</b>
<b>Пациент с наилучшим ответом на терапию:</b> У таких пациентов, независимо от тяжести заболевания, после назначения иммунотерапии наблюдается быстрое улучшение состояния (в течение нескольких недель), отчетливые улучшения функционального статуса в первые два месяца после начала терапии, и возвращение к нормальному функциональному статусу через 3 месяца (пациент отправляется домой, задумывается о возобновлении учебы в школе, занимается привычными делами).
<b>Пациент с типичным ответом на терапию:</b> У таких пациентов, независимо от тяжести заболевания, может не наблюдаться отчетливых улучшений функционального состояния в первый месяц после начала терапии, однако на втором и третьем месяце появляются отчетливые функциональные улучшения. По достижении шести месяцев с момента начала терапии пациент находится дома и, несмотря на сохраняющиеся нарушения, у него отмечается медленное улучшение состояния.
<b>Пациент с наихудшим ответом на терапию:</b> У таких пациентов в первые три месяца терапии наблюдается отсутствие существенных улучшений, положительно сказывающихся на функционировании, сохраняются нарушения и значительная потребность в уходе. Такие пациенты нуждаются в длительной реабилитации и больничном уходе, зачастую эта потребность сохраняется более 3 месяцев.
Используемые понятия «пациент с ответом на терапию» были разработаны как для общего ознакомления читателями из разных стран, так и для помощи врачам, не имеющим большого опыта в терапии анти-NMDA-рецепторного энцефалита у детей, особенно в той части, что касается продолжительности общей иммунотерапии (таблица 2, раздел 2.5).

Один из серьезнейших вопросов состоит в том, как скоро следует приступать к эскалации терапии после назначения первого средства второй линии. Согласно достигнутому консенсусу, если через 1-3 месяца (как правило, за срок, превышающий 6 недель) после назначения первого средства терапии второй линии у пациента не отмечается улучшений, следует рассмотреть возможность назначения другого средства второй линии, например, циклофосфамида, если первым средством был ритуксимаб.

Как правило, при отсутствии ответа на ритуксимаб рекомендуется назначение циклофосфамида в качестве средства эскалации, хотя некоторые участники продемонстрировали повышенный интерес к тоцилизумабу в качестве альтернативного средства эскалационной терапии ввиду предположительно более мягкого профиля безопасности препарата.<sup>42-44</sup> В научной литературе описаны и другие средства эскалационной терапии, такие как внутривенная/интратекальная терапия метотрексатом с интратекальным введением кортикостероидов, и подкожная/внутривенная терапия бортезомибом; объем данных в отношении этих методов ограничен, но их допустимо применять в согласии с опытом, имеющимся у местных специалистов.<sup>41,43-57</sup>



**Рисунок.** Международные консенсусные рекомендации по терапии первого эпизода энцефалита с антителами к NMDA-рецептору (NMDARE) у детей



Серьезной проблемой остаются случаи тяжелого течения заболевания, при которых отмечается отсутствие улучшений. Врачу необходимо найти баланс, учитывая риск перехода болезни в тяжелую форму (что может, например, привести к переводу пациента в отделение интенсивной терапии) с одной стороны и риск развития побочных эффектов терапии с другой, и помня при этом, что для ослабления симптоматики NMDARE могут потребоваться многие недели или месяцы.<sup>2,7</sup> Так, в отличие от острого диссеминированного энцефаломиелита, при котором через считанные дни после начала терапии часто можно наблюдать радикальное улучшение состояния, при NMDARE улучшения развиваются постепенно и продолжаются 24 месяца и более после острой фазы заболевания.<sup>2</sup> Таким образом, во избежание поспешных врачебных решений важно помнить, что лекарствам требуется дать время на оказание воздействия, в том числе комбинированного воздействия. Как правило, длительность применения средств второй линии, таких, как ритуксимаб или циклофосфамид, должна составить 1-3 месяца до того, как можно будет делать выводы о воздействии препаратов, при этом общепринятым ориентиром считается 6 недель. Очень серьезной задачей является выбор момента для эскалации терапии с учетом тяжести заболевания, возраста пациента, отношения «риск-польза», опыта работников медицинского учреждения, и доступности терапии. В целом для пациентов в отделении интенсивной терапии, с учетом возможного воздействия множественных дополнительных факторов риска,<sup>7</sup> видится оправданной более ранняя эскалация терапии. Личные наблюдения участников нашей экспертной группы о том, что терапия ритуксимабом или тоцилизумабом приносит пользу через годы после начала заболевания, указывают на то, что пациенту, у которого сохраняются серьезные нарушения, может быть в разумных пределах показана дальнейшая иммунотерапия, хотя степень улучшений от терапии скорее всего будет тем меньше, чем больше времени прошло с начала заболевания.

