

ОБЗОРЫ

© ГРИГОРЬЕВА В.Н., РУИНА Е.А., 2024

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

В.Н. Григорьева, Е.А. Руина

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Резюме. Паранеопластические неврологические синдромы (ПарНС) представляют собой группу неврологических расстройств, в основе которых лежит аутоиммунное поражение структур нервной системы, индуцированное удаленной от этих структур опухолью. Доказано существование относительно устойчивых ассоциаций между формой неврологического синдрома, типом обнаруживаемых у больного антинеурональных антител (АТ) и характером онкопатологии. В то же время патогномичные сочетания такого рода отсутствуют: одни и те же антитела могут выявляться при разных видах опухолей и при разных синдромах. Кроме того, с каждым годом идентифицируются все новые паранеопластические АТ. В статье представлены обновленные критерии диагностики ПарНС, опубликованные международной группой экспертов в 2021 году. Обсуждаются понятия клинических фенотипов и антител высокого, среднего и низкого рисков. Рассматривается шкала, предложенная для определения уровня достоверности диагноза ПарНС, учитывающая фенотип неврологического расстройства, присутствие определенных антител в сыворотке крови, наличие верифицированной онкопатологии и длительность периода наблюдения за больным.

Ключевые слова: паранеопластические неврологические синдромы, клинические фенотипы, антинеурональные антитела, диагностика

Для цитирования: Григорьева В.Н., Руина Е.А. Паранеопластические неврологические синдромы: современные подходы к диагностике. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):4–13. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-4-13

Для корреспонденции: Руина Е.А., e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Григорьева В.Н., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

Руина Е.А., <https://orcid.org/0000-0003-4595-2614>; e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru

PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROMES: UPGRADED APPROACHES TO DIAGNOSIS

V.N. Grigoryeva, E.A. Ruina

FSBEI of HE “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Paraneoplastic neurological syndromes (PNNS) are neurological disorders due to autoimmune attack on the nervous system, induced by a tumor remote from these structures. The existence of relatively stable associations between the neurological syndrome, the type of antineuronal antibodies (Ab) and the nature of tumor has been proven. At the same time, there are no pathognomonic combinations of this kind: the same antibodies can be detected in different types of tumors and in different syndromes. In addition, level of reliability of the diagnosis of PNNS is considered, taking into account the phenotype of the neurological disorder, the presence of certain antibodies in the blood serum, the verification of oncopathology and the duration of the observation for the patient.

Key words: paraneoplastic neurological syndromes, clinical phenotypes, antineuronal antibodies, diagnosis

For citation: Grigoryeva V.N., Ruina E.A. Paraneoplastic neurological syndromes: upgraded approaches to diagnosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):4–13. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-4-13

For correspondence: Ruina E.A., e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Grigoryeva V.N., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

Ruina E.A., <https://orcid.org/0000-0003-4595-2614>; e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru

Сокращения: АТ — антитела; БПМС — быстро прогрессирующий мозжечковый синдром; ЛЭ — лимбический энцефалит; ПарНС — паранеопластические неврологические синдромы; ПРНП — полирадикулоневропатия; СОМ — синдром опсоклонуса-миоклонуса; СРЧ — синдром ригидного человека; ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Паранеопластические неврологические синдромы (ПарНС) представляют собой группу неврологических расстройств, которые могут вовлекать любые отделы центральной и/или периферической нервной системы, имеют иммунно-опосредованный патогенез и развиваются в ассоциации с онкопатологией, локализующейся вне невралных структур [1–4]. ПарНС не связаны с непосредственным инвазивным действием опухоли, ее метастазированием, вызванными онкопатологией метаболическими нарушениями, коагулопатией, а также побочными эффектами лекарственной противоопухолевой терапии [4–8]. ПарНС развиваются остро (на протяжении 6–12 нед.) и быстро прогрессируют [3, 9, 10]. Эти синдромы в последние годы выявляются все чаще: если ранее они описывались только у 0,01% пациентов с раком, то в настоящее время — у 1 из 300 таких больных [3, 11, 12]. Заболеваемость в общей популяции, по данным различных исследований, колеблется от 0,4 до 0,9 на 100 000 человеко-лет, постепенно увеличиваясь [5, 13]. Этот рост соответствующих показателей может быть обусловлен как истинным увеличением заболеваемости, так и улучшением диагностики за счет внедрения новых тестов на паранеопластические антитела [3, 8]. Тем не менее существенные трудности своевременного распознавания ПарНС остаются. Этому способствуют особенности развития ПарНС, которые, как правило, манифестируют на столь ранних стадиях онкопатологии, что еще трудно бывает обнаружить, а также недостаточная настороженность врачей в отношении этих синдромов [2].

Диагностика ПарНС во многом базируется на представлениях об их иммунноопосредованном патогенезе, который подтверждается частым присутствием специфических антител (АТ), направленных против нейрональных, в большинстве случаев — внутриклеточных, антигенов [10, 14, 15]. Возникновение аутоиммунной атаки на ЦНС в самом общем и упрощенном виде объясняют сходством некоторых антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками и нейронами [3, 10]. АТ, нацеленные на внутриклеточные нейрональные антигены (в отличие от антител к белкам клеточной мембраны), в большинстве своем не оказывают непосредственного повреждающего действия на структуры нейрона. В настоящее время они расцениваются главным образом как «суррогатные биомаркеры» цитотоксического действия Т-лимфоцитов на нейроны, а не как собственно патогенные агенты [4, 15, 16]. Напротив, антитела, направленные против антигенов клеточной мембраны,

оказывают прямое повреждающее действие на клетки нервной системы [3].

Для каждого ПарНС имеются свои «излюбленные» ассоциации с определенной онкопатологией и конкретными антинейрональными АТ [3, 8, 15]. В этой связи обнаружение в сыворотке крови и/или цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больного с ПарНС таких антител, тип которых характерен для идентифицированного синдрома, помогает заподозрить тот или иной вид злокачественного новообразования на ранней стадии его развития, что важно для дальнейшего диагностического поиска [7].

Вероятность онкопатологии при обнаружении в сыворотке крови пациента с ПарНС антинейрональных АТ предложено стратифицировать как высокую, среднюю или низкую [3, 15]. Антинейрональные АТ, с высокой вероятностью ассоциированные с наличием опухоли, ранее назывались «онко-невральными» АТ [4, 6]. В 2021 г. международная группа экспертов предложила теперь обозначать их как АТ, ассоциированные с высоким (> 70%) риском онкопатологии [15, 17]. Отказ от термина «онко-невральные» был обоснован тем, что он подразумевал обязательную экспрессию соответствующего антигена как нейронами, так и опухолевыми клетками. Однако в последние годы было установлено, что такая закономерность наблюдается не всегда. Например, антитела Tr/DNER не экспрессируются той опухолью (лимфомой Ходжкина), при которой они обнаруживаются в сыворотке крови и ЦСЖ пациента [18].

