

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.831-002-02:616-006.04]-07

Н. А. Шнайдер¹, Д. В. Дмитренко¹, Ю. А. Дыхно¹, В. В. Ежикова^{1,2}**ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ ЛИМБИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ В ПРАКТИКЕ НЕВРОЛОГА И ОНКОЛОГА**

¹ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск; ²КГБУЗ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского, 660133, Красноярск

Паранеопластический лимбический энцефалит — редкое заболевание, характеризующееся личностными изменениями, депрессией, эпилептическими припадками, нарушениями памяти и когнитивными расстройствами (иногда деменцией). Клиническая диагностика этого заболевания сложна, поскольку симптоматика может напоминать другую патологию головного мозга. Раннее распознавание паранеопластического лимбического энцефалита и своевременное лечение с применением иммунной терапии может обеспечить лучший неврологический исход.

Ключевые слова: лимбический энцефалит, паранеопластический, диагностика.

PARANEOPLASTIC LIMBIC ENCEPHALITIS IN NEUROLOGICAL AND ONCOLOGICAL PRACTICE

N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, Yu.A. Dykhno, V.V. Ezhikova

V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

Paraneoplastic limbic encephalitis is a rare disorder characterized by personality changes, irritability, depression, seizures, memory loss and sometimes dementia. The diagnosis is difficult. Clinical symptoms are often lacking, and symptoms usually mimic other brain pathology. Early recognition of paraneoplastic limbic encephalitis and prompt intervention with immune therapies will probably translate into more favorable neurological outcomes.

Key words: limbic encephalitis, paraneoplastic, diagnosis.

Паранеопластический неврологический синдром (ПНС) представляет обширную группу неврологических нарушений, развивающихся как на доклинической, так и на клинической стадии опухолевого процесса. В 1949 г. M. Guichard и G. Vignon использовали термин "паранеопластический" в обсуждении дифференциального диагноза у пациентов с многочисленными черепными и корешковыми нейропатиями, вызванными метастазами опухоли матки. Впоследствии M. Guichard и коллеги 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 (табл. 1). Поэтому любой симптом неясной причины, но связанный с наличием опухоли, считался паранеопластическим [1—3]. Впервые ПНС был описан Д. Познером в 1995 г. Он включает поражение центральной и периферической нервной системы, нарушение нейромышечной передачи, поражение скелетных мышц и

развивается у больных со злокачественными онкологическими заболеваниями [3—5]. У большинства пациентов неврологические расстройства развиваются до клинических проявлений рака и могут быть выявлены при обращении пациента к неврологу, который может идентифицировать неврологические расстройства как паранеопластические (табл. 2).

На сегодняшний день известно около 30 паранеопластических антигенов, которые имеют отношение к антителообразующей функции у онкологических больных и ассоциированы с поражением нервной системы: 1) А-субъединица белка никотинового ацетилхолинового рецептора; 2) неспецифические РНК-связывающие белки, включающие группу NOVA-антигенов (содержащих КН-мотив и группу Nu-белков); 3) ДНК-связывающий белок с молекулярной массой 62 кД, специфичный для клеток Пуркиньи и принимающий участие в регуляции генной экспрессии; 4) рековерин как фоторецепторный белок, способный прочно связываться с иммобилизованным родопсином (рековерин может также синтезироваться непосредственно мелкоклеточным раком легкого и выступать как паранеопластический антиген, служа исходной позицией дегенерации сетчатки или ретинопатии); 5) паранеопластические антигены, включая синаптогамин, амфифинин, альфа-субъединицу кальциевых каналов пресинаптической мембраны, потенциалзависимые калиевые каналы и некоторые белки, локализованные в нейронах или на их поверхности [4, 8]. Наиболее распространенными проявлениями ПНС являются: миастенический синдром Ламберта—Итона, подострая мозжечковая дегенерация, лимбический энцефалит, синдром опсоклонус-миоклонус, ретинопатия

Для корреспонденции: Шнайдер Наталья Алексеевна — д-р мед. наук., проф., зав. каф. онкологии и лучевой терапии; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: NASHnaider@yandex.ru

Таблица 1

Критерии диагностики паранеопластического синдрома [6, 7]

Достоверный диагноз ПНС
1. Классический* синдром и злокачественное новообразование, проявляющееся в течение 5 лет после диагностики паранеопластического синдрома
2. Неклассический синдром, который регрессирует или существенно улучшается после лечения злокачественного новообразования без сопутствующей иммунотерапии, при том что для данного синдрома не характерны спонтанные ремиссии
3. Неклассический синдром с любыми онконевральными антителами и злокачественным новообразованием, которые проявляются в течение 5 лет после диагностики паранеопластической нейропатии
4. Неврологический синдром (классический и неклассический) со специфическими онконевральными антителами (к антигенам Hu, Yo, CV2, Ma2, амфифизину) в отсутствие установленного злокачественного новообразования
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
*Классический ПНС — подострая сенсорная нейропатия, хроническая вегетативная нейропатия с желудочно-кишечной псевдообструкцией, поражение ЦНС, нарушения нервно-мышечной передачи и мышц при онкологических заболеваниях.

(паранеопластическая ретинопатия и меланомаассоциированная ретинопатия), синдром "ригидного человека", вегетативная нейропатия с хронической желудочно-кишечной псевдообструкцией, сенсорная нейропатия, паранеопластический энцефаломиелит и дерматомиозит [1, 3, 5].

Дефиниция паранеопластического лимбического энцефалита. В 1960 г. J. Brierley и соавт. описали 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 най-

дена ни в легких, ни в других органах этого умершего пациента. Третий пациент имел "инкапсулированные массы" в правом легком, которые были представлены фиброзированными лимфатическими узлами. В 1961 г. W. Verhaart и соавт. описали двух пациентов с воспалительными изменениями в медиобазальных отделах височной доли, у которых были выявлены опухолевые клетки в медиастинальных лимфатических узлах, но не идентифицировано поражение легкого. В 1962 г. G. Storing и соавт. описали пациента с "недифференцированной бронхиальной карциномой и энцефалитоподобной картиной в лимбической системе". В 1965 г. M. Yahg и соавт. представили клинический случай "энцефалопатии, ассоциированной с карциномой" у пациента с мелкоклеточным раком легкого. В 1967 г. J. Ulrich и соавт. описали пациента с мелкоклеточным раком легкого и нейрональной дегенерацией в области аммонова рога с периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией [11]. Впервые дефиниция паранеопластического лимбического энцефалита (ПЛЭ) была предложена в 1968 г. J. Corsellis и соавт. В настоящее время это заболевание рассматривается в рамках нозологий ПНС и описано у пациентов с мелкоклеточным раком легкого, болезнью Ходжкина, раком пищевода, мочевого пузыря, яичек, толстого кишечника, с тератомой яичника, почечно-клеточном раком, мелкоклеточной карциномой предстательной железы, а также при злокачественных опухолях средостения [3, 11, 12].