Если у пациента на протяжении года или более с начала терапии отмечается отсутствие улучшений, бывает порой трудно отличить остаточные последствия от продолжающегося воспалительного процесса. В такой ситуации повторный анализ спинномозговой жидкости для выявления признаков продолжающегося нейровоспаления (сохраняющийся плеоцитоз, олигоклональные полосы, повышенный индекс иммуноглобулина G [IgG] или повышенная концентрация неоптерина в СМЖ)<sup>58</sup> может помочь в принятии решения и оценке баланса «риск-польза» возможной повторной эмпирической попытки иммунотерапии (пульс-терапия кортикостероидами на протяжении 3 месяцев, ежемесячное в/в введение иммуноглобулина, повторное назначение ритуксимаба, или терапия тоцилизумабом). Судя по всему, титры антител к NMDAR в спинномозговой жидкости лучше коррелируют с показателями течения заболевания,<sup>59,60</sup> нежели титры антител в сыворотке, однако на уровне отдельных пациентов не отмечается сильной корреляции между титрами и течением болезни, при этом антитела иногда выявляются на протяжении длительного времени после выздоровления.<sup>60,e1,e2</sup> Даже опытный врач может столкнуться с трудностями при лечении NMDARE независимо от стадии заболевания, но особенно сложно бывает, когда на фоне тяжелого течения болезни не наблюдается улучшений – в таких случаях бывает полезно обратиться за вторым мнением, которое поможет в принятии дальнейших решений по терапии. За помощью в поиске экспертов можно обратиться в такие организации, как Альянс исследования аутоиммунного энцефалита (aealliance.org), Общество исследования энцефалита (encephalitis.info), и Фонд исследования анти-NMDA-рецепторного энцефалита (antinmdafoundation.org).

В целом участники были согласны с тем, что по истечении 6 месяцев с начала заболевания поддерживающая иммуносупрессия, как правило, более не требуется (таблица 2, раздел 2.4), за исключением случаев с повышенной тяжестью заболевания либо случаев с длительно сохраняющимися нарушениями и длительной госпитализацией. Об этом говорят и литературные данные, согласно которым в приоритете должно быть не длительное применение поддерживающей иммуносупрессии, а раннее начало адекватной терапии, включающей по мере необходимости средства второй линии.<sup>2</sup> Более того, относительно низкая частота рецидивов

NMDARE заметно контрастирует с частотой рецидивов при других заболеваниях, таких, как оптикомиелит, при котором рекомендуется приступать к длительной иммуносупрессивной терапии, начиная с первого эпизода. Если длительность иммуносупрессии превышала 6 месяцев, предпочтение, как правило, отдавалось дополнительным дозам ритуксимаба, хотя также было отмечено и применение микофенолата мофетила,<sup>9,36,e3-e5</sup> при этом имеется недостаточно данных, которые указывали бы на превосходство одного из них над другим. Что касается назначения дополнительных доз ритуксимаба, большинство экспертов рекомендуют назначать новые дозы в случае репопуляции CD19-позитивных клеток, ввиду того, что у разных пациентов сроки репопуляции В-лимфоцитов разнятся.<sup>e6</sup> Альтернативным подходом является назначение дополнительных доз ритуксимаба с регулярными шестимесячными промежутками, подобно тому, как это делается при лечении оптикомиелита.<sup>e7,e8</sup> Отсутствовал консенсус относительно размера дополнительных доз и частоты их назначения, поскольку одни эксперты сообщали об использовании той же дозы/схемы назначения, что и при индукции терапии, а другие – о применении уменьшенных доз (таблица 4). Что же касается микофенолата мофетила, то на начальной стадии его применения, первые 3-6 месяцев, учитывая медленное развитие эффекта, следует сочетать его с иными средствами иммунотерапии (например, кортикостероидами перорально).<sup>e3</sup> Иногда для поддерживающей иммунотерапии применяются другие средства поддерживающей терапии, такие, как азатиоприн и метотрексат перорально, хотя из-за недостаточного опыта члены нашей экспертной группы не выработали соответствующих консенсусных рекомендаций. Члены панели также пришли к согласию, что в странах с недостатком ресурсов в качестве альтернативной формы поддерживающей (более 6 месяцев) иммунотерапии можно использовать длительную терапию первой линии (в/в пульс-терапию метилпреднизолоном, дексаметазоном, или в/в терапию иммуноглобулином) при недоступности ритуксимаба и микофенолата мофетила.

Было отмечено согласие относительно необходимости более агрессивной и длительной терапии пациентов с рецидивирующим заболеванием (таблица 3, раздел 3.1), с более низким порогом симптомов для инициации средств второй линии и поддерживающих средств (ритуксимаба или микофенолата) и повышенной общей длительностью иммунотерапии. Так, медианное значение рекомендованной общей длительности иммунотерапии при первом эпизоде NMDARE у детей составило примерно 3 месяца (IQR от 3 до 6 месяцев) для пациентов с наилучшим ответом на терапию, 9 месяцев (IQR от 6 до 12 месяцев) для пациентов со средним ответом, 18 месяцев (IQR от 12 до 24 месяцев) для пациентов с наихудшим ответом (таблица 2, раздел 2.5), и 12-24 месяца для случаев рецидива, что отражает учет тяжести заболевания и аспектов терапии (таблица 3, раздел 3.1). Мы признаем, что восприятие понятий «лучший, средний, худший» зависит от опыта конкретного врача, поэтому в таблице 5 даны ориентировочные определения.

