ФМБА РОССИИ
Федеральное медико-биологическое агентство

Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Адрес: г. Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8
Тел.: 8 (499) 190-96-92
Сайт: www.mbufmbc.ru

Пронина А.К., Юсупова М.М., Бриль Е.В.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

**Учебное пособие для ординаторов
по специальности «Неврология»
и врачей-неврологов**

Москва, 2026

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна»
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИННОВАЦИЙ И НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Пронина А. К., Юсупова М.М., Бриль Е.В.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

**Учебное пособие для ординаторов
по специальности «Неврология»
и врачей-неврологов**

Москва 2026

УДК 616.8
ББК 56.127,42
П81

Пронина А.К., Юсупова М.М., Бриль Е.В. Паранеопластические неврологические синдромы: учебное пособие для ординаторов по специальности «Неврология» и врачей-неврологов. — М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026. — 42 с.

Авторы:

Пронина А.К. — ассистент кафедры неврологии с курсами нейрохирургии, превентивной медицины и технологий здоровье сбережения МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Юсупова М.М. — преподаватель кафедры неврологии с курсами нейрохирургии, превентивной медицины и технологий здоровье сбережения МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, кандидат медицинских наук.

Бриль Е.В. — заведующая кафедрой неврологии с курсами нейрохирургии, превентивной медицины и технологий здоровье сбережения МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, доктор медицинских наук.

Рецензенты:

Зимнякова О.С. — врач-невролог, заместитель руководителя неврологического центра экстрапирамидных заболеваний, психического и когнитивного здоровья ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, доцент кафедры неврологии с курсами нейрохирургии, превентивной медицины и технологий здоровье сбережения МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, кандидат медицинских наук.

Кулуа Т.К. — доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук.

В настоящем пособии изложены современные представления о паранеопластических неврологических синдромах, включая вопросы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения. Пособие предназначено для ординаторов по специальности «Неврология» и врачей-неврологов, изучающих клинические основы нейроиммунологии и онконеврологии.

ISBN 978-5-93064-477-7

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений 5

Введение 6

Глава 1. Определение, эпидемиология и общие принципы диагностики ПНС 7
1.1. Определение ПНС 7
1.2. Эпидемиология 7
1.3. Общие принципы диагностики 8
1.4. Дифференциальная диагностика 9

Глава 2. Современные диагностические критерии ПНС 11
2.1. Пересмотр критериев 2004 года 11
2.2. Синдромы высокого риска паранеопластической природы 11
2.3. Синдромы промежуточного риска паранеопластической природы . . 12
2.4. Нейрональные антитела: стратификация по риску опухолевой ассоциации 13
2.5. Шкала PNS-Care Score [8] 14
2.6. Диагностические категории 14

Глава 3. Патогенез ПНС 16
3.1. Иммунологические механизмы 16
3.2. Нейрональные и опухолевые антигены 16
3.3. Клеточный иммунный ответ 16
3.4. Роль антител 17

Глава 4. Клинические фенотипы ПНС 18
4.1. Синдромы высокого риска 18
4.2. Синдромы промежуточного риска 20

Глава 5. Нейрональные антитела в диагностике ПНС 23
5.1. Методы определения антител 23
5.2. Сыворотка крови vs ЦСЖ 23
5.3. Серонегативные ПНС 24
5.4. Ложноположительные результаты 24

Глава 6. Опухолевые ассоциации и принципы онкопоиска 25
6.1. Основные опухолевые ассоциации [8] 25
6.2. Методы онкопоиска 25
6.3. Динамическое наблюдение при отрицательном онкопоиске 26

Глава 7. Алгоритм диагностики ПНС 27
7.1. Пошаговый алгоритм 27
7.2. Диагностический алгоритм 28

Глава 8. Лечение и мониторинг ПНС 29
8.1. Принципы иммунотерапии 29
8.2. Противоопухолевое лечение 29
8.3. Мониторинг и прогноз 30
Глава 9. Особые клинические ситуации 31
9.1. Серонегативные ПНС 31
9.2. ПНС на фоне ингибиторов иммунных контрольных точек (иКТ) 31
Глава 10. Типичные диагностические ошибки 33
Клинические задачи 34
Итоговый тест 37
Глоссарий. 39
Список литературы 41

Список сокращений

ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин
ГКС — глюкокортикостероиды
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
иКТ — ингибиторы иммунных контрольных точек
КТ — компьютерная томография
ЛЭ — лимбический энцефалит
МРЛ — мелкоклеточный рак лёгкого
МРТ — магнитно-резонансная томография
ПНС — паранеопластические неврологические синдромы
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с КТ
СЛИ — синдром Ламберта–Итона
СРЧ — синдром ригидного человека
ЦНС — центральная нервная система
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ЭЭГ — электроэнцефалография
AMPAR — рецептор альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты
AQP4 — аквапорин-4
CASPR2 — контактин-ассоциированный подобный белок-2
CRMP5 (CV2) — белок-медиатор ответа коллапсина 5
DNER — Tr-антиген (дельта/нотч-подобный рецептор EGF)
DPPX — дипептидилпептидаза-6
GABAAR — рецептор гамма-аминомасляной кислоты типа А
GAD65 — глутаматдекарбоксилаза 65 кДа
GlyR — рецептор глицина
KLHL11 — белок Kelch-like 11
LGI1 — лейцин-богатый инактивируемый глиомой протеин 1
mGluR1/5 — метаботропный глутаматный рецептор 1/5
MOG — миелин-олигодендроцитарный гликопротеин
NMDAR — рецептор N-метил-D-аспартата
NMOSD — заболевание спектра нейрооптикомиелита
PNS-Care Score — шкала диагностической вероятности паранеопластического синдрома
P/Q VGCC — потенциалзависимые кальциевые каналы P/Q-типа
SOX1 — транскрипционный фактор Sox1

Введение

Паранеопластические неврологические синдромы (ПНС) — редкие, но клинически значимые осложнения онкологических заболеваний [1, 2]. Они развиваются вследствие иммунного ответа против нейрональных антигенов, экспрессируемых опухолью, и в большинстве случаев предшествуют постановке онкологического диагноза на недели и месяцы [3, 4]. Это превращает ПНС в важнейший «маркёр» скрытого злокачественного новообразования.

Актуальность темы обусловлена тремя обстоятельствами. Во-первых, клиническая гетерогенность ПНС нередко приводит к диагностическим задержкам и ошибочной трактовке симптомов как проявлений дегенеративного, инфекционного или психиатрического заболевания. Во-вторых, активное внедрение ингибиторов иммунных контрольных точек (иКТ) в онкологическую практику привело к росту числа иммуно-опосредованных неврологических осложнений, фенотипически сходных с ПНС [5, 6]. В-третьих, в 2021 году опубликованы обновлённые международные критерии диагностики ПНС [8], которые существенно изменили подход к стратификации риска и интерпретации нейрональных антител по сравнению с критериями 2004 года [7].

Настоящее пособие написано на основе критериев Graus et al. 2021 [8] — действующего международного стандарта. Логика изложения: от определения и эпидемиологии — через патогенез и клинические фенотипы — к диагностическому алгоритму, лечению и особым ситуациям. Каждая глава снабжена целями обучения, ключевыми положениями и контрольными вопросами.

Для успешного освоения материала врач должен владеть базовыми знаниями по неврологии (уровень анатомических поражений НС), иметь представление об иммунологии (клеточный и гуморальный иммунный ответ) и онкологии (основные нозологии, методы диагностики).

Глава 1. Определение, эпидемиология и общие принципы диагностики ПНС

Цели обучения:

1. Сформулировать определение ПНС и объяснить его отличие от прямого опухолевого поражения нервной системы.

2. Назвать основные эпидемиологические характеристики ПНС и группы риска.

3. Описать поэтапный подход к диагностике ПНС.

4. Перечислить основные группы заболеваний для дифференциальной диагностики при подозрении на ПНС.