Патогенез. Выделено три гипотезы взаимосвязи рака и нервной системы: 1) дегенерация нервных клеток (нейронов) в области воспалительных инфильтратов является "вторичной реакцией на повреждение тканей" (Verhaart W., 1961; Ulrich J. и соавт., 1967); 2) следствие вирусной инфекцией (Corsellis J. и соавт., 1968); 3) аутоиммунным ответом против нервной ткани (Russell D., 1961) [13]. В 1980—1990 гг. достижения в области нейрорадиологии, открытие и широкое внедрение в клиническую практику детекции антионконевральных антител [1] облегчили признание ПЛЭ как самостоятельного заболевания головного мозга. Это в свою очередь позволило признать, что частота встречаемости ПЛЭ была недооценена [14]. Хотя связь между ПЛЭ и аутоантителами против антигенов нейронов (ядерных, цитоплазматических или ионных каналов) стала хорошо известна (табл. 3) [3, 11], длительное время не было окончательных доказательств какой-либо конкретной причинно-следственной связи между наличием антител и развитием клинического синдрома [15]. В последующие годы было убедительно показано, что ПЛЭ ассоциирован с анти-Hu-антителами (ANNA-1) при мелкоклеточном раке легкого и анти-Ta-антителами

Таблица 2

Паранеопластический неврологический синдром [9, 10]

Уровень поражения	Классический ПНС	Неклассический ПНС
Мозг, черепные нервы и сетчатка	Мозжечковая дегенерация, лимбический энцефалит, энцефаломиелит, синдром опсоклонус-миоклонус	Энцефалит ствола мозга, оптический неврит, опухолеассоциированная ретинопатия, связанная с меланомой ретинопатия
Спинальный мозг		Синдром "ригидного человека", миелит, некротическая миелопатия, синдром моторного нейрона
Нервно-мышечные синапсы	Миастенический синдром Ламберга—Итона	Миастения
Периферические нервы или мышцы	Сенсорная нейропатия, хроническая желудочно-кишечная псевдообструкция, дерматомиозит	Сенсомоторная нейропатия, нейропатия и парапро-теинемия, нейропатия с васкулитом, нейромиотония (синдром Исаакса), вегетативная нейропатия, полимиозит, острая некротическая миопатия

Таблица 3

Паранеопластические антитела, которые могут быть ассоциированы с лимбическим энцефалитом

Антитела	Клинические синдромы	Злокачественные опухоли
Анти-Hu	Лимбический энцефалит, энцефаломиелит	Мелкоклеточный рак легкого, рак другой локализации
Анти-Ма	Лимбический энцефалит, энцефалит с преимущественным поражением гипоталамуса*, стволочной энцефалит	Рак яичек, легкого, других органов
Анти-CV2/CRMP5	Лимбический энцефалит, подкорковый энцефалит (хорея), мозжечковая атаксия, периферическая нейропатия, увеит	Мелкоклеточный рак легкого, тимомы
Антиамфифизин	Лимбический энцефалит, синдром "замкнутого человека"	Опухоли органов грудной клетки, мелкоклеточный рак легкого
Анти-NMDAR	Лимбический энцефалит, психиатрические синдромы, двигательные расстройства, вегетативная дисфункция	Тератома (обычно овариальная)

Примечание. * — дефицит гипоталамо-гипофизарных гормонов, снижение уровня гипокретина в ликворе (ассоциация с повышенной сонливостью или нарколепией).

(называемыми также анти-Ма2-антителами) при тестикулярном раке. Кроме того, показана ассоциация ПЛЭ с антиамфифизин-антителами при мелкоклеточном раке легкого и раке молочной железы, с анти-VGKC-антителами при тимоме и мелкоклеточном раке легкого, анти-GAD-антителами при злокачественной тимоме [1, 16]. Идентификация этих антионкогенных антител в сыворотке крови у пациентов с онкопатологией нашла корреляцию с результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в 78—80% случаев. Большинство цитируемых авторов и наши клинические наблюдения свидетельствуют, что около 60% пациентов с верифицированным ПЛЭ не имели онкологического анамнеза и не состояли ранее под диспансерным наблюдением у онколога.

Диагностика. В 2007 г. С. Vien и С. Engel сформулировали дифференциально-диагностические критерии паранеопластического и аутоиммунного непаранеопластического лимбического энцефалита (табл. 4) [11, 17]. Как непаранеопластический, так и паранеопластический лимбический энцефалит характеризуется сходными клиническими проявлениями. Выявление паранеопластической причины обычно зависит от обнаружения опухоли или паранеопластических антител [4]. Критерии диагностики ПЛЭ первыми предложили J. Dalmau и M. Rosenfeld [3]. Во-первых, клинические проявления заболевания должны включать подострое развитие неврологической (например, нарушения краткосрочной памяти, комплексные фокальные и вторично-генерализованные эпилептические припадки) и/или психиатрической (например, депрессия, тревожность, раздражительность, нарушения сна, паранойя, галлюцинации) симптоматики. Во-вторых, дебют психоневрологической симптоматики часто опережает выявление злокачественного новообразования на период до 4 лет (чаще от 3 до 5 мес). В-третьих, диагностические критерии ПЛЭ должны исключать другие осложнения рака, которые также могут привести к дисфункции лимбической системы головного мозга (например, метастазы в головной мозг, метаболические расстройства, нарушения питания, побочные эффекты химио- и лучевой терапии). И наконец, диагностические критерии должны включать хотя бы один из перечисленных: 1) воспалительные изменения в ликворе, например легкий или умеренный лимфоцитарный плеоцитоз — менее 100 клеток, умеренное повышение белка < 150 г/л, повышение уровня иммуноглобулина класса G (IgG), наличие олигоклональных IgG, но без злокачественных клеток, по данным цитологического исследования ликвора; 2) одностороннее или двустороннее поражение височной доли головного моз-

га по данным МРТ, в виде гиперинтенсивных сигналов на T2-взвешенном изображении или при использовании FLAIR-режима сканирования, признаки атрофии височных лимбических структур на T1-взвешенном изображении, обычно без контрастного усиления паренхимы или мягких оболочек головного мозга; 3) фокальную медленноволновую или эпилептиформную активность в одной или обеих височных долях головного мозга, по данным электроэнцефалографического исследования. Крайне редко ПЛЭ протекает без вышерассмотренных патологических изменений на ЭЭГ и МРТ головного мозга [18].

