

© ШНАЙДЕР Н.А., ДЫХНО Ю.А., 2016
УДК 616.006.04-06:616.8-092:612.017.1

Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А.

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск, Россия

Паранеопластический неврологический синдром (ПНС) может быть рассмотрен как удаленные эффекты рака, которые не вызваны непосредственно опухолью и ее метастазами или инфекцией, ишемией, метаболическими нарушениями. Авторы представили лекцию, освещающую актуальность проблемы и дефиницию ПНС, основная часть статьи посвящена истории изучения ПНС за рубежом и в нашей стране.

Ключевые слова: рак; иммунитет; дизиммунное состояние; паранеопластический неврологический синдром; дефиниция; история.

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А. Краткая история изучения паранеопластического неврологического синдрома. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (1–2): 105–109. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-1-105-109

Для корреспонденции: Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: NASHnaider@yandex.ru.

Shnayder N. A., Dykhno Yu. A.

SHORT HISTORY OF THE STUDY OF PARANEOPASTIC NEUROLOGICAL SYNDROME

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) can be defined as remote effects of cancer that are neither caused by the tumor and its metastases, nor by infection, ischemia or metabolic disturbances. The authors presented the lecture highlighting the actuality of the problem and definition of PNS, main part of the article is devoted to the history of the study of PNS in the our country and abroad.

Key words: cancer; immunity, disimmune condition, paraneoplastic neurological syndrome; PNS; definition; history.

For citation: Shnayder N. A., Dykhno Yu. A. Short history of the study of paraneoplastic neurological syndrome. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology)* 2016; 21 (1–2): 105–109. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-1-105-109

Correspondence to: Natalya A. Shnayder, MD, Phd, DSc, Prof., Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: NASHnaider@yandex.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 09 November 2015

Accepted 19 November 2015

«В жестко регулируемой иммунной системе не может быть более скандальной ситуации, чем нападение защиты на своих подзащитных, как в случае паранеопластического поражения центральной нервной системы. Жертвы в мозге утверждают, что не виновны. Нападавшие настаивают, что выполняли приказ. Возможно, нападавшие заблуждались? Следствие длится не одно десятилетие. Возникают все новые теории. ... Иммунная система обвиняется в двух преступлениях: в том, что позволяет опухоли расти и в чрезмерной реакции, вызывающей повреждение нервной системы». [1, 2]

Вопросы биологии злокачественных новообразований и опухолевой прогрессии продолжают занимать умы исследователей-теоретиков и клиницистов. Подобно проблеме философского камня для средневекового алхимика, они еще очень далеки от окончательного разрешения. Мгновение, которое хотелось бы остановить в научном поиске, как и бессмертному герою И.В. Гете, неоднократно казалось близким, но исследователи по-прежнему далеки от окончательного, безапелляционного понимания природы биологии опухолевого роста и иммунного надзора [3]. Возможность антигензависимой элиминации опухолевых клеток составляет основу концепции иммунного надзора. Описано множество доказательств существова-

ния иммунного надзора и вклада тех или иных компонентов иммунитета в противоопухолевый ответ, однако однозначные доказательства *in vivo* спонтанной регрессии опухолей у неподверженных воздействиям живых и человека отсутствуют. Существует взаимное влияние опухоли и иммунной системы, которое в отсутствие внешних воздействий обычно приводит к развитию системной толерантности к опухолевым антигенам и прогрессии заболевания [4]. Поскольку раковые клетки происходят из нормальных клеток, накопивших нарушения в системе контроля пролиферации и репарации повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты, они во многом напоминают собственные клетки, иммунный ответ на них несет черты ответа на аутоантигены. Фундаментальная разница между нормальными и трансформированными клетками состоит в различии не только антигенного состава, но и биологического поведения. В процессе опухолевой прогрессии происходят разрушение тканевых барьеров с инвазией в окружающие ткани, а также массивная некротическая гибель клеток на поздних стадиях роста опухоли. Важным последствием нарушения тканевой архитектуры является локальная генерация провоспалительных сигналов в виде цитокинов и хемокинов [5], центральных инициаторов активации врожденной иммунной системы. Особенностью

канцерогенеза является генетическая нестабильность [6], означающая изменчивость генного профиля опухолевых клеток. Вследствие мутационных изменений новые антигены постоянно возникают в процессе эволюции опухолевых клеток. Кроме того, за счет эпигенетических изменений (деметилирования промотерных областей генов) происходит гиперэкспрессия нормальных тканевых антигенов, многократно повышающая концентрацию белков, что может приводить к повышению их антигенности [4].