Хотя этот вопрос и не является главной темой настоящей публикации, члены панели признают чрезвычайную важность стратегий, направленных на снижение риска распространения инфекционных заболеваний, в деле обеспечения безопасности пациентов, получающих иммунотерапию. Особенно важным является тщательный мониторинг на предмет распространения инфекций и соблюдение больничных противоинфекционных протоколов в целях профилактики внутрибольничных инфекций. Отдельным пациентам, которые длительно получают кортикостероиды в высокой дозировке или несколько средств иммунотерапии второй линии или эскалационной терапии, может потребоваться назначение триметоприм/сульфаметоксазола в целях профилактики пневмонии, вызываемой возбудителем *Pneumocystis carinii*. Пациентам с низкими уровнями IgG, у которых, несмотря на профилактическое назначение антибиотиков, отмечаются рекуррентные инфекции, может потребоваться супплементация иммуноглобулином.

Что касается пациентов с рецидивом неврологической симптоматики после герпетического энцефалита (таблица 3, раздел 3.2), то им показано немедленное назначение ацикловира с продолжением терапии ацикловиром до исключения рецидива герпетического энцефалита, при этом следует сохранять подозрения относительно возможной аутоиммунной этиологии

симптомов. Члены панели были согласны в том, что если после герпетического энцефалита у пациента подтверждается аутоиммунный энцефалит, то иммунотерапия должна осуществляться аналогично иммунотерапии при идиопатических/иных формах NMDARE.<sup>e9,e10</sup>

Члены панели признают, что, несмотря на терапевтический приоритет лечения основополагающей патологии посредством иммунотерапии, равнозначную важность имеет симптоматическая терапия (например, назначение противосудорожных препаратов) (таблица 3, раздел 3.3). Вместе с тем симптоматическое ведение пациента может быть затруднено, для этого требуются многопрофильные навыки.<sup>e11</sup> Как сказано в рекомендациях, был достигнут консенсус относительно списка предпочитаемых препаратов, показавших пользу в купировании ажитации и дискинезии (полный список рассмотренных препаратов представлен в приложении eAppendix 1, [links.lww.com/NXI/A530](https://links.lww.com/NXI/A530)). Было также сделано предостережение о том, что назначение антипсихотиков детям с NMDARE может усугубить дискинезию или вызывать злокачественный нейрорептический синдром.

Несмотря на то, что этиология заболевания у детей препубертатного возраста и у мальчиков редко носит паранеопластический характер,<sup>2,9,e12</sup> все дети с NMDARE должны подвергаться онкологическим обследованиям на предмет выявления тератомы яичников (дети в возрасте до 5 лет – также опухолей нервного гребня). С назначением таких обследований не следует затягивать, а завершаться они должны в первые дни или недели с начала госпитализации (таблица 3, раздел 3.4). Рекомендуемые визуализационные обследования включают УЗИ- либо МРТ-обследование брюшной полости и органов таза, а также КТ- либо МРТ-обследование грудной клетки. Потребность в дополнительных обследованиях (например, ПЭТ-сканировании), направленных на оптимизацию диагностики при тяжелом течении заболевания либо отсутствии улучшений, уточняется на местном уровне при помощи онкологов и радиологов. Своевременное обнаружение опухоли с последующим ее удалением может значительно улучшить исход заболевания, хотя прогноз также зависит от типа опухоли.<sup>2,e12</sup> Члены панели достигли консенсуса относительно того, что онкологические обследования следует назначать всем пациентам, причем обследования показаны как при начале заболевания, так и при отсутствии улучшений или при развитии рецидива, при этом особое внимание следует уделять пациенткам пост-пубертатного возраста, в отношении которых настоятельно рекомендуется как осуществление скрининга на наличие тератом яичников, так и осуществление длительного наблюдения на предмет выявления тератом яичников.

Хотя рассмотрение этого вопроса не является основной целью консенсусного документа, члены панели признают, что осуществление адекватной реабилитации пациента после острой фазы NMDARE играет крайне важную роль и может улучшить исход заболевания. Мы полностью поддерживаем необходимость осуществления реабилитации в медицинских центрах, работники которых обладают опытом реабилитации молодых людей с приобретёнными повреждениями головного мозга, такими, как энцефалит и черепно-мозговая травма, и признаем, что период улучшений может занять до 24 месяцев. В процессе реабилитации часто уделяется внимание работе с когнитивной и поведенческой симптоматикой (в том числе с нарушениями исполнительных функций и утомляемостью), наблюдаемой у пациентов, перенесших NMDARE.

Учитывая относительную редкость описываемого заболевания, в основе любой рекомендации или указания, связанного с NMDARE у детей, будет неизбежно лежать ограниченный набор данных; как следствие, этот документ должен рассматриваться скорее как рекомендательный, ориентировочный, а не как набор непреложных правил, и не должен служить оправданием для отказа от того или иного терапевтического вмешательства, рекомендованного лечащим врачом. Более того, многогранность терапии этого заболевания отражена в том, что для написания статьи была собрана международная команда экспертов, занятых в самых разных областях деятельности. Разнородность команды послужила катализатором для обсуждений и размышлений, и все же авторам удалось достичь консенсуса по большинству аспектов терапии

NMDARE у детей. Несмотря на то, что в составе группы экспертов были люди из разных стран с богатым опытом, их взгляды все же несли на себе отпечаток несистематических наблюдений и были подвержены систематической ошибке, связанной с направлением к ним на осмотр пациентов с осложненным или атипичным течением заболевания.