Диагностика ПЛЭ очень сложна, поскольку большинство клинических симптомов (фокальные и вторично-генерализованные эпилептические припадки, нарушения памяти, депрессия, нарушения поведения и когнитивные расстройства, вплоть до развития деменции) могут быть обусловлены и другими ассоциированными с онкопатологией осложнениями, включая метастазы в головной мозг, токсические и метаболические энцефалопатии, нейроинфекции (в первую очередь герпес-вирусный энцефалит) и другими побочными эффектами лучевой терапии и химиотерапии рака [17, 19]. Так, по данным исследования S. Gultekin и соавт. [11], клиническая симптоматика ПЛЭ у пациентов с мелкоклеточным раком легкого включала нарушения краткосрочной памяти, эпилептические припадки, включая комплексные психомоторные фокальные (височно-долевые) припадки, вторично-генерализованные припадки, а также их комбинацию (смешанные припадки), эпилептический статус, психиатрические нарушения (аффективные расстройства, галлюцинации, изменение личности или комбинацию этих симптомов), дизэнцефальный синдром (нарушения терморегуляции, включая гипертермию, повышение массы тела, эндокринные расстройства, гипертонию), когнитивную дисфункцию (апраксию, афазию, дискалькулию, абулию и др.), мозжечковую симптоматику, вегетативную дисфункцию, нарушения обоняния и вкуса, парезы, миоклонус и др. С другой стороны, неврологическая симптоматика ПЛЭ часто дебютирует до первичной детекции злокачественных новообразований, что подчеркивает актуальность рассматриваемой проблемы. Несомненно, антионкогенные антитела, выявляемые в сыворотке крови или спинно-мозговой жидкости (ликворе), позволяют дифференцировать ПЛЭ и часто помогают ранней детекции злокачественных новообразований. В то же время частота встречаемости позитивных тестов на антионкогенные антитела у пациентов с ПЛЭ в настоящее время изучена недостаточно [3, 10].

Диагностические критерии паранеопластического лимбического энцефалита [17, модификация Н. А. Шнайдер]

Основной диагностический критерий*	Характеристика основного диагностического критерия
Недавний дебют (менее 5 лет) лимбического клинического синдрома у взрослых	Наличие по крайней мере одного симптома из трех ниже перечисленных: нарушение краткосрочной памяти, височно-долевые эпилептические припадки, аффективные расстройства, типичное снижение или неустойчивость настроения
Дополнительные диагностические критерии	Характеристика дополнительных диагностических критериев
Опухоль	Диагностика экстрацеребральной злокачественной опухоли в течение 5 лет от появления неврологических симптомов лимбического клинического синдрома у взрослых
Антитела	Выявление в сыворотке крови (и/или в ликворе) антител, высокоспецифичных для паранеопластического лимбического энцефалита: анти-Hu-антитела, анти-Ma или анти-Ta-антитела, анти-CV2/CRMP5-антитела, антитела к амфифизину, антитела к вольтажзависимым калиевым каналам, антитела к NR1/NR2 гетеромерам NMDA-рецептора
МРТ головного мозга	Необъяснимое увеличение интенсивности сигнала на T2-взвешенных или FLAIR изображениях МРТ медиальных отделов височной доли головного мозга
Гистопатология (прижизненная интраоперационная биопсия головного мозга или результаты аутопсии)	Лимфоцитарно-микронодулярный энцефалит, преимущественно медиальных отделов височной доли Отсутствие гистопатологических признаков других первичных заболеваний головного мозга (инсульта, опухоли, посттравматического глиоза, нейродегенеративных заболеваний)

Примечание. * — для постановки диагноза ПЛЭ необходимо наличие основного диагностического критерия и по крайней мере одного из четырех дополнительных диагностических критериев.

Основными внутриклеточными антигенами, связанными с развитием ПЛЭ, являются Hu и Ma2, реже — CRMP5 и амфифизин [16]. При таких иммунных ответах основные патогенетические механизмы опосредуются цитотоксическими Т-клетками. В связи с этим разделение ПЛЭ на подфенотипы в зависимости от локализации антигенов-мишеней вполне обоснованно [4, 20]. У пациентов с наличием анти-Hu-антител может развиваться многоочаговый энцефаломиелит, который может быть конечным проявлением первоначально имевшегося очагового синдрома, например ПЛЭ или мозжечковой дегенерации. Фармакорезистентная симптоматическая фокальная эпилепсия и эпилептический статус часто являются ведущими симптомами ПЛЭ, ассоциированного с анти-Hu-антителами.

Анти-Ma2-антитела также часто ассоциированы с энцефалитом, который в типичных случаях поражает лимбическую систему, гиппокамп, гипоталамус и ствол мозга. Клинические проявления могут быть обусловлены вовлечением любой из этих областей, а процесс может распространяться и на другие области головного мозга. У некоторых пациентов в дополнение к нарушению функции лимбической системы отмечаются повышенная сонливость в дневное время, нарколепсия, катаплексия, нарушения быстрого сна, полифагия, снижение в ликворе концентрации гипокретина-1 и дефицит гипоталамо-гипофизарных гормонов. У других пациентов отмечаются тяжелые гипокинезии и надъядерный паралич взора, в который преимущественно вовлечены вертикальные движения глаз и который может развиваться с дальнейшим нарушением горизонтальных движений глаз и поражением ядер черепно-мозговых

нервов, что имитирует прогрессирующий надъядерный паралич (синдром Стила—Ричардсона—Ольшевского) [4]. У ряда пациентов развивается роталицевая и нижнечелюстная дистония (имитируя оромандибулярные мышечные дискинезии Брейгеля), что приводит к нарушению речи и затрудняет прием пищи. У мужчин в возрасте 35—45 лет энцефалиты, обусловленные наличием антител к Ma2-антигенам, часто ассоциированы с наличием герминогенных опухолей яичка, которые можно определить только микроскопически [4, 8, 21].