Паранеопластические (аутоиммунные) синдромы разделяются на 4 основные категории: эндокринные, неврологические, кожно-слизистые и гематологические. Кроме того, выделяют другие, более редкие синдромы, не включенные в основные категории (например, мембранозный гломерулонефрит и онкогенная остеомалация). Наиболее тяжелая в клиническом отношении категория паранеопластических синдромов – паранеопластические неврологические расстройства [7].

Дефиниция

Паранеопластический неврологический синдром (ПНС) – это обширная группа аутоиммунных неврологических нарушений, развивающихся как на доклинической, так и на клинической стадии опухолевого процесса [8, 9]. Часто ПНС предшествует другим клиническим проявлениям рака, опережая диагностику злокачественной опухоли на несколько месяцев и даже лет [10]. Классически считается, что этот синдром развивается до [11] или после верификации диагноза рака [12], хотя в некоторых случаях первичная злокачественная опухоль может быть не найдена даже на вскрытии [13]. Активная реакция организма на чужеродный материал приводит к индукции иммунного ответа: гуморального и клеточного [14]. Патофизиология ПНС является сложной и интригующей. Когда возникает злокачественная опухоль, организм человека может производить антитела для борьбы с опухолью и уничтожения опухолевых клеток. К сожалению, в некоторых случаях эти антитела перекрестно реагируют с нормальными тканями и уничтожают их, приводя к развитию паранеопластического расстройства. Согласно современным представлениям, клеточно-опосредованным дитоксическим реакциям отводится центральное место в осуществлении иммунного надзора и поддержании гомеостаза организма. Эти реакции составляют основу эффекторного звена в противоопухолевой защите организма, элиминации инфицированных вирусом клеток, в трансплантационном иммунитете, реакциях гиперчувствительности замедленного типа, контроле за процессами пролиферации и дифференциации соматических клеток [15, 16].

В одних случаях антитела или Т-клетки, направленные против опухоли, могут ошибочно атаковать нормальные нервные клетки. Антионконевральные антитела играют важную роль в диагностике и лечении ПНС. Эти антитела специфичны для злокачественности, а не для конкретного неврологического синдрома (паранеопластической мозжечковой дегенерации, паранеопластического лимбического энцефалита, паранеопластической полинейропатии и др.). Описаны антитела, ассоциированные только с одной из клинических форм паранеопластических заболеваний центральной, периферической и вегетативной нервной системы в рамках ПНС, но несколько различных антител могут сосуществовать у одного пациента с одной злокачественной опухолью. В связи с этим при обследовании пациента с подозрением на ПНС должен быть исследован весь доступный спектр антионконевральных антител, чтобы своевременно верифицировать диагноз. Однако в 30–40% случаев ПНС может развиваться и без детекции в сыворотке крови пациентов со злокачественными опухолями антинейрональных антител, описанных к настоящему времени или доступных для лабораторной диагностики в повседневной клинической практике [17], что объясняет поиск новых классов антионконевральных антител и необходимость

их внедрения в повседневную клиническую практику [5].

В других случаях ПНС развивается в результате производства и выброса физиологически активных веществ опухоли. Опухоли могут синтезировать гормоны, разнообразные ферменты, цитокины. Некоторые злокачественные опухоли синтезируют белки, которые физиологически являются белками, экспрессируемыми в норме во время внутриутробного развития плода эмбриональными и фетальными клетками, но не характерными для нормальных взрослых клеток (например, карциноэмбриональный антиген, альфа-фетопротеин, углеводный антиген 19–9) [18]. Реже опухоль может нарушать нормальные пути метаболизма веществ или стероидный обмен. Наконец, некоторые ПНС являются идиопатическими.

История изучения вопроса

История изучения ПНС датируется концом XIX века, когда профессор Парижского университета, врач-интернист Арман Труссо (Armand Trousseau) в 1865 г. описал рецидивирующий тромбоз, предположив, что одной из причин его возникновения может быть рак желудка (рис. 1, а). Синдром, носящий его имя и ставший впоследствии причиной смерти ученого, считается первым описанием ПНС [цит. по 5, 19].