1.1. Определение ПНС

Паранеопластические неврологические синдромы — группа иммуно-опосредованных поражений центральной и/или периферической нервной системы, возникающих у пациентов со злокачественными новообразованиями и не обусловленных прямым воздействием опухоли (метастатическим поражением, лептоменингеальным карциноматозом), инфекцией, сосудистыми осложнениями, метаболическими нарушениями или токсическим действием противоопухолевой терапии [1, 2].

В основе ПНС лежит перекрёстный иммунный ответ против антигенов, общих для опухоли и нервной ткани [1, 2]. Принципиально важно: наличие опухоли у пациента с неврологической симптоматикой само по себе не является достаточным основанием для диагноза ПНС — у онкологических пациентов неврологические нарушения значительно чаще обусловлены иными причинами [1, 2, 7].

1.2. Эпидемиология

ПНС развиваются примерно у 1 из 300 онкологических пациентов [3]. Точная распространённость остаётся неопределённой из-за редкости отдельных фенотипов, трудностей верификации диагноза и вероятной гиподиагностики [3, 4]. Наиболее часто ПНС ассоциированы с мелкоклеточным раком лёгкого (МРЛ),

раком молочной железы, опухолями яичников, лимфомами, тимомой и опухолями яичка [1, 3].

Важная эпидемиологическая особенность: в большинстве случаев неврологическая симптоматика предшествует выявлению опухоли на несколько недель или месяцев [1, 2], что превращает ПНС в «маркёр» скрытого онкологического процесса. Половозрастное распределение имеет прямое практическое значение для онкопоиска: Yo-ассоциированные синдромы характерны почти исключительно для женщин с раком яичников или молочной железы [8]; Ma2-ассоциированные синдромы типичны для молодых мужчин с опухолями яичка; анти-NMDA-рецепторный энцефалит с тератомой яичника наиболее характерен для женщин 12–45 лет.

1.3. Общие принципы диагностики

Диагностика ПНС — поэтапный клинико-иммунологический процесс [7, 8]:

1. Клиническое распознавание синдрома. Настороженность вызывают подостро (недели–месяцы) развивающиеся, быстро прогрессирующие или многоочаговые поражения НС, особенно при фенотипах высокого риска [8].
2. Оценка риска паранеопластической природы. Необходимо отнести синдром к категории высокого, промежуточного или низкого риска согласно современным критериям [8].
3. Иммунологическое исследование. Исследование нейрональных антител в сыворотке крови и в ЦСЖ; интерпретация только в клиническом контексте [8].
4. Онкопоиск. Объём определяется клиническим фенотипом, профилем антител и вероятными опухолевыми ассоциациями [7, 8].
5. Динамическое наблюдение. При отрицательных результатах первичного онкопоиска наблюдение продолжается не менее 2 лет, поскольку симптомы могут опережать выявление опухоли [8].

1.4. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика строится вокруг клинического фенотипа, а не факта наличия опухоли [8]. Основные группы альтернативных диагнозов:

- Прямое опухолевое поражение НС: метастазы в головной и спинной мозг, лептоменингеальный карциноматоз, компрессия нервных структур [1, 2, 8].
- Токсические и метаболические осложнения: химиотерапия (препараты платины → сенсорная нейропатия; цитарабин → мозжечковый синдром), нутритивная недостаточность, гиперкальциемия [1, 2, 8].
- Инфекционные поражения: особенно у иммуносупрессированных пациентов (герпетический энцефалит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия) [8].
- Непаранеопластические аутоиммунные заболевания: рассеянный склероз, NMOSD, аутоиммунные энцефалиты без опухолевой ассоциации [7, 8].
- Нейродегенеративные заболевания: болезнь Паркинсона, MCA, кортикобазальная дегенерация [8].
- ПНС на фоне иКТ-терапии: фенотипически неотличимы от классических ПНС, требуют отдельного алгоритма (см. главу 9.2) [5, 6].

Ключевые положения главы 1:

- ПНС = иммуно-опосредованное поражение НС + злокачественная опухоль + причинная связь между ними.

- Частота: ~1 из 300 онкологических пациентов; в большинстве случаев опережает выявление опухоли.

- Диагностика — поэтапный процесс: синдром → риск → антитела → онкопоиск → наблюдение.

- Наличие опухоли у неврологического пациента ≠ ПНС: сначала исключить другие причины.

Контрольные вопросы

1. В чём принципиальное отличие ПНС от метастатического поражения нервной системы?
2. Назовите 3 наиболее частые опухоли, ассоциированные с ПНС.
3. Перечислите 5 этапов диагностики ПНС в правильном порядке.
4. Какие диагнозы необходимо исключить у онкологического пациента с новой неврологической симптоматикой в первую очередь?

Глава 2. Современные диагностические критерии ПНС

Цели обучения:

1. Объяснить ключевые изменения в критериях 2021 года по сравнению с 2004 годом.
2. Перечислить синдромы высокого и промежуточного риска.
3. Рассчитать PNS-Care Score на клиническом примере.
4. Определить диагностическую категорию ПНС.

2.1. Пересмотр критериев 2004 года

Критерии 2004 года (Graus et al., JNNP, 2004 [7]) стандартизировали диагностику ПНС, однако за прошедшие годы нейроиммунология существенно продвинулась. Обновлённые критерии 2021 года (Graus et al., Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021 [8]) отражают этот прогресс.

Критерии 2004 года [7]	Критерии 2021 года [8]
Деление синдромов на «классические» и «неклассические»	Деление по риску: высокий / промежуточный
Антитела — «онконевральные» и прочие	Антитела стратифицированы по риску опухолевой ассоциации: высокий / промежуточный / низкий
Диагноз определённого ПНС: опухоль + антитела	Введена количественная шкала PNS-Care Score; учитывается срок наблюдения
Ограниченный спектр антигенов	Интегрирует весь современный спектр нейрональных антител

2.2. Синдромы высокого риска паранеопластической природы

Выявление любого из перечисленных ниже фенотипов требует немедленного онкопоиска [8]:

1. Энцефаломиелит — многоочаговое поражение НС (когнитивные, стволовые, спинальные, вегетативные нарушения в сочетании).

2. Лимбический энцефалит — подострые нарушения памяти, эпиприступы, психические расстройства с поражением медиальных височных структур на МРТ.
3. Быстро прогрессирующий мозжечковый синдром — нарастающая атаксия, дизартрия, нарушения координации за недели–месяцы.
4. Опсоклонус-миоклонус — хаотические саккады + неритмичные миоклонии туловища и конечностей.
5. Сенсорная ганглиопатия — нарушение глубокой чувствительности + сенситивная атаксия; поражение ганглиев задних корешков.
6. Желудочно-кишечная псевдообструкция — рецидивирующие боли, вздутие, запоры без механической обструкции.
7. Синдром Ламберта–Итона (СЛИ) — проксимальная слабость + дисавтономия + снижение/отсутствие сухожильных рефлексов с их усилением после повторных сокращений.

2.3. Синдромы промежуточного риска паранеопластической природы

Эти фенотипы развиваются как при опухоли, так и без неё [8]. Вероятность паранеопластической природы определяется совокупностью клинических, иммунологических и онкологических данных:

1. Аутоиммунный энцефалит (без картины типичного ЛЭ)
2. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит
3. Стволовой энцефалит
4. Синдром Морвана
5. Изолированная миелопатия
6. Синдром ригидного человека (СРЧ)
7. Паранеопластические полирадикулонейропатии

2.4. Нейрональные антитела: стратификация по риску опухолевой ассоциации

Антитела высокого риска (ассоциация с опухолью >70%)

Антитело	Основные фенотипы	Частота опухоли	Типичные опухоли [8]
Hu (ANNA-1)	Энцефаломиелит, сенс. ганглиопатия, ЛЭ	>85%	МРЛ (74%), нейробластома
CV2/CRMP5	Энцефаломиелит, сенс. ганглиопатия	>80%	МРЛ, тимома
Yo (PCA-1)	Быстро прогрессирующий мозжечковый синдром	>90%	Рак яичников, рак молочной железы
Ma2	ЛЭ, стволовой энцефалит, диэнцефалит	>75%	Опухоли яичка, немелкоклеточный рак лёгкого
Ri (ANNA-2)	Стволово-мозжечковый синдром, опсоклонус	>70%	Рак молочной железы, рак лёгкого
SOX1	СЛИ, мозжечковый синдром	>90%	МРЛ
Amphiphysin	СРЧ, ганглиопатия, энцефаломиелит	80%	МРЛ, рак молочной железы
Tr (DNER)	Быстро прогрессирующий мозжечковый синдром	90%	Лимфома Ходжкина
KLHL11	Стволово-мозжечковый синдром	80%	Опухоли яичка
PCA2 (MAP1B)	Сенсомоторная нейропатия, мозжечковый синдром	80%	МРЛ, рак молочной железы