ПЛЭ, ассоциированный с антителами к потенциалзависимым калиевым каналам нейронов, сопровождается развитием психических расстройств (галлюцинации, повышенная возбудимость), поражением периферических нервов, гипергидрозом и признаками дисфункции вегетативной нервной системы, т. е. проявляется симптоматикой синдрома Морвана [22, 23]. Могут наблюдаться нарушения быстрого сна и гипонатриемия, гипотермия, гиперсаливация, болевой синдром и нарушения аппетита. Симптомы ПЛЭ могут преимущественно зависеть от наличия антител к субъединице Kv1.1 калиевого канала, в то время как симптомы нейромиотонии и синдрома Морвана в большей степени обусловлены наличием антител к субъединице Kv1.2 калиевого канала. По сравнению с другими формами ПЛЭ в ликворе пациентов с наличием антител к потенциалзависимым калиевым каналам обнаруживают менее выраженный плеоцитоз, более низкую концентрацию белка и синтезируемого интраклеточного IgG [4, 24].

Развитие ПЛЭ, ассоциированного с антителами к N-метил-D-аспаратным (NMDA) рецепторам, обусловлено выработкой антител к NR1/NR2-гетеромерам

NMDA-рецепторов. Заболевание чаще встречается у молодых женщин с тератомой яичников, у мужчин описаны лишь единичные случаи. T. Iizuka и соавт. (2008) выделили несколько фаз (стадий) в развитии данного энцефалита: продромальную, психотическую, ареактивную, гиперкинетическую и фазу постепенного регресса симптомов. Пациенты в продромальной фазе заболевания (длительностью около 5 дней) страдают от неспецифических ОРВИ-подобных симптомов (лихорадка, утомляемость, головная боль). Переход в психотическую фазу сопровождается появлением психопатологических симптомов: облигатных эмоциональных нарушений (апатия, недостаточность эмоций, депрессия, замыкание в себе, страх), когнитивного снижения (расстройства кратковременной памяти, затруднения в пользовании телефоном, другими электронными средствами), выраженных шизофреноподобных симптомов, включающих дезорганизацию мышления, компульсивные идеации, бред, зрительные и слуховые галлюцинации, снижение критики своего состояния. Амнестические расстройства в начальной стадии развития болезни не выражены и встречаются менее чем у четверти больных. Поведенческие расстройства зачастую являются поводом для родственников обращаться за психиатрической помощью, что обуславливает установление "психиатрического" диагноза на начальных этапах наблюдения. Через 2 нед после психотических симптомов наступает ареактивная фаза болезни. У большинства (более 70%) больных перед этим возникают судорожные эпилептические припадки (комплексные фокальные и вторично генерализованные тонико-клонические). Ареактивную фазу характеризуют нарушение сознания, напоминающее кататоноподобное состояние, мутизм, акинезия, отсутствие ответа на вербальные команды при открытых глазах. Часто развиваются атетонидные движения и дистонические позы, эхопрактические феномены, каталептические симптомы. Гиперкинетическая фаза сопровождается постепенно развивающимися гиперкинезами, включая оролингвальные дискинезии (облизывание губ, жевание), атетонидные дискинетические позы пальцев рук. При утяжелении гиперкинетического синдрома появляются вычурные орофациальные и конечностные дискинезии, такие как продолжительные движения нижней челюсти, сильное сжатие зубов, дистония открывания рта, интермиттирующие насильственные отведения или сведения глазных яблок, движения рук, напоминающие танцевальные. Эти дискинезии варьируют у больных по скорости, локализации, двигательному рисунку, часто напоминая психогенные двигательные нарушения. На этой стадии заболевания развиваются симптомы вегетативной нестабильности (лабильность артериального давления, брадикардия или тахикардия, гипертермия, потливость, гиповентиляция). Обратное развитие симптомов в первую очередь касается улучшения гиперкинетических нарушений, регресс которых обычно происходит в течение двух месяцев заболевания, однако описаны случаи, когда гиперкинезы персистируют более полугода и резистентны к множеству терапевтических воздействий. Обычно параллельно с экстрапиримидными расстройствами улучшается и нейропсихиатрический статус. Для периода восстановления характерно наличие стойкого амнестического синдрома [3, 10].

Важным методом диагностики ПЛЭ является нейровизуализация [17, 25]. В 1988 г. J. Kohler и соавт. [26] впервые описали повышение сигнала на уровне мезиальных отделов височной доли на T2-взвешенных изображениях у пациентов в острой фазе лимбического

энцефалита. Эти нейрорадиологические находки были в дальнейшем подтверждены данными аутопсии — выявлено наличие воспалительного инфильтрата с формированием гиппокампального склероза. В настоящее время хорошо известно, что в острой фазе заболевания наибольшее повышение интенсивности сигнала от структур головного мозга отмечается при использовании не только T2-взвешенного сканирования, но и методики FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), обеспечивающей подавление сигнала свободной воды (спинно-мозговой и некоторых других физиологических жидкостей) при сохранении базовой T2-взвешенности изображения. FLAIR лучше выявляет очаговые изменения мозга ПЛЭ (в 70—80% случаев) [25]. Типичные изменения головного мозга больных ПЛЭ при проведении МРТ-исследования могут быть как односторонними, так и двусторонними. На T1-взвешенных срезах мезиальные височные отделы могут быть гипоинтенсивными или атрофическими, что иногда требует дополнительного использования контрастного усиления (введения контрастного вещества) [27—29]. Информативность нейровизуализации зависит от мощности МРТ, возможности применения дополнительных методов (например, FLAIR-режима), а также от протокола сканирования головного мозга и уровня профессиональной подготовки нейрорадиолога (субъективный фактор). По данным S. Gultekin и соавт. [11], около 64% больных ПЛЭ имеют патологические МРТ-изменения в лимбических отделах. У пациентов с лимбическим энцефалитом, вызванным вирусом герпеса 1-го типа, также могут визуализироваться подобные изменения на ранних стадиях развития заболевания. В то же время в случае вирусного энцефалита часто выявляются признаки перифокального отека, иногда с "масс-эффектом" на окружающие ткани височной доли головного мозга с одной или двух сторон, включая нижние отделы лобной доли и поясную извилину. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с флюородезоксиглюкозой позволяет визуализировать области гипометаболизма мезиальных отделов височной доли и может быть использована в комплексной диагностике ПЛЭ наряду с МРТ [27, 30, 31].

Диагностическая значимость исследования спинно-мозговой жидкости (ликвора) и прижизненной биопсии ткани головного мозга также неоспорима. Во-первых, отрицательный цитологический анализ на злокачественные клетки в сочетании с отсутствием поражения менингеальной оболочки при проведении МРТ помогает исключить лептоменингеальные метастазы. Во-вторых, детекция маркеров воспаления (плейоцитоза, интрацеллюлярного синтеза IgG, олигоклональных антител) позволяет провести дифференциальную диагностику ПЛЭ от нейроинфекций и аутоиммунных заболеваний ЦНС (например, с рассеянным склерозом). В то же время показано, что ни один пациент с ПЛЭ не имел изолированной детекции антионкогенных антител только в ликворе, однако титр антител (например, анти-Ta-антител при тестикулярном раке) в ликворе может быть выше такового в сыворотке крови.