Первое упоминание о связи периферической нервной системы и рака встречается в трудах французского ученого профессора М. Ауче (M. Auchè). В 1890 г. он описал 8 пациентов с раком (у 4 был диагностирован рак желудка, у 1 – поджелудочной железы, у 3 пациенток – рак матки) и различными формами периферической нейропатии. Автор предположил, что нейропатия, вероятно, обусловлена дефицитом питания и воспалением. С учетом современных данных более вероятно паранеопластическая природа данных нарушений [13, 19]. Вероятно, первое описание клинических случаев ПНС с поражением центральной нервной системы принадлежит ученику Карла Вестфала (K. Westphal) – немецкому неврологу, профессору Берлинского университета Герману Оппенгейму (G. Oppenheim). В 1987 г. Герман Оппенгейм и Эрнст Симмерлинг (E. Siemerling) описали двух пациентов с карциномой желудка, у которых имела место периферическая невропатия (рис. 1, б, в). В 1888 г. Г. Оппенгейм проанализировал клинический случай пациентки, умершей от карциномы, у которой за несколько дней до смерти развились правосторонний гемипарез и афазия и при аутопсии не было найдено объяснения появившимся очаговым симптомам. Ученый предположил, что поражение нервной системы ассоциировано с продукцией опухолью «токсической субстанции». В 1899 г. Г. Оппенгейм описал пациента с дизартрией, тетрапарезом и диспноэ, который умер от паралича дыхательной мускулатуры. На аутопсии были обнаружены лимфосаркома вилочковой железы, микроскопические изменения в стволе головного мозга и спинном мозге, которые ученый описал как «полиоэнцефаломиелит», хотя более вероятным представляется диагноз «миастения». В 1949 г. М. Гичард (M. Guichard) и Г. Вигнон (G. Vignon) [20] использовали термин «паранеопластический» в обсуждении дифференциального диагноза у пациентов с многочисленными черепными и корешковыми нейропатиями, вызванными метастазами опухоли матки. Впоследствии М. Гичард и соавт. [21] тщательно изучили анамнез и результаты обследований больных, подозрительных в отношении ПНС, при аутопсии которых в спинном мозге и нервных корешках опухолевых клеток не обнаружено. Тогда авторы предложили применять термин «паранеопластический» вместо «неопластический», чтобы тем самым выделить особую нозологическую форму полинейропатий. Этот термин был позднее внедрен в клиническую практику для описания неврологических осложнений, которые не могли быть присущи таким механизмам, как прямая инвазия опухоли или инфекция нервной системы, коагулопатия или побочные эффекты противоопухолевой терапии. Поэтому любой симптом не-



Рис. 1. Ученые, первыми описавшие клинику ПНС.

а – французский интернист Арман Труссо (1811–1867); *б* – германский невролог Герман Оппенгейм (1858–1919); *в* – германский невролог и психиатр Эрнст Симерлинг (1857–1931).

ясной причины, но связанный с наличием опухоли, считался паранеопластическим [22, 23].

Концепцию иммунного ответа при раке предложили Л. Томас (L. Thomas) и Ф. Бернет (F. Burnet) в середине 1950-х годов [1]. Они предположили, что иммунные механизмы воздействуют на опухолевые клетки, вызывая образование противоопухолевых антител, которые в свою очередь вызывают повреждение нервных клеток. По аналогии с противинфекционным иммунитетом появление в опухолевой ткани «чужих» антигенов, индуцированных вирусами и канцерогенами, должно стимулировать иммунный ответ и элиминацию чужеродных антигенов из макроорганизма. Данное положение легло в основу концепции иммунологического надзора. Ее следствием стало положение о несостоятельности иммунной системы при опухолевой болезни и необходимости иммуностимуляции. Дальнейшие исследования в этом направлении показали, что наряду с развитием реакций противоопухолевой направленности происходит блокирование эффекторного звена иммунной системы, а в ряде случаев – иммуностимуляция опухолевого роста.

Впервые ПНС как самостоятельная нозологическая единица был описан Дж. Познером (J. Posner) [24] в 1995 г., когда была предложена дефиниция ПНС как клинически неоднородного заболевания (заболеваний) вследствие повреждения различных отделов центральной, периферической и вегетативной нервной системы. Ученые всего мира в разные годы описывали различные формы ПНС. Так, паранеопластическую мозжечковую дегенерацию впервые описал В. Вроувер [25] в 1919 г., но его теория не была признана до 1938 г., и лишь спустя 19 лет В. Вроувер и А. Виомонд описали связь мозжечковой дегенерации с раком яичников [26–28]. D. Denny-Brown в 1948 г. классически описал двух больных с сенсорной нейропатией и легочной карциномой. Синдром опсоклонус-миоклонус впервые описали в 1962 г. P. Sandifer и M. Kinsburne [цит. по 29–31].