Большинство антинейрональных антител «высокого риска» (более чем в 70% случаев, свидетельствующих об онкопатологии) направлены против внутриклеточных нейрональных антигенов, и, как отмечалось, рассматриваются в качестве биомаркеров ПарНС, но не как собственно повреждающие агенты [15, 16]. Выявление этих АТ у тех больных, у которых опухоль еще не обнаружена, требует обязательного длительного (не менее 5 лет) онкопоиска [19].

В группу антинейрональных АТ «высокого риска» международной группой экспертов в 2021 г. включены АТ к таким белкам, как амфифизин; белок CRMP5 (CV2-антитела); цитоплазматические антигены клеток Пуркинье (анти-Yo/PCA-1-антитела), белки Ma2 и/или Ma1 (анти-Ma2- и/или Ma1-антитела); белок MAP1B (анти-PCA-2-антитела); нейрональный ядерный антиген I типа (анти-Hu- или ANNA-1-антитела); нейрональный ядерный антиген II типа (анти-Ri-/ANNA-2-антитела); белок DNER (анти-Tr-антитела); белки SOX1 и KLHL11 [2, 14, 15].

Приводим краткую характеристику антинейрональных АТ, при выявлении которых у пациента вероятность онкопатологии является высокой. Антитела к белку амфифизину считаются одним из биомаркеров нарушения регуляции передачи сигналов в нервной системе. Амфифизин участвует в этой регуляции, последовательно взаимодействуя с другими белками в процессе такого изменения кривизны

клеточных мембран, которое необходимо для эндозитоза синаптических везикул и восстановления их числа в пресинаптических терминалях [20]. Антитела к амфифизину ассоциированы с развитием паранеопластического синдрома ригидного человека (СРЧ) и лимбического энцефалита, реже — стволового энцефалита, быстро прогрессирующего мозжечкового синдрома (БПМС), до последнего времени обозначавшегося как «паранеопластическая мозжечковая дегенерация», а также миелопатии, полирадикулоневропатии и сенсорной невропатии [21, 22]. Эти антитела обнаруживаются чаще всего при раке молочной железы и мелкоклеточном раке легкого [1, 23, 24].

Анти-CRMP5 (CV2) антитела первоначально были обозначены как «CV2-антитела», а впоследствии идентифицированы как антитела к пятому члену семейства фосфорилированных белков CRMP (англ. collapsin response mediator protein) [9, 10, 12]. Они обнаруживаются чаще у больных с мелкоклеточным раком легких и опухолями вилочковой железы [12]. С этими АТ ассоциированы такие ПарНС, как энцефаломиелит и сенсорная (сенсомоторная) невропатия [15, 22, 25].

Анти-Hu (ANNA-1) антитела направлены против ядерного антигена нейрона I типа (англ. anti-human neuronal nuclear antigen antibodies). Они были обозначены как «анти-Hu» по имени пациента, у которого впервые были идентифицированы [9]. Указанный антиген экспрессируется в ядрах нейронов, функционирует как РНК-связывающий протеин и играет важную роль в развитии нервной системы. Антитела к нему вызывают деструкцию нейронов, опосредованную цитотоксическим действием Т-лимфоцитов. Обнаруживаются они при мелкоклеточном раке легкого и других нейроэндокринных опухолях; анти-Hu-антитела были описаны при нейробластоме [2]. Неврологические синдромы, связанные с анти-Hu-АТ, разнообразны и включают паранеопластический энцефаломиелит, лимбический энцефалит, БПМС, паранеопластическую сенсорную нейропатию, сенсомоторную невропатию, а также синдром опсиклонуса-миоклонуса, описанный у детей с нейробластомой [2].

Анти-Yo-антитела, также известные как анти-PCA-1 antibody-1), направлены против цитоплазматических антигенов клеток Пуркинье и нейронов глубоких ядер мозжечка, в частности двух изоформ белков, «связанных с дегенерацией мозжечка» (англ. cerebellar degeneration related protein (CDR)) [9, 26]. Эти белки обозначаются по их молекулярным массам как CDR34 и CDR62, а по кодируемым их генам — как CDR1 и CDR 2 соответственно. Белок CDR2 экспрессируется преимущественно в мозжечке [27]. Он вовлечен в регуляцию транскрипции, и нарушение его функции после связывания с антителами приводит к апоптозу клеток Пуркинье. Основное клиническое проявление у больных с этими АТ — БПМС, хотя также описаны и другие ПарНС, в частности лимбический энцефалит [23]. Данные антитела обнаруживаются в основном при раке яичника или

молочной железы, реже — при иной онкопатологии [28, 29].

Анти-Tr или PCA-Tr (англ. Purkinje cell cytoplasmic antibody type Tr) антитела исходно были названы по первым буквам фамилии открывшего их исследователя — J.L. Trotter [30]. Эти АТ направлены против рецептора DNER (дельта/Notch-подобный рецептор с фрагментами, аналогичными фактору роста эпидермиса; англ. Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor) [16]. Соответствующие рецепторы имеются на дендритах и телах (но не на аксонах) клеток Пуркинье мозжечка. Анти-Tr-антитела избирательно атакуют только лишь мозжечок, поэтому клиническая картина ограничивается мозжечковыми нарушениями. [26, 29, 31]. Анти-Tr-антитела ассоциированы прежде всего с лимфомой Ходжкина [9, 15, 22].

Анти-Ri или ANNA-2 (англ. anti-neuronal nuclear antibodies type II) антитела получили первое свое название по двум первым буквам фамилии пациента, у которого были впервые обнаружены, а второе название — по направленности действия против нейрональных ядерных антигенов II типа [32]. Ассоциированы эти АТ с раком молочной железы (у женщин) и раком легких, как мелкоклеточным, так и немелкоклеточным [2, 4]. Клинически могут проявляться БПМС, синдромом опсиклонуса-миоклонуса, стволовым энцефалитом с глазодвигательными и бульбарными нарушениями, сочетающимися иногда с мозжечковой дисфункцией [22, 31].

Антитела к белку KLHL11 направлены против 11-го члена семейства Kelch-подобных белков (англ. Kelch-like protein 11) [33]. Белок KLHL11 входит в состав внутриклеточного комплекса E3 убиквитин лигазы, играющей важнейшую роль во внутриклеточной передаче сигналов [33]. Антитела к белку KLHL11 чаще всего ассоциированы со стволовым энцефалитом, проявляющимся выраженной атаксией, дисартрией, кохлеовестибулярной дисфункцией и дизартрией (при раке яичка у молодых мужчин и мелкоклеточном раке легких у пациентов обоего пола), БПМС (при тератоме яичка у мужчин, раке яичников у женщин), лимбическим энцефалитом (при раке яичка у мужчин) и синдромом опсиклонуса-миоклонуса (у женщин с раком яичников) [2, 20, 33].