Антитела промежуточного риска (30–70%)

Антитело	Основные фенотипы	Частота опухоли	Типичные опухоли [8]
AMPAR	Лимбический энцефалит	>50%	МРЛ, тимома
GABABR	Лимбический энцефалит	>50%	МРЛ (пожилые курильщики)
mGluR5	Энцефалит	~50%	Лимфома Ходжкина
P/Q VGCC	СЛИ, мозжечковый синдром	50–90%*	МРЛ
NMDAR	Анти-NMDA энцефалит	38%	Тератома яичника (женщины 12–45 лет)
CASPR2	Синдром Морвана	50%	Злокачественная тимома

* Примечание: у 90% пациентов с СЛИ обнаруживаются P/Q VGCC-антитела, однако опухоль (МРЛ) выявляется лишь у 50–60% из них. Таким образом, 90% — это частота антитела при синдроме, а не частота опухолевой ассоциации антитела [8, 20].

2.5. Шкала PNS-Care Score [8]

Шкала позволяет количественно оценить вероятность паранеопластической природы синдрома:

Параметр	Баллы
Синдром высокого риска	3
Синдром промежуточного риска	2
Фенотип, не связанный с опухолью	0
Антитела высокого риска	3
Антитела промежуточного риска	2
Антитела низкого риска / отсутствуют	0
Опухоль, соответствующая фенотипу и антителам	4
Нет опухоли при наблюдении <2 лет	1
Нет опухоли при наблюдении ≥2 лет	0

Интерпретация [8]: ≥8 баллов — определённый ПНС; 6–7 — вероятный; 4–5 — возможный; ≤3 — ПНС маловероятен.

2.6. Диагностические категории

Определённый ПНС (≥8 баллов): высокорисковый синдром + антитела высокого/промежуточного риска + соответствующая опухоль. Исключение: опсоклонус-миоклонус при нейробластоме или МРЛ — определённый ПНС возможен и без антител [8].

Вероятный ПНС (6–7 баллов): паранеопластическая природа весьма вероятна, но данных для окончательной верификации недостаточно. Особенно важны динамическое наблюдение и уточнение опухолевой ассоциации [8].

Возможный ПНС (4–5 баллов): паранеопластическая природа допустима, но не обоснована. Высок риск как гипердиагностики, так и альтернативного диагноза [8].

Ключевые положения главы 2:

- Критерии 2021 заменили деление «классический/неклассический» на стратификацию по риску.

- 7 синдромов высокого риска — всегда требуют немедленного онкопоиска.

- Антитела интерпретируются только в клиническом контексте, не изолированно.

- PNS-Care Score: ≥8 = определённый, 6–7 = вероятный, 4–5 = возможный ПНС.

- P/Q VGCC у 90% пациентов с СЛИ — частота антитела при синдроме, а не частота опухоли.

Контрольные вопросы

1. Назовите 7 синдромов высокого риска паранеопластической природы [8].
2. Пациент с лимбическим энцефалитом, антителами Hu, МРЛ. Рассчитайте PNS-Care Score.
3. В чём принципиальное отличие антител высокого риска от антител промежуточного риска?
4. Возможен ли диагноз определённого ПНС без выявления антител? Если да — при каких условиях?

Глава 3. Патогенез ПНС

Цели обучения:

1. Объяснить механизм запуска аутоиммунного процесса при ПНС.

2. Охарактеризовать роль клеточного и гуморального иммунного ответа в зависимости от типа антигена.

3. Разграничить патогенетическое значение антител к внутриклеточным и поверхностным антигенам.

3.1. Иммунологические механизмы

В основе ПНС лежит утрата иммунологической толерантности к нейрональным антигенам на фоне их экспрессии опухолью [1, 2]. Возникающий противоопухолевый иммунный ответ приобретает перекрёстную направленность и приводит к повреждению нервной системы [1, 2, 8]. Иммунопатогенез включает как клеточные (цитотоксические Т-лимфоциты), так и гуморальные (антитела) механизмы; их соотношение принципиально зависит от локализации антигенной мишени [2, 8].

3.2. Нейрональные и опухолевые антигены

Экспрессия нейрональных антигенов опухолевыми клетками создаёт условия для запуска иммунного ответа [1, 2]. При анти-NMDA-рецепторном энцефалите в тератомах яичника обнаруживаются участки нервной ткани с NMDA-рецепторами и признаками локального аутоиммунного ответа [10, 11]. При Yo-ассоциированной мозжечковой дегенерации в опухоли выявлены соматические мутации и увеличение числа копий гена Yo-антигена с выраженной иммунной инфильтрацией [12].

3.3. Клеточный иммунный ответ

При антителах к внутриклеточным антигенам (Hu, Yo, CV2/CRMP5, Ri, Ma2) ведущую роль играет цитотоксическая Т-клеточная реакция против нейронов [2, 8]. Антитела отражают наличие иммунного ответа, но не являются главным эффектором повреждения [2]. Именно этим объясняется тяжёлое, нередко необратимое течение таких синдромов: иммунный процесс

приводит к структурному повреждению нейронов, не поддающемуся обратному развитию [2, 8].

3.4. Роль антител

При антителах к поверхностным и синаптическим антигенам (NMDAR, AMPAR, GABABR, LGI1, CASPR2, P/Q VGCC) их патогенетическая роль может быть более прямой: они нарушают функцию рецепторов, каналов и мембранных белков, вызывая нередко потенциально обратимый неврологический дефицит [8, 10, 11]. Например, при анти-NMDA-рецепторном энцефалите антитела вызывают интернализацию NMDAR-рецепторов с поверхности нейронов, что приводит к обратимой синаптической дисфункции [10, 11].

Практический вывод: синдромы с антителами к поверхностным антигенам потенциально лучше поддаются иммунотерапии [8]; синдромы с антителами к внутриклеточным антигенам нередко оставляют стойкий дефицит [2].

Ключевые положения главы 3:

- Антитела к внутриклеточным антигенам = маркёры Т-клеточного повреждения; прогноз хуже.

- Антитела к поверхностным антигенам = прямое функциональное нарушение рецепторов; прогноз лучше.

- Опухоль при ПНС — не просто сопутствующая патология, а источник антигенной стимуляции.

Контрольные вопросы

1. Чем отличается механизм повреждения НС при Hu-антителах от механизма при NMDAR-антителах?
2. Почему Yo-ассоциированная мозжечковая дегенерация нередко необратима?
3. Почему антитела к поверхностным антигенам ассоциированы с лучшим ответом на иммунотерапию?

Глава 4. Клинические фенотипы ПНС

Цели обучения:

1. Описать клиническую картину, типичные антитела и опухолевые ассоциации для каждого синдрома высокого риска.

2. Охарактеризовать синдромы промежуточного риска и условия, повышающие вероятность паранеопластической природы.

3. Применить полученные знания при разборе клинических задач.

4.1. Синдромы высокого риска

4.1.1. Энцефаломиелит

Клиника: сочетанное многоочаговое поражение — когнитивные и поведенческие нарушения, стволовая симптоматика, поражение спинного мозга, чувствительные расстройства, вегетативная дисфункция, периферическая нейропатия. Именно многоочаговость — ключевой «красный флаг» [8, 13]. В серии из 200 пациентов с анти-Hu-ассоциированным энцефаломиелитом опухоль выявлена в 83% случаев, МРЛ составил 74%; у большинства пациентов неврологический синдром предшествовал онкологическому диагнозу [13].

Антитела: Hu, CV2/CRMP5 [8, 9, 13]. Опухоль: МРЛ (74%), нейроэндокринные опухоли.