В 1960 г. J. Brierley и соавт. [32] представили собственные наблюдения трех пациентов, умерших от «подострого энцефалита у пожилых взрослых с преимущественным поражением лимбической области». По данным аутопсии у одного пациента была выявлена небольшая лейомиома почки без злокачественного перерождения. Второй пациент имел выраженные изменения лимфатических узлов средостения, вероятно, связанные с «анапластической бронхиальной карциномой», но опухоль не была найдена ни в легких, ни в других органах этого умершего пациента. Третий пациент имел «инкапсулированные массы» в правом легком, которые были представлены фибрированными лимфатическими узлами. В 1961 г. W. Verhaart и соавт. [33] описали двух пациентов с воспалительными изменениями в медиобазальных отделах височной доли, у обоих пациентов были выявлены опухолевые клетки

в медиастинальных лимфатических узлах, но не идентифицировано поражение легкого. В 1962 г. Дж. Сторринг (G. Storing) и соавт. описали пациента с «недифференцированной бронхиальной карциномой и энцефалитоподобной картиной в лимбической системе». В 1965 г. М. Яр (M. Jahr) и соавт. представили клинический случай «энцефалопатии, ассоциированной с карциномой» у пациента с мелко-клеточным раком легкого. В 1967 г. Дж. Ульрих (J. Ulrich) и соавт. [34] описали пациента с мелко-клеточным раком легкого и нейрональной дегенерацией в области аммонова рога с периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией. Впервые дефиниция паранеопластического лимбического энцефалита была предложена в 1968 г. J. Corsellis и соавт. [цит. по 10].

В 1950 г. Э. Ламберт (E. Lambert) и соавт. [35, 36] впервые описали случай нарушения нейромышечной передачи, ассоциированной со злокачественным новообразованием. В 1953 г. Х. Андерсен (H. Anderson) и соавт. представили клинический случай у 47-летнего мужчины с раком легкого, у которого прогрессировали слабость проксимальной мускулатуры и гипорефлексия с развившимся длительным апноэ после введения сукцинилхолина. В 1956 г. на заседании Американского физиологического общества E. Lambert и соавт. представили доклад о 6 пациентах с нарушением нейромышечной передачи, страдающих злокачественными новообразованиями. Впоследствии в 1957 г. они описали основные клинические симптомы и электрофизиологические характеристики миастенического синдрома Ламберта–Итона [36].

Нейромиотонию (синдром Исаака) впервые описал в 1961 г. Гийям Исаакс (Hyam Isaacs) [37, 38]. В статье, опубликованной в «Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry», автор представил 2 клинических случая заболевания, для которого были характерны «нарастающая мышечная ригидность, фасцикуляции, крампи и гипорефлексия». Изучение паттерна электромиографии, которую выполнил и описал H. Isaacs, показал непрерывную моторную деятельность, которая сохранилась, несмотря на местный блок нервной проводимости, но исчезала после инфильтрации мышц прокаинамом или после введения паралитических агентов типа кураре и сукцинилхолина. Клинические случаи с подобными характеристиками были описаны и прежде, но H. Isaacs впервые подтвердил роль поражения периферических нервов в развитии мышечных нарушений при данной патологии.

Один из ключевых вопросов значения феномена опухолевой болезни в эволюции – экспрессирует ли опухоль по сравнению с нормальной тканью принципиально новые антигены или нет. Положительный ответ на данный вопрос был получен во второй половине XX века в лаборатории советского иммунолога и вирусолога профессора Льва Александровича Зильбера [39], который применил методику сенсибилизации экспериментального животного тканью опухоли с целью получения гуморального иммунного ответа с целым спектром специфических антител, а затем проводил десенсибилизацию нормальной тканью того же органа. На повторное введение гомогената опухоли экспериментальное животное отвечало анафилактическим шоком в случае наличия в опухоли специфических антигенов. Разница оказалась существенной, в результате был сделан вывод об антигенном различии опухолевой и нормальной ткани. Полученные антисыворотки затем использовались для выявления специфических антигенов опухоли у человека. Таким образом,