Анти-Ma2- и/или Ma1-антитела имеют своей мишенью белки Ma (выделяют три их типа — Ma1, Ma2, Ma3), которые в ЦНС экспрессируются преимущественно в коре мозжечка — в ядрышках нейронов ее грушевидного слоя (клетки Пуркинье) и молекулярного слоя [20]. Клинические проявления включают прежде всего БПМС, лимбический энцефалит и стволовой энцефалит [11, 34]. Описаны эти АТ у женщин с раком молочной железы, у мужчин с раком яичек, у больных с раком легких (как мелкоклеточным, так и немелкоклеточным), опухолями желудочно-кишечного тракта и неходжкинской лимфомой [3, 6, 15, 35].

Анти-SOX-1-антитела названы по антигену, который обозначается как «1 бокс-область

сверхподвижной группы, родственной ответственному за определение пола участку Y хромосомы» (англ. sex determining region Y (SRY) related high-mobility group box 1). Белки SOX1 служат факторами транскрипции, играющими важную роль в развитии ЦНС. Анти-SOX-1-антитела выявляются у больных с БПМС и миастеническим синдромом Ламберта–Итона, в основном при мелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы и матки [14].

Анти-PCA-2 (англ. Purkinje cell cytoplasmic antibody type 2) — это цитоплазматические антитела 2-го типа к клеткам Пуркинье, направлены против белка 1B, ассоциированного с микротрубочками (англ. microtubule associated protein 1B, MAP1B) [36]. Клиническая картина представлена БПМС, сенсорной невропатией и энцефаломиелитом. Аутоиммунные нарушения с участием этих антител возникают, как правило, при мелкоклеточном раке легкого [22].

К антинейрональным антителам «среднего риска» (вероятность онкопатологии составляет 30–70%) относят NMDAR, AMPAR, GABAbR; mGluR5, P/Q VGCC; CASPR2-антитела [2]. Все они взаимодействуют с поверхностными структурами нейронов: антитела NMDAR, AMPAR, mGluR5, GABAbR — с рецепторами нейротрансмиттеров на клеточной мембране, CASPR2-антитела — с трансмембранными белками, а антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам типа P/Q — с белками соответствующих ионных каналов пресинаптических и постсинаптических мембран [10, 16, 37–44].

Антитела анти-P/Q VGCC взаимодействуют с белками потенциал-управляемых кальциевых каналов (англ. voltage gated calcium channels, VGCC, или CaV) P/Q-типа, которые имеют непосредственное отношение к обеспечению притока кальция, необходимого для высвобождения везикул с нейромедиаторами в синаптическую щель [10]. Антитела анти-P/Q VGCC чаще всего обнаруживаются у больных с миастеническим синдромом Ламберта–Итона, хотя описаны и у больных с БПМС [10, 15, 42].

Анти-mGluR5-антитела направлены против метаботропных глутаматных рецептора 5-го подтипа (англ. metabotropic glutamate receptor subtype 5), расположенных преимущественно на постсинаптической мембране. Активация этих рецепторов имеет значение для запуска внутриклеточного сигнального каскада биохимических реакций, изменяющего функциональную активность нейронов. Паранеопластические mGluR5-антитела выявляются главным образом у больных с лимфомой Ходжкина, существенно реже — при мелкоклеточном раке легких [1, 4]. Их наличие ассоциируется с лимбическим энцефалитом [10, 15].

Анти-CASPR2 (CNTNAP2) антитела взаимодействуют с трансмембранным белком, обозначаемым как «контактин-ассоциированный подобный белок 2» (англ. contactin-associated protein-like 2). Этот белок входит в одну из подгрупп семейства нейрексин, — пресинаптических белков клеточной адгезии,

участвующих в обеспечении контактов между нейронами, формировании синапсов и развитии нейрональных сетей в головном мозге человека [37, 38]. Антитела против CASPR2 ассоциированы с патологией как ЦНС (лимбический энцефалит), так и периферической нервной системы (синдром Исаакса, или идиопатическая нейромиотония), а также с сочетанным поражением периферической и центральной нервной системы (синдром Морвана) [37, 38]. Следует отметить, что анти-CASPR2-антитела расцениваются как паранеопластические антитела среднего риска только при синдроме Морвана, ассоциированном, как правило, со злокачественными опухолями тимуса. При выявлении этих антител у больных с другими неврологическими синдромами риск онкопатологии считается очень низким [15].

Анти-AMPA-антитела связываются с AMPA-подтипом ионотропных рецепторов глутамата, которые получили свое название в силу чувствительности не только к глутамату, но также и к альфа-амино-3-гидроксис-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте (англ. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)). Активация рецепторов AMPA приводит к мгновенному изменению проводимости ионных каналов и деполяризации постсинаптической мембраны, что обеспечивает быструю и точную передачу возбуждающих сигналов между нейронами в головном мозге [16]. Паранеопластические антитела к AMPAR ассоциированы прежде всего с лимбическим энцефалитом и чаще обнаруживаются при мелкоклеточном раке легких, аденокарциноме молочной железы и малигнизированных опухолях тимуса [1, 16].

Анти-NMDAR-антитела направлены против еще одного подтипа ионотропных глутаматных рецепторов, обозначаемых как NMDA-рецепторы из-за возможности их активации N-метил-D-аспарагиновой кислотой (англ. N-methyl-D-aspartate (NMDA)). NMDA-рецепторы регулируют проводимость связанных с ними ионных каналов. Их активация приводит к поступлению в постсинаптический нейрон ионов не только натрия, но и кальция, который запускает кальций-зависимые сигнальные каскады. Это способствует долгосрочным изменениям структуры и функции синапсов, необходимым для развития нервной системы, успешного обучения и формирования следов памяти [41]. NMDAR в наибольшей степени присутствуют в ключевых для процесса обучения областях головного мозга, таких как гиппокамп, кора больших полушарий, миндалина и стриатум, обнаруживаясь не только на нейронах, но и на глиальных клетках [41]. Из числа паранеопластических синдромов анти-NMDAR-антитела ассоциированы с энцефалитом [16, 45]. Анти-NMDAR-антитела в большинстве случаев обнаруживаются у женщин с тератомой яичника.

