

Одобрено
Объединенной комиссией
По качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «27» октября 2016 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АУТОИММУННЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ У ДЕТЕЙ

1. Содержание:

Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	3
Определение	3
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	5
Показания для госпитализации	5
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	5
Диагностика и лечение на стационарном уровне	5
Медицинская реабилитация	19
Паллиативная помощь	19
Сокращения, используемые в протоколе	19
Список разработчиков протокола	20
Конфликт интересов	20
Список рецензентов	20
Список использованной литературы	20
Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	20

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
G04	Энцефалит, миелит и энцефаломиелит.	323	Энцефалит, миелит и энцефаломиелит.
G04.8	Другой энцефалит, миелит и энцефаломиелит.	323.81	Другие причины энцефалита и энцефаломиелита
G13*	Системные атрофии, преимущественно поражающие центральную нервную систему при болезнях, классифицированных в других рубриках.	331	Другие церебральные дегенерации
G13.1*	Другие системные атрофии, влияющие преимущественно на центральную нервную систему, при опухолевых заболеваниях. Паранеопластическая лимбическая энцефалопатия (C00-D48+)	357.3	Полинейропатия при злокачественных заболеваниях
G05*	Энцефалит, миелит и энцефаломиелит при болезнях, классифицированных в других рубриках	—	—
G05.8*	Энцефалит, миелит и энцефаломиелит при других болезнях, классифицированных в других рубриках. Энцефалит при системной красной волчанке (M32.1+)	—	—

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 года.

4. Пользователи протокола: ВОП, врачи-неврологи, психиатры, инфекционисты, иммунологи, онкологи, радиологи.

5. Категория пациентов: дети.

6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение: Аутоиммунные энцефалиты — неврологические заболевания, характеризующиеся поражением преимущественно серого вещества, в патогенезе которых основную роль играют аутоантитела к внутри-и/или внеклеточным структурам нервной системы, выступающие в качестве антигенов [1,2]. Представляет собой разнородную группу нервно-психических расстройств в виде острого или подострого течения с изменением сознания, когнитивных функций и нарушения движений.

8. Классификация:

Выделяют:

- паранеопластические неврологические синдромы, при которых поражение нервной системы связано с текущим онкологическим процессом [1,3];
- идиопатические АЭ, при которых поражение нервной системы может происходить в отсутствие онкологии [2];

В настоящее время антитела могут быть классифицированы в соответствии с местоположением распознаваемого антигена, на три основные группы [4]:

1. Внутриклеточные антигены:

Нейрональные нуклеарные/нуклеолярные:

- Hu (ANNA1), Ri (ANNA2), ANNA3, Ta (Ma2), Ma1, ZIC4.

Нейрональные или мышечно-цитоплазматические:

- Yo (PCA1), Tr, PCA2, GAD67, Gephyrin, CARP8, TG6 (TGM6), ENO1, striational muscle (Titin, RyR1, и т д.).

Пресинаптические структуры:

- GAD65, Amphiphysin.

Глиальные:

- CV2 (CRMP-5, POP66, олигодендроциты), Bergman (AGNA, SOX-1), ENO1.

2. Антигены, расположенные на поверхности клеточной мембраны или внутри клеточной мембранны:

- потенциал-или лиганд-зависимые ЦСЖ/плазменные мембранные структуры

Ионотропные каналы и рецепторы:

- AChR (взрослый, плод, alpha3, M1-types), NMDAR (NR1, NR2), AMPAR (GluR1, GluR2), Ca-каналы (P/Q-type), GlyR-alpha1, DPPX (DPP6, Kv4.2).

Метаботропные каналы и рецепторы:

- D1,D2,D3,D4,D5,GABABR1,GABABR3,mGluR1,mGluR5,5HT2A,5HT2C.

Другие мембранные структуры:

- AQP4 (астроциты), MuSK, CASPR2, миelin олигодендроцит гликопротеин (МОГ), ганглиозиды включая лизолецитин-GM1, ENO1.

3. Внеклеточная локализация антигенов.

Синаптические белки:

- LGI1.