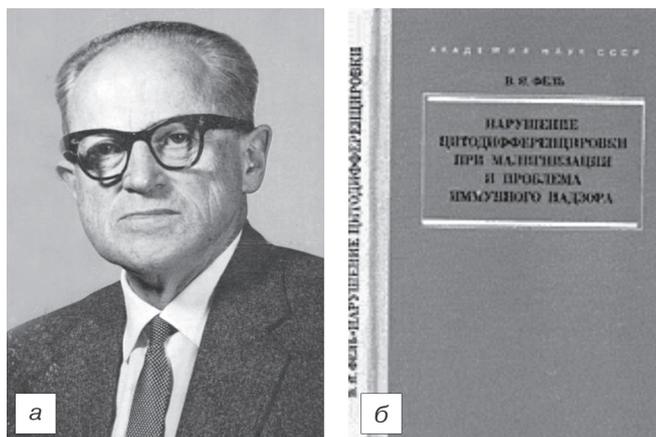


Рис. 2. Отечественные ученые, внесшие существенный вклад в изучение механизмов развития паранеопластического неврологического синдрома.

а – советский иммунолог и вирусолог Лев Александрович Зильбер (1894–1966);
б – монография Владимира Яковлевича Фельда (1929–1990), изданная в 1977 г.

в числе первых исследователей в мире, разработавших иммунологические методы выявления опухолюассоциированных антигенов и представивших доказательства существования антигенных отличий опухолевых клеток от нормальных, были советские иммунологи Л.А. Зильбер (рис. 2, *а*) и его сотрудники [39, 40]. Феномен антигенной дивергенции – появление в малигнизированных клетках антигенов, свойственных нормальным тканям, не гомологичным опухоли, впервые был охарактеризован E. Day в 1965 г., который обнаружил в клетках первичных гепатом крыс антигены, присущие нормальным тканям почки и селезенки, но не печени. Независимо от E. Day данный феномен был обнаружен и отечественными учеными в Институте цитологии Российской академии наук [14], что послужило началом последующих многолетних исследований. Развитие концепции о функционировании в организме системы надзора за состоянием цитодифференцировки послужило импульсом к изучению иммунокомпетентных клеток, осуществляющих этот надзор (рис. 2, *б*). В 1977 г. Владимиром Яковлевичем Фельдом была создана лаборатория цитологии опухолевого роста на базе лаборатории генетики опухолевых клеток, основанной известным генетиком профессором Ю.М. Оленовым. В лаборатории цитологии опухолевого роста Института цитологии был модифицирован и впервые применен метод, позволяющий охарактеризовать уровень активности эффекторных клеток спонтанного иммунитета – естественных киллерных клеток различного происхождения. Антигены, за счет которых осуществляется антигенная дивергенция, были обозначены как гетероорганные антигены, т. е. антигены, присущие тканям, не гомологичным опухоли [8, 40].

Заключение

В настоящее время продолжают исследования ПНС как за рубежом, так и в России (Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Ростов, Красноярск, Томск и др.). Ведется поиск новых антионкогенных антител и ассоциированных с ними злокачественных опухолей. Если традиционный скрининг на рак является отрицательным, для клинической практики могут быть весьма полезны исследование антионкогенных антител в сыворотке крови, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография [41] и позитронно-эмиссионная томография, в том числе обзорная с использованием радиоизотопного сканирования всего тела [42]. Пациенты с подозрением на ПНС должны находиться на диспансерном учете у невролога и онколога, они нуждаются в углубленной ком-

