

# Атаксия, ассоциированная с антителами к глутаматдекарбоксилазе

Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Ахмадуллина Д.Р., Абрамова А.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва  
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

*Атаксия, ассоциированная с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD), является редко диагностируемым, но потенциально излечимым заболеванием, связанным с аутоиммунным поражением и гибелью клеток Пуркинье коры мозжечка. Нами впервые в России приведены описания трех собственных наблюдений данного заболевания, которые имели ряд клинических особенностей, таких как медленное прогрессирование, легкая степень выраженности атаксии, инсультоподобные эпизоды со стволовой симптоматикой, сопутствующая чувствительность к глютену, дебют атаксии после гепатита С с гемиатаксией и гемиатрофией полушария мозжечка. Всем пациентам диагноз был верифицирован на основании определения высоких титров антител к GAD в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости. У всех пациентов нашей выборки отсутствовал интратекальный синтез олигоклональных антител, уровень белка и цитоз были в норме. Пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3–5 г в одном случае (у пациентки с подострым началом заболевания) привела к незначительному уменьшению атаксии, в двух других случаях (пациенты с первично-хроническим течением) лечение было неэффективным. Приведен анализ литературы с освещением патогенеза, клинической картины, а также трудностей диагностики и лечения данного типа атаксии.*

**Ключевые слова:** атаксия; глутаматдекарбоксилаза; антитела; клиническая картина; диагностика.

**Контакты:** Евгений Петрович Нужный; [enuzhny@mail.ru](mailto:enuzhny@mail.ru)

**Для ссылки:** Нужный ЕП, Краснов МЮ, Ахмадуллина ДР и др. Атаксия, ассоциированная с антителами к глутаматдекарбоксилазе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):66–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-66-70

## *Ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies*

*Nuzhnyi E.P., Krasnov M.Yu., Akhmadullina D.R., Abramova A.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.*

*Research Center of Neurology, Moscow  
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia*

*Anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody-associated ataxia is a rarely diagnosed but potentially curable disease associated with autoimmune damage to and death of Purkinje cells in the cerebellar cortex. In Russia, the authors have provided for the first time descriptions of three own observations of this disease, which had a number of clinical features, such as slow progression, mild ataxia, stroke-like episodes with stem symptoms, concomitant gluten sensitivity, onset of ataxia after hepatitis C with cerebellar hemiataxia and hemiatrophy. In the all patients, the diagnosis was verified based on the determination of high anti-GAD antibody titers in serum and cerebrospinal fluid. All the patients lacked intrathecal synthesis of oligoclonal antibodies; protein levels and cytosol were normal. Pulse therapy with methylprednisolone at a total dose of 3–5 g led to a slight reduction in ataxia in one case (a female patient with subacute onset of the disease); the treatment was ineffective in two other cases (patients with a primary chronic course). The paper analyzes the literature covering the pathogenesis and clinical presentations of this type of ataxia, and difficulties in its diagnosis and treatment.*

**Keywords:** ataxia; glutamic acid decarboxylase; antibodies; clinical presentation, diagnosis.

**Contact:** Evgeny Petrovich Nuzhnyi; [enuzhny@mail.ru](mailto:enuzhny@mail.ru)

**For reference:** Nuzhnyi EP, Krasnov MYu, Akhmadullina DR, et al. Ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020; 12(5):66–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-66-70

Аутоиммунные атаксии – обширная группа приобретенных расстройств равновесия и координации движений, обусловленных выработкой аутоантител, связывающихся, в большинстве случаев, с антигенами клеток Пуркинье коры мозжечка, что приводит к их гибели [1]. В крупном проспективном исследовании среди пациентов с хроническими атаксиями доля аутоиммунных атаксий составила 32%; наиболее частыми из них являлись: глютеновая (27%), паранеопластическая (3%) и ассоциированная с антителами (АТ) к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD-A; 3%), реже встречается мозжечковый вариант эн-

цефалопатии Хашимото [2]. Важность своевременной диагностики анти-GAD-A обусловлена возможностью проведения иммунотерапии, эффект от которой наиболее выражен в начальных стадиях заболевания. В связи с относительной редкостью и отсутствием специфических симптомов отмечается низкая осведомленность большинства практикующих врачей о данной атаксии, несмотря на возрастающую доступность лабораторных тестов для выявления АТ к GAD. Приводим описание трех клинических наблюдений пациентов с анти-GAD-A, лечившихся в Научном центре неврологии (НЦН) в период с 2018 по 2020 г.

У всех пациентов диагноз был верифицирован на основании определения АТ к GAD в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

**Пациентка Ч.,** 53 лет, предъявляла жалобы на шаткость при ходьбе, двоение, дрожание рук при целенаправленных действиях, ухудшение почерка. Дебют заболевания — в 50 лет, когда внезапно развилось системное головокружение, появилось двоение. В течение 2 нед головокружение уменьшилось, однако больная стала отмечать ухудшение почерка, шаткость при ходьбе; двоение сохранялось. Были исключены миастения, очаговые поражения мозжечка и ствола мозга. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: единичные очаговые изменения в веществе больших полушарий головного мозга, вероятно, сосудистого генеза (Fazekas I). Шаткость при ходьбе постепенно усиливалась. Госпитализирована в НЦН с диагнозом «поздняя мозжечковая атаксия».