4.1.2. Лимбический энцефалит

Клиника: подострые (<3 мес.) нарушения кратковременной памяти, эпилептические приступы, психические расстройства. МРТ: гиперинтенсивность медиальных височных структур в режиме FLAIR. ЭЭГ: эпилептиформная активность или замедление в височных отведениях [8, 14].

Принципиально важно: ЛЭ может иметь как паранеопластическую, так и непаранеопластическую аутоиммунную природу — клинически неотличимы [8, 14]. Антитела: Hu, Ma2, GABABR, AMPAR. Опухоли: МРЛ, опухоли яичка, тимома.

4.1.3. Быстро прогрессирующий мозжечковый синдром

Клиника: нарастающая атаксия походки, туловищная и конечностная атаксия, дизартрия, нистагм за недели–месяцы; у

части — признаки поражения ствола мозга [8]. МРТ: на ранних стадиях структурные изменения могут отсутствовать; атрофия мозжечка появляется позже, по мере нейронального повреждения [8, 15]. Термин «паранеопластическая мозжечковая дегенерация» заменён на «быстро прогрессирующий мозжечковый синдром», поскольку клинически паранеопластические и непаранеопластические варианты неразличимы [8].

Антитела: Yo (>90%, почти исключительно женщины; рак яичников и молочной железы [15, 16]), Tr/DNER (лимфома Ходжкина [16]).

4.1.4. Опсоклонус-миоклонус

Клиника: хаотические высокочастотные саккады без межсаккадических пауз + неритмичные миоклонии туловища, головы и конечностей; возможны атаксия, дизартрия, энцефалопатия [8, 17]. Особенность: отсутствие антител не исключает определённый ПНС при сочетании с нейробластомой (дети) или МРЛ (взрослые) [8]. У взрослых типичны антитела Ri (ANNA-2) [8, 17].

4.1.5. Сенсорная ганглиопатия

Клиника: нарушение глубокой чувствительности, сенситивная атаксия, парестезии; при вовлечении передних корешков — двигательные симптомы [8, 18]. Дифференциальный диагноз: синдром Шегрена, нейротоксичность препаратов платины [8, 18]. В пользу паранеопластической природы: подострое развитие, воспалительные изменения ЦСЖ, двигательный компонент [8]. Антитела: Hu (наиболее часто), CV2/CRMP5, амфифизин [8]. Опухоль: МРЛ.

4.1.6. Желудочно-кишечная псевдообструкция

Клиника: рецидивирующие боли в животе, вздутие, запоры, рвота без механической обструкции [8, 19]. Патогенез: нарушение функции интрамуральных нервных сплетений. Может сочетаться с энцефаломиелитом и сенсорной ганглиопатией [8]. Антитела: Hu [8, 19].

4.1.7. Синдром Ламберта–Итона (СЛИ)

Клиника: проксимальная слабость (начинается с ног), дисавтономия (сухость во рту, запоры, эректильная дисфункция — у ~90% пациентов [8, 20]), снижение/отсутствие сухожильных рефлексов с их усилением после повторных сокращений [8, 20].

Диагностика: ЭМГ — пресинаптическое нарушение нервно-мышечной передачи с характерным нарастанием амплитуды при высокочастотной стимуляции [21]. Антитела: P/Q VGCC (~90% пациентов с СЛИ) [20]. Опухоль: МРЛ (~50–60% случаев СЛИ) [8, 20].

4.2. Синдромы промежуточного риска

4.2.1. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит

Клиника: сочетание психических нарушений, когнитивных расстройств, эпиприступов, гиперкинезов, нарушения сознания и вегетативной дисфункции (тахикардия, гипертермия, гиперсаливация, центральная гиповентиляция) [24]. Нередко на ранних этапах ошибочно расценивается как первичный психоз [24].

Опухолевая ассоциация зависит от пола и возраста: у женщин 12–45 лет опухоль (тератома яичника) выявляется ~в половине случаев; у детей и молодых мужчин — значительно реже; при позднем дебюте среди опухолей преобладают карциномы [8, 24–26].

4.2.2. Стволовой энцефалит

Клиника: глазодвигательные нарушения, бульбарные расстройства, дизартрия, дисфагия, мозжечковая симптоматика [8, 27]. При Ma2-антителах нередко сочетается с лимбическим и диэнцефальным поражением (нарколепсия, гипертермия) [27]. При Hu-антителах характерны бульбарные нарушения и центральная гиповентиляция [28]. При KLHL11-антителах — стволово-мозжечковые нарушения + сенсоневральная тугоухость [30].

Опухолевые ассоциации: опухоли яичка при Ma2 [27] и KLHL11 [30]; МРЛ при Hu [28]; рак молочной железы при Ri [29].

4.2.3. Синдром ригидного человека (СРЧ)

Клиника: прогрессирующая ригидность аксиальной мускулатуры и проксимальных отделов конечностей + болезненные мышечные спазмы → поясничный гиперлордоз, постуральная неустойчивость [8, 32]. Паранеопластический вариант: антитела к амфифизину, рак молочной железы (пожилые женщины — в отличие от GAD65-варианта, при котором возраст обычно меньше, но половая принадлежность также женская; ключевое отличие — в профиле антител и типе опухоли) [8, 32].

4.2.4. Синдром Морвана

Клиника: энцефалопатия (галлюцинации, спутанность) + тяжёлые нарушения сна (вплоть до агрипнии эксцитата — практически полное отсутствие сна на фоне моторной и вегетативной гиперактивации) + дисавтономия (гипергидроз, тахикардия, запоры) + признаки периферической нервной гипервозбудимости (миокимия, нейромиотония, крампи) [8, 33, 34].

Антитела: CASPR2 (наиболее часто), ± LGI1 [8, 33, 34]. Опухоль: злокачественная тимома (~50%); часто сочетается с миастенией [8, 33].

4.2.5. Изолированная миелопатия

Клиника: подострое поражение спинного мозга — двигательные, чувствительные и тазовые нарушения [8, 31]. МРТ: протяжённые симметричные изменения, нередко на нескольких сегментах [8, 31]. Антитела: CV2/CRMP5, амфифизин [8, 31]. Опухоли: рак молочной железы, МРЛ [8, 31].

Ключевые положения главы 4:

- Многоочаговость НС-поражения — главный «красный флаг» паранеопластической природы.
- Yo-антитела: почти всегда женщины, рак яичников/молочной железы; у мужчин требуется подтверждение.
- Опсоклонус-миоклонус + нейробластома/МРЛ = определённый ПНС даже без антител.
- Анти-NMDA энцефалит: у женщин 12–45 лет искать тератому яичника (↑ в половине случаев).
- СЛИ: дисавтономия + слабость + усиление рефлексов после нагрузки → МРЛ.

Контрольные вопросы

1. Молодая женщина, 28 лет, психоз → судороги → вегетативные нарушения. Какой диагноз в первую очередь? Какой онкопоиск [24]?
2. В чём электрофизиологическое отличие СЛИ от миастении гравис [21]?
3. Мужчина, 35 лет, прогрессирующая атаксия + сенсоневральная тугоухость. Какие антитела и опухоль наиболее вероятны [30]?

Глава 5. Нейрональные антитела в диагностике ПНС

Цели обучения:

1. Охарактеризовать методы определения нейрональных антител и их ограничения.

2. Объяснить значение исследования в сыворотке крови и ЦСЖ.

3. Перечислить причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

5.1. Методы определения антител

Нейрональные антитела определяют несколькими методами [8]:

- Клеточный анализ (cell-based assay, CBA) — золотой стандарт для антител к поверхностным антигенам (NMDAR, LGI1, CASPR2 и др.): антиген экспрессируется на поверхности трансфицированных клеток HEK293, что обеспечивает нативную конформацию белка [8]. В России применение ограничено.
- Иммуногистохимия (ИГХ) на срезах мозга крысы — используется для скрининга антител к внутриклеточным антигенам (Hu, Yo, Ri, CV2/CRMP5) [8].
- Иммуноблот и ELISA — применяются для подтверждения, но имеют ограничения по чувствительности для ряда антигенов [8].

