

Кручинин Е.В., Лебедев И.А., Козлов М.В., Мокин. Е.А.,
Алекберов Р.И., Пышнов А.С., Шушарин Н.Р., Тяпкин А.В.,
Пусикова А.А., Небесова А.А., Балуева А.Д., Парфентева М.А., Осинский В.А.,
Байкишиева С.А., Подкорытова О.М.

Паранеопластические неврологические расстройства (литературный обзор)

ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет, г. Тюмень

Kruchinin E. V., Lebedev I. A., Kozlov M. V., Mokin. E. A., Alekberov R. I., Pyshnov A. S.,
Shusharin N. R., Puzikova A. A., Nebesova A. A., Balueva A. D., Parfenteva M.A., Osinsky V.A.,
Tyapkin A. V., Baikishieva S.A., Podkorytova O.M.

Paraneoplastic neurological disorders (literature review)

Резюме

Паранеопластические неврологические расстройства (ПНР) – патологические состояния поражающие различные уровни нервной системы, развивающиеся на фоне онкологических заболеваний. ПНС имеет в своей структуре множество разнообразных нозологий, которые сложно диагностировать и лечить. Это связано с редкостью и неспецифичностью клинической картины данных заболеваний. Более того, разнообразные иммунные тесты для выявления антител, как основных маркеров, нередко дают ложный результат. Основным и наиболее успешным методом терапии остается лишь лечение самой опухоли, в то время как остальные способы не показали должную эффективность. Вышесказанное указывает на необходимость дальнейшего исследования данной сферы для составления более подробной картины заболеваний и совершенствования тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: Паранеопластические неврологические расстройства, паранеопластический синдром, диагностические критерии

Summary

Paraneoplastic neurological disorders (NDP) - pathological conditions affecting various levels of the nervous system, developing against the background of cancer. PNS has in its structure a wide variety of nosologies that are difficult to diagnose and treat. This is due to the rarity and non-specificity of the clinical picture of these diseases. Moreover, a variety of immune tests to detect antibodies, as the main markers, often give a false result. The main and most successful method of therapy remains only the treatment of the tumor itself, while other methods have not shown the proper effectiveness. The foregoing indicates the need for further research in this area to compile a more detailed picture of diseases and improve patient management tactics.

Key words: paraneoplastic neurological disorders, paraneoplastic syndrome, diagnostic criteria

Введение

Паранеопластические неврологические расстройства (ПНР) – патологические состояния поражающие различные уровни нервной системы. Они развиваются на фоне онкологических заболеваний, но в связи с не прямым и локальным влиянием опухоли или ее метастазов на участок нервной системы, а в связи с изменениями в иммунном ответе [1]. В настоящее время выделяют следующие основные патогенетические механизмы развития ПННС (паранеопластический неврологический синдром):

1. Воздействие секретируемых опухолью биологически активных белков (или полипептидов); факторов роста, интерлейкинов, цитокинов, простагландинов; влия-

ние раково-эмбрионального антигена (альфетопротеина), а также различных энзимов;

2. Образование аутоиммунных и иммунных комплексов и вследствие этого наличие иммунной супрессии;

3. Образование эктопических рецепторов и конкурентное блокирование нормальных гормонов биологически неактивными гормонами, продуцируемыми опухолью [2]. Из всех предполагаемых патогенетических механизмов был доказан и на сегодняшний день остается основным, аутоиммунный. ПНР выявляются примерно у 1% всех онкобольных, и в 60-70% случаев предшествует выявлению основного заболевания [3, 4, 5]. Антигены, участвующие в патогенезе ПННС подразделяются на по-

верхностные и внутриклеточные. Среди первых наиболее распространен Caspr2 (contactin-associated protein-2), среди вторых – NuD и CV2/CRMP5 [6]. Этот факт имеет значение для выработки антител. Хотя они имеются для обоих типов антигенов, вероятность взаимодействия их с внутриклеточным антигеном практически отсутствует. В этом случае Т клетки становятся главными эффекторами иммунного процесса. Эта разница существенна при подборе терапии, т.к. антитело-индуцированные расстройства лучше отвечают на иммунную терапию. Еще одна важная особенность заключается в том, что при внутриклеточном расположении антигена, иммунный ответ почти всегда ассоциирован с онкозаболеванием, в то время как при дефектах, связанных с поверхностно расположенным антигеном, опухоль в равной степени может как существовать, так и отсутствовать [7].