Несмотря на эти ограничения, мы постарались создать набор рекомендаций, основанных на консенсусе представителей разных стран и призванных помочь врачу в терапии детей с NMDARE, используя глобальный опыт для того, чтобы рекомендации были применимы во всех типах лечебных учреждений. Мы надеемся, что вкупе с недавно опубликованными диагностическими критериями<sup>26,27</sup> наши терапевтические рекомендации поспособствуют созданию более систематизированного подхода, что позволит врачам всего мира генерировать более сопоставимые данные, и, возможно, собрать более качественную доказательную базу. Вместе с тем остаются серьезные нерешенные вопросы, которые должны стать предметом будущих исследований.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность Кимберли де Хасет (Kimberley de Haseth) из Альянса исследования аутоиммунного энцефалита (АЕА) и членам семьи Де Виверо (De Vivo) за поддержку и предоставленные советы.

## Финансирование исследования

Обязательство по финансированию очной встречи взял на себя Альянс исследования аутоиммунного энцефалита (АЕА), однако из-за эпидемии COVID-19 необходимость в этом формате отпала, поскольку очная встреча была проведена в виртуальном режиме. АЕА взял на себя расходы на публикацию статьи в научном журнале в режиме открытого доступа. М. Eyre получает финансирование от организации Action Medical Research и от Британской ассоциации детской неврологии (British Paediatric Neurology Association). Т. Armangue получил гранты на финансирование исследований от Института им. Карлоса III/фонда FEDER (Instituto Carlos III/FEDER), Испания (PI18/00486), и Женералитета Каталонии в рамках плана PERIS (SLT006/17/00362). S.R. Irani получает финансирование от фонда Wellcome Trust (104079/Z/14/Z), от альянса компании UCB Pharma и Оксфордского университета (UCB-Oxford University Alliance), финансирование через гранты им. Веры Даун (2013) и Маргарет Темпл (2017) от фонда BMA (BMA Research Grants Vera Down grant (2013) and Margaret Temple (2017)), от организации Epilepsy Research UK (P1201), от международной британско-американской организации «Комиссия Фулбрайта» (Fulbright UK-US commission (MS-Society research award)), и финансирование от Оксфордского центра биомедицинских исследований при Национальном институте исследований в области здравоохранения и ухода (NIHR Oxford Biomedical Research Centre). Мнения, представленные в статье, принадлежат авторам, и не всегда отражают мнение Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS), Национального института исследований в области здравоохранения и ухода (NIHR), или Министерства здравоохранения Великобритании (Department of Health). R.C. Dale получил грант на финансирование исследований от Национального совета по здоровью и медицинским исследованиям Австралии (NHMRC) и финансирование от фонда Petre Foundation.

## Разглашение информации

M. Nosadini, T. Thomas, M. Eyre, B. Anlar, T. Armangue, S.M. Benseler, T. Cellucci, K. Deiva, and W. Gallentine сообщают об отсутствии сведений, подлежащих раскрытию в связи с написанием рукописи. G. Gombolay получает оплату от Центров по контролю и профилактике заболеваний США за работу по совместительству, заключающуюся в рассмотрении случаев острого вялого миелита в рамках медицинского надзора. M.P. Gorman получал от фирм Pfizer и Roche финансирование на исследования, не связанные с освещаемой темой. Y. Hacohen, Y. Jiang, B.C. Lim, E. Muscal, и A. Ndonga сообщают об отсутствии сведений, подлежащих раскрытию в связи с написанием рукописи. R. Neuteboom участвует в исследованиях терапии рассеянного склероза у

детей, осуществляемых компаниями Novartis и Sanofi-Genzyme, и получал оплату за консультации от компаний Novartis, Zogenix, и Sanofi-Genzyme. K. Rostasy, H. Sakuma и S. Sharma сообщили об отсутствии информации, подлежащей разглашению в связи с этой статьей. S.N. Tenenbaum является членом научного консультационного комитета NMO Scientific Advisory Committee (Genentech-Roche Inc.) и председателем комитета NMO Relapse Adjudication Committee (Alexion Pharmaceuticals Inc.); она получала гонорары за выступления от Biogen Idec Argentina, Merck Serono LATAM, Genzyme, Novartis Argentina, и Novartis Pharma Inc. H.A. Van Mater и E. Wells сообщили об отсутствии информации, подлежащей разглашению в связи с этой статьей. R. Wickstrom получал гонорары за консультации от компаний Roche, Novartis, и Octapharma. A.K. Yeshokumar сообщил об отсутствии информации, подлежащей разглашению в связи с этой статьей. S.R. Irani является соавтором и получателем выплат по патентной заявке WO/210/046716 (номер в британской патентной системе: PCT/GB2009/05144) «Неврологические аутоиммунные заболевания» (по патенту выдана лицензия на разработку тестов для выявления антител к LGI1 и других антител к VGKC-комплексу потенциалзависимых калиевых каналов), а также по патенту, предметом которого является улучшение методики обнаружения аутоантител и по которому еще не было выдано лицензий. J. Dalmau сообщил об отсутствии информации, подлежащей разглашению в связи с этой статьей. M. Lim получал оплату за консультационные услуги от CSL Behring, Novartis, и Octapharma; гранты на оплату путевых расходов от Merck Serono; образовательные гранты на организацию встреч от Novartis, Biogen Idec, Merck Serono, и Bayer. R.C. Dale сообщил об отсутствии информации, подлежащей разглашению в связи с этой статьей. Полная информация опубликована на сайте [Neurology.org/NN](http://Neurology.org/NN)