Важно: разные лаборатории используют разные методы; результат должен интерпретироваться с учётом метода исследования [8].

5.2. Сыворотка крови vs ЦСЖ

Для антител к внутриклеточным антигенам (Hu, Yo и др.) сыворотка крови обычно достаточно чувствительна [8]. Для антител к поверхностным антигенам (особенно NMDAR, LGI1) ЦСЖ нередко более информативна: часть пациентов имеет антитела только в ЦСЖ [8]. Рекомендация Graus et al. 2021 [8]: исследовать оба материала — сыворотку и ЦСЖ.

5.3. Серонегативные ПНС

Отсутствие выявленных антител не исключает ПНС [8]. Серонегативные случаи обусловлены: наличием ещё не охарактеризованных антигенов; исследованием только одного материала (сыворотки без ЦСЖ); взятием образца после начала иммунотерапии; нарушением условий транспортировки; использованием метода, не подходящего для данного антигена [8].

5.4. Ложноположительные результаты

Возможны при использовании иммуноблота/ELISA для антигенов, требующих нативной конформации; при неспецифической реактивности сыворотки (высокий фоновый уровень IgG). Поэтому положительный результат низкоспецифичным методом должен подтверждаться с помощью CBA или ИГХ [8].

Ключевые положения главы 5:

- Всегда исследовать антитела в ОБОИХ материалах: сыворотка + ЦСЖ.
- CBA — золотой стандарт для поверхностных антигенов.
- Отрицательный результат на антитела ≠ исключение ПНС.
- Положительный результат ≠ автоматически ПНС: нужен клинический контекст.

Контрольные вопросы

1. Почему для NMDAR-антител ЦСЖ нередко более информативна, чем сыворотка?
2. Пациент с клинической картиной ЛЭ, МРТ — поражение височных долей, антитела в сыворотке отрицательные. Что делать?
3. Назовите 3 причины ложноотрицательных результатов на нейрональные антитела.

Глава 6. Опухолевые ассоциации и принципы онкопоиска

Цели обучения:

1. Соотнести клинический синдром и тип антитела с наиболее вероятной опухолью.
2. Составить план онкопоиска для конкретного пациента.
3. Описать тактику при отрицательном первичном онкопоиске.

6.1. Основные опухолевые ассоциации [8]

Опухоль	Антитела	Типичные синдромы
МРЛ	Hu, CV2/CRMP5, SOX1, AMPAR, GABABR, P/Q VGCC	Энцефаломиелит, ЛЭ, СЛИ, сенс. ганглиопатия
Рак яичников	Yo	Быстро прогрессирующий мозжечковый синдром
Рак молочной железы	Yo, Amphiphysin, Ri	Мозжечковый синдром, СРЧ
Опухоли яичка	Ma2, KLHL11	ЛЭ, стволовой энцефалит
Тимома (злокачественная)	CASPR2, AMPAR, GABABR, GABAAR	Синдром Морвана, ЛЭ
Лимфома Ходжкина	Tr (DNER), mGluR5	Мозжечковый синдром, энцефалит
Тератома яичника	NMDAR	Анти-NMDA энцефалит

6.2. Методы онкопоиска

Объём онкопоиска определяется клиническим фенотипом, профилем антител, полом и возрастом пациента [7, 8]. Рекомендуемая последовательность:

4. КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием — скрининг первой линии для большинства пациентов [7, 8].
5. МРТ органов малого таза (женщины) — поиск тератомы яичника, рака яичников [8].
6. УЗИ органов мошонки (мужчины до 50 лет) — поиск опухоли яичка [8].
7. Маммография / УЗИ молочных желёз (женщины) — при Yo-, амфизин-антителах [8].

8. ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ — наиболее чувствительный метод; показан при отрицательных результатах КТ и высоком клиническом риске. Особенно важен при поиске МРЛ [8].
9. ФЭГДС, колоноскопия, онкомаркёры — по клиническим показаниям.
10. Биопсия костного мозга / ПЭТ-КТ — при подозрении на лимфому.

6.3. Динамическое наблюдение при отрицательном онкопоиске

Отрицательный первичный онкопоиск не исключает ПНС. Рекомендованная частота повторных обследований [8]:

- Синдромы и антитела высокого риска: каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет.
- Синдромы промежуточного риска: каждые 6 месяцев в течение 2 лет.
- После 2 лет без выявления опухоли: вероятность паранеопластической природы снижается — 0 баллов по PNS-Care Score за этот параметр [8].

Ключевые положения главы 6:

- Антитело + синдром = подсказка для целенаправленного онкопоиска.

- ПЭТ-КТ — наиболее чувствительный метод при подозрении на МРЛ и отрицательной КТ.

- Отрицательный онкопоиск ≠ исключение ПНС; повторять каждые 3–6 мес. 2 года.

Контрольные вопросы

1. Женщина, 55 лет, быстро прогрессирующая атаксия, Yo-антитела. КТ грудной клетки и брюшной полости без патологии. Ваши следующие шаги [8]?
2. Какой метод онкопоиска является наиболее чувствительным при подозрении на МРЛ и отрицательной КТ [8]?
3. Как долго и с какой периодичностью наблюдать пациента с высокорисковым фенотипом при отрицательном онкопоиске [8]?

Глава 7. Алгоритм диагностики ПНС

Цели обучения:

1. Воспроизвести пошаговый диагностический алгоритм.
2. Применить шкалу PNS-Care Score к клиническому случаю.
3. Определить объём и очерёдность обследования для конкретного пациента.

7.1. Пошаговый алгоритм

Шаг 1. Клиническая оценка.

Оцените темп развития и характер неврологической симптоматики. Подострое (дни–недели) многоочаговое или прогрессирующее поражение НС без очевидной причины — основание для подозрения на ПНС. Проверьте соответствие клинической картины одному из фенотипов высокого или промежуточного риска [8].

Шаг 2. Исключение альтернативных диагнозов.

Исключите метастазы (МРТ/КТ головного и спинного мозга), лептоменингеальный карциноматоз (цитология ЦСЖ), инфекционный энцефалит (ПЦР ЦСЖ на ВПГ 1/2, энтеровирусы), токсические и метаболические причины [1, 2, 8].

Шаг 3. Иммунологическое исследование.

Забор сыворотки крови и ЦСЖ для определения нейрональных антител (расширенная панель). Зафиксируйте дату взятия и статус пациента (получает ли уже ГКС — это снижает чувствительность исследования) [8].

Шаг 4. Расчёт PNS-Care Score [8].

Оцените доступные данные: синдром (0/2/3 балла) + антитела (0/2/3 балла) + опухоль (0/1/4 балла). Определите предварительную диагностическую категорию.

Шаг 5. Онкопоиск.

Объём и очерёдность — согласно главе 6. При высокорисковом фенотипе и антителах высокого риска — немедленная ПЭТ-КТ, не дожидаясь результатов КТ [8].

Шаг 6. Уточнение категории при динамическом наблюдении.

Диагностическая категория может измениться при появлении новых данных (выявление опухоли, новые антитела, изменение клинической картины). Пересчитывайте PNS-Care Score при каждом контрольном визите [8].

7.2. Диагностический алгоритм

Диагностический алгоритм ПНС
Подострая неврологическая симптоматика (дни–недели)
↓ Исключить: метастазы, инфекцию, токсический/метаболический генез
↓ Отнести к фенотипу: высокий риск / промежуточный риск / не-ПНС
↓ Нейрональные антитела в сыворотке И ЦСЖ (расширенная панель)
↓ Рассчитать PNS-Care Score → определить диагностическую категорию
↓ Онкопоиск (объём зависит от синдрома и антител)
↓ Иммунотерапия (при определённом/вероятном ПНС) + противоопухолевое лечение
↓ Динамическое наблюдение: онкопоиск каждые 3–6 мес. в течение 2 лет при отрицательном результате

Ключевые положения главы 7:

- Алгоритм: синдром → риск → антитела → PNS-Care Score → онкопоиск → лечение.

- При высокорисковом фенотипе + антителах высокого риска — онкопоиск немедленно (ПЭТ-КТ).