Применение электроэнцефалографии (ЭЭГ) при ПЛЭ ограничено тем, что на ранних стадиях развития заболевания на первый план выступают поведенческие расстройства, характерные для поражения медиобазальных отделов височной доли, а простые фокальные височно-долевые эпилептические припадки сложны для диагностики на уровне первичного звена здравоохранения и часто недооцениваются и самим пациентом. Как правило, ЭЭГ проводится больным с ПЛЭ только при

присоединении комплексных фокальных психомоторных или вторично-генерализованных эпилептических приступов. Но даже в этом случае при использовании скальповых (поверхностных) электродов фокальная эпилептиформная активность выявляется не более чем в 45—50% случаев, что объясняется глубоким расположением зоны повреждения головного мозга — медиобазальных отделов височной доли. Проведение же ЭЭГ с использованием погружных электродов возможно только в условиях нейрохирургической клиники, где имеется соответствующее оборудование и обученный медицинский персонал. В последние годы бурное внедрение в клиническую неврологическую практику современных методов длительного амбулаторного видео-ЭЭГ-мониторирования и использование методов трехмерной локализации источников эпилептиформной активности (Brain Loc, LORETTA и др.) повышает информативность метода в ранней детекции генераторов патологически усиленного возбуждения на уровне медиобазальных отделов височной доли головного мозга в рамках ПЛЭ у пациентов с онкопатологией.

Дифференциальная диагностика ПЛЭ проводится с поражением головного мозга при системной красной волчанке, энцефалопатией Вернике—Корсакова с раком или без него, энцефалопатией Хасимото, токсическими энцефалопатиями (например, при применении антинеопластического препарата доксифлюридина), герпесвирусным энцефалитом, ассоциированным с вирусом простого герпеса, рассеянным склерозом, нейросифилисом, первичным васкулитом ЦНС и др. Если у невролога (невролога-эпилептолога) или психиатра есть клинические и/или лабораторные данные, свидетельствующие в пользу вероятного ПЛЭ, необходимо своевременно направить пациента на консультацию к онкологу с целью проведения углубленного онкопоиска заболеваний, наиболее часто ассоциированных с ПЛЭ, включая мелкоклеточный рак легкого, герминоклеточные опухоли яичек, рак молочной железы, лимфому Ходжкина, недифференцированную тератому и тимому. Мелкоклеточный рак легкого и герминоклеточные опухоли яичек экспрессируют различные белки, включая Nu- и Ma-протеины, которые в норме представлены в головном мозге и герминоклеточных тканях яичек. Эти ткани имеют иммунопривилегированные эндотелиальные барьеры, что предотвращает экспрессию аутоантител. Однако экспрессия опухолевой тканью антител к мозгу/яичкам является мощным триггером для аутоиммунной агрессии против нервной системы. Около 60% пациентов с ПЛЭ имеют позитивные тесты на антионкоконевральные (анти-Ta, анти-Ma, анти-Nu) антитела в сыворотке крови и ликворе [3, 14]. При этом преимущественное повышение титров анти-Nu-антител наиболее типично для поражения мезиальных отделов височной доли, а анти-Ta-антител — для поражения гипоталамуса и ствола головного мозга. В то же время пациенты с положительными анти-Ta-антителами намного чаще имеют патологические находки при проведении МРТ головного мозга, чем другие пациенты с ПЛЭ. В целом комбинация антионкоконевральных антител в крови с характерными изменениями на МРТ головного мозга позволяет поставить клинический диагноз ПЛЭ в 78—80% случаев.

В противовес к другим паранеопластическим поражениям ЦНС ПЛЭ поддается обратному регрессу после успешной терапии злокачественного новообразования. При этом регресс ПЛЭ после терапии опухоли наиболее отчетлив по сравнению с таковым на фоне

стандартной иммуносупрессивной терапии. В первую очередь, такой клинический исход обусловлен тем, что ПЛЭ является иммунорегулируемым заболеванием и напрямую связан с опухольиндуцированным иммунным ответом.

Тактика диагностики. В случаях, когда подозревается ПЛЭ, следует провести: 1) МРТ головного мозга без контраста и с контрастным усилением, включая FLAIR-режим; 2) исследование уровня антионкоконевральных антител в сыворотке крови и ликворе; 3) исследование ликвора на присутствие метастатических клеток и маркеров воспаления, включая олигоклональные антитела, интратекальный синтез IgG, плеиоцитоз; 4) видео-ЭЭГ-мониторинг с трехмерной локализацией источника эпилептиформной активности (генератора патологически усиленного возбуждения), особенно у пациентов с остро развившимися изменениями в эмоционально-волевой и поведенческой сферах неясного генеза, а также при фокальных и комплексных височных эпилептических приступах.

Пациенты старше 40 лет с длительным анамнезом курения должны быть направлены на исследование уровня анти-Nu-антител в сыворотке крови и ликворе. Детекция этих антионкоконевральных антител и наличие клинической симптоматики ПЛЭ свидетельствуют в пользу развития мелкоклеточного рака легкого и требуют диспансерного наблюдения у врача-онколога и дополнительного проведения МРТ и ОФЭКТ легких в динамике. У пациентов старше 40 лет с клиникой ПЛЭ, но без детекции анти-Nu-антител следует исключить немелкоклеточный рак легкого, карциному молочной железы и тимому. Пациенты моложе 40 лет, особенно мужчины, должны быть обследованы на присутствие в сыворотке крови и ликворе анти-Ta-антител. Положительные результаты исследования наиболее типичны для развития тестикулярного рака. У пациентов моложе 40 лет, но без антионкоконевральных антител, следует исключить лимфому Ходжкина и незрелую тератому.

При первичной детекции антионкоконевральных (анти-Nu, анти-Ta и анти-Ma) антител в сыворотке крови или ликворе у пациентов со злокачественными новообразованиями необходимо дополнительно провести МРТ головного мозга с тонкими (1 мм) T2-взвешенными изображениями мезиальных височных отделов больших полушарий. При этом даже при отсутствии яркой клинической симптоматики в 57% случаев выявляются характерные для ПЛЭ нейрорадиологические находки. Анти-CV2-антитела не типичны для ПЛЭ, однако J. Antoine и соавт. [5], J. Nonogat и соавт. [8] описали 3 пациентов (двоих с мелкоклеточным раком легкого и одного с тимомой), у которых были выявлены анти-CV2-антитела, что позволило диагностировать паранеопластический процесс в лимбической системе головного мозга.