ПННС разделяются на 4 группы:

- Нейромышечные паранеопластические расстройства, с преобладанием антител к нейромышечным соединениям или к мембранным протеинам периферического нерва.

- Классические паранеопластические расстройства (такие как связанные с anti-Hu, Т-клетками). При этом ассоциация с онкологическим заболеванием более крепкая, а прогноз менее благоприятный.

- Следующая группа включает заболевания с аутоантителами к внутриклеточным синаптическим протеинам, таким как декарбоксилаза глутаминовой кислоты и амфифизин. Оба вида этих аутоантител ассоциированы с синдромом мышечной скованности и другими расстройствами.

- Новейшая группа включает в себя антитела к поверхностным эпитопам и другим протеинам нейрональной мембраны [8, 9].

Периферическая сенсомоторная невропатия. Аксональная сенсомоторная невропатия обычно встречается у пациентов с раком, но диагностика данного расстройства затруднена, вследствие отсутствия паранеопластических антительных маркеров. Клинически невропатия является сенсорной или моторно-сенсорной, с преимущественным вовлечением нижних конечностей. Боль встречается реже. Электронейромиограмма показывает аксональный или смешанные аксональные и демиелинизирующие паттерны. Иммунологически в 57% случаев выявляется ассоциация с CV2/CRMP5 [7, 10]. Скорость проведения импульса не снижается до уровней при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДН), и блоков проведения никогда не бывает. Но стоит отметить, что демиелинизирующие невропатии также могут возникать в контексте паранеопластических расстройств: синдром Гийена-Барре – в ассоциации с Ходжкинской лимфомой и мелкоклеточным раком легкого (МРЛ). Подозревают также связь ХВДП с опухолями желудочно-кишечного тракта [11]. Типичная хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия определяется как хроническая прогрессирующая, поэтапная или рекуррентная невропатия, манифестирующая симметричной проксимальной и дистальной слабостью и

сенсорной дисфункцией всех конечностей, развивающаяся как минимум в течение двух месяцев. Паранеопластическая невропатия с anti-CV2/CRMP5 антителами может привести к развитию демиелинизирующей невропатии с медленной прогрессией. Также имели место случаи ХВДН без anti-CV2/CRMP5 антител. ХВДН – подобные невропатии были выявлены среди пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и среди пациентов с одиночными опухолями [12, 13, 14].

Моторная невропатия. Данный синдром, в контексте паранеопластического, является довольно редким. Клиническая картина характеризуется медленно прогрессирующей слабостью в конечностях. При осмотре выявляется слабость, атрофия и арефлексия. Этот синдром может быть ассоциирован с лимфомой, злокачественными новообразованиями яичников, почек, и легких. Специфические антитела были выявлены только в ассоциации с МРЛ (anti-Hu или CRMP-5 ассоциированным) [11, 15].

Подострая сенсорная невропатия. Подострая сенсорная невропатия (ПСН) наряду с паранеопластической мозжечковой дегенерацией является одним из самых частых проявлений ПНР. Характеризуется подострым началом. По распределению симптоматики заболевание может напоминать полинейропатию, но при тщательном обследовании выявляется асимметрия клинических проявлений. Первыми чаще всего вовлекаются дистальные отделы конечностей. Страдает пространственное ощущение конечности, приводящее к псевдоатетотическим движениям, сенсорной атаксии во всех конечностях, вследствие потери проприоцептивной чувствительности. В исследованиях были выявлены две условные клинические формы: болевая и атаксическая. Нейрофизиологически обнаруживается нарушение или отсутствие проведения импульса. Примерно у половины страдает и двигательная сфера. Главным отличительным признаком является и именно нейрофизиологический – нарушение электрофизиологической проводимости – диффузные изменения потенциала действия чувствительных нервов, а иногда и невозбудимые чувствительные нервы. Патологическое исследование выявляет поражение нейронов узла заднего корешка. Главным образом синдром ассоциирован с антителами anti-HU, CV2\CRMP5 [16, 17].