## Хронология публикации

Рукопись получена журналом *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 14 февраля 2021 года.

Принята в печать в окончательной редакции 21 мая 2021 года.

Перевод на русский язык завершен 1 сентября 2022 года (Тимеев Артем Геннадьевич, Екатеринбург, [cukettle@gmail.com](mailto:cukettle@gmail.com))

<b>Приложение.</b> Авторы		
<b>Имя</b>	<b>Место работы</b>	<b>Вклад</b>
<b>Margherita Nosadini, MD, PhD</b>	Секция детской неврологии и нейрофизиологии, Отделение здоровья матери и ребенка, Университетская больница города Падуя, Италия (Paediatric Neurology and Neurophysiology Unit, Department of Women's and Children's Health, University Hospital of Padova, Italy)	Обзор литературы; участие в Дельфи-процессе и в окончательной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; подготовка черновика рекомендаций; редактирование и одобрение окончательной версии рукописи; имела доступ ко всем данным и несла ответственность за данные, точность анализа данных и осуществление исследования
<b>Terrence Thomas, MD</b>	Отделение педиатрии, Служба неврологии, Больница матери и ребенка КК, Сингапур (Department of Paediatrics, Neurology Service, KK Women's and Children's Hospital, Singapore)	Участие в Дельфи-процессе и окончательной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; техподдержка, анализ данных; подготовка черновика рекомендаций; редактирование и одобрение окончательной версии рукописи.
<b>Michael Eyre, MD</b>	Отделение детской неврологии, Детская больница Грейт-Ормонд-стрит, Лондон, Великобритания (Department of Paediatric	Участие в Дельфи-процессе и окончательной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; подготовка черновика рекомендаций; редактирование и одобрение окончательной

	Neurology, Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom)	версии рукописи.
Banu Anlar, MD	Отделение детской неврологии, Университет Хаджеттепе, Анкара, Турция (Department of Pediatric Neurology, Hacettepe University, Ankara, Turkey)	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.
<b>Thais Armangué, MD, PhD</b>	Программа нейроиммунологии, Институт биомедицинских исследований им. Огаста Пи и Суньер (IDIBAPS), Клиническая больница, Университет Барселоны, Испания; Секция детской нейроиммунологии, Отделение неврологии, Детская больница Сант Жуан де Деу (SJD), Университет Барселоны, Испания (Neuroimmunology Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Spain; Pediatric Neuroimmunology Unit, Neurology Department, Sant Joan de Déu (SJD) Children's Hospital, University of Barcelona, Spain)	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.
<b>Susanne M. Benseler, MD</b>	Исследовательский институт при Детской больнице штата Альберта, Факультет педиатрии, Школа медицины Камминга, Университет Калгари, Канада (Alberta Children's Hospital Research Institute, Department of Pediatrics, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Canada)	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи
<b>Tania Cellucci, MD, FRCPC, MScCH</b>	Отделение ревматологии, Факультет педиатрии, Макмастерский университет, Гамильтон, штат Онтарио, Канада (Division of Rheumatology, Department of Pediatrics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada)	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.
<b>Kumaran Deiva, MD</b>	Больничная сеть «Assistance Publique-Hopitaux de Paris», Отделение детской неврологии, сеть больниц Университета	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального

	<p>Париж-Сакле, Бисетрская больница, Франция; Французская сеть терапии редких воспалительных заболеваний головного и спинного мозга, коммуна Ле-Кремлен-Бисетр, Франция, и Европейская сеть терапии редких заболеваний RITA, Франция (Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Pediatric Neurology Department, University Hospitals Paris Saclay, Bicetre Hospital, France; French Reference Network of Rare Inflammatory Brain and Spinal Diseases, Le Kremlin Bicetre, France and European Reference Network-RITA, France)</p>	содержания рукописи.
<b>William Gallentine, DO</b>	<p>Факультеты неврологии и педиатрии, Стэнфордский университет и Детская больница им. Люсиль Паккард, Пало-Альто, Калифорния (Departments of Neurology and Pediatrics, Stanford University and Lucile Packard Children’s Hospital, Palo Alto, CA)</p>	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.
<b>Grace Gombolay, MD</b>	<p>Отделение детской неврологии, Факультет педиатрии, Школа медицины и детского здоровья при Университете Эмори, Атланта, Джорджия (Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine and Children’s Healthcare of Atlanta, GA)</p>	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.
<b>Mark P. Gorman, MD</b>	<p>Отделение неврологии, Детская больница Бостона, Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс (Department of Neurology, Boston Children’s Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA)</p>	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.
<b>Yael Hacohen, MD</b>	<p>Отделение нейровоспалительных процессов, Центр исследования рассеянного склероза на Куинс-сквер, Институт Неврологии, Университетский колледж</p>	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.