Клиническая классификация аутоиммунных энцефалитов [5]:

I. Паранеопластические аутоиммунные энцефалиты (с аутоантителами против новообразований).

1. Паранеопластические аутоиммунные энцефалиты, ассоциированные с поверхностными антигенами клеточной мембраны:

- с анти-NMDAR антителами (тератома яичников);
- с анти-AMPAR антителами (рак молочной железы, мелкоклеточный рак легких);
- с анти-GABA_AR антителами (мелкоклеточный рак легких);

2. Паранеопластические аутоиммунные энцефалиты, ассоциированные с внутриклеточными антигенами:

- с анти-Hu(ANNA-1) антителами (мелкоклеточный рак легких);
- с анти-Yo антителами (рак яичников, рак молочной железы);
- с анти-CV2(CRMP-5) антителами (мелкоклеточный рак легких, тимома);
- с анти-Ma2 антителами (опухоль testikuлярных зародышевых клеток).

II. Аутоиммунные энцефалиты, не связанные с паранеопластическим процессом

- аутоиммунный энцефалит с анти-VGKC антителами (нейромиотония (Isaacs syndrome), синдром Morvan);
- аутоиммунный энцефалит с анти-GAD антителами (сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит);
- аутоиммунный энцефалит Хошимото (связаны с антителами щитовидной железы, включая анти-TPO и/или анти-TG);
- аутоиммунный энцефалит при глютен чувствительной энтеропатии (целиакия).

У детей клинические формы АЭ, при которых аутоиммунная этиология была доказана/предполагается [8]:

- 1) энцефалит, вызванный антителами к NMDA-рецепторам нейронов (аутоиммунная этиология доказана);
- 2) лимбический энцефалит;
- 3) энцефалит Хошимото;
- 4) энцефалит Расмуссена;
- 5) другие энцефалиты, связанные с эпилепсией или эпилептическим статусом;
- 6) опсоклонус-Миоклонус.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- дыхательное и гемодинамическое нарушение при подозрении на аутоиммунные энцефалиты.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ: Смотрите КП «Эпилепсия и другие пароксизмальные состояния».

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

Жалобы [6]:

Психоневрологические симптомы:

- поведенческие проблемы, изменение личности;
- депрессия, тревога, страх, галлюцинации, психоз;
- синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ);
- обсессии, компульсии;
- анорексия.

Неврологические симптомы:

- потеря памяти или амнезия;
- двигательные расстройства и дистония: моторные или вокальные тики, хорея, миокимия, парезы взора, катотония, паркинсонизм, ригидность, острая дистония;
- эпилепсия: генерализованные, парциальные, миоклонус, икота (миоклонические судороги диафрагмы);
- афазия, мутизм;
- нистагм, атаксия;
- расстройства сна (сонливость, вялость, апатия, инверсия сн);
- снижение уровня сознания, ступор, потеря сознания;
- вегетативные нарушения (нестабильность АД, гиповентиляция, дыхательная недостаточность).

Гастроинтестинальные симптомы:

- диарея (anti-DPPX, DPP6).

Почечные симптомы:

- гипонатриемия (anti-LGI1) [4].

Анамнез заболевания:

Заболевание развивается стадийно:

В продромальной фазе:

- лихорадка;
- головная боль;
- рвота, диарея (симптомы, напоминающие вирусную инфекцию).

В стадии развернутых проявлений в течение 2 недель развиваются психиатрические и поведенческие нарушения:

- беспокойство;
- вычурное поведение;
- страх, параноидальные мысли, бред величия/бред религиозного содержания;
- бессонница;
- потеря кратковременной памяти, незаметная из-за выраженной психиатрической симптоматики, на фоне быстрого распада языковых функций, вплоть до развития мутизма.

NB! Симптомы быстро прогрессируют, появляются нарушения сознания и эпилептические приступы [9]. В этой стадии характерны кататония и дискинезии.

Двигательные нарушения носят разнообразный характер – наряду с дистоническими позами могут отмечаться ригидность и опистотонус, в виде оро-лингво-фациальных дискинезий, окулогирных кризов и хореоатетоза. Перечисленные двигательные нарушения могут интерпретироваться как судороги и служить поводом для наращивания противосудорожной терапии. Отмечаются выраженные вегетативные расстройства – гипертерmia, нарушение частоты сердцебиений (описывается как тахикардия, так и брадикардия), гиперсаливация, колебание показателей артериального давления, недержание мочи, гиповентиляция (у детей в 16% случаев)[9].

Физикальное обследование:

- двигательные нарушения с учетом преобладания нарушения экстрапирамидной и пирамидной систем, а также с учетом нарушения вегетативной нервной системы.