Васкулитическая невропатия. Паранеопластический васкулит со включением в патологический процесс нервов и в некоторых случаях мышцы, при этом без наличия клинических подтверждений системного васкулита, был выявлен у некоторых пациентов с опухолями простаты, почек, ЖКТ, легких и лимфомой. Клиническое течение характеризовалось прогрессирующей, изначально асимметричной, болезненной сенсомоторной невропатией. Менее типичным проявлением был множественный мононеврит. А имеющаяся у некоторых пациентов проксимальная мышечная слабость отражала сопутствующее вовлечение мышц. В общем анализе крови выявляется увеличенная скорость оседания эритроцитов. В ликворе – повышенное содержание белка. Данные электрофизиологического исследования соответствуют мультифокальной мононейропатии или же диффузной аксональной

полинейропатии с асимметричным вовлечением. В картине биоптата выявляется воспалительная инфильтрация в стенках сосудов и периваскулярных пространствах. Анализ инфильтрата позволяет предположить, что расстройство вызвано активностью CD8 Т клеток. Комбинированная биопсия нерва и мышцы увеличивает шанс выявления васкулита [18]. Паранеопластическая васкулитическая невропатия может быть разделена на 2 группы. В первой – васкулит является компонентом подострой сенсорной невропатии, что может быть подтверждено на основании клинических данных или аутопсии. Во второй группе пациентов периферическая невропатия является лишь манифестирующим синдромом [19].

Паранеопластические невропатии ПНС ассоциированные с антителами к поверхностным антигенам. Миастения гравис (МГ) – самое распространенное нейромышечное расстройство среди паранеопластических. Основным признаком МГ является изменяющаяся мышечная слабость, ограниченная произвольной мускулатурой. Часто данное расстройство ассоциировано с тимомой (10-30%). Примерно в 85% пациентов с МГ, ассоциированной с тимомой, выявляются аутоантитела к ацетилхолиновым рецепторам (АХР). У половины пациентов без этих антител имеются антитела к специфичной киназе мышц (*muscle-specific kinase*), которая также ассоциирована с АХР. При этом 10% пациентов с системной МГ серонегативны. Клинические проявления включают в себя периферическую слабость, утомляемость. Довольно характерно начало с глазодвигательных симптомов. Особенностью анти-MUSK-ассоциированной формы являются атипичные проявления в виде дизартрии, дисфагии, диплопии и дыхательных мышц [20, 21]. Миастенический синдром Ламберта-Итона (МСЛИ) – также как при МГ проявляется слабостью и утомляемостью проксимальных групп мышц, но при этом их сопровождают автономные расстройства (нарушения моторики ЖКТ, недержание мочи, эректильная дисфункция, сухость глаз, констипации, ортостатическая гипотензия.). В основе патогенеза лежит образование антител к потенциалзависимым кальциевым каналам. Последние блокируют ток кальция в терминаль нейрона, тем самым нарушая высвобождения ацетилхолина, что и вызывает все характерные для синдрома расстройства. Мышечная слабость доминирует в проксимальных мышцах нижней конечности. В последующем могут поражаться и другие группы скелетных мышц, включая глазодвигательные. Поражение дыхательных мышц наблюдается довольно редко. Сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют. МСЛИ является расстройством, часто ассоциированным с МРЛ (50-60%), а крайне редко – с другим раком легкого. Взаимосвязь с опухолями других систем исключены [22, 23]. Нейромиотония (синдром Исаака) характеризуется спонтанной активностью мышечных фибрилл, мышечной ригидностью, судорогами. Отмечаются отсроченная мышечная релаксация (миотония), миокимия (волнообразные движения мышц), судороги, фасцикуляции, гипергидроз. В крови у части пациентов присутствуют антитела к белкам, связанным с потенци-