плексной диагностике, если злокачественная опухоль не выявлена при первом обращении. Обнаружение онкопатологии (рака) и хирургическое лечение, иммунотерапия и поддерживающее (симптоматическое) лечение являются важными компонентами терапии ПНС. Иммунотерапия весьма эффективна в случаях ПНС, ассоциированных с антителами к белкам клеточной мембраны, например к вольтажзависимым калиевым каналам, вольтажзависимым кальциевым каналам, а также с антителами к NMDA-рецепторам. Для иммунотерапии используются стероиды, внутривенные иммуноглобулины, плазмаферез, цитостатики, ритуксимаб. Поддерживающая терапия включает в себя симптоматическое лечение противосудорожными препаратами, анальгетиками, физиотерапию, логопедию и трудотерапию. ПНС может имитировать любой неврологический синдром, поэтому высокий уровень клинической настороженности в отношении выявления случаев рассматриваемой патологии нервной системы важен для ранней диагностики и лечения (оперативного, лучевого, химиотерапии) злокачественных новообразований и достижения наилучшего результата для пациента [17, 43].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pranzatelli M. R. Paraneoplastic syndromes: an unsolved murder. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2000; 7 (2): 118–30.
2. Бобылова М.Ю., Ильина Е.С., Ильина Е.С. Паранеопластические синдромы у детей. Обзор литературы. Клинический пример паранеопластического миоклонус-опрокноуса. *Лечащий врач.* 2013; 9: 65–9.
3. Бондарь Г.В., Антипова С.В. *Лекции по клинической онкологии: Учебное пособие.* Луганск; 2009.
4. Мушенкова Н.В. Возможности иммунного контроля опухолей. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2006; 2 (2): 3–15.
5. Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 807–39.
6. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144 (5): 646–74.
7. Rees J.H. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004; 75 (Suppl. 2): 43–50.
8. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю. А., Ежикова В.В., Кантимирова Е.А. Антионкогенные антитела и паранеопластический неврологический синдром. *Российский онкологический журнал.* 2012; 2: 49–53.
9. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. *Сибирский онкологический журнал.* 2011; 3 (45): 82–90.
10. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Паранеопластический лимбический энцефалит в практике невролога и онколога. *Российский онкологический журнал.* 2013; 1: 49–56.
11. Шнайдер Н.А., Ежикова В.В., Дмитренко Д.В. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация. *Проблемы женского здоровья.* 2012; 7 (4): 78–86.
12. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Дыхно Ю. А., Ежикова В.В. Проблемы диагностики паранеопластического лимбического энцефалита. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2013; 5 (3): 49–58.
13. Auché M. Des nevrites périphériques chez les cancéreux. *Rev. Med.* 1890; 10: 785–807.
14. Фельд В.Я. *Нарушение цитодифференцировки при малигнизации и проблема иммунного надзора.* М.; 1977.
15. Бернет Ф.М. *Клеточная иммунология.* М.; 1971.
16. Петров Р.В. *Беседы о новой иммунологии.* М.; 1976.
17. Kannoth S. Paraneoplastic neurologic syndrome: A practical approach. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2012; 15 (1): 6–12.
18. Стефанссон К., Арнасон Б. Неврологические проявления системных неоплазий. В кн.: *Внутренние болезни* / Под ред. Т.Р. Харрисона. М.; 1997: 569–76.
19. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика. *Сибирское медицинское обозрение.* 2010; 61 (1): 12–6.
20. Guichard M.M.A., Vignon G. La zolradiculonéurite cancéreuse mé-tastatique. *J. Méd. Lyon.* 1949; 30: 197–207.
21. Guichard M.M.A., Cabanne F., Tommasi M., Fayolle J. Polyneuropathies in cancer patients and paraneoplastic polyneuropathies. *Lyon Med.* 1956; 41: 309–29.