ПЛЭ у детей — редкое заболевание, но в последние годы отмечается рост числа публикаций, посвященных описанию клинических наблюдений ПЛЭ у подростков, что требует тщательной дифференциальной диагностики рассматриваемого заболевания с непаранеопластическим лимбическим энцефалитом, например герпес-вирусной этиологии. В частности, у пациентов с лимбическим энцефалитом и антителами к вольтажзависимым калиевым каналам (анти-VGKC-антителами) крайне редко развивается злокачественное онкологическое заболевание [23, 24, 39] и отмечается благоприятный прогноз [17].

Лечение. В настоящее время нет научно обоснованных рекомендаций по лечению ПЛЭ. Большинство

Таблица 5

Антионконевральные антитела: психиатрическая и неврологическая манифестация [26]

Антитела	Клиника	Неврологическое обследование	МРТ головного мозга	Лечение
Анти-Ну	Нарушение краткосрочной памяти, психиатрические расстройства, напоминающие синдром Вернике—Корсакова	Эпилептические припадки	Изменения на уровне мезиальных отделов височной доли, экстралимбические изменения	Иммуномодуляция, стероиды, циклофосфамид, лечение опухоли
Анти-Ма2	Нарушения краткосрочной памяти, панические атаки, обсессивно-компульсивные расстройства	Стволовая симптоматика, гипоталамическая дисфункция, диэнцефальный синдром, нарушения цикла сон-бодрствование (повышенная дневная сонливость)	Изменения на уровне мезиальных отделов височной доли	Стабилизация или улучшение неврологической симптоматики могут быть достигнуты после лечения опухоли
Анти-CV2/CRMP	Когнитивные нарушения, компульсивно-обсессивные расстройства, депрессия, изменения личности, мания	Хорея, экстрапирамидные расстройства, апраксия, оптическая невропатия, расстройства обоняния и вкуса	Могут быть изменения	Недостаточно изучено
Анти-амфифизин	Нарушение краткосрочной памяти, психиатрические расстройства, напоминающие синдром Вернике—Корсакова	Миоклонус, ригидность, синдром "замкнутого человека"	Недостаточно изучено	Недостаточно изучено

авторов поддерживается так называемый двуединый подход, включающий удаление опухоли как источника паранеопластических антионконевральных антител и иммунотерапию, включая внутривенные иммуноглобулины, внутривенные стероиды или плазмаферез с целью предотвращения аутоиммунного нейронального повреждения [3, 19, 32—34]. Возможно применение циклофосфамида или ритуксимаба для подавления аутоиммунного патологического каскада при ПНС, включая ПЛЭ [32, 35—37]. Обсуждается возможность применения такролимуса, однако в настоящее время клинические исходы применения данного лекарственного препарата при рассматриваемой патологии недостаточно изучены [11].

Прогноз. Прогноз ПЛЭ в плане восстановления функций лимбических отделов височной доли является неблагоприятным или сомнительным, если иммунотерапия назначается без лечения злокачественного новообразования (табл. 5) [11, 26]. Однако своевременное назначение иммунотерапии улучшает общий результат лечения ПЛЭ [38]. Кроме того, прогноз зависит и от типа ассоциированных паранеопластических онконевральных антигенов. В целом цитотоксический Т-клеточный процесс, связанный с внутриклеточными антигенами (например, Ну), менее чувствителен к вышеупомянутому двуединому подходу (удалению опухоли и иммунной терапии), чем аутоиммунные процессы, ассоциированные с антигенами, расположенными на поверхности клеток. Таким образом, ПЛЭ, обусловленный антионконевральными антителами к внутриклеточным антигенам, имеет худший неврологический прогноз [20].

Заключение

Ключевыми моментами в диагностике ПЛЭ являются острое или подострое развитие нарушений памяти в комбинации с эпилептическими припадками, пациенты также могут иметь различные психические расстройства [39]. Несмотря на то что ПЛЭ является достаточно редким заболеванием (чаще у женщин), его распространенность, несомненно, занижена, что

обусловлено трудностями своевременной диагностики [38, 40]. Можно выделить несколько факторов, затрудняющих диагностику ПЛЭ. Во-первых, другие осложнения, связанные с раком, включая метастазы в головной мозг, токсические и метаболические энцефалопатии, побочные эффекты лечения рака, могут иметь сходные с ПЛЭ серьезные психоневрологические проявления. Во-вторых, больные с онкопатологией могут иметь другие заболевания ЦНС, помимо ПЛЭ, особенно инфекционной (чаще вирусной) этиологии (например, нейроинфекция, вызванная вирусом простого герпеса), которые имеют сходные с ПЛЭ начальные клинические и нейрорадиологические признаки. В-третьих, в настоящее время еще нет метода, который был бы признан золотым стандартом диагностики ПЛЭ. Патологическая дегенерация нейронов, периваскулярные воспалительные инфильтраты, активация микроглии и реактивный астроцитоз в височных лимбических структурах головного мозга не являются высокоспецифичными и не могут свидетельствовать однозначно в пользу поражения паранеопластической этиологии [38]. Однако в целом клинические проявления ПЛЭ и положительные результаты тестов на присутствие ассоциированных с ним антионконевральных антител могут предупреждать невролога и онколога о развитии злокачественной опухоли еще до установления клинического диагноза онкопатологии (на ранних стадиях развития злокачественного новообразования) [1, 10, 41—43]. ПЛЭ характеризуется клиническим полиморфизмом, что должно учитываться при неврологическом дифференциальном диагнозе. Больные с положительными результатами тестов на антионконевральные антитела должны быть включены в группу высокого риска по онкопатологии с дальнейшим проведением тщательного диагностического скрининга на наличие злокачественной опухоли. С пониманием аутоиммунного патогенеза ПЛЭ эффективное иммуномодулирующее лечение и противоопухолевая терапия могут давать хорошие результаты, значительно улучшающие качество жизни больных [35].