	<p>Лондона, Отделение детской неврологии, Детская больница Грейт-Ормонд-стрит, Лондон, Великобритания (Department of Neuroinflammation, Queen Square MS Centre, UCL Institute of Neurology, University College London; Department of Paediatric Neurology, Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom)</p>	
<b>Yuwu Jiang, MD</b>	<p>Отделение педиатрии, Больница №1 Пекинского университета, Пекин, Китай (Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing, China)</p>	<p>Участие в Дельфи-процессе для создания консенсусных рекомендаций и редактирование интеллектуального содержания рукописи.</p>
<b>Byung Chan Lim, MD</b>	<p>Отделение педиатрии, Центр клинической нейробиологии в педиатрии, Детская больница при Сеульском национальном университете, Медицинский колледж Сеульского национального университета, Южная Корея (Department of Pediatrics, Pediatric Clinical Neuroscience Center, Seoul National University Children's Hospital, Seoul National University College of Medicine, South Korea)</p>	<p>Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.</p>
<b>Eyal Muscal, MD, MS</b>	<p>Отделение педиатрии, Секция ревматологии, совмещение должности с работой в Секции неврологии и нейробиологии развития, Детская больница штата Техас, Бэйлорский медицинский колледж, Хьюстон, штат Техас (Department of Pediatrics, Section Rheumatology, coappointment in the section of Neurology and Developmental Neuroscience, Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, TX)</p>	<p>Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.</p>
<b>Alvin Ndondo, MD</b>	<p>Секция детской неврологии, Отделение педиатрии и детского здоровья, Мемориальная детская больница Красного Креста,</p>	<p>Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.</p>

	<p>Университет Кейптауна; Факультет медицинских наук, Институт нейронаук при Университете Кейптауна, Южная Африка (Division of Paediatric Neurology, Department of Paediatrics and Child Health, Red Cross War Memorial Children’s Hospital, University of Cape Town; Faculty of Health Sciences, University of Cape Town Neuroscience Institute, South Africa)</p>	
<p><b>Rinze Neuteboom, MD, PhD</b></p>	<p>Отделение неврологии, Медицинский центр Эразмус, Роттердам, Нидерланды (Department of Neurology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands)</p>	<p>Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.</p>
<p><b>Kevin Rostasy, MD</b></p>	<p>Отделение детской неврологии, Детская больница Даттельна, Университет Виттена/Хердекке, Германия (Department of Pediatric Neurology, Children’s Hospital Datteln, University Witten/Herdecke, Germany)</p>	<p>Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.</p>
<p><b>Hiroshi Sakuma, MD</b></p>	<p>Отделение наук о мозге и неврологии, Токийский столичный институт медицинских наук, Япония (Department of Brain and Neural Science, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan)</p>	<p>Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.</p>
<p><b>Suvasini Sharma, MD</b></p>	<p>Отделение педиатрии (Секция неврологии), Медицинский колледж Леди Хардиндж и связанная с ним Детская больница Калавати Саран, Нью- Дели, Индия (Department of Pediatrics (Neurology Division), Lady Hardinge Medical College and Associated Kalawati Saran Children’s Hospital, New Delhi, India)</p>	<p>Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.</p>
<p><b>Silvia Noemi Tenenbaum, MD</b></p>	<p>Отделение неврологии, Национальная детская больница им. Гарраohana, Буэнос-Айрес, Аргентина (Department of Neurology, National Pediatric Hospital Dr. J.</p>	<p>Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.</p>

	Garrahan, Buenos Aires, Argentina)	
<b>Heather Ann Van Mater, MD</b>	Отделение педиатрии, Дюкский университет, Дарем, Северная Каролина (Department of Pediatrics, Duke University, Durham, NC)	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.
<b>Elizabeth Wells, MD</b>	Отделение неврологии, Детский национальный медицинский центр, Вашингтон, округ Колумбия (Department of Neurology, Children's National Medical Center, Washington, DC)	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.
<b>Ronny Wickstrom, MD, PhD</b>	Нейропедиатрическое отделение, Каролинская университетская больница, Стокгольм, Швеция (Neuropaediatric Unit, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden)	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.
<b>Anusha K. Yeshokumar, MD</b>	Отделение неврологии, Школа медицины Икана в Маунт-Синай, Нью-Йорк (Department of Neurology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York)	Участие в Дельфи-процессе и заключительной очной онлайн-встрече по созданию консенсусных рекомендаций по терапии; редактирование интеллектуального содержания рукописи.
<b>Sarosh R. Irani, MD, PhD</b>	Оксфордская группа аутоиммунной неврологии, Отделение клинических нейронаук Наффилда, Оксфордский университет, Больница Джона Рэдклиффа; Отделение неврологии, Оксфордские университетские больницы под управлением Доверительного фонда Национальной службы здравоохранения, Великобритания (Oxford Autoimmune Neurology Group, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, John Radcliffe Hospital; Department of Neurology, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, United Kingdom)	Экспертное руководство и редактирование интеллектуального содержимого рукописи.
<b>Josep Dalmau, MD, PhD</b>	Программа нейроиммунологии, Институт биомедицинских исследований им. Огаста Пи и Суньер (IDIBAPS), Клиническая больница, Университет	Экспертное руководство и редактирование интеллектуального содержимого рукописи.