Анти-GABAbR-антитела взаимодействуют с метаботропным b-класса рецептором гамма-аминомасляной кислоты (γ -aminobutyric acid [GABA] b-receptor [bR]) [39, 40]. После взаимодействия с ГАМК этот рецептор связывается с G-белком, что

Наиболее распространенные ассоциации антинейрональных антител, онкопатологии и клинических неврологических фенотипов [1, 2, 15]

Антитело	Локализация опухоли	Клинические фенотипы
Антитела высокого риска		
Антитела к амфифизину	рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого	ЛЭ**, БПМС**, СН**, СЭ*, СРЧ*, миелопатия*, полирадикулоневропатия*
Анти-Yo (PCA-1)	рак яичника и молочной железы	БПМС**, ЛЭ**
Анти-Hu (ANNA-1)	мелкоклеточный рак легкого, нейроэндокринные опухоли, нейробластома	ПЭМ**, ЛЭ**, БПМС**, СН **, СОМ**, хроническая гастроинтестинальная псевдообструкция**
Анти-Ri (ANNA-2)	рак молочной железы, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого	БПМС**, синдром опсоклонуса-миоклонуса**, СЭ*
Анти-Ma2 и/или Ma1	рак молочной железы, рак яичек, рак легких (как мелкоклеточный, так и немелкоклеточный), опухоли желудочно-кишечного тракта, неходжкинская лимфома	БПМС**, ЛЭ**, СЭ*
Анти-PCA-2	мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого	БПМС**, СН**, ПЭМ**
Анти-Tr (PCA-Tr)	лимфома Ходжкина	БПМС**
Анти-CRMP5 (CV2)	мелкоклеточный рак легкого, опухоли вилочковой железы	ПЭМ**, СН**, миастения гравис*
Анти- SOX1	мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак матки	БПМС**, МСЛИ**
Антитела к белку KLHL11	рак яичка, тератома яичка, рак яичников, мелкоклеточный рак легкого	ЛЭ**, БПМС**, СОМ**, СЭ*
Антитела среднего риска		
Анти-NMDAR	тератома яичника	ЛЭ**, нейропсихиатрические расстройства, оральная дискинезия, эпилептические припадки
Анти-AMPA	мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, тимомы, рак яичников	ЛЭ**
Анти-GABA _B R	мелкоклеточный рак легкого	ЛЭ**, эпилептический статус
Анти-mGluR5	лимфома Ходжкина	ЛЭ**
Анти-P/Q VGCC	мелкоклеточный рак легкого	МСЛИ**
Анти-CASPR2 (CNTNAP2)	тимомы	ЛЭ**, БПМС**, синдром Морвана*, нейромитония*, аутоиммунная эпилепсия,

Примечание: ЛЭ — лимбический энцефалит; БПМС — быстро прогрессирующий мозжечковый синдром; ПЭМ — паранеопластический энцефаломиелит; СН — подострая сенсорная нейропатия; СОМ — синдром опсоклонуса-миоклонуса; СЭ — стволовой энцефалит; СРЧ — синдром ригидного человека; МСЛИ — миастенический синдром Ламберта-Итона; ** — клинический фенотип высокого риска; * — клинический фенотип среднего риска.

вызывает передачу сигнала ферменту, катализирующему образование вторичного мессенджера и изменение состояния кальциевых и калиевых ионных каналов [40]. Анти GABA_BR-антитела выявляются более чем в половине случаев у больных с мелкоклеточным раком легкого и ассоциированы с развитием бессудорожного эпилептического статуса и лимбического энцефалита [15].

Группу «низкого риска» (вероятность онкопатологии — менее 30%) составляют антитела mGluR1, GABAAR, CASPR2, GFAP, GAD65, LGI1, DPPX, GlyR, AQP4 и MOG [15].

В последнее время увеличилось число идентифицированных антинейрональных антител, и чувствительность диагностики ПарНС повысилась. Подчеркивается, однако, что отсутствие таких антител в крови и ЦСЖ больного не исключает ни паранеопластической природы неврологического синдрома, ни наличия онкопатологии [3, 16]. Паранеопластические неврологические расстройства проявляются в виде достаточно характерных, хотя и не строго патогномоничных клинических синдромов аутоиммунного генеза. В настоящее время предложено разделять ПарНС на «фенотипы высокого риска» (до 2021 г. обозначавшиеся как «классические

синдромы») и фенотипы «среднего (промежуточно-го) риска» [3, 15]. При неврологических синдромах, отнесенных к фенотипам высокого риска, вероятность онкопатологии превышает 70%, что определяет необходимость целенаправленного поиска у таких больных опухоли, если она еще не диагностирована [15]. В группу фенотипов высокого риска включены энцефаломиелит; быстро прогрессирующий мозжечковый синдром; лимбический энцефалит; синдром опсоклонуса-миоклонуса; подострая сенсорная нейропатия (поражение тел сенсорных нейронов в спинномозговых ганглиях), гастроинтестинальная псевдообструкция и миастенический синдром Ламберта-Итона [15, 25, 45–48, 50–54].

Фенотипы «среднего риска» могут встречаться как при онкопатологии, так и при ее отсутствии. К ним причислены энцефалит (кроме лимбического), в том числе и стволовой энцефалит; синдром Морвана; изолированная миелопатия; полирадикулоневропатия и синдром ригидного человека [1–3, 15, 25, 55–59].

Наряду с перечисленными выше синдромами, паранеопластическую природу могут иметь хореический гиперкинез, миоклонус и комбинации разных неврологических расстройств, однако их не относят

Table 1

Most common associations of antineuronal antibodies, oncopathology and clinical neurological phenotypes [1, 2, 15]

Antibody	Tumor localization	Clinical phenotypes
High-Risk Antibodies		
Antibodies to Amphiphysin	breast cancer, small cell lung cancer	LE**, RPCS **, SNN**, BE*, SPS*, myelopathy*, polyradiculoneuropathy *
Anti-Yo (PCA-1)	ovarian and breast cancer	RPCS **, LE**
Anti-Hu (ANNA-1)	small cell lung cancer, neuroendocrine tumors, neuroblastoma	EM**, LE**, RPCS **, SNN**, OMS**, chronic gastrointestinal pseudo-obstruction**
Anti-Ri (ANNA-2)	breast cancer, small cell and non-small cell lung cancer	RPCS **, OMS**, BE*
Anti-Ma2 и/или Ma1	breast cancer, small cell and non-small cell lung cancer, testicular cancer, gastrointestinal tumors, non-Hodgkin lymphoma	RPCS **, LE**, BE*
Anti-PCA-2	small cell and non-small cell lung cancer	RPCS **, SNN**, EM**
Anti-Tr (PCA-Tr)	Hodgkin lymphoma	RPCS **
Anti-CRMP5(CV2)	small cell lung cancer, thymus tumors	EM**, SNN**, miastenia gravis*
Anti- SOX1	small cell lung cancer, breast cancer, uterine cancer	RPCS **, LEMS**
Antibodies to KLHL11	testicular cancer, testicular teratoma, ovarian cancer, small cell lung cancer	BE*, LE**, RPCS **, OMS**
Intermediate-Risk Antibodies		
Anti-NMDAR	ovarian teratoma	LE**, neuropsychiatric dysfunction, oral dyskinesia, epileptic seizures
Anti-AMPA	small cell lung cancer, lung adenocarcinoma, thymoma, ovarian cancer	LE**
Anti-GABAbR	small cell lung cancer	LE**, status epilepticus
Anti-mGluR5	Hodgkin lymphoma	LE**
Anti-P/Q VGCC	small cell lung cancer	LEMS**
Anti-CASPR2 (CNTNAP2)	thymoma	LE**, RPCS **, Morvan syndrome*, neuromyotonia*, autoimmune epilepsy

Note: LE — limbic encephalitis; RPCS — rapidly progressive cerebellar syndrome; EM — encephalomyelitis; SNN — sensory neuronopathy; OMS — opsoclonus-myoclonus syndrome; BE — brainstem encephalitis; SPS — stiff-person syndrome; LEMS — Lambert–Eaton myasthenic syndrome; ** — high risk clinical phenotype; * — intermediate risk clinical phenotype.