- Не ждать полной верификации: иммунотерапия при определённом/вероятном ПНС оправдана.

- PNS-Care Score — «живая» шкала: пересчитывать при каждом контрольном визите.

Контрольные вопросы

1. Мужчина, 62 года, подострая потеря памяти, эпиприступы, МРТ — гиперинтенсивность медиальных височных долей FLAIR. Каковы первые 3 шага диагностики [8]?
2. У пациента с ЛЭ выявлены антитела GABABR. КТ ОГК показала узловое образование в лёгком. Рассчитайте PNS-Care Score и определите диагностическую категорию.
3. При каких условиях PNS-Care Score может измениться с «вероятного» на «определённый» ПНС?

Глава 8. Лечение и мониторинг ПНС

Цели обучения:

1. Назвать препараты и последовательность иммунотерапии 1-й и 2-й линии при ПНС.

2. Объяснить роль противоопухолевого лечения в динамике неврологических симптомов.

3. Описать принципы мониторинга и оценки прогноза.

8.1. Принципы иммунотерапии

Лечение ПНС включает два взаимодополняющих направления: иммунотерапию и противоопухолевое лечение [5, 8, 35]. Промедление с иммунотерапией ухудшает прогноз, особенно при синдромах с Т-клеточным механизмом повреждения [2, 8, 37].

Иммунотерапия первой линии:

- Метилпреднизолон 1000 мг/сут в/в — 3–5 дней (пульс-терапия), затем преднизолон перорально 1 мг/кг/сут с постепенным снижением на 10 мг каждые 2–4 недели [5, 35, 36].
- Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) — 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней (или 1 г/кг × 2 дня) [5, 8, 36].
- Плазмаферез — 5–7 сеансов через день; особенно показан при антителах к поверхностным антигенам [5, 8, 35].

Иммунотерапия второй линии (при недостаточном ответе):

- Ритуксимаб — 375 мг/м² еженедельно × 4 курса или 1000 мг × 2 с интервалом 2 недели [5, 36].
- Циклофосфамид — у пациентов с тяжёлым течением и неэффективностью ритуксимаба [5, 36].
- Мофетила микофенолат, азатиоприн — для длительной поддерживающей иммуносупрессии [5, 35].

8.2. Противоопухолевое лечение

Устранение опухоли — ключевой элемент лечения ПНС: ликвидация источника антигенной стимуляции нередко стабилизирует или улучшает неврологическую симптоматику [1, 2, 5, 8, 35]. Химиотерапия МРЛ, удаление тератомы яичника, орхэктомия — неотъемлемые части лечебного комплекса.

При антителах к внутриклеточным антигенам (Hu, Yo) ответ на иммунотерапию обычно ограничен из-за необратимого нейронального повреждения [2, 8, 37]. При антителах к поверхностным антигенам (NMDAR, LGI1, CASPR2) прогноз при своевременном комплексном лечении значительно лучше [5, 8, 24, 36].

8.3. Мониторинг и прогноз

Оценка эффективности лечения: через 1, 3 и 6 месяцев от начала терапии. Инструменты: модифицированная шкала Рэнкин (mRS; 0 = нет симптомов, 6 = смерть), нейропсихологическое тестирование, повторное МРТ головного мозга [5, 35, 44].

Прогностически неблагоприятные факторы: антитела к внутриклеточным антигенам [2, 37]; тяжёлое состояние на момент начала лечения (mRS ≥4); МРЛ (агрессивный онкологический процесс); позднее начало иммунотерапии [5, 8, 35].

Прогностически благоприятные факторы: антитела к поверхностным антигенам [8, 10, 36]; раннее выявление и радикальное удаление опухоли; ответ на первую линию иммунотерапии в первые 4 недели; молодой возраст [5, 24, 35].

Ключевые положения главы 8:

- Не откладывать иммунотерапию: промедление ухудшает прогноз.
- 1-я линия: пульс ГКС ± ВВИГ ± плазмаферез; 2-я линия: ритуксимаб.
- Удаление опухоли — обязательный элемент лечения ПНС.
- Антитела к поверхностным антигенам → лучший прогноз при своевременном лечении.

Контрольные вопросы

1. Почему Hu-ассоциированные ПНС нередко не отвечают на иммунотерапию? Ответ аргументируйте патогенетически.
2. Пациентка с анти-NMDA энцефалитом, тяжёлое течение (mRS = 4). Определите план лечения первой линии.
3. Как часто проводить контрольный онкопоиск при отрицательных первичных результатах и каков предельный срок наблюдения?

Глава 9. Особые клинические ситуации

9.1. Серонегативные ПНС

Отсутствие выявленных антител не исключает ПНС [8, 42]. Причины серонегативности: наличие ещё неохарактеризованных антигенов; исследование только одного материала (сыворотка без ЦСЖ); взятие образца после иммунотерапии; нарушение условий транспортировки; использование метода, не подходящего для данного антигена [8, 42, 43].

Тактика при серонегативном ПНС [8, 42]: расширенная панель антител + повторное исследование; ПЭТ-КТ; биопсия нервной ткани (исключительные случаи); пробная иммунотерапия при высокорисковом фенотипе.

9.2. ПНС на фоне ингибиторов иммунных контрольных точек (иКТ)

Иммуно-опосредованные неврологические осложнения иКТ — ниволумаб (анти-PD-1), пембролизумаб (анти-PD-1), ипилимумаб (анти-CTLA-4) — нередко фенотипически неотличимы от классических ПНС [5, 6, 38, 41]. Механизм: снятие иммунологического торможения активирует аутоиммунный ответ против нейрональных антигенов [5, 38].

Особенности [5, 6, 38, 39]: могут появляться в любой срок от начала иКТ-терапии; часто не сопровождаются типичными нейрональными антителами; могут усугублять или имитировать уже имеющийся ПНС; частота ПНС-подобных синдромов возрастает на фоне иКТ [6, 39].

Тактика [5, 40]: немедленная отмена иКТ при тяжёлом течении (совместно с онкологом); высокодозная ГКС-терапия; ВВИГ или плазмаферез. Решение об отмене иКТ принимается коллегиально: необходимо взвесить риск прогрессии опухоли и неврологического ухудшения [40, 41].

Ключевые положения главы 9:

- Серонегативный ≠ непаранеопластический. Расширить панель, исследовать ЦСЖ, повторить.

- иКТ-ассоциированные ПНС-подобные синдромы — актуальная клиническая проблема.

- При тяжёлом иКТ-осложнении: немедленно ГКС-терапия + коллегиальное решение об отмене иКТ.

Контрольные вопросы

1. У онкологического пациента на фоне пембролизумаба развился ЛЭ. Антитела не выявлены. Как трактовать ситуацию?
2. Каков механизм иммуно-опосредованных неврологических осложнений иКТ?

Глава 10. Типичные диагностические ошибки

Знание типичных ошибок позволяет избежать диагностических задержек и неправильного ведения пациентов.

Ошибка	Пояснение
1. «Опухоль есть → ПНС»	Наличие онкологического анамнеза ≠ ПНС. Сначала исключите метастазы, токсические и метаболические причины [1, 2, 8].
2. «Антитела (+) → ПНС»	Антитела низкого риска (GAD65, LGI1, CASPR2 вне синдрома Морвана) чаще встречаются вне паранеопластического контекста. Интерпретировать только в сочетании с клиническими данными [8].
3. «Антитела (–) → не ПНС»	Серонегативные ПНС реальны. Расширьте панель, исследуйте ЦСЖ, повторите до иммунотерапии [8].
4. Исследование только сыворотки	Для NMDAR- и LGI1-антител ЦСЖ нередко более чувствительна. Всегда берите оба материала [8].
5. Нейропсихиатрический дебют = первичный психоз	Анти-NMDA энцефалит маскируется под психоз. «Красные флаги»: молодая женщина + психоз + двигательные нарушения + дисавтономия [24].
6. Откладывание онкопоиска	При высокорисковом фенотипе онкопоиск — немедленно, не ожидая результатов антител [7, 8].
7. Однократный онкопоиск	Первичный отрицательный онкопоиск ≠ конец диагностики. Повторять каждые 3–6 мес. 2 года [8].
8. Откладывание иммунотерапии	Ожидание «полной верификации» при высокорисковом фенотипе ухудшает прогноз [2, 8].
9. Игнорирование пола и возраста	Yo-антитела у мужчин — редкость; NMDAR + женщина >45 лет → чаще карцинома, не тератома [8, 24].
10. Неполная дифдиагностика	Нейротоксичность химиотерапии: платина → сенсорная нейропатия; цитарабин → мозжечковый синдром [1, 2].