22. Dalmau J., Rosenfeld M.R. Paraneoplastic Neurologic syndromes. In: *Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L. et al., Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008; Vol. 1: 623–7.
23. Dalmau J., Rosenfeld M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008; 7 (4): 327–40.
24. Posner J.B. *Neurologic Complications of Cancer*. Philadelphia: FA Davis Company; 1995.
25. Brouwer B. Beitrag zur Kenntnis der chronischen diffusen Kleinhirnerkrankungen. *Neurol. Cbl*. 1919; 38: 674–82.
26. Шнайдер Н.А., Ежикова В.В., Дыхно Ю.А., Дмитренко Д.В., Панина Ю.С. Проблемы диагностики паранеопластической мозжечковой дегенерации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 1: 35–43.
27. Brouwer B., Biemond A. Les affections parenchymateuse du cer-veletleur signification du point de vue de l'anatomie et de la physiologie de cetorgane. *J. Belge Neurol. Psychiatr*. 1938; 38: 691–757.
28. Shams'ili S., Grefkens J., De Leeuw B. et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*. 2003; 126 (6): 1409–18.
29. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А., Ежикова В.В. Синдром опсокло-нуса-миоклонуса. *Нервно-мышечные болезни*. 2013; 3: 22–6.
30. Chang B.H., Koch T., Hopkins K. et al. Neuroblastoma found in a 4-year-old after rituximab therapy for opsoclonus-myoclonus. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008; 50 (3): 683–7.
31. Stejanowicz J., Izycka-Swieszewska E., Drozynska E. Neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome – clinical and pathological characteristics. *Folia Neuropathol*. 2008; 46 (3): 176–85.
32. Brierley J.B., Corsellys J.A.N., Hierons R., Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960; 83: 357–68.
33. Verhaart W.J.C. Grey matter degeneration of the CNS in carcinosis. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 1961; 1: 107–12.
34. Fong Ch.-Ch. Recent advance in immunological tests in paraneoplastic neurological syndrome. *Acta Neurol. Taiwan*. 2005; 14 (1): 29–35.
35. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Карганов М.Ю. Антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам и к ацетилхолиновым рецепторам у больных с миастеническим синдромом Ламберта–Итона. *Нейроиммунология*. 2006; 4 (1–2): 40–3.
36. Mareska M., Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin. Neurol*. 2004; 24 (2): 149–53.
37. Лукьянов М.В., Марченкова М.С., Трибо Т.О., Павлова Е.М. Диагностика и длительное наблюдение за лечением больных синдромом Исаака. *Функциональная диагностика*. 2010; 3: 73–5.
38. Лукьянов М.В., Хворостина А.В., Исаева Н.А. Диагностика и лечение синдрома Исаака. *Неврологический журнал*. 2003; 8 (6): 21–5.
39. Зильбер Л.А., Абелев Г.И. *Вирусология и иммунология рака*. М.: 1962.
40. Тюряева И.И. Опухолевые антигены. *Цитология*. 2008; 50 (3): 189–209.
41. Urbach H., Soeder B.M., Jeub M., Klockgether T. et al. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology*. 2006; 48: 380–6.
42. Sioka C., Fotopoulos A., Kyritsis A.P. Paraneoplastic neurological syndromes and the role of PET imaging. *Oncology*. 2010; 78 (2): 150–6.
43. Rosenfeld M.R. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Oncologist*. 2010; 15 (6): 603–17.
44. plastic limbic encephalitis in practice of neurologist and oncologist. *Rossiiskiy onkologicheskii zhurnal*. 2013; 1: 49–56. (in Russian)
45. Shnayder N.A., Ezhikova V.V., Dmitrenko D.V. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2012; 7 (4): 78–86. (in Russian)
46. Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Dykhno Yu.A., Ezhikova V.V. Problems of diagnosis of paraneoplastic limbic encephalitis. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2013; 5 (3): 49–58. (in Russian)
47. Auche M. Des nevrites peripheriques chez les cancéreux. *Rev. Med*. 1890; 10: 785–807.
48. Fel' V.Ya. *Violation of Cytodifferentiation During Malignancy and Problems of Immune Surveillance*. Moscow; 1977. (in Russian)
49. Bernet F.M. *Cellular Immunology*. Moscow; 1971. (in Russian)
50. Petrov R.V. *Talks on a New Immunology*. Moscow; 1976. (in Russian)
51. Kannoth S. Paraneoplastic neurologic syndrome: A practical approach. *Ann. Indian Acad. Neurol*. 2012; 15 (1): 6–12.
52. Stefansson K., Arnason B. Neurological manifestations of systemic neoplasias. In: *Internal Medicine / Ed. T.R. Harrison*. Moscow; 1997: 569–76. (in Russian)
53. Shnayder N.A., Kantimirova E.A. Paraneoplastic polyneuropathy: definition, etyopathogenesis, diagnosis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2010; 61 (1): 12–6. (in Russian)
54. Guichard M.M.A., Vignon G. La zolyradiculonéurite cancéreuse mé-tastatique. *J. Méd. Lyon*. 1949; 30: 197–207.
55. Guichard M.M.A., Cabanne F., Tommasi M., Fayolle J. Polyneuropathies in cancer patients and paraneoplastic polyneuropathies. *Lyon Med*. 1956; 41: 309–29.
56. Dalmau J., Rosenfeld M.R. Paraneoplastic Neurologic syndromes. In: *Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L. et al., Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008; Vol. 1: 623–7.
57. Dalmau J., Rosenfeld M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008; 7 (4): 327–40.
58. Posner J.B. *Neurologic Complications of Cancer*. Philadelphia: FA Davis Company; 1995.
59. Brouwer B. Beitrag zur Kenntnis der chronischen diffusen Kleinhirnerkrankungen. *Neurol. Cbl*. 1919; 38: 674–82.
60. Shnayder N.A., Ezhikova V.V., Dykhno Yu.A., Dmitrenko D.V., Panina Yu.S. Problems of paraneoplastic cerebellar degeneration diagnosis. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika*. 2014; 1: 35–43. (in Russian)
61. Brouwer B., Biemond A. Les affections parenchymateuse du cer-veletleur signification du point de vue de l'anatomie et de la physiologie de cetorgane. *J. Belge Neurol. Psychiatr*. 1938; 38: 691–757.
62. Shams'ili S., Grefkens J., De Leeuw B. et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*. 2003; 126 (6): 1409–18.
63. Shnayder N.A., Kantimirova E.A., Ezhikova V.V. Opsoclonus-myoclonus syndrome. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2013; 3: 22–6. (in Russian)
64. Chang B.H., Koch T., Hopkins K. et al. Neuroblastoma found in a 4-year-old after rituximab therapy for opsoclonus-myoclonus. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008; 50 (3): 683–7.
65. Stejanowicz J., Izycka-Swieszewska E., Drozynska E. Neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome – clinical and pathological characteristics. *Folia Neuropathol*. 2008; 46 (3): 176–85.
66. Brierley J.B., Corsellys J.A.N., Hierons R., Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960; 83: 357–68.
67. Verhaart W.J.C. Grey matter degeneration of the CNS in carcinosis. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 1961; 1: 107–12.
68. Fong Ch.-Ch. Recent advance in immunological tests in paraneoplastic neurological syndrome. *Acta Neurol. Taiwan*. 2005; 14 (1): 29–35.
69. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Карганов М.Ю. Антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам и к ацетилхолиновым рецепторам у больных с миастеническим синдромом Ламберта–Итона. *Нейроиммунология*. 2006; 4 (1–2): 40–3. (in Russian)
70. Mareska M., Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin. Neurol*. 2004; 24 (2): 149–53.
71. Лукьянов М.В., Марченкова М.С., Трибо Т.О., Павлова Е.М. Диагностика и длительное наблюдение за лечением больных синдромом Исаака. *Функциональная диагностика*. 2010; 3: 73–5. (in Russian)
72. Лукьянов М.В., Хворостина А.В., Исаева Н.А. Диагностика и лечение синдрома Исаака. *Неврологический журнал*. 2003; 8 (6): 21–5. (in Russian)
73. Зильбер Л.А., Абелев Г.И. *Вирусология и иммунология рака*. М.: 1962.
74. Тюряева И.И. Опухолевые антигены. *Цитология*. 2008; 50 (3): 189–209. (in Russian)
75. Urbach H., Soeder B.M., Jeub M., Klockgether T. et al. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology*. 2006; 48: 380–6. (in Russian)
76. Sioka C., Fotopoulos A., Kyritsis A.P. Paraneoplastic neurological syndromes and the role of PET imaging. *Oncology*. 2010; 78 (2): 150–6. (in Russian)
77. Rosenfeld M.R. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Oncologist*. 2010; 15 (6): 603–17. (in Russian)