ЛИТЕРАТУРА

1. Шнайдер Н. А., Дыхно Ю. А., Ежикова В. В. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. Сибирский онкологический журнал. 2011; 3 (45): 82—90.
2. Шнайдер Н. А., Дыхно Ю. А., Ежикова В. В. Структура и частота встречаемости паранеопластического неврологического синдрома при онкопатологии органов грудной клетки. Сибирский онкологический журнал. 2012; 1 (49): 63—70.
3. Dalmau J., Rosenfeld M. R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (4): 327—40.
4. Евтушенко С. К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения). Международный неврологический журнал. 2011; 8 (46): 56—62.
5. Antoine J. C., Honnorat J., Anterion C. T., Aguera M., Absi L., Fournel P., Michel D. Limbic encephalitis and immunological perturbations in two patients with thymoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1995; 58: 706—10.
6. Шнайдер Н. А., Кантимирова Е. А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика. Сибирское медицинское обозрение. 2010; 61 (1): 12—6.
7. Graus F., Delattre J. Y., Antoine J. C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004; 75: 1135—40.
8. Honnorat J., Antoine J. C., Derrington E. et al. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1996; 61: 270—8.
9. Dalmau J., Rosenfeld M. R. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Oncologist.* 2010; 15 (6): 603—17.
10. Dalmau J., Tüzün E., Wu H. Y., Masjuan J., Rossi J. E., Voloschin A. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 25—36.
11. Gultekin S. H., Rosenfeld M. R., Voltz R. et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain.* 2000; 123: 1481—94.
12. Tüzün E., Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007; 13 (5): 261—71.
13. Corsellis J. A., Goldberg G. J., Norton A. R. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain.* 1968; 91 (3): 481—96.
14. Graus F., Saiz A. Limbic encephalitis: a probably under-recognized syndrome. *Neurologia.* 2005; 20: 24—30.
15. Irani S., Lang B. Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity.* 2008; 41 (1): 55—65.
16. Филиппов П. П. Паранеопластические антигены и ранняя диагностика рака. Соросовский образовательный журнал. 2000; 6 (9): 3—9.
17. Bien C. G., Elger C. E. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav.* 2007; 10: 529—38.
18. Lawn N. D., Westmoreland B. F., Kiely M. J., Lennon V. A., Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78 (11): 1363—8.
19. Uchuya M., Graus F., Vega F., Rene R., Delattre J. Y. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 60: 388—92.
20. Bataller L., Kleopa K. A., Wu G. F., Rossi J. E., Rosenfeld M. R., Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78 (4): 381—5.
21. Darnell R. B., Posner J. B. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin. Oncol.* 2006; 33: 270—98.
22. Musunuru K., Darnell R. B. Paraneoplastic neurological disease antigens: RNA-binding proteins and signaling proteins in neuronal degeneration. *Ann. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 239—62.
23. Pozo-Rosich P., Clover L., Saiz A., Vincent A., Graus F. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann. Neurol.* 2003; 54: 530—3.
24. Kroll-Seger J., Bien C. G., Huppertz H.-J. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to potassium channels leading to bilateral hippocampal sclerosis in pre-pubertal girl. *Epilept. Disord.* 2009; 11 (1): 54—9.
25. Urbach H., Soeder B. M., Jeub M., Klockgether T., Meyer B., Bien C. G. et al. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology.* 2006; 48: 380—6.
26. Grisold W., Giometto B., Vitaliani R., Oberndorfer S. Current approaches to the treatment of paraneoplastic encephalitis. *Ther. Adv. Neurol. Disorders.* 2011; 4 (4): 237—48.
27. Dirr L. Y., Elster A. D., Donofrio P. D., Smith M. Evolution of brain MRI abnormalities in limbic encephalitis. *Neurology.* 1990; 40: 1304—6.
28. Sansing L. H., Tüzün E., Ko M. W., Baccon J., Lynch D. R., Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007; 3 (5): 291—6.
29. Thieben M. J., Lennon V. A., Boeve B. F., Aksamit A. J., Keegan M., Vernino S. et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology.* 2004; 62: 1177—82.
30. Basu S., Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol. Imaging. Biol.* 2008; 10 (3): 131—7.
31. Chanson J. B., Diaconu M., Honnorat J., Martin T., De Seze J., Namer I. J., Hirsch E. PET follow-up in a case of anti-NMDAR encephalitis: arguments for cingulate limbic encephalitis. *Epilept. Disord.* 2012; 14 (1): 90—3.
32. Sillevits Smitt P., Gratama J. W., Shamsili S., Hooijkaas H. van't Veer M. Rituximab induced depletion of circulating B cells in anti-Hu and anti-Yo associated paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurology.* 2003; 60 (1): 3.
33. Vedeler C. A., Antoine J. C., Giometto B., Graus F., Grisold W., Hart I. K. et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13 (7): 682—90.
34. Vincent A., Buckley C., Schott J. M. et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain.* 2004; 127: 701—12.
35. Batchelor T. T., Platten M., Hochberg F. H. Immunoabsorption therapy for paraneoplastic syndromes. *J. Neurooncol.* 1998; 40: 131—6.
36. Keime-Guibert F., Graus F., Fleury A. et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide and methylprednisolone. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 68: 479—82.
37. Rosenfeld M. R., Dalmau J. Current therapies for paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr. Treat. Options. Neurol.* 2003; 5: 69—77.
38. Xia Z., Mehta B. P., Ropper A. H., Kesari S. Paraneoplastic limbic encephalitis presenting as a neurological emergency: a case report. *J. Med. Case Reports.* 2010; 4: 95.
39. Kayser C. G., Kohler C. G., Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am. J. Psychiatry.* 2010; 167: 1039—50.
40. Kerling F., Blumcke I., Stefan H. Pitfalls in diagnosing limbic encephalitis — a case report. *Acta Neurol. Scand.* 2008; 118 (5): 339—42.
41. Бахлаев Е. И. Паранеопластические синдромы у больных раком легкого. Вопросы онкологии. 2001; 47 (4): 440—3.
42. Белоусов П. В., Шебзухов Ю. В., Недоспасов С. А., Курраш Д. В. Онконевральные антитела как инструмент в диагностике злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2007; 2: 6—13.
43. Дворецкий Л. И. Паранеопластические синдромы. Consilium Medicum: Справочник поликлинического врача. 2003; 3 (3): 135—41.