Клинические задачи

Задача 1

Мужчина, 34 года. В течение 6 недель нарастают нарушения памяти, эпилептические приступы, поведенческие нарушения. МРТ: двусторонняя гиперинтенсивность медиальных отделов височных долей в режиме FLAIR. В анамнезе — орхэктомия по поводу несеминомной опухоли яичка 1,5 года назад.

Вопросы:

1. Каков наиболее вероятный диагноз? Какие антитела следует определить?
2. Рассчитайте PNS-Care Score, если антитела Ma2 положительны, онкологический анамнез верифицирован.
3. Определите тактику лечения.

Разбор:

1. Лимбический энцефалит паранеопластической природы [8]. Антитела Ma2 — ключевой маркёр при опухолях яичка у молодых мужчин [27]. Необходимо исключить рецидив опухоли (ПЭТ-КТ, УЗИ мошонки).
2. Синдром ЛЭ = высокий риск = 3 балла. Антитела Ma2 = высокий риск = 3 балла. Опухоль яичка < 2 лет назад = 4 балла (при подтверждении ассоциации). Итого: 10 баллов → определённый ПНС [8].
3. ВВИГ + пульс ГКС; при неэффективности — ритуксимаб [5]. Консультация онколога для оценки рецидива и необходимости повторного хирургического вмешательства [5, 27].

Задача 2

Женщина, 58 лет, курит 30 лет. В течение 3 месяцев нарастает проксимальная слабость в ногах, сухость во рту, запоры. Неврологически: снижение сухожильных рефлексов, усиливающихся после нагрузки. КТ грудной клетки: узловое образование в лёгком S6 справа, 1,8 × 1,4 см.

Вопросы:

1. Какой синдром наиболее вероятен? Какие антитела необходимо определить?

2. Какое дополнительное обследование подтвердит нейрофизиологический диагноз?
3. Рассчитайте PNS-Care Score при наличии P/Q VGCC-антител, если биопсия узла выявила МРЛ.

Разбор:

1. Синдром Ламберта–Итона: проксимальная слабость + дисавтономия + характерные рефлекторные изменения [8, 20]. Антитела: P/Q VGCC, SOX1 [8, 20].
2. ЭМГ: нарастание амплитуды суммарного потенциала действия при высокочастотной стимуляции — патогномоничный признак СЛИ [21]. ПЭТ-КТ + бронхоскопия с биопсией узла.
3. СЛИ = синдром высокого риска = 3 балла. P/Q VGCC = антитела промежуточного риска = 2 балла (примечание: антитело высокочасто при СЛИ, но ассоциировано с опухолью лишь в ~50% случаев [8, 20]). МРЛ, соответствующий СЛИ и антителам = 4 балла. Итого: 9 баллов → определённый ПНС [8].

Задача 3

Женщина, 22 года. 2 недели психотических симптомов (галлюцинации, дезориентация), затем генерализованные судорожные приступы, хореиформные движения, гипертермия до 38,5°C, тахикардия 110 уд/мин. МРТ без патологии. ЦСЖ: лимфоцитарный плеоцитоз 28 кл/мкл.

Вопросы:

1. Какой диагноз наиболее вероятен? Какие антитела определить в первую очередь и в каком материале?
2. Какой онкопоиск необходим?
3. Какова тактика лечения до получения результатов антител?

Разбор:

1. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит [24]. Антитела NMDAR — в первую очередь в ЦСЖ (более чувствительно) [8, 24].
2. МРТ органов малого таза с контрастированием + УЗИ малого таза (тератома яичника — наиболее частая ассоциированная опухоль у женщин 12–45 лет [24]). При отрицательном результате — ПЭТ-КТ.

3. Не ожидать результатов антител. Немедленно: исключить герпетический энцефалит (ПЦР ЦСЖ на ВПГ 1/2, эмпирически ацикловир до результата). При отрицательной ПЦР — пульс ГКС-терапия + ВВИГ [5, 24]. При выявлении тератомы — плановая сальпингоофорэктомия улучшает неврологический прогноз [24].

Задача 4

Мужчина, 55 лет. Подострая сенситивная атаксия (2 месяца), нарушение глубокой чувствительности в руках и ногах, дизартрия. ЦСЖ: лимфоцитарный плеоцитоз 18 кл/мкл, умеренное повышение белка. МРТ без структурной патологии. Полный скрининг нейрональных антител в сыворотке и ЦСЖ — отрицательный. Курит 25 лет.

Вопросы:

1. Каков наиболее вероятный синдром? Назовите диагностическую категорию по PNS-Care Score без антител и без выявленной опухоли (наблюдение < 2 лет).
2. Какие дополнительные обследования показаны?
3. Возможен ли диагноз ПНС при отрицательных антителах?

Разбор:

1. Сенсорная ганглиопатия — синдром высокого риска [8]. PNS-Care Score без антител (0 баллов) и без выявленной опухоли < 2 лет (1 балл) + синдром высокого риска (3 балла) = 4 балла → возможный ПНС [8].
2. ПЭТ-КТ (приоритет — МРЛ у курильщика) [8]; УЗИ брюшной полости и малого таза; расширенная панель антител; повторное исследование ЦСЖ через 4–6 недель [8].
3. Да — серонегативный ПНС реален [8]. При высокорисковом фенотипе и отсутствии альтернативного объяснения, особенно при наличии опухолевой ассоциации, диагноз ПНС остаётся правомерным. Необходимо продолжать онкопоиск каждые 3–6 месяцев 2 года [8].

Итоговый тест

Выберите один правильный ответ.

1. Какой из перечисленных синдромов относится к высокому риску паранеопластической природы согласно критериям Graus et al. 2021?

А) NMDA-рецепторный энцефалит
Б) Синдром ригидного человека
В) Сенсорная ганглиопатия
Г) Синдром Морвана

2. Какая опухоль наиболее часто ассоциирована с антителами Yo?

А) Мелкоклеточный рак лёгкого
Б) Рак яичников
В) Тимома
Г) Лимфома Ходжкина

3. Пациент с лимбическим энцефалитом, антителами Hu, MPJ выявлен. Какова диагностическая категория ПНС по PNS-Care Score?

А) Возможный ПНС
Б) Вероятный ПНС
В) Определённый ПНС
Г) ПНС маловероятен

4. Почему при NMDA-рецепторном энцефалите рекомендуется исследовать антитела в ЦСЖ, а не только в сыворотке?

А) Антитела к NMDAR отсутствуют в сыворотке всегда
Б) Сыворотка менее чувствительна для NMDAR-антител; часть пациентов имеет антитела только в ЦСЖ
В) ЦСЖ позволяет исключить ложноположительные результаты
Г) Международные стандарты не регламентируют выбор материала

5. Что характерно для синдрома Ламберта–Итона в отличие от миастении гравис?

А) Птоз и диплопия — наиболее частые симптомы

Б) Выраженная дисавтономия и усиление рефлексов после нагрузки

В) Антитела к ацетилхолиновым рецепторам — ключевой маркёр

Г) Нарушение постсинаптической нервно-мышечной передачи

Ответы: 1-В; 2-Б; 3-В; 4-Б; 5-Б.