Лабораторные исследования:

- исследование ЦСЖ [6] – лимфоцитарный плеоцитоз, повышенное содержание белка и иммуноглобулинов G, специфические олигоклональные иммуноглобулины, обнаружение антител к нейрональным рецепторам;
- исследование крови на нейрональные антитела к NMDAR (NR1, NR2), AMPAR (GluR1, GluR2), Hu (ANNA1), Ri (ANNA2), Ta (Ma2), Yo (PCA1), GABA_AR1, GABA_AR3, mGluR1, mGluR5, 5HT2A – обнаружение антител к нейрональным рецепторам.

Инструментальные исследования:

- МРТ головного и спинного мозга – гиперинтенсивные очаги на T2-взвешенных

изображениях и в режиме FLAIR;

- ЭЭГ: определяется диффузное замедление (дельта- и тета-диапозона), иногда фокальное замедление;
- иммуногистохимическое исследование – признаки воспалительных изменений в головном мозге.

2) Диагностический алгоритм:

- схема алгоритм 1 – диагностика аутоиммунных энцефалитов;
- схема алгоритм 2 – интерпретация тестов на антитела
- схема алгоритм 3 – диагностика аутоиммунного лимбического энцефалита

NB! Алгоритм 1.

*- Первая группа получила название «истинные» паранеопластические антитела — это антитела к внутриклеточным белкам, которые в настоящий момент определяются только при паранеопластических неврологических синдромах — Hu, Yo, Ma2, CV2, amphiphysin. Выявление любого из этих АТ в абсолютном большинстве (>95%) случаев отражает наличие паранеопластического процесса даже при отсутствии обнаружения опухоли в данный момент и требует обязательного длительного онкопоиска (не менее 5 лет) [6].

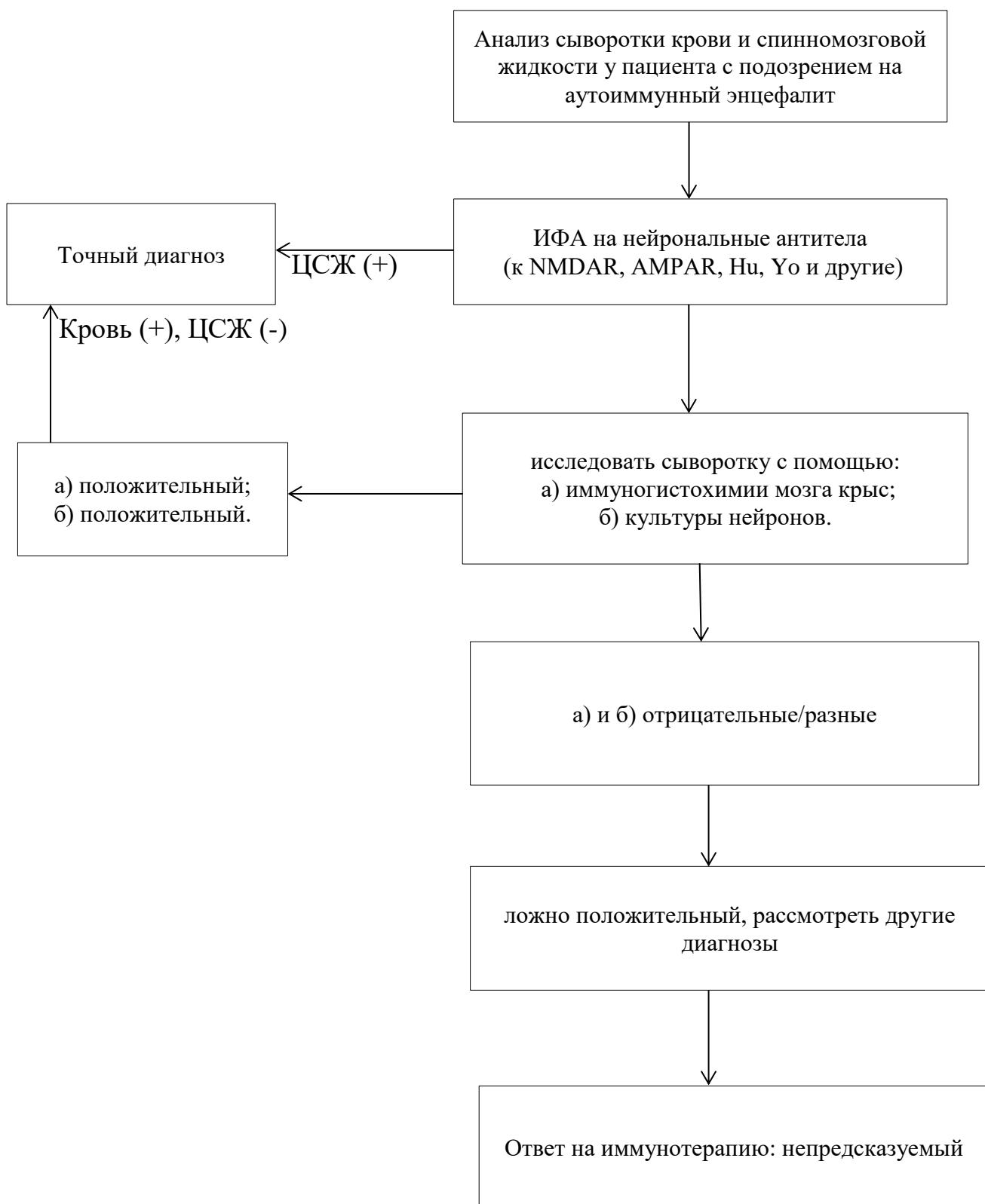
**- Вторую группу составляют АТ, которые могут определяться как при энцефалитах на фоне онкологического процесса, так и при идиопатических АЭ. Антигенами для них служат внеклеточные мембранные белки — mGluR5, GABA β R, NMDAR, AMPAR, Contactin2, Caspr2.