алзависимым калиевыми каналам – CASPR2 (contactin-associated protein 2). Низкие положительные титры (100-400 pM) характерны именно для паранеопластического генеза нейромиотонии. У большинства же иммунологический маркер отсутствует. Для нейромиотонии характерна ассоциация с тимомой, МРЛ, ходжкинской лимфомой, плазмцитомой, лимфобластной лимфомой, раком яичников и мочевого пузыря, гематобластомой [24, 39]. При вовлечении ЦНС с нейромиотонией, говорят о синдроме Морвана. Для него характерны нарушение сна, изменения настроения, помрачение сознания, галлюцинации. Иммунологическими маркерами являются CASPR2 и LG1 (*leucine-rich glioma inactivated 1*). Диагноз ставится на основании ЭНМГ: фибрилляторные потенциалы, фасцикуляторные потенциалы, миохимические дуплеты/триплеты, нейромиотонические разряды в покое, разряды после усилия или электрического возбуждения. Чаще всего синдром Морвана ассоциирован с тимомой [25]. Аутоиммунная автономная невропатия возникает на фоне наличия антител к ганглионическим ацетилхолиновым рецепторам. Наиболее типична ассоциация с МРЛ с выявлением anti-Nu антител. Другие ассоциированные антитела, выявляемые реже при данном расстройстве, направлены против PCA-2, CRMP-5, NMDA. Клиническая картина соответствует подострой пандисавтономии: гипотензия, ангидроз, сухие слизистые, эректильная дисфункция, дисмоторика ЖКТ, фиксированные зрачки, аритмии. Дизавтономия может являться изолированной манифестацией паранеопластического синдрома или же являться частью обширной клинической картины [26, 27]. Воспалительные миопатии включают в свою структуру дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ). Критериями для выявления ДМ и ПМ являются симметричная слабость проксимальных мышц конечностей, сопровождаемая повышением уровня мышечных ферментов в сыворотке. При дерматомиозите также имеются характерные кожные изменения в виде гелиотропной сыпи и знаков Готторна (розовые или телесного цвета папулы, часто линейно расположенные на разгибательной поверхности крупных суставов; воспаление кожи и ногтевого ложа). В связи с наличием наложения симптомов, был введен термин ассоциированных с раком миозитов (CAP – cancer-associated myopathy), который охватывает миопатии воспалительного генеза, ассоциированные со злокачественными новообразованиями [28, 40]. Периферические невропатии, у пациентов с злокачественными моноклональными гаммопатиями. Моноклональные иммуноглобулины, ассоциированные со злокачественной клональной пролиферацией В-лимфоцитов выявляются в 25-30% случаев всех злокачественных гаммопатий. IgM изотип ассоциирован с лимфоплазмочитарной лимфомой. IgG – лимфоцитарной лейкоемией или лимфомой. IgA или D с множественной миеломой. Амилоидоз проявляется у 20-40% пациентов с множественной миеломой. Периферическая невропатия является проявлением амилоидоза в ¼ случаев и обычно проявляется как болезненная сенсорная или сенсомоторная невропатия, главным образом задействующая малые волокна. Туннельный синдром за-

пястья, макроглоссия, пурпура, нефротический синдром, почечная недостаточность, застойная СН, ортостатическая гипотензия – являются частыми проявлениями. 70% пациентов имеют как минимум 2 вовлеченных органа в клинических проявлениях. При атипичном течении клиника может имитировать ХВДП. При моноклональном IgM и лимфоплазмочитарной лимфоме имеется редкое проявление – амилоидоза в корешках и сплетениях (плохо обнаруживается, иногда требуется несколько биопсий). Множественный мононеврит или сенсорно-моторная нейропатия с васкулитом имеют наиболее частые манифестации, сопровождаемые феноменом Рейно, кожными и почечными проявлениями. При макроглобулинемии Вальденстрема моноклональные IgM могут проявлять себя как антитела к периферическим нервам. Нейропатия сходна таковой при моноклональной гаммопатии неясного генеза. От 5 до 45% пациентов активность антител направлена против миелин-ассоциированного гликопротеина. Нейропатия при заболевании – типичная хроническая дистальная преимущественно сенсорная нейропатия. Боль, тремор, атаксия – частые проявления. Электрофизиологическое обследование показывает дистальный демиелинизирующий паттерн в виде сниженного индекса терминальной латентности. Биопсия, при проведении, показывает расширение периферической миелиновой оболочки нерва и внутримиелиновые отложения IgM [7].