Глоссарий

Термин	Определение
Агрипния эксцитата	Патологическое состояние с практически полным отсутствием сна на фоне двигательной и вегетативной гиперактивации; характерна для синдрома Морвана [33].
Аутоиммунный энцефалит	Воспалительное поражение головного мозга вследствие аутоиммунных механизмов; может иметь паранеопластическую и непаранеопластическую природу [14].
Дисавтономия	Расстройство вегетативной нервной системы: сухость во рту, запоры, ортостатическая гипотензия, нарушения сердечного ритма, гипергидроз [8].
иКТ — ингибиторы иммунных контрольных точек	Препараты, блокирующие PD-1, PD-L1 или CTLA-4; применяются в онкологии и могут вызывать иммуно-опосредованные неврологические осложнения [5, 6].
Лимбический энцефалит (ЛЭ)	Воспаление медиальных отделов височных долей; клинически: нарушения памяти, эпиприступы, психические расстройства; может быть паранеопластическим и непаранеопластическим [8, 14].
Нейромиотония	Спонтанная гиперактивность периферических двигательных нервов; клинически: крампи, фасцикуляции, миокимия [33].
Онкопоиск	Комплекс диагностических мероприятий по выявлению злокачественного новообразования при подозрении на паранеопластический синдром [7, 8].
Опсоклонус	Хаотические высокочастотные многонаправленные саккады без межсаккадических пауз; входит в синдром опсоклонус-миоклонус [8, 17].
ПНС-Care Score	Количественная шкала вероятности паранеопластической природы НС-синдрома (Graus et al. 2021 [8]): учитывает тип синдрома, антитела и наличие опухоли; ≥8 = определённый ПНС.
Паранеопластические неврологические синдромы (ПНС)	Иммуно-опосредованные поражения НС, возникающие на фоне злокачественного новообразования вследствие перекрёстного иммунного ответа [1, 2].
Сенситивная атаксия	Нарушение координации движений вследствие поражения проприоцептивных путей; усиливается при закрытых глазах (проба Ромберга положительная) [8, 18].
Сенсорная ганглиопатия	Поражение ганглиев задних корешков спинного мозга; клинически: нарушение глубокой чувствительности, сенситивная атаксия [8, 18].

Серонегативный ПНС	ПНС без выявленных нейрональных антител; не исключает паранеопластической природы [8].
Синдром Ламберта–Итона (СЛИ)	Аутоиммунное заболевание нервно-мышечного синапса с антителами к P/Q VGCC; проксимальная слабость + дисавтономия + изменение рефлексов [8, 20].
Синдром Морвана	Сочетание энцефалопатии, нарушений сна, дисавтономии и периферической нервной гипервозбудимости; ассоциирован с CASPR2-антителами и злокачественной тимомой [8, 33, 34].
Синдром ригидного человека (СРЧ)	Прогрессирующая ригидность аксиальной мускулатуры + болезненные спазмы; паранеопластический вариант: амфизин-антитела + рак молочной железы [8, 32].
Тимома злокачественная	Опухоль эпителия вилочковой железы; ассоциирована с рядом аутоиммунных НС-синдромов (синдром Морвана, ЛЭ, миастения) [8, 33].
Псевдообструкция ЖКТ	Рецидивирующая кишечная непроходимость без механического препятствия; при ПНС обусловлена поражением интрамуральных нервных сплетений; ассоциирована с Hu-антителами [8, 19].

Список литературы

1. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2007;2(1):22. DOI: 10.1186/1750-1172-2-22
2. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med. 2003;349(16):1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMra023009
3. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. J Neurol. 2020;267(1):26–35. DOI: 10.1007/s00415-019-09544-1
4. Hébert J, Riche B, Vogrig A, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(6):e883. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000883
5. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(9):535–548. DOI: 10.1038/s41571-019-0194-4
6. Vogrig A, Fouret M, Joubert B, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6(6):e604. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000604
7. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(8):1135–1140. DOI: 10.1136/jnnp.2003.034447
8. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(4):e1014. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001014
9. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. Ann Neurol. 2001;49(2):146–154. DOI: 10.1002/1531-8249(20010201)49:2<146::AID-ANA34>3.0.CO;2-E
10. Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur ME, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Acta Neuropathol Commun. 2019;7:38. DOI: 10.1186/s40478-019-0693-7
11. Makuch M, Wilson R, Al-Diwani A, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody production from germinal center reactions: therapeutic implications. Ann Neurol. 2018;83(3):553–561. DOI: 10.1002/ana.25173
12. Small M, Treilleux I, Couillault C, et al. Genetic alterations and tumor immune attack in Yo paraneoplastic cerebellar degeneration. Acta Neuropathol. 2018;135(4):569–579. DOI: 10.1007/s00401-017-1802-y
13. Graus F, Keime-Guibert F, René R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain. 2001;124(Pt 6):1138–1148. DOI: 10.1093/brain/124.6.1138
14. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016;15(4):391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
15. McKeon A. Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 1 accompaniments: the cerebellum and beyond. Arch Neurol. 2011;68(10):1282–1289. DOI: 10.1001/archneurol.2011.223

16. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. Neurology. 2003;60(2):230–234. DOI: 10.1212/01.wnl.0000041495.87539.98
17. Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, et al. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. JAMA Neurol. 2016;73(4):417–424. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4484
18. Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. Brain. 2009;132(Pt 7):1723–1733. DOI: 10.1093/brain/awp110
19. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, Prather CM. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. Am J Gastroenterol. 2001;96(2):373–379. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03353.x
20. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2011;10(12):1098–1107. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70155-9
21. Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, Ryan HF Jr. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve. 2005;32(4):515–520. DOI: 10.1002/mus.20395
22. Spatola M, Sabater L, Planagumà J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects. Neurology. 2018;90(22):e1964–e1972. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005614
23. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABA A receptor antibody-associated encephalitis. Neurology. 2017;88(11):1012–1020. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003711
24.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. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1
25. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology. 2013;81(12):1058–1063. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000042
26. Bost C, Chanson E, Picard G, et al. Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies. J Neurol. 2018;265(10):2190–2200. DOI: 10.1007/s00415-018-8998-x
27. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain. 2004;127(Pt 8):1831–1844. DOI: 10.1093/brain/awh199
28. Saiz A, Bruna J, Stourac P, et al. Anti-Hu-associated brainstem encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(4):404–407. DOI: 10.1136/jnnp.2008.155374
29. Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, et al. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). Arch Neurol. 2010;67(9):1109–1115. DOI: 10.1001/archneurol.2010.209
30. Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis. N Engl J Med. 2019;381(1):47–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1816721
31. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. Neurology. 2011;76(24):2089–2095. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821f468f

32. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies. Neurology. 2008;71(24):1955–1958. DOI: 10.1212/01.wnl.0000325002.30164.8f
33. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. Ann Neurol. 2012;72(2):241–255. DOI: 10.1002/ana.23582
34. Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Elsensohn MH, et al. 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
35. Abboud H, Probasco JC, Irani SR, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(7):757–768. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325300
36. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. Expert Rev Neurother. 2015;15(12):1391–1419. DOI: 10.1586/14737175.2015.1115720
37. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. Brain. 2012;135(Pt 5):1622–1638. DOI: 10.1093/brain/aws082
38. Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, et al. Central nervous system complications associated with immune checkpoint inhibitors. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(4):358–368. DOI: 10.1136/jnnp-2019-323334
39. Sechi E, Markovic SN, McKeon A, et al. Neurological autoimmunity and immune checkpoint inhibitors: autoantibody profiles and outcomes. Neurology. 2020;95(17):e2442–e2452. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010632
40. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2021;39(36):4073–4126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440
41. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. Curr Opin Neurol. 2017;30(6):659–668. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000497
42. Graus F, Escudero D, Oleaga L, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. Eur J Neurol. 2018;25(8):1011–1016. DOI: 10.1111/ene.13661
43. Muñiz-Castrillo S, Vogrig A, Honnorat J. Associations between HLA and autoimmune neurological diseases with autoantibodies. Auto Immun Highlights. 2020;11(1):2. DOI: 10.1186/s13317-019-0124-6
44. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. Ann Neurol. 2018;83(1):166–177. DOI: 10.1002/ana.2513

Формат 60x90/16, объем 1,75 усл. печ. л.
Бумага 80 г/м^2. Офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Тираж 1000 Заказ № 2026-477-мбу
Отпечатано в типографии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, Москва, ул. Живописная, 46. Тел. +7 (499) 190–93–90
rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru. www.fmbafmbc.ru