**- Третью группу составляют АТ, которые редко выявляются при паранеопластических неврологических синдромах, а чаще наблюдаются при идиопатических АЭ — они бывают как к мембранным, так и внутриклеточным структурам, и к ним относят — GAD65, LGI1, GlycineR.

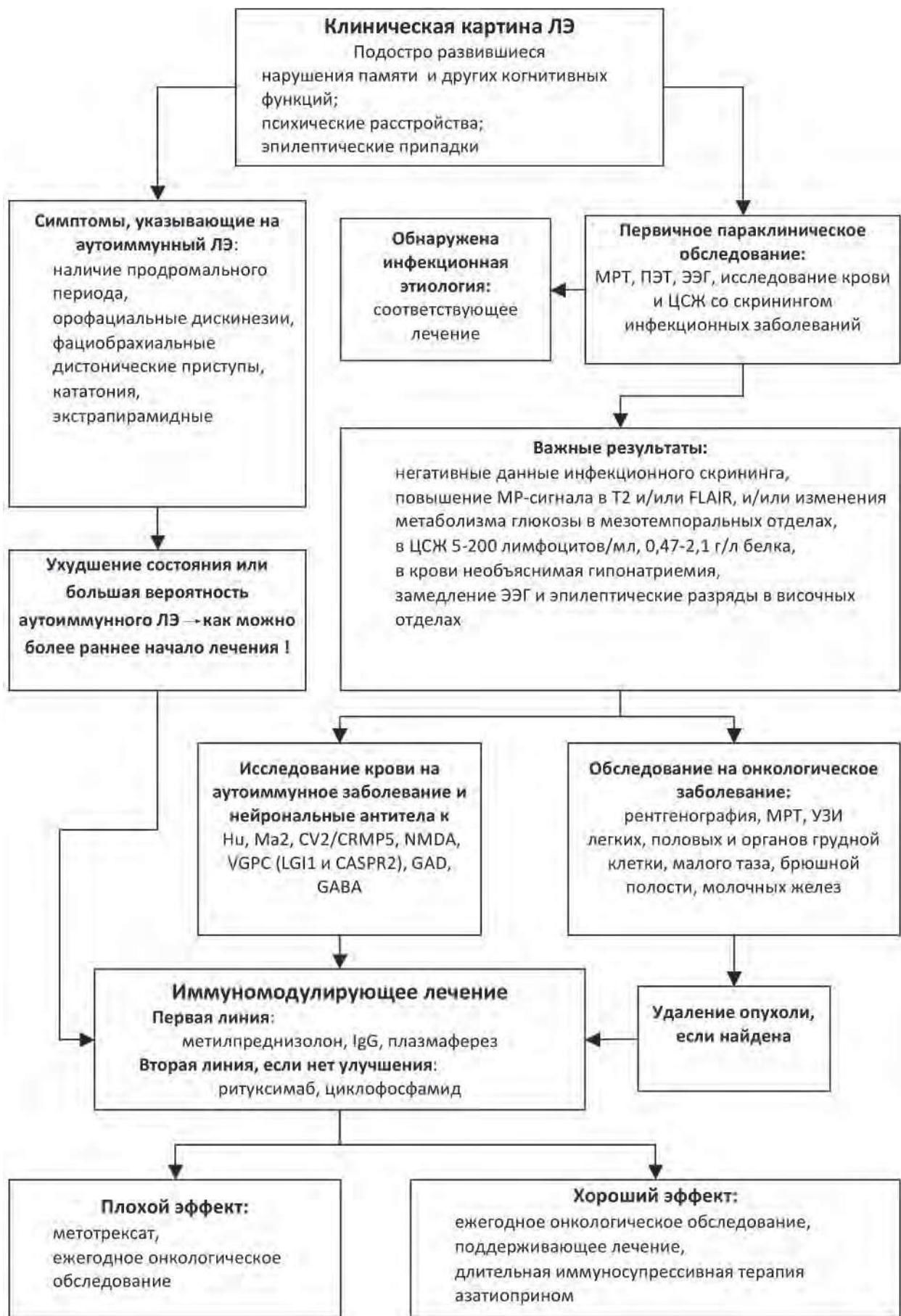
Алгоритм 1 – Диагностические шаги при постановке диагноза АЭ [6].