к фенотипам высокого или среднего риска, поскольку чаще они развиваются вне связи с онкопатологией [3].

Данные о наиболее характерных сочетаниях антинейронных АТ, паранеопластических неврологических синдромов и определенных видов онкопатологии обобщены в табл. 1.

Диагностика ПарНС осуществляется с учетом их клинической, иммунологической и онкологической гетерогенности [3]. Диагноз требует доказательства причинно-следственной связи между имеющейся у пациента опухолью и фенотипом неврологического расстройства [4, 15]. Соответствующими доказательствами предложено считать наличие известной «эпидемиологической закономерности» в отношении выявленного клинического синдрома и обнаружение таких паранеопластических АТ, для которых установлена ассоциация с конкретными опухолями [3, 15]. Диагностика включает осмотр пациента с обозначением неврологического синдрома; анализы крови и ЦСЖ, в том числе на предмет выявления специфических антинейронных АТ, нейровизуализационное исследование головного и спинного мозга, электронейрофизиологическое исследование периферической нервной системы при выявлении соответствующего клинического синдрома; электроэнцефалографию при подозрении на аутоиммунный

энцефалит; а также целенаправленный поиск онкопатологии с применением релевантных методик [3, 4, 60].

Особое внимание при диагностике ПарНС уделяется методикам выявления антинейронных АТ в сыворотке крови и ЦСЖ пациента. Для этого предлагается вначале идентифицировать АТ (как к внутриклеточным, так и к поверхностным антигенам) с помощью иммуногистохимического окрашивания культуры срезов мозга грызунов и/или живых нейронов (тканевая иммунофлуоресценция (англ. tissue-based immunofluorescence)) [22]. После распознавания паттернов окрашивания церебральных срезов по данным флуоресцентной микроскопии на следующем этапе рекомендуется подтверждение специфичности обнаруженных АТ [6]. Подтверждающими исследованиями для паранеопластических АТ, направленных против внутриклеточных антигенов (относящихся, как правило, к группе высокого риска), служат иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг (вестерн-блот или линейный блот) или радиоиммунопреципитация [6]. Перечисленные методы применяются также и как первоочередные, поскольку тканевая иммунофлуоресценция доступна лишь в немногих лабораториях, в то время как для ИФА и иммуноблоттинга имеются коммерческие наборы [2].

Методом выбора для анализа паранеопластических АТ, направленных против антигенов на плазматической мембране нейронов (в большинстве своем относящихся к группе среднего риска), считается клеточная иммунофлуоресценция, то есть анализ интактных клеток *in vitro*, живых или фиксированных (cell-based assay) [3]. Указанный метод позволяет связывать аутоантитела человека с целевым антигеном в его нативной конформационной форме. Это важно, поскольку АТ распознают эпитопы антигенов на поверхностной мембране нейронов лишь при сохранении природной конформации, то есть третичной структуры этих белков [6]. Прямое связывание антител с целевыми антигенами на поверхности нейронов оценивают в культурах трансфицированных клеток эмбриональной почки человека. В такие клетки вводится ген, кодирующий целевой антиген, после чего этот антиген начинает экспрессироваться на поверхности клеточной мембраны и может быть изучен в его натуральной форме [6].

В последние годы доступность скрининговых исследований паранеопластических антител возросла, в неврологической практике тестирование стало проводиться чаще, и при этом увеличилось число серопозитивных результатов, в том числе, однако, и ложноположительных [3, 23]. В этой связи рекомендуется повторить тест на антитела на предмет возможности ложноположительного результата, если клиническая картина не соотносится с типом исходно обнаруженных антител [23]. С другой стороны, указывается на достаточно высокую вероятность ложноотрицательных результатов исследования сыворотки крови на антитела Yo, Ma2, CV2/CRMP5 и SOX1 с применением коммерческих наборов для анализов [15]. Отрицательный результат анализа на антинейрональные АТ не исключает ПарНС. Поскольку чувствительность и специфичность анализа сыворотки или ЦСЖ различаются для разных антител, то при подозрении на ПарНС для повышения точности диагностики рекомендуется исследовать на антитела как сыворотку крови, так и ЦСЖ пациента [2]. Исследование ЦСЖ считается строго обязательным при подозрении на аутоиммунные энцефалиты, при которых антитела направлены против антигенов поверхности нейронов [15, 17].

Диагноз ПарНС в настоящее время предлагается формулировать как определенный, вероятный и возможный [2]. Для определения уровня достоверности диагноза предложено использовать шкалу PNS-care (от англ. paraneoplastic neurologic syndromes — паранеопластические неврологические синдромы, care — в данном контексте внимание). Шкала PNS-care включает три раздела, охватывающие: 1) клинический фенотип неврологических расстройств; 2) тип выявленных у больного сывороточных антител; 3) наличие/отсутствие верифицированной онкопатологии и длительность периода наблюдения за больным [15] (табл. 2).

Диагноз достоверного (определенного) паранеопластического неврологического синдрома

Таблица 2

Шкала PNS-care для диагностики паранеопластического неврологического синдрома (по F. Graus и соавт., 2021)

Разделы и пункты шкалы	Баллы
Клиническая картина	
Неврологический синдром, соответствующий фенотипу высокого риска	3
Неврологический синдром, соответствующий фенотипу среднего риска	2
Неврологический синдром, для которого не установлена устойчивая связь с онкопатологией	0
Лабораторные данные	
Антитела высокого риска (ассоциированы с онкопатологией более чем в 70% случаев)	3
Антитела среднего риска (ассоциированы с онкопатологией в 30–70% случаев)	2
Антитела низкого риска (ассоциированы с онкопатологией менее чем в 30% случаев) либо антитела отсутствуют	0
Онкопатология	
Обнаружена, соответствует клиническому фенотипу и (если выявлены) антинейрональным антителам либо не соответствует, но продемонстрирована экспрессия этой опухолью антигена, соответствующего выявленным антителам	4
Не обнаружена (или не соответствует клиническому фенотипу и выявленным антителам), но период наблюдения за больным после манифестации неврологического синдрома составляет менее двух лет	1
Не обнаружена на протяжении 2 и более лет после манифестации неврологического синдрома	0
Диагноз паранеопластического неврологического синдрома	
Достоверный	Более 8
Вероятный	6–7
Возможный	4–5
Нет паранеопластического неврологического синдрома	Менее 3