**Сопутствующие заболевания:** гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3; сахарный диабет (СД) 2-го типа с 48 лет (принимает метформин, глимеирид); ожирение I-й степени.

**Неврологический статус:** глазные щели  $D < S$ , зрачки равные. Объем движений глазных яблок полный; горизонтальный мелкоамплитудный нистагм, больше при взгляде влево; вертикальный нистагм при взгляде вниз и вверх. Прерывистые медленные следящие движения глазных яблок. Диплопия при взгляде прямо и в стороны. Сглажена правая носогубная складка. Легкая дизартрия (скандирование). Пальценосовую пробу выполняет с легким интенционным тремором и дисметрией,  $S > D$ ; пяточно-коленную пробу — с интенционным тремором слева. В пробе Ромберга неустойчива. Походка на расширенной базе, атаксическая; тандемная ходьба — не более 3–4 шагов. По шкалам оценки атаксии: SARA — 5,5/40 баллов, ICARS — 26/100 баллов.

**Дополнительные обследования:** общеклинические анализы крови и мочи — в пределах нормы, за исключением гипергликемии до 11,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 8,1%. Тиреотропный гормон (ТТГ), АТ к тиреопероксидазе (ТПО) и АТ к тиреоглобулину (ТГ) — в норме. АТ к глиадину (IgA) — 61,7 МЕ/мл (норма  $< 25$  МЕ/мл), без клинико-лабораторных признаков энтеропатии, АТ к глиадину (IgG), АТ к эндомизину (IgA), АТ к тканевой трансглутаминазе (IgG+IgA) — в норме. **Анализ крови на АТ к GAD (IgG)  $> 2000$  МЕ/мл** (норма  $< 10$  МЕ/мл). Анализ ЦСЖ: цитоз, белок и глюкоза в норме, I-й тип синтеза IgG (поликлональный IgG в сыворотке крови и ЦСЖ), **АТ к GAD (IgG)  $> 1000$  МЕ/мл** (норма  $< 5$  МЕ/мл).

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5000 мг, отмечена незначительная положительная динамика в виде уменьшения выраженности атаксии (SARA — 5,0/40 баллов, ICARS — 21/100 баллов). От назначения пероральных форм глюкокортикоидов (ГК) решено воздержаться из-за низкой приверженности пациентки лечению СД и контролю гликемии; рекомендованы проведение высокообъемного плазмафереза, безглютенная диета (катамнез неизвестен).

**Пациентка Я.,** 67 лет, госпитализирована в НЦН с жалобами на шаткость при ходьбе, периодическое двоение, общую слабость.

Незначительные шаткость и неустойчивость при ходьбе беспокоят с 65 лет, постепенно нарушения походки про-

грессировали, появилось двоение, общая слабость. Проводилось обследование на амбулаторном этапе. МРТ головного мозга: единичные очаги в белом веществе больших полушарий, вероятнее всего, сосудистого генеза (Fazekas I). С целью исключения паранеопластической дегенерации мозжечка проведен стандартный онкопоиск, исследование онкомаркеров (раково-эмбриональный антиген, хорионический гонадотропин человека, альфа-фетопротеин, СА 19-9, СА 15-3, СА 125) — результаты отрицательные, антинеурональные антитела (лайн-блот) не обнаружены. Фолиевая кислота, витамин  $V_{12}$  — в норме.

**Сопутствующие заболевания:** гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, риск 3; атеросклероз брахиоцефальных артерий, стеноз правой внутренней сонной артерии 45–50%, других артерий — до 30%; дислипидемия; аутоиммунный тиреодит, принимает L-тироксин 50 мкг/сут; мочекаменная болезнь.

**Неврологический статус:** горизонтальный мелкоамплитудный нистагм, больше при взгляде влево; вертикальный нистагм при взгляде вверх. Прерывистые медленные следящие движения глазных яблок. Речь и глотание не нарушены. Пальценосовую пробу выполняет с легким интенционным тремором и дисметрией,  $S > D$ ; пяточно-коленную пробу — с умеренным интенционным тремором и дисметрией,  $S > D$ . В пробе Ромберга неустойчива. Походка на расширенной базе, атаксическая, тандемная ходьба невозможна. SARA — 10/40 баллов, ICARS — 31/100 баллов.