Алгоритм 2 – Алгоритм интерпретации тестов на антитела [15].



Алгоритм 3 – Диагностика ЛЭ.



Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 1 – Дифференциальная диагностика энцефалитов

Энцефалиты	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Инфекционные заболевания ЦНС			
С энцефалитами бактериальной этиологии.	–	Исследование крови, ЦСЖ молекулярно-генетическими, серологическими и культуральными методами, масс-спектрометрией-МРТ головного мозга	Более острое начало, лихорадка, головная боль. ЦСЖ мутная, нейтрофильный плеоцитоз.
С энцефалитами, вызванными риккетсиями, эрлихиями, анаплазмами.	–	Исследование крови, ЦСЖ молекулярно-генетическими, серологическими и культуральными методами.	Обычно первичный аффект, иногда сыпь, воспалительные явления окружающего участка кожи, а также регионарный лимфангоит и лимфаденит.
С энцефалитами, вызванными грибами (криптококкоз, аспергиллез, кокцидиомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз).	–	Посевы ЦСЖ, крови, фекалий, мочи на грибы, серологическая диагностика.	Выделение грибов при микробиологическом исследовании крови, ЦСЖ.
Глистные инвазии с поражением ЦНС цистицеркоз (<i>taenia solium</i>); эхинококки (<i>echinococcus granulosus</i>), гнатостомоз (<i>gnathostoma species</i>).	–	- МРТ головного мозга, печени, - Серологические диагностика крови на предполагаемый агент; - Эозинофилия крови и появление эозинофилов в	Эозинофилия в крови; Определение антител к глистным инвазиям при проведении ИФА;

		ЦСЖ	
Неинфекционными заболеваниями ЦНС			
Нейродегенеративные заболевания: болезнью Вильсона-Коновалова, торсионными дистониями, факоматозами.	–	-Генетическое консультирование - Биохимическая диагностика ПЦР диагностика Кровь на медь и церулоплазмин -Консультация окулиста	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие кольца Кайзера-Флейшера или его «обломков». • Снижение содержания меди в сыворотке крови, снижение концентрации <u>церулоплазмина</u>. • Депигментированные пятна на коже. • Выявление генетических мутаций.
С наследственными заболеваниями, проявляющимися поражением белого вещества обмена: метахроматической лейкодистрофией (сульфатидоз), глобоидно-клеточной (галактозилцераминоз) , суданофильной (Пелициуса Мерцбахера), адренолейкодистрофии, спонгиозная дегенерация белого вещества (болезнью Канавана), болезнью Александера, митохондриальными болезнями и др.	–	- Генетическое консультирование - МР-спектроскопия - Биохимическая и ПЦР диагностика для выявления генетических мутаций и мутаций биохимического дефекта	Выявление генетических мутаций и мутаций биохимического дефекта, отягощенная наследственность.
С системными васкулитами (системная красная волчанка), болезнью моя-моя, антифосфолипидным синдромом, гранулематозным	–	Антиволчаночные , антрафосфолипидные антитела.	Положительные антиволчаночные, антрафосфолипидные антитела.