Table 2

PNS-care scale for diagnosing paraneoplastic neurological syndrome (F. Graus et al., 2021)

	Points
Clinical level	
High-risk phenotypes	3
Intermediate-risk phenotypes	2
Defined phenotype epidemiologically not associated with cancer	0
Laboratory level	
High-risk antibody (> 70% cancer association)	3
Intermediate risk antibody (30–70%)	2
Lower risk antibody (< 30%) or negative	0
Cancer	
Found, consistent with phenotype and (if present) antibody, or not consistent but antigen expression demonstrated	4
Not found (or not consistent) but follow-up < 2 years	1
Not found and follow-up ≥ 2 years	0
Diagnostic level	
Definite	≥ 8
Probable	6–7
Possible	4–5
Non-PNS	≤ 3

соответствует оценке 8 и более баллов; он устанавливается при соблюдении всех трех условий: наличие клинического фенотипа высокого либо среднего риска; выявление антител высокого либо среднего риска; обнаружение онкопатологии [2, 15, 60].

Вероятный паранеопластический неврологический синдром диагностируется при суммарной оценке в 6–7 баллов по шкале PNS-Care, а возможный — при оценке 4–5 баллов. Если оценка составляет 3 и менее баллов, то диагноз паранеопластического неврологического синдрома исключается [15].

В случаях, когда первоначальный скрининг опухоли дает отрицательные результаты, его следует повторять каждые 4–6 мес. в течение 2 лет у пациентов с клиническим фенотипом высокого риска и АТ высокого риска (длительность наблюдения определена исходя из того, что подавляющее большинство опухолей диагностируется в течение 2 лет после развития паранеопластической неврологической симптоматики) [2, 15, 22, 60]. То же самое относится и к пациентам с клиническими фенотипами высокого риска и АТ среднего риска при условии, что эти пациенты — лица пожилого возраста или курильщики либо у них выявляются одновременно два разных типа антител, известных сильной ассоциацией с раком [15].

Заключение. Неврологам важно сохранять настороженность в отношении паранеопластической природы подостро развивающихся неврологических нарушений в случаях отсутствия их явной причины. Важность ранней диагностики ПарНС определяется тем, что своевременное начало лечения опухоли в ряде случаев может привести к стабилизации состояния пациента и частичному регрессу неврологического дефицита. Современный подход к диагностике ПарНС основан на анализе клинического фенотипа неврологических расстройств, учете типа выявленных у больного сывороточных антител и верификации онкопатологии. Выявление неврологических синдромов с фенотипом «высокого риска» требует дальнейшего целенаправленного поиска специфичных антинейрональных антител и злокачественного новообразования. Диагноз ПарНС считается достоверным при одновременном соблюдении таких трех условий, как наличие клинического фенотипа высокого либо среднего риска, выявление антител высокого либо среднего риска и обнаружение онкопатологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Devine M.F., Kothapalli N., Elkhoory M., Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;14:1–19. doi: 10.1177/1756286420985323
2. Binks S., Uy C., Honnorat J., Irani S.R. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2022;22(1):19–31. doi: 10.1136/pract-neurol-2021-003073

3. Gilligan M., McGuigan C., McKeon A. Paraneoplastic neurological disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(3):67–82. doi: 10.1007/s11910-023-01250-w
4. Jitprapaikulsan J., Paul P., Thakolwiboon S., Mittal S.O., Pittcock S.J., Dubey D. Paraneoplastic neurological syndrome: an evolving story. *Neurooncol Pract.* 2021;8(4):362–374. doi: 10.1093/nop/npab002
5. Shah S., Flanagan E.P., Paul P., Smith C.Y., Bryant S.C., Devine M.F., Lennon V.A., McKeon A., Pittcock S.J., Dubey D. Population-Based Epidemiology Study of Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;9(2):e1124. doi: 10.1212/NXI.0000000000001124
6. Sechi E., Flanagan E.P. Antibody-Mediated Autoimmune Diseases of the CNS: Challenges and approaches to diagnosis and management. *Front Neurol.* 2021;12:673339. doi: 10.3389/fneur.2021.673339
7. Chung C., Allen E., Umoru G. Paraneoplastic syndromes: a focus on pathophysiology and supportive care. *Am J Health Syst Pharm.* 2022;79(22):1988–2000. doi: 10.1093/ajhp/zxac211
8. Sardiña González C., Martínez Vivero C., López Castro J. Paraneoplastic syndromes review: the great forgotten ones. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;174:103676. doi: 10.1016/j.critrev-onc.2022.103676
9. Joubert B., Rostásy K., Honnorat J. Immune-mediated ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:313–332. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00021-4
10. Mitoma H., Manto M., Hadjivassiliou M. Immune-mediated cerebellar ataxias: clinical diagnosis and treatment based on immunological and physiological mechanisms. *J Mov Disord.* 2021;14(1):10–28. doi: 10.14802/jmd.20040
11. Vogrig A., Gigli G.L., Segatti S., Corazza E., Marini A., Bernardini A., Valent F., Fabris M., Curcio F., Brigo F., Iacono D., Passadore P., Rana M., Honnorat J., Valente M. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol.* 2020;267(1):26–35. doi: 10.1007/s00415-019-09544-1
12. Yan J., Chen Z., Liang Y., Yang H., Cao L., Zhou Y., Zhao Y., Zhang Y. Anti-CV2/CRMP5 antibody-positive paraneoplastic neurological syndromes with chronic intestinal pseudo-obstruction in a small-cell lung cancer patient: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2020;48(12):300060520974466. doi: 10.1177/0300060520974466
13. Hebert J., Riche B., Vogrig A., Muniz-Castrillo S., Joubert B., Picard G., Rogemond V., Psimaras D., Alentorn A., Berzero G., Desestret V., Rabilloud M., Honnorat J. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e883. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000883>
14. Sun X., Tan J., Sun H., Liu Y., Guan W., Jia J., Wang Z. Anti-SOX1 antibodies in paraneoplastic neurological syndrome. *J Clin Neurol.* 2020;16(4):530–546. doi: 10.3988/jcn.2020.16.4.530
15. Graus F., Vogrig A., Muñoz-Castrillo S., Antoine J.G., Desestret V., Dubey D., Giometto B., Irani S.R., Joubert B., Leyboldt F., McKeon A., Prüss H., Psimaras D., Thomas L., Titulaer M.J., Vedeler C.A., Verschuuren J.J., Dalmau J., Honnorat J. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014
16. Kunchok A., McKeon A., Zekeridou A., Flanagan E.P., Dubey D., Lennon V.A., Klein C.J., Mills J.R., Pittcock S.J. Autoimmune/paraneoplastic encephalitis antibody biomarkers: frequency, age, and sex associations. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(3):547–559. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.07.023
17. Frykman H., Kumar P. An opinion on the clinical laboratory testing following the new 2021 PNS-Care diagnostic criteria. *J Appl Lab Med.* 2022;7(1):367–372. doi: 10.1093/jalm/jfab154
18. Loehrer P.A., Zieger L., Simon O.J. Update on paraneoplastic cerebellar degeneration. *Brain Sci.* 2021;11(11):1414. doi: 10.3390/brainsci11111414

19. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беляева И.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Аутоиммунные энцефалиты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4):95–101. [Davydovskaya M.V., Boiko A.N., Beliaeva I.A., Martynov M.Iu., Gusev E.I. Autoimmune encephalitis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(4):95–101. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20151154195-101
20. Dubey D., Wilson M.R., Clarkson B., Giannini C., Gandhi M., Cheville J., Lennon V.A., Eggers S., Devine M.F., Mandel-Brehm C., Kryzer T., Hinson S.R., Khazaie K., Hales C., Kattah J., Pavelko K.D., Andrews P., Eaton J.E., Jitrapakulsan J., Mills J.R., Flanagan E.P., Zekeridou A., Leibovich B., Fryer J., Torre M., Kaufman C., Thoreson J.B., Sagen J., Linnola J.J., DeRisi J.L., Howe C.L., McKeon A., Pittock S.J. Expanded clinical phenotype, oncological associations, and immunopathologic insights of paraneoplastic Kelch-like protein-11 encephalitis. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1420–1429. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2231
21. Dubey D., Jitrapakulsan J., Bi H., Do Campo R.V., McKeon A., Pittock S.J., Engelstad J.K., Mills J.R., Klein C.J. Amphiphysin-IgG autoimmune neuropathy: a recognizable clinicopathologic syndrome. *Neurology*. 2019;93(20):e1873–e1880. doi: 10.1212/WNL.0000000000008472
22. Li L., Guo Y., Wang J. Detection of paraneoplastic antibodies and their significance in paraneoplastic neurologic syndromes: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023;11(7):283. doi: 10.21037/atm-21-2434
23. Erdil Yucsoy E., Tunc H., Erdem S.N., Bozkurt S., Tuncer N. Limbic encephalitis with dual positivity. *Cureus*. 2023;15(6):e40399. doi: 10.7759/cureus.40399
24. Flanagan E.P., Geschwind M.D., Lopez-Chiriboga A.S., Blackburn K.M., Turaga S., Binks S., Zitser J., Gelfand J.M., Day G.S., Dunham S.R., Rodenbeck S.J., Clardy S.L., Solomon A.J., Pittock S.J., McKeon A., Dubey D., Zekeridou A., Toledano M., Turner L.E., Vernino S., Irani S.R. Autoimmune encephalitis/ misdiagnosis in adults. *JAMA Neurol.* 2023;80(1):30–39. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4251
25. Zoccarato M., Grisold W., Grisold A., Poretto V., Boso F., Giometto B. Paraneoplastic neuropathies: What's new since the 2004 recommended diagnostic criteria. *Front Neurol.* 2021;12:706169. doi: 10.3389/fneur.2021.706169
26. Сохатская Ю.М., Василькова Н.Л., Субботина Д.Р., Чистова И.В., Сулин К.А., Красношлык П.В., Гуляев Д.А. Анти-ЮО энцефалит: клинический случай и литературный обзор. *МЕДЛАН. РУ*. 2022;23(48):792–800. [Sokhatskaya Yu.M., Vaskova N.L., Subbotina D.R., Chistova I.V., Sulin K.A., Krasnoslyk P.V., Gulyaev D.A. Anti-YO encephalitis: case report and literature review. *MEDLINE.RU*. 2022;23(48):792–800. (In Russ.)]. <http://www.medline.ru/public/art/tom23/art48.html>
27. Herdlevær I., Haugen M., Mazengia K., Totland C., Vedeler C. Paraneoplastic cerebellar degeneration: the importance of including CDR2L as a diagnostic marker. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(2):e963. doi: 10.1212/NXI.0000000000000963
28. Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Чеканова Е.О., Иллариошкин С.Н. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(4):43–53. [Nuzhnyi E.P., Krasnov M.Yu., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Chekanova E.O., Illarioshkin S.N. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Russian neurological journal*. 2023;28(4):43–53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-4-43-53>
29. Greenlee J., Brashear H.R. The discovery of anti-Yo (Anti-PCA1) antibody in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration: opening a window into autoimmune neurological disease. *Cerebellum*. 2023;22(4):531–533. doi: 10.1007/s12311-022-01446-9
30. Graus F., Dalmau J., Valldeoriola F., Ferrer I., Reñe R., Marin C., Vecht C.J., Arbizu T., Targa C., Moll J.W. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol* 1997;74(1–2):55–61. doi: 10.1016/s0165-5728(96)00205-6
31. Tazi R., Salimi Z., Fadili H., Aasfara J., Hazim A. Anti-Ri-associated paraneoplastic neurological syndrome revealing breast cancer: A case report. *Cureus*. 2022;14(1):e21106. doi: 10.7759/cureus.21106
32. Luque F.A., Furneaux H.M., Ferziger R., Rosenblum M.K., Wray S.H., Schold S.C.Jr., Glantz M.J., Jaekle K.A., Biran H., Lesser M., Paulsen W.A., River M.E., Posner Dr J.B. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol*. 1991;29(3):241–51. doi: 10.1002/ana.410290303
33. Maudes E., Landa J., Muñoz-Lopetegi A., Armangue T., Alba M., Saiz A., Graus F., Dalmau J., Sabater L. Clinical significance of Kelch-like protein 11 antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(3):e666. doi: 10.1212/NXI.0000000000000666
34. Narayan R.N., McKeon A., Fife T.D. Autoimmune vestibulo-cerebellar syndromes. *Semin Neurol.* 2020;40(1):97–115. doi: 10.1055/s-0039-3402061
35. Ortega Suero G., Sola-Valls N., Escudero D., Saiz A., Graus F. Anti-Ma and anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neurologia (Engl Ed)*. 2018;33(1):18–27. doi: 10.1016/j.nrl.2016.05.010 Epub 2016 Jul 25.
36. Gadoth A., Kryzer T.J., Fryer J., McKeon A., Lennon V.A., Pittock S.J. Microtubule-associated protein 1B: novel paraneoplastic biomarker. *Ann Neurol*. 2017;81(2):266–277. doi: 10.1002/ana.24872
37. Saint-Martin M., Joubert B., Pellier-Monnin V., Pascual O., Noraz N., Honnorat J. Contactin-associated protein-like 2, a protein of the neuexin family involved in several human diseases. *Eur J Neurosci.* 2018;48(3):1906–1923. doi: 10.1111/ejn.14081
38. Boyko M., Au K.L.K., Casault C., de Robles P., Pfeffer G. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome. *J Neurol.* 2020;267(4):1137–1146. doi: 10.1007/s00415-019-09686-2
39. Evenseth L.S.M., Gabrielsen M., Sylte I. The GABAB receptor-structure, ligand binding and drug development. *Molecules*. 2020;25(13):3093. doi: 10.3390/molecules25133093
40. Shaye H., Stauch B., Gati C., Cherezov V. Molecular mechanisms of metabotropic GABA_B receptor function. *Sci Adv.* 2021;7(22):eabg3362. doi: 10.1126/sciadv.abg3362
41. Павлова О.В., Павлов К.А., Мурашко А.А., Гурина О.И., Шмуклер А.Б. NMDA-рецепторы, антитела к ним и их роль при различных психических и нейровоспалительных заболеваниях. *Молекулярная медицина*. 2021;19(1):3–10. [Pavlova O.V., Pavlov K.A., Murashko A.A., Gurina O.I., Shmukler A.B. NMDA receptors, anti-NMDA receptor antibodies and their role in psychiatric and neuroinflammatory disorders. *Molekulyarnaya meditsina*. 2021;19(1):3–10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-01-01>
42. Winklehner M., Bauer J., Endmayr V., Schwaiger C., Ricken G., Motomura M., Yoshimura S., Shintaku H., Ishikawa K., Tsuura Y., Iizuka T., Yokota T., Irioka T., Höftberger R. Paraneoplastic cerebellar degeneration with P/Q-VGCC vs Yo autoantibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(4):e200006. doi: 10.1212/NXI.0000000000200006
43. Benoit J., Muñoz-Castrillo S., Vogrig A., Farina A., Pinto A.L., Picard G., Rogemond V., Guery D., Alentorn A., Psimaras D., Rheims S., Honnorat J., Joubert B. Early-stage Contactin-Associated Protein-like 2 limbic encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;10(1):e200041. doi: 10.1212/NXI.0000000000200041
44. Braczkowski M., Soszyński D., Sierakowska A., Braczkowski R., Kufel K., Łabuz-Roszak B. Autoimmune encephalitis with antibodies: anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-GQ1b, anti-DPPX, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-RI, anti-Yo, anti-Hu, anti-CV2 and anti-GABAAR, in the course of psychoses, neoplastic diseases, and paraneoplastic syndromes. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(15):2589. doi: 10.3390/diagnostics13152589