	<p>Барселоны, Испания;  Отделение неврологии,  Университет Пенсильвании,  Филадельфия  (Neuroimmunology Program,  Institut d'Investigacions  Biomèdiques August Pi i  Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic,  University of Barcelona, Spain;  Department of Neurology,  University of Pennsylvania,  Philadelphia)</p>	
<p><b>Ming Lim, MD,  PhD</b></p>	<p>Центр детских нейронаук,  Лондонская детская больница  им. Эвелины под эгидой  Доверительного фонда Guy's  and St Thomas Национальной  службы здравоохранения;  Академический научно-  медицинский центр King's  Health Partners, Лондон;  Факультет естественных наук и  медицины, Больница  Королевского колледжа,  Лондон  (Children's Neurosciences,  Evelina London Children's  Hospital at Guy's and St Thomas'  NHS Foundation Trust; King's  Health Partners Academic Health  Science Centre, London; Faculty  of Life Sciences and Medicine,  King's College Hospital, London,  United Kingdom)</p>	<p>Участие в Дельфи-процессе и заключительной  очной онлайн-встрече по созданию  консенсусных рекомендаций по терапии;  подготовка черновика рекомендаций;  редактирование и одобрение окончательной  версии рукописи.</p>
<p><b>Russell C. Dale,  MD, PhD</b></p>	<p>Центр детской нейронауки,  Детская больница в Уэстмиде,  Факультет медицины и  здравоохранения, Сиднейский  университет, Новый Южный  Уэльс, Австралия  (Kids Neuroscience Centre, The  Children's Hospital at Westmead,  Faculty of Medicine and Health,  University of Sydney, NSW,  Australia)</p>	<p>Разработка проекта и его схемы; обзор  литературы; участие в Дельфи-процессе и в  заключительной очной онлайн-встрече по  созданию консенсусных рекомендаций;  подготовка черновика рекомендаций;  редактура и одобрение окончательной версии  рукописи; имел доступ ко всем данным и нес  ответственность за данные, за точность  анализа данных, и за проведение  исследования.</p>

## Список литературы

1. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091-1098.
2. 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(2):157-165.
3. de Bruijn MAAM, Aarsen FK, van Oosterhout MP, et al. Long-term neuro-psychological outcome following pediatric anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2018;90(22):e1997-e2005.
4. Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010;133(pt 6):1655-1667.
5. Hacohen Y, Absoud M, Hemingway C, et al. NMDA receptor antibodies associated with distinct white matter syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014; 1(1):e2.
6. Byrne S, Walsh C, Hacohen Y, et al. Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(4):e130.
7. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. Utility and safety of Rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014;83(2):142-150.
8. Gabilondo I, Saiz A, Gal'an L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2011;77(10):996-999.
9. Nosadini M, Granata T, Matricardi S, et al. Relapse risk factors in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(9):1101-1107.
10. Bartolini L, Muscal E. Differences in treatment of anti-NMDA receptor encephalitis: results of a worldwide survey. *J Neurol*. 2017;264(4):647-653.
11. Kahn I, Helman G, Vanderver A, Wells E. Anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor encephalitis. *J Child Neurol*. 2017;32(2):243-245.
12. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74.
13. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12): 1391-1419.
14. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):1-13.
15. Dale RC, Gorman MP, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3): 334-344.
16. Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;11:1756285617722347.
17. Zuliani L, Nosadini M, Gastaldi M, et al. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurol Sci*. 2019;40(10):2017-2030.
18. Dalmau J, Armangue T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1045-1057.
19. Linstone HA, Turoff M, eds. *The Delphi Method Techniques and Applications*. Addison-Wesley; 1975.
20. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. 2000;32(4):1008-1015.
21. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636-1644.
22. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5): 604-607.
23. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and