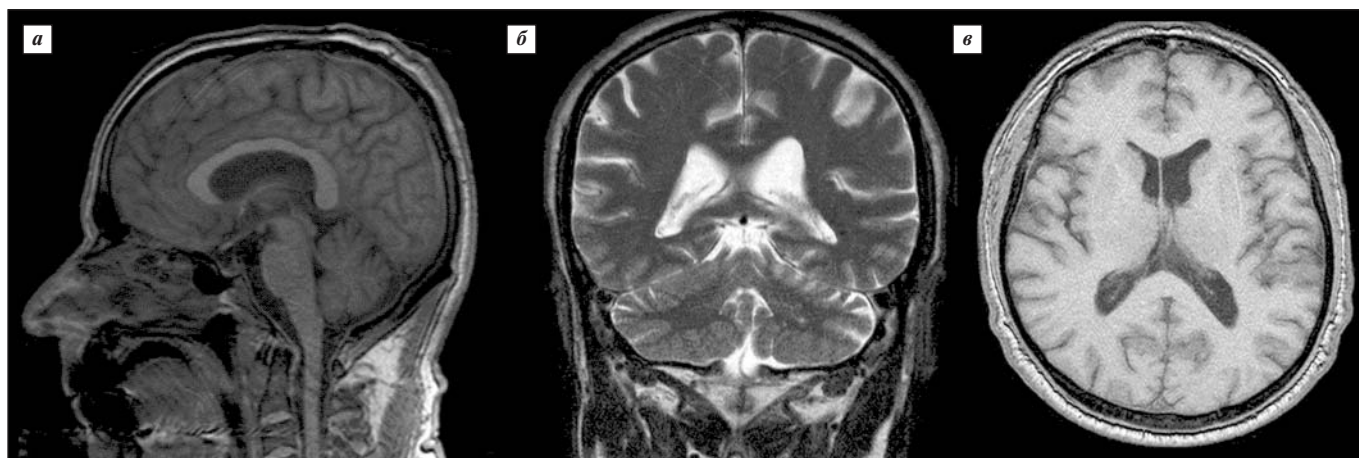
**Дополнительные обследования:** общеклинические анализы крови и мочи, ТТГ — в пределах нормы. АТ к ТПО — 591 мМЕ/л (норма  $< 50$ ); АТ к ТГ и АТ к глиадину (IgG, IgA) — не обнаружены. **Анализ крови на АТ к GAD (IgG)  $> 2000$  МЕ/мл.** Анализ ЦСЖ: цитоз, белок и глюкоза в норме, I-й тип синтеза IgG, **АТ к GAD (IgG)  $> 1000$  МЕ/мл.**

Проведены внутривенные инфузии метилпреднизолона в суммарной дозе 3000 мг, пульс-терапия сопровождалась повышением значений артериального давления, высокими показателями гликемии и субъективно плохой переносимостью, без улучшения в неврологическом статусе. Рекомендовано проведение высокообъемного плазмафереза или внутривенное введение человеческого иммуноглобулина (катамнез неизвестен).

**Пациент Б.,** 57 лет, поступил в НЦН с жалобами на дискоординацию движений в левых конечностях, нечеткость речи.

С 54 лет отмечает появление и постепенное нарастание дискоординации в левой ноге («нога как не своя»). С 55 лет — затруднения при выполнении тонких движений левой рукой, нечеткость речи. Данная симптоматика сохраняется к моменту госпитализации. МРТ головного мозга: слабое расширение борозд левого полушария мозжечка, асимметрия боковых желудочков (см. рисунок).

**Сопутствующие заболевания:** в 48 лет обнаружен вирусный гепатит С с незначительной активностью и тяжелым фиброзом печени, на фоне комбинированной терапии отмечалась нормализация биохимических показателей, вирусная нагрузка сохранялась. В 51 год прошел курс тройной противовирусной терапии (пэгинтерферон альфа-2а, рибавирин, теллапревир), достигнута полная элиминация вируса. Гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3; атеросклероз брахиоцефальных артерий, стенозы до 30%; хронический панкреатит, ремиссия.



Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента Б., 57 лет.

а — сагиттальный срез, T1-ВИ: червь мозжечка обычной формы и размера;

б — корональный срез, T2-ВИ: отмечается слабое расширение борозд левого полушария мозжечка;

в — аксиальный срез, T1-ВИ: слабое расширение и асимметрия боковых желудочков мозга (левый желудочек шире правого)

**Неврологический статус:** глазодвигательных нарушений нет. Сглажена левая носогубная складка. Легкая дизартрия (скандирование). Рефлекс Маринеску–Радовичи с двух сторон. Глубокие рефлексы живые, S>D. Координационные пробы справа выполняет удовлетворительно, слева — с умеренной дисметрией и интенционным тремором, дисдиадохокinesis слева. В пробе на диссинергию Бабинского поднимается левая нога. В пробе Ромберга — легкая неустойчивость. При ходьбе непостоянно припадает на левую ногу, легкое расширение базы, ахейрокинез слева. Тандемная ходьба — 10 шагов, неуверенная. SARA — 5,0/40 баллов, ICARS — 20/100 баллов

**Дополнительные обследования:** общеклинические анализы крови и мочи — без особенностей, отмечалось повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза до 130 Ед/л, аспаратаминотрансфераза до 44 Ед/л) при нормальных значениях билирубина. Анти-HCV (суммарные), HCV-РНК — отрицательные.

Анализ крови на ТТГ, АТ к ТПО, АТ к ТГ, АТ к глиадину (IgG, IgA), антинейрональные антитела (лайн-блот), витамин В<sub>12</sub>, фолиевую кислоту — в