45. Nguyen L., Wang C. Anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis: diagnosis and management strategies. *Int J Gen Med.* 2023;16:7–21. doi: 10.2147/IJGM.S397429
46. Uy C.E., Binks S., Irani S.R. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol.* 2021;21(5):412–423. doi: 10.1136/practneurol-2020-002567
47. Budhram A., Leung A., Nicolle M.W., Burneo J.G. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ.* 2019;191(19):E529–E534. doi: 10.1503/cmaj.181548
48. Ding J.B., Dongas J., Hu K., Ding M. Autoimmune limbic encephalitis: a review of clinicoradiological features and the challenges of diagnosis. *Cureus.* 2021;13(8):e17529. doi: 10.7759/cureus.17529
49. Marsili L., Marcucci S., LaPorta J., Chirra M., Espay A.J., Colosimo C. Paraneoplastic neurological syndromes of the central nervous system: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Biomedicine.* 2023;11(5):1406. doi: 10.3390/biomedicine11051406
50. Klötzsch C., Böhmert M., Hermann R., Teegen B., Rentzsch K., Till A. Anti-Homer-3 antibodies in cerebrospinal fluid and serum samples from a 58-year-old woman with subacute cerebellar degeneration and diffuse breast adenocarcinoma. *Neurol. Res. Pract.* 2022;4(1):29. <https://doi.org/10.1186/s42466-022-00194-9>
51. Martins L., Galvão D., Silva A., Vieira B., Reis Ó., Vitorino R., Pires P. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome as a rare presentation of breast cancer. *J Surg Case Rep.* 2019;2019(2):rjy365. doi: 10.1093/jscr/rjy365
52. Kostoglou A., Vlastos D., Bakalis A., Ghosh D. Breast cancer-associated opsoclonus-myoclonus syndrome: a case report. *World J Surg Oncol.* 2021;19(1):328. doi: 10.1186/s12957-021-02436-7
53. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Тумуров Д.А. Серонегативный непаранеопластический миастенический синдром Ламберта-Итона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(5):77–80. [Sanadze A.G., Sidnev D.V., Tumurov D.A. Seronegative nonparaneoplastic Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(5):77–80. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171175177-80>
54. Hong B.Y., An H.J., Lim S.H. Long-standing Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Caused by Undetectable Small-Cell Lung Cancer: why we should follow-up LEMS. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(7):1542. doi: 10.3390/diagnostics12071542
55. Панченко Н.И., Шулепова Н.В., Руденко Д.И., Скулябин Д.И., Колчев С.А., Перфильев С.В., Лапин С.В. Аутоиммунный анти-NMDA-энцефалит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Российский неврологический журнал.* 2023;28(4):60–67. [Panchenko N.I., Shuleshova N.V., Rudenko D.I., Skulyabin D.I., Kolchev S.A., Perfilov S.V., Lapin S.V. Autoimmune anti-NMDA encephalitis associated with the new coronavirus infection COVID-19. *Russian neurological journal.* 2023;28(4):60–67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-4-60-67>
56. Chefdeville A., Treilleux I., Mayeur M.E., Couillault C., Picard G., Bost C., Mokhtari K., Vasiljevic A., Meyronet D., Rogemond V., Psimaras D., Dubois B., Honnorat J., Desestret V. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):38. doi: 10.1186/s40478-019-0693-7
57. Muñoz-Castrillo S., Joubert B., Elsensohn M.H., Pinto A.L., Saint-Martin M., Vogrig A., Picard G., Rogemond V., Dubois V., Tamouza R., Maucourt-Boulch D., Honnorat J. Anti-CASPR2 clinical phenotypes correlate with HLA and immunological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(10):1076–1084. doi: 10.1136/jnnp-2020-323226
58. Dade M., Berzero G., Izquierdo C., Giry M., Benazra M., Delattre J.Y., Psimaras D., Alentorn A. Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3701. doi: 10.3390/ijms21103701
59. Zhang C., Dai Y., Han B., Peng J., Ma J., Tang Q., Yang L. A case of anti-GAD 65 autoimmune encephalitis associated with focal segmental stiff-person syndrome. *Brain Sci.* 2023;13(2):369. doi: 10.3390/brainsci13020369
60. Parillo M., Quattrocchi C.C., Pilato F., Di Lazzaro V., Beomonte Zobel B. Whole-body computed tomography as first-line imaging procedure to exclude cancer in patients with neurological suspicion of paraneoplastic syndromes: shall clinical practice adhere to recommendations? *Radiography (Lond).* 2023;29(1):8–13. doi: 10.1016/j.radi.2022.09.001

Поступила 22.10.2023
Принята к печати 19.01.2024