REFERENCES

1. Pranzatelli M. R. Paraneoplastic syndromes: an unsolved murder. *Semin. Pediatr. Neurol*. 2000; 7 (2): 118–30.
2. Bobilova M. Yu., Il'ina E.S., Il'ina E.St. Paraneoplastic syndromes in children. Review. Clinical case of paraneoplastic myoclonus-opsoclonus. *Lechashchii vrach*. 2013; 9: 65–9. (in Russian)
3. Bondar' G.V., Antipova S.V. *Lectures on Clinical Oncology: Textbook. [Lektsii po klinicheskoy onkologii: Uchebnoe posobie]*. Lugansk; 2009. (in Russian)
4. Mushenkova N.V. Possibility of immune control of tumors. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii*. 2006; 2 (2): 3–15. (in Russian)
5. Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu. Rev. Immunol*. 2003; 21: 807–39.
6. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144 (5): 646–74.
7. Rees J.H. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75 (Suppl. 2): 43–50.
8. Shnayder N.A., Dykhno Yu.A., Ezhikova V.V., Kantimirova E.A. Antion-coneural antibodies and paraneoplastic neurological syndrome. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2012; 2: 49–53. (in Russian)
9. Shnayder N.A., Dykhno Yu.A., Ezhikova V.V. Clinical heterogeneity of paraneoplastic neurological syndrome. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2011; 3 (45): 82–90. (in Russian)
10. Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Dykhno Yu.A., Ezhikova V.V. Paraneo-

Поступила 09.11.15
Принята к печати 19.11.15