ROEMS-синдром – редкое мультисистемное расстройство, проявляющееся с множественной миеломой, солитарной плазмочитомой, хронической лимфоцитарной лейкозией или лимфомой. Хроническая сенсорно-моторная преимущественно дистальная аксональная и демиелинизирующая невропатия и моноклональный компонент – обязательны для постановки диагноза. Невропатия доминирует в синдроме. Она характеризуется как периферическая, восходящая, симметричная. Начинается как сенсорная, но с течением времени в клинике проявляются и моторные нарушения. Пациенты зачастую имеют арефлексию, отмечается ступаж и положительный симптом Ромберга. Имунным компонентом обычно является IgG, редко - IgA. Увеличена продукция цитокинов (ИЛ 6, ФНОα, эндотелиальный фактор роста). Отек, включая отек соска зрительного нерва, асцит, анасарку; легочная гипертензия, почечная недостаточность, тромбозы, застойная сердечная недостаточность – являются составляющими синдрома [29,30,31].

Диагностика

Критериями диагностики паранеопластического неврологического синдрома являются:

I. Достоверные

1. Классический синдром (подострая сенсорная нейропатия, хроническая вегетативная нейропатия с желудочно-кишечной псевдообструкцией, поражение ЦНС, нарушение нервно-мышечной передачи и мышц при онкологических заболеваниях) и злокачественное новообразование, проявляющееся в течение 5 лет после диагностики ПНС

- Невропатии с установленным паранеопластиче-

ским генезом, но с отсутствием антител в крови;

2. Неклассический синдром, который регрессирует или существенно улучшается после лечения злокачественного новообразования без сопутствующей иммунотерапии, притом, что для данного синдрома не характерны спонтанные ремиссии;

3. Неклассический синдром с любыми онконевральными антителами и злокачественным новообразованием, которое проявляется в течение 5 лет после диагностики паранеопластической нейропатии;

4. Неврологический синдром (классический и неклассический) со специфическими онконевральными антителами (к антигенам Hc, Yo, CV2/CRMP5, Ma2, амфифизину) в отсутствие установленного злокачественного новообразования

II. Вероятный диагноз ПНС

1. Классический синдром в отсутствие онконевральных антител или установленного злокачественного новообразования, но при высоком риске онкологического заболевания

2. Паранеопластический синдром (классический или неклассический) с недостаточно изученными онконевральными антителами (к антигенам Tr, Zic4, mGluR1 и др.) в отсутствие установленного злокачественного новообразования

3. Неклассический синдром в отсутствие онконевральных антител при наличии злокачественного новообразования, установленного в течение 2 лет после диагностики паранеопластической нейропатии [2,9].

Определение онконевральных антител у пациентов с прогрессирующим неврологическим расстройством на фоне неопластического процесса способствует диагностике ПНС и позволяет получить информацию о предполагаемой опухоли. Данный метод играет основную роль в алгоритме диагностики. При этом стоит отметить, что при «не классических» ПНС (относительно периферической нервной системы к ним относятся: сенсорно-моторная невропатия, острая/подострая полирадикулоневропатия, множественный мононеврит) выявление антител позволяет установить «определенный» синдром даже при отсутствии опухоли, тогда как при клинических проявлениях «классических» расстройств (подострая сенсорная невропатия) предполагается высокий риск онкологического заболевания при отсутствии как специфических антител так и непосредственно опухоли.