- European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-1782.
24. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(3):375-383.
  25. Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An update on the treatment of pediatric auto-immune encephalitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2018;4(1):14-28.
  26. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404.
  27. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(2):e663.
  28. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L, et al. The psychopathology of NMDAR- antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(3):235-246.
  29. Varley JA, Webb AJS, Balint B, et al. The Movement disorder associated with NMDAR antibody-encephalitis is complex and characteristic: an expert video-rating study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6):724-726.
  30. Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: a systematic review. *Brain Dev*. 2016;38(7):613-622.
  31. Eyre M, Hacohen Y, Barton C, Hemingway C, Lim M. Therapeutic plasma exchange in paediatric neurology: a critical review and proposed treatment algorithm. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(8):765-779.
  32. Eyre M, Hacohen Y, Lamb K, et al. Utility and safety of plasma exchange in paediatric neuroimmune disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(5):540-546.
  33. Dogan Onugoren M, Golombek KS, Bien C, et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(2):e207.
  34. Heine J, Ly LT, Lieker I, et al. Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol*. 2016;263(12):2395-2402.
  35. Zhang M, Li W, Zhou S, et al. Clinical features, treatment, and outcomes among Chinese children with anti-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis. *Front Neurol*. 2019;10:596.
  36. Xu X, Lu Q, Huang Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;7(1):e633.
  37. Mo Y, Wang L, Zhu L, et al. Analysis of risk factors for a poor prognosis in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and construction of a prognostic composite score. *J Clin Neurol*. 2020;16(3):438-447.
  38. Raha S, Gadgil P, Sankhla C, Udani V. Nonparaneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case series of four children. *Pediatr Neurol*. 2012;46(4):246-249.
  39. Nagappa M, Bindu PS, Mahadevan A, Sinha S, Mathuranath PS, Taly AB. Clinical features, therapeutic response, and follow-up in pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: experience from a tertiary care university hospital in India. *Neuropediatrics*. 2016;47(1):24-32.
  40. Nair A V, Menon J, Kuzhikkathukandiyil P. Clinical profile and neuropsychiatric outcome in children with anti-NMDAR encephalitis. *Indian Pediatr*. 2019;56(3):247-249.
  41. Jones HF, Mohammad SS, Reed PW, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in Māori and Pacific Island children in New Zealand. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(7):719-724.
  42. Lee WJ, Lee ST, Shin YW, et al. Teratoma removal, steroid, IVIG, rituximab and tocilizumab (T-SIRT) in anti-NMDAR encephalitis. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1): 474-487. doi: 10.1007/s13311-020-00921-7.
  43. Sveinsson O, Granqvist M, Forslin Y, Blennow K, Zetterberg H, Piehl F. Successful combined targeting of B- and plasma cells in treatment refractory anti-NMDAR encephalitis. *J*

- Neuroimmunol. 2017;312:15-18.
44. Jun JS, Seo HG, Lee ST, Chu K, Lee SK. Botulinum toxin treatment for hypersali- vation in anti- NMDA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(11): 830-834.
  45. Thomas A, Rauschkolb P, Gresa-Arribas N, Schned A, Dalmau JO, Fadul CE. Anti-N- methyl-D- aspartate receptor encephalitis: a patient with refractory illness after 25 months of intensive immunotherapy. *JAMA Neurol.* 2013;70(12):1566-1568.
  46. DeSena AD, Greenberg BM, Graves D. Three phenotypes of anti-N-methyl-D- aspartate receptor antibody encephalitis in children: prevalence of symptoms and prognosis. *Pediatr Neurol.* 2014;51(4):542-549.
  47. 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(4):212-216.
  48. Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, Honnorat J, Tardieu M, Deiva K. Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(1):95-99.
  49. Liba Z, Kayserova J, Elisak M, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: the clinical course in light of the chemokine and cytokine levels in cerebrospinal fluid. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):55.
  50. Behrendt V, Krogias C, Reinacher-Schick A, Gold R, Kleiter I. Bortezomib treatment for patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 2016; 73(10):1251-1253.
  51. Mehr SR, Neeley RC, Wiley M, Kumar AB. Profound autonomic instability compli- cated by multiple episodes of cardiac asystole and refractory bradycardia in a patient with anti-NMDA encephalitis. *Case Rep Neurol Med.* 2016;2016:7967526.
  52. Scheibe F, Pru"ss H, Mengel AM, et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti- NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2017;88(4):366-370.
  53. Schroeder C, Back C, Koc U" , et al. Breakthrough treatment with bortezomib for apatient with anti-NMDAR encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;172:24-26.
  54. Shin YW, Lee ST, Kim TJ, Jun JS, Chu K. Bortezomib treatment for severe refractory anti- NMDA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(5): 598-605.
  55. Keddie S, Crisp SJ, Blackaby J, et al. Plasma cell depletion with bortezomib in the treatment of refractory NMDAR-antibody encephalitis. Rational developments in neuroimmunological treatment. *Eur J Neurol.* 2018;25(11):1384-1388.
  56. Janmohamed M, Knezevic W, Needham M, Salman S. Primary lateral sclerosis-like picture in a patient with a remote history of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti- NMDAR) antibody encephalitis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017224060.
  57. Yang XZ, Zhu HD, Ren HT, et al. Utility and safety of intrathecal methotrexate treatment in severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a pilot study. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(2):156-160.
  58. Dale RC, Brilot F, Fagan E, Earl J. Cerebrospinal fluid neopterin in paediatric neu- rology: a marker of active central nervous system inflammation. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(4):317-323.
  59. Frechette ES, Zhou L, Galetta SL, Chen L, Dalmau J. Prolonged follow-up and CSF antibody titers in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2011; 76(7 suppl):S64- S66.
  60. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow- up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):167-177.

Дополнительные источники e1-e12 приведены в приложении eAppendix 2 (links.lww.com/NXI/A531).