ангитом, височным гигантоклеточным артериит			
Отравлением алкогольными и наркотическими средствами и тяжелыми металлами	–	Для их диагностики требуется сбор анамнеза и токсикологические исследования.	Вернике-Корсакова синдром: история употребления алкоголя и видные конфабуляции. Особенности МРТ
Новообразованиями (gliобластомы, глиомы и др.) и сосудистыми артерио-венозными мальформациями	–	МРТ, ПЭТ с ^{11}C -метионином, МР-ангиография, МР-венография головного мозга; Цитологическое исследование ЦСЖ	Глиомы или первичные лимфомы ЦНС. Очаговые симптомы являются частыми.
Рассеянный склероз	–	Изоэлектрофокусирование (определение олигоклональных полос в ЦСЖ, легких цепей IgG)*	Диссоциация неврологических симптомов, диссеминация во времени и в пространстве
С некоторыми нейроэндокринными нарушениями (гипо- и гипертиреоз, гипо- и гиперпаратиреоз, гипо- и гипергликемией)	–	Определение глюкозы в крови, нагрузочные пробы; Исследование уровня гормонов щитовидной железы и гипофиза.	Поражение эндокринных желез, повышение или снижение гормоновЩЖ, наличие сахарного или несахарного диабетов

Таблица 2 – Дифференциальная диагностика паранеопластического аутоиммунного поражения ЦНС [5].

Антитела	Новообразования	Клинические синдромы	МРТ-признаки
AMPAR	рак молочной железы, мелкоклеточный рак легких	лимбическая энцефалопатия, беспокойство, возбуждение	лимбический энцефалит
CV2 (CRMP-5)	мелкоклеточный рак легких, тимома	хорея, панцеребеллярный синдром, лимбическая энцефалопатия	стриарный энцефалит, мозжечковая дегенерация, лимбический энцефалит
GABA _B R	мелкоклеточный рак легких	судороги, лимбическая энцефалопатия	лимбический энцефалит, норма
Hu (ANNA-1)	мелкоклеточный рак легких	сенсорная нейропатия, лимбическая энцефалопатия, мозжечковая атаксия, стволовая дисфункция	лимбический энцефалит, мозжечковая дегенерация, стволовой энцефалит
Ma2	опухоль testikuлярных зародышевых клеток	лимбическая энцефалопатия, нарколепсия, гипертермия, эндокринные нарушения, вертикальный парез взора	лимбический энцефалит, стволовой энцефалит, дизэнцефальный энцефалит
NMDAR	тератома яичников	психоз, дефицит памяти, вегетативные нарушения, гиповентиляция	лимбический энцефалит, норма
Ri	нейробластома, рак молочной железы, тератома яичников	опсоклонус-миоклонус, панцеребеллярный синдром, стволовая дисфункция	мозжечковая дегенерация, стволовой энцефалит
Yo	рак молочной железы, тератома яичников	панцеребеллярный синдром	мозжечковая дегенерация, норма

3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- общий анализ крови с гематокритом и тромбоцитами;
- биохимический анализ крови (глюкоза, печеночные трансаминазы, общий, прямой билирубин, мочевина, креатинин, общий белок и его фракции);
- электролиты крови (калий, натрий, кальций, хлориды);
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- люмбальная пункция;
- МРТ головного мозга в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, PWI;
- ЭЭГ (ЭЭГ-мониторинг сна).

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- исследование крови и цереброспинальной жидкости на нейрональные антитела к NMDAR (NR1, NR2), AMPAR (GluR1, GluR2), Hu (ANNA1), Ri (ANNA2), Ta (Ma2), Yo (PCA1), GABA_BR1, GABA_BR3, mGluR1, mGluR5, 5HT2A;
- КТ/МРТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза при подозрение на онкологическую патологию;
- иммуноферментный анализ на онкомаркеры.
- ПЭТ/ОФЭТ – головного мозга;
- биопсия головного мозга – при прогрессировании очаговой и/или общемозговой симптоматики и неясности окончательного диагноза (вопрос решается совместно с нейрохирургами);
- анализ на генетику.

5) Тактика лечения:

Терапия АЭ должна быть ранней и активной [10] и наряду с коррекцией неврологических нарушений включать поиск и при возможности удаление онкологического очага. Исходя из патогенеза неврологических расстройств в остром периоде назначают кортикоэстериоиды в пульс-дозах с последующим пероральным применением преднизолона. Применяются курсы иммуноглобулинов и плазмафереза [6]. При неэффективности данной терапии и негативных результатах онкопоиска показана терапия препаратами второй линии – ритуксимабом либо циклофосфамидом с последующим длительным назначением цитостатиков [6].