Ключевыми характеристиками ПНС, не считая клинических проявлений «классических» расстройств, являются: подострое начало; клиническое течение медленно прогрессирующее; одновременное или последовательное поражение всех отделов центральной, периферической или автономной нервных систем; сосуществование факторов риска онкологических заболеваний и настораживающих клинических признаков (таких как потеря массы тела). Подострое клиническое течение заболевания наряду с воспалительными изменениями в ЦСЖ должны повышать настороженность относительно диагноза ПНС [32]. При анализе спинномозговой жидкости (СМЖ) в 90% случаев ПНС выявляется по крайней мере 1 из сле-

дующих параметров воспаления: плеоцитоз, изменения показателей проницаемости гематоэнцефалического барьера, появление в СМЖ специфичных олигоклональных IgG. На фоне изменений в СМЖ антитела в крови могут отсутствовать [33]. В России основным методом диагностики паранеопластических полиневропатий (ПП) является электромиография, при которой выявляется снижение скорости проведения импульса по двигательным или чувствительным волокнам в зависимости от типа ПП. Гистологическое исследование при подострой сенсорной полиневропатии обнаруживает изменения в спинальных ганглиях задних корешков спинного мозга, которые заключаются в утрате нейронов, реактивной пролиферации клеток-сателлитов и инфильтрации лимфоцитами и макрофагами. Не исключаются также воспалительные клеточные инфильтраты и в других отделах спинного мозга. Данный вид исследования является инвазивным, и используется редко, в основном, в сложных диагностических случаях. Значимым, но не патогномичным признаком паранеопластического генеза полинейропатии является одновременное вовлечение ЦНС. Но поиск должен быть тщательным, так как такое поражение может быть практически асимптоматичным. Обязателен также поиск моноклональной гаммопатии при периферической нейропатии. При наличии моноклонального IgG с легкими лямбда цепями и соответствующей клиники можно заподозрить амилоидоз и POEMS-синдром. Каппа же цепи с IgM говорят чаще об аутоиммунном моноклональном компоненте [34].

Лечение

Вопрос о лечении пациентов с ПНС до сих пор стоит открытым. Большинство пациентов с выявленными антителами anti-Hu не дают адекватного ответа на иммуносупрессивную терапию. Стабилизация состояния происходит лишь тогда, когда производится лечение непосредственно опухоли. При наличии же быстропрогрессирующего течения невропатии на фоне отсутствия аутоантител плазмаферез и иммуносупрессивное лечение имеют достаточный эффект [35, 36]. Большинство пациентов с антителами к ионным каналам или рецепторам чувствительным к иммуносупрессивной (ритуксимаб, циклофосфамид) и иммуномодуляторной терапии. Такой метод, как внутривенное введение иммуноглобулинов, показал эффективность только при LEMS [37]. Нельзя забывать и о симптоматической терапии. Болевой синдром можно купировать трициклическими антидепрессантами, антиэпилептическими препаратами и в крайних случаях наркотическими анальгетиками. При нейромиотонии эффективность показали классические антиконвульсанты: карбамазепины, ламотриджин, соли вальпроевой кислоты. В лечении невропатий, связанных с моноклональными гаммапатиями, продуктивным подходом явилось лишь прямое противоопухолевое лечение [6, 38].

Заключение

ПНС имеет в своей структуре множество разнообразных нозологий, которые сложно диагностировать и лечить. Это связано с тем фактом, что данные заболева-