REFERENCES

1. *Shnayder N. A., Dyhno Ju. A., Ezhikova V. V.* Clinical heterogeneity of paraneoplastic neurological syndrome. *Sib. J. of Oncology*. 2011; 3 (45): 82—90 (in Russian).
2. *Shnayder N. A., Dyhno Ju. A., Ezhikova V. V.* Structure and frequency of occurrence of paraneoplastic neurological syndrome with oncopathology of thorax organs. *Sib. J. of Oncology*. 2012; 1 (49): 63—70 (in Russian).
3. *Dalmau J., Rosenfeld M. R.* Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008; 7 (4): 327—40.
4. *Yevtushenko S. K.* Paraneoplastic neurological syndromes (clinical, diagnostic and treatment options). *International Journal of Neurol*. 2011; 8 (46): 56—62 (in Russian).
5. *Antoine J. C., Honnorat J., Anterion C. T., Aguera M., Absi L., Fournel P., Michel D.* Limbic encephalitis and immunological perturbations in two patients with thymoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1995; 58: 706—10.
6. *Shnayder N.A., Kantimirova E.A.* Paraneoplastic polyneuropathy: definice, etiopathogenesis, diagnostic. *Siberian Medical Review*. 2010; 61 (1): 12—6 (in Russian).
7. *Graus F., Delattre J. Y., Antoine J. C.* et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75: 1135—40.
8. *Honnorat J., Antoine J. C., Derrington E.* et al. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996; 61: 270—8.
9. *Dalmau J., Rosenfeld M. R.* Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Oncologist*. 2010; 15 (6): 603—17.
10. *Dalmau J., Tüzün E., Wu H. Y., Masjuan J., Rossi J. E., Voloschin A.* Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol*. 2007; 61: 25—36.
11. *Gultekin S. H., Rosenfeld M. R., Voltz R.* et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain*. 2000; 123: 1481—94.
12. *Tüzün E., MD, Dalmau J.* Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007; 13 (5): 261—71.
13. *Corsellis J. A., Goldberg G. J., Norton A. R.* Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain*. 1968; 91 (3): 481—96.
14. *Graus F., Saiz A.* Limbic encephalitis: a probably under-recognized syndrome. *Neurologia*. 2005; 20: 24—30.
15. *Irani S., Lang B.* Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity*. 2008; 41 (1): 55—65.
16. *Filippov P. P.* Paraneoplastic antigens and early diagnosis of cancer. *Soros Educational J*. 2000; 6 (9): 3—9 (in Russian).
17. *Bien C. G., Elger C. E.* Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav*. 2007; 10: 529—38.
18. *Lawn N. D., Westmoreland B. F., Kiely M. J., Lennon V. A., Vernino S.* Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin. Proc*. 2003; 78 (11): 1363—8.
19. *Uchuya M., Graus F., Vega F., Rene R., Delattre J.Y.* Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000; 60: 388—92.
20. *Bataller L., Kleopa K. A., Wu G. F., Rossi J. E., Rosenfeld M. R., Dalmau J.* Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007; 78 (4): 381—5.
21. *Darnell R. B., Posner J. B.* Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin. Oncol*. 2006; 33: 270—98.
22. *Musunuru K., Darnell R. B.* Paraneoplastic neurological disease antigens: RNA-binding proteins and signaling proteins in neuronal degeneration. *Ann. Rev. Neurosci*. 2001; 24: 239—62.
23. *Pozo-Rosich P., Clover L., Saiz A., Vincent A., Graus F.* Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann. Neurol*. 2003; 54: 530—3.
24. *Kroll-Seger J., Bien G. C., Huppertz H.-J.* Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to potassium channels leading to bilateral hippocampal sclerosis in pre-pubertal girl. *Epilept. Disord*. 2009; 11 (1): 54—9.
25. *Urbach H., Soeder B. M., Jeub M., Klockgether T., Meyer B., Bien C. G.* et al. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology*. 2006; 48: 380—6.
26. *Grisold W., Giometto B., Vitaliani R., Oberndorfer S.* Current approaches to the treatment of paraneoplastic encephalitis. *Ther. Adv. Neurol. Disord*. 2011; 4 (4): 237—48.
27. *Dirr L. Y., Elster A. D., Donofrio P. D., Smith M.* Evolution of brain MRI abnormalities in limbic encephalitis. *Neurology*. 1990; 40: 1304—6.
28. *Sansing L. H., Tüzün E., Ko M. W., Baccon J., Lynch D. R., Dalmau J. A.* Patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nature Clin. Pract. Neurol*. 2007; 3 (5): 291—6.
29. *Thieben M. J., Lennon V. A., Boeve B. F., Aksamit A. J., Keegan M., Vernino S.* et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology*. 2004; 62: 1177—82.
30. *Basu S., Alavi A.* Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol. Imag. Biol*. 2008; 10 (3): 131—7.
31. *Chanson J. B., Diaconu M., Honnorat J., Martin T., De Seze J., Namer I. J., Hirsch E.* PET follow-up in a case of anti-NMDAR encephalitis: arguments for cingulate limbic encephalitis. *Epileptic Disord*. 2012; 14 (1): 90—3.
32. *Sillevis Smitt P., Gratama J. W., Shamsili S., Hooijkaas H., van't Veer M.* Rituximab induced depletion of circulating B cells in anti-Hu and anti-Yo associated paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurology*. 2003; 60 (1): 3.
33. *Vedeler C. A., Antoine J. C., Giometto B., Graus F., Grisold W., Hart I.K.* et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol*. 2006; 13 (7): 682—90.
34. *Vincent A., Buckley C., Schott J. M.* et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy — responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004; 127: 701—12.
35. *Batchelor T. T., Platten M., Hochberg F. H.* Immunoadsorption therapy for paraneoplastic syndromes. *J. Neurooncol*. 1998; 40: 131—6.
36. *Keime-Guibert F., Graus F., Fleury A.* et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide and methylprednisolone. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000; 68: 479—82.
37. *Rosenfeld M. R., Dalmau J.* Current therapies for paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2003; 5: 69—77.
38. *Xia Z., Mehta B. P., Ropper A. H., Kesari S.* Paraneoplastic limbic encephalitis presenting as a neurological emergency: a case report. *J. Med. Case Rep*. 2010; 4: 95.
39. *Kayser C. G., Kohler C. G., Dalmau J.* Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am. J. Psychiatry*. 2010; 167: 1039—50.
40. *Kerling F., Blumcke I., Stefan H.* Pitfalls in diagnosing limbic encephalitis — a case report. *Acta Neurol. Scand*. 2008; 118 (5): 339—42.
41. *Bahlaev E. I.* Paraneoplastic syndromes in patients with lung cancer. *Problems of Oncology*. 2001; 47 (4): 440—3 (in Russian).
42. *Belousov P. V., Shebzukhov Ju. V., Nedospasov S. A., Kuprash D. V.* Onkonevralnye antibodies as a tool in the diagnosis of cancer and paraneoplastic neurological syndromes. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2007; 2: 6—13.
43. *Dvoretzky L. I.* Paraneoplastic syndromes. *Consilium Medicum: Directory of outpatient physician*. 2003; 3 (3): 135—41 (in Russian).