Медикаментозное лечение:

№	Наименование группы препаратов	Название препаратов	Форма выпуска Доза, кратность
1.	Кортикоэстериоиды	метилпреднизолон/ преднизолон	Метилпреднизолон по 20мг/кг внутривенно капельно в течение 5 дней. Гормональная терапия может быть длительной и продолжаться около 2 лет [9].

2.	Иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ) (с содержанием IgG не менее 95%)	иммуноглобулин человека нормальный	ИЧН в дозе 0,4–1,0 г на 1 кг массы тела в день в течение 3–5 дней, потом каждый месяц однократно в той же дозе.
3.	Противоопухолевые средства – моноклональные антитела	ритуксимаб	Внутривенно. Концентрат предварительно разводят в инфузационном флаконе (пакете) стерильным, апирогенным 0,9% водным раствором натрия хлорида или 5% водным раствором глюкозы до концентрации 1–4 мг/мл; вводят капельно в дозе 375 мг/м ² поверхности тела 1 раз в неделю на протяжении 4 нед; начальная скорость инфузии при первом введении 50 мг/ч с постепенным увеличением на 50 мг/ч каждые 30 мин (максимальная скорость 400 мг/ч); при последующих процедурах можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной (400 мг/ч).
4.	Алкилирующие средства	циклофосфамид	Внутрь, в/в, в/м, в полости (внутрибрюшинно или внутриплеврально). Выбор пути введения, режима дозирования осуществляется в соответствии с показаниями и схемой химиотерапии. Дозу подбирают индивидуально, корректируют на основании клинического эффекта, степени выраженности токсического действия. Курсовая доза составляет 8–14 г, далее переходят на поддерживающее лечение — 0,1–0,2 г 2 раза в неделю. В качестве иммунодепрессивного средства назначают из расчета 0,05–0,1 г/сут (1–1,5 мг/кг/сут), при хорошей переносимости — 3–4 мг/кг.
5.	Иммунодепрессанты	азатиоприн	Внутрь. Дозу устанавливают индивидуально с учетом показаний,

(Цитостатики)		тяжести течения заболевания, дозировки одновременно назначаемых препаратов. 1–2,5 мг/кг/сут в несколько приемов, длительность терапии устанавливается индивидуально. При отмене препарата дозу необходимо снижать постепенно.
---------------	--	---

Перечень основных лекарственных средств:

- метилпреднизолон;
- преднизолон;
- иммуноглобулины G.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- ритуксимаб;
- алемтузумаб;
- циклофосфамид;
- миофенолата мофетил;
- азатиоприн.

Немедикаментозное лечение:

Плазмаферез – процедура забора крови, очистка и возвращение её/какой-то части обратно в кровоток. Используют в лечении неврологических, аутоиммунных заболеваний, когда необходимо быстрое удаление антител.

Хирургическое вмешательство:

Удаление онкологического очага.

NB! Необходимо отметить, что удаление опухоли может способствовать регрессу неврологической симптоматики [11].

Другие виды лечения: нет.

6) Показания для консультации специалистов:

- консультация онколога – для исключение онкологическую патологию;
- консультация психиатра – при преобладании психоневрологических симптомов (поведенческие проблемы, изменение личности, депрессия, тревога, страх, галлюцинации, психоз).
- консультация эндокринолога – при наличии заболеваний эндокринных желез.
- консультация педиатра – при патологии внутренних органов.

7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- состояния, угрожающие жизни (нарушение сознания, сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность, гемодинамические нарушения).

8) Индикаторы эффективности лечения.

- полная стабилизация жизненно-важных функций (дыхание, центральная гемодинамика, оксигенация, водно-электролитный баланс, углеводный обмен);
- отсутствие неврологических осложнений (отек головного мозга, судорожный синдром, дислокация), подтвержденное данными нейровизуализации (КТ, МРТ);
- нормализация лабораторных показателей (нормализация показателей крови, ЦСЖ);
- нормализация показатели ЭЭГ;
- минимизация неврологического дефицита.

9) Дальнейшее ведение:

- онкопоиск продолжается до 5 лет, и в 90% случаев ассоцииированную опухоль удается диагностировать в 1-й год развития неврологической симптоматики;
- гормональная терапия может быть длительной и продолжаться около 2 лет [9];
- с учетом последних данных о возможном ремиттирующем течении некоторых форм АЭ (например, при энцефалите с АТ к NMDA-рецепторам 30% взрослых [12] и 25% детей [13] имели обострение) необходимо проводить длительную иммуносупрессивную терапию [14].

12. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: смотрите клинический протокол по медицинской реабилитации.

13. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

14. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ	—	антигены
АД	—	артериальное давление
Анти-ТГ	—	анти-тиroglobулин
Анти-ТПО	—	анти-тирапероксидаза
АТ	—	антитела
АЭ	—	автоиммунные энцефалиты
ИФА	—	иммуноферментный анализ
КТ	—	компьютерная томография
ЛЭ	—	лимбический энцефалит
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
ОАК	—	общий анализ крови
ОАМ	—	общий анализ мочи
ЦНС	—	центральная нервная система
ЦСЖ	—	цереброспинальная жидкость
ЭЭГ	—	электроэнцефалография

AMPAR	-	amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
ANNA-1	-	antineuronal nuclear antibody type 1
GABA	-	γ -aminobutyric acid
GABA _B R	-	γ -aminobutyric acid receptor B
GAD	-	glutamic acid decarboxylase
NMDAR	-	N-methyl-d-aspartate receptor
VGKC	-	voltage-gated potassium channel

15. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Лепесова Маржан Махмутовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской неврологии с курсом медицинской генетики АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Президент Ассоциации детских неврологов Казахстана.
- 2) Исабекова Алма Айтакановна – кандидат медицинских наук, доцент, завуч кафедры детской неврологии с курсом медицинской генетики АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Вице-президент Ассоциации детских неврологов Казахстана.
- 3) Тулеутаеву Райхан Есенжановна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии и доказательной медицины Государственного медицинского университета г. Семей, член «Ассоциации врачей терапевтического профиля».

16. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

17. Список рецензентов: Джаксбаева А.Х. – доктор медицинских наук, заведующая отделением неврологии раннего возраста ННЦМД г.Астана

18. Список использованной литературы:

- 1) Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol. 2008;7:330-335.
- 2) Rosenfeld MR, Titulaer MJ, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis. Neurology Clinical Practice. 2012;215-223.
- 3) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1135-1140.
- 4) «Autoimmune encephalitis History & current knowledge» Finn E. Somnier, M.D., D.Sc. (Med.), copyright ®. Department of Autoimmunology and Biomarkers, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark. Short compendium Version 5.8, April 2016.
- 5) Autoimmune-Mediated Encephalopathy: Classification, Evaluation, and MR Imaging Patterns

- 6) of Disease. Ramin R. Saket, Michael D. Geschwind, S. Andrew Josephson, Vanja C. Douglas, and Christopher P. Hess. Neurographics 01:02–16 June 2011 www.neurographics.com.
- 7) Аутоиммунные энцефалиты. М.В. ДАВЫДОВСКАЯ*, А.Н. БОЙКО, И.А. БЕЛЯЕВА, М.Ю. МАРТЫНОВ, Е.И. ГУСЕВ. ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ, 4, 2015.
- 8) 7.Энцефалит, вызванный антителами к NMDA-рецепторам нейронов. Богадельников И.В., Бобрышева А.В., Вяльцева Ю.В., Черняева Е.С. Infections in children, №3, 2013. Стр.128-130.
- 9) Autoimmune Encephalitis in Children. Thaís Armangue, MD1, Mar Petit-Pedrol, BS1, and Josep Dalmau, MD, PhD. J Child Neurol. 2012 November ; 27(11): 1460–1469. doi:10.1177/0883073812448838.
- 10) Иммунообусловленные эпилепсии у детей. Е.Д. Белоусова, М.И. Яблонская, М.К. Тагирова, С.Л. Куликова, С.А. Лихачев. РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 5, 2015. Стр.26-32.
- 11) Iizuka T, Sakai F, Fessler AJ, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch DR, Suzuki N, Hata T, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. Neurology. 2008;75:1480-1482.
- 12) Candler PM, Hart PE, Barnett M, Weil R, Rees JH. A follow-up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1411-1415.
- 13) 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;10:63-74.
- 14) Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol. 2009;66:11-18.
- 15) Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, Escaramis G, Delattre JY. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain. 2001;124:1138-1148.
- 16) Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis. Five new things. Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD; Maarten J. Titulaer, MD, PhD; Josep Dalmau, MD, PhD. Neurology: Clinical Practice | September 2012. P.215-223.