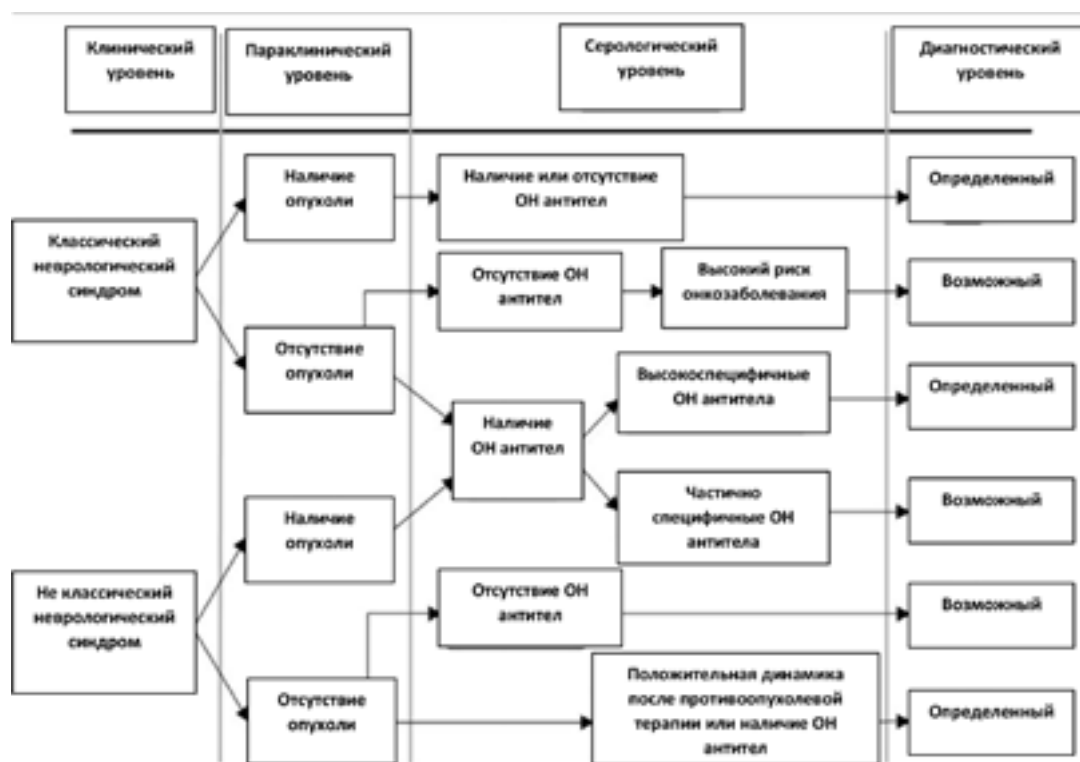


Табл. 1 Алгоритм, оценивающий различные уровни диагностических показателей неврологических синдромов с предполагаемым паранеопластическим генезом. Составлен в соответствии с критериями международного консенсуса 2004 г. Перевод таблицы (zoccarto 2017). Сокращения: ОН – онконевральные

ния являются редкими и часто имеют неспецифическую клинику, вследствие чего мало диагностируются и изучаются. Увеличивающееся количество разнообразных иммунных тестов для выявления антител, как основных маркеров, нередко дают ложный результат. Упомянув терапию данных состояний, основным и наиболее успешным методом остается лишь лечение самой опухоли, в то время как остальные способы не показали должную эффективность. В связи с вышесказанным, можно сделать заключение о необходимости дальнейшего исследования данной сферы для составления более подробной картины заболеваний и совершенствования тактики ведения пациентов. ■

Кручинин Евгений Викторович, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Лебедев Илья Аркадьевич - д.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Козлов Максим Владиславович, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Мокин Егор Алексеевич, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Алекберов Ровшан Ибиш оглы, студент 6 курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Пышинов Антон Сергеевич, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Шушарин Никита Русланович, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Пусикова Анна Александровна, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Небесова Анна Андреевна, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Балужева Анастасия Дмитриевна, студентка 3 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Осинский Владислав Александрович, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Парфентева Мария Алексеевна, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Тяпкин Александр Владимирович, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Байкишиева Сабина Асиф кызы, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Подкорытова Оксана Михайловна, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Литература:

1. Blaes F, Tschernatsch M. Paraneoplastic neurological disorders. *Expert Rev Neurother* 2010; 10 (10): 1559-68.
2. Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения). *МНЖ* 2011; 8.
3. Lancaster E. Paraneoplastic disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21: 452-75.
4. Grant R, Graus F. Paraneoplastic movement disorders. *Mov Disord* 2009; 24(12): 1715-24.
5. Лапин С.В., Шулепова Н. В., Скоромец А. А., Тотолян А. А. Антитела при паранеопластических неврологических синдромах: подострая дегенерация мозжечка с антителами против клеток Пуркинье (РСА-1). *Медицинская иммунология* 2000; 4.
6. Antoine J.C., Camdessanché J.P. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30(5): 513-520
7. Antoine J.C, Camdessanché J.P. Paraneoplastic disorders of the peripheral nervous system. *Presse Med*. 2013; 2(6) :235-44.
8. Lancaster E. Paraneoplastic disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21(2) :452-75.
9. Шнайдер Н. А., Дыхно Ю. А., Ежикова В. В. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. *Сибирский онкологический журнал* 2011; 3.
10. Höfberger R., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol*. 2015; 27(6): 489-95.
11. Muppidi S., Vernino S. Paraneoplastic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014; 20: 1359-72.
12. Koike H., Tanaka F., Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24(5):504-10.
13. Luke A., Vredenburg J. Paraneoplastic Demyelinating Neuropathy, a Multifactorial Disease and Approach to Management. *Conn Med*. 2016; 80(10): 593-595.
14. Шишкина Е. С. Соматические и автономные neuropathии при онкогематологических заболеваниях (обзор). *Медицинский альманах* 2018; 5: 112-116.
15. Verschueren A. Motor neuropathies and lower motor neuron syndromes. *Rev Neurol (Paris)*. 2017; 173(5): 320-325.
16. Koike H., Sobue G. Paraneoplastic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013; 115: 713-26.
17. Ситкали И.В., Колоколов О.В. Паранеопластический неврологический синдром: акцент на поражение периферической нервной системы. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 1.
18. Graus F., Dalmau J. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(5): 489-95.
19. Kannan M.A., Challa S., Kandadai R.M. Series of paraneoplastic vasculitic neuropathy: a rare, potentially treatable neuropathy. *Neurol India*. 2015; 63(1): 30-4.
20. Sieb J.P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014; 175(3): 408-18.

21. Inzana K.D. Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2004; 34(6): 1453-67.
22. Kesner V.G., Oh S.J., Dimachkie M.M. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin.* 2018; 36(2): 379-394.
23. Лобойко О. И. Особенности диагностики паранеопластических поражений нервной системы на примере синдрома Ламберта—Итона. *Український вісник психоневрології* 2010; 1(18):15-18.
24. Ahmed A., Simmons Z. Isaacs syndrome: A review. *Isaacs syndrome: A review. Muscle Nerve.* 2015; 52(1): 5-12.
25. Lim T.T. Paraneoplastic autoimmune movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 44: 106-109.
26. Dineen J., Freeman R. Autonomic Neuropathy. *Semin Neurol.* 2015; 35(4): 458-68.
27. Golden E.P., Vernino S. Autoimmune autonomic neuropathies and ganglionopathies: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic advances. *Clin Auton Res.* 2019; 29(3): 277-288.
28. Sharp L., Vernino S. Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Muscle Nerve.* 2012; 46(6): 841-50.
29. Dispenzieri A., Kourelis T., Buadi F. POEMS Syndrome: Diagnosis and Investigative Work-up. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018; 32(1): 119-139.
30. Яковлев А. А. Клинические особенности периферической полинейропатии при склерозирующей миеломе, осложненной развитием POEMS-синдрома. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина* 2013; 3.
31. Гончарова Я. А. POEMS-синдром как проявление паранеопластического процесса вследствие рака яичника. *Международный неврологический журнал* 2012; 5 (51).
32. Poplawska-Domaszewicz K., Florczak-Wysocka J., Kozubski W. Paraneoplastic movement disorders. *Rev Neurosci.* 2018; 29(7):745-755.
33. Zoccarato M., Gastaldi M., Zuliani L. Diagnostics of paraneoplastic neurological syndromes. *Neurol Sci.* 2017;38: 237-242.
34. Шнайдер Н. А., Кантимирова Е. А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика. *Сибирское медицинское обозрение* 2010; 1 (61).
35. Blaes F. Paraneoplastic neurological syndromes--diagnosis and management. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(29): 4518-25.
36. Voltz R., Graus F. Diagnosis and treatment of paraneoplastic neurological disorders. *Onkologie.* 2004; 27(3): 253-8.
37. Dropcho E.J. Immunotherapy for paraneoplastic neurological disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2005; 5(10): 1339-48.
38. De Beukelaar J.W, Sillevs Smitt P.A. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist.* 2006; 11(3): 292-305.
39. Song J., Jing S., Quan C. Isaacs syndrome with CASPR2 antibody: A series of three cases. *J Clin Neurosci.* 2017; 41: 63-66.
40. Findlay A.R., Goyal N.A., Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 2015; 51(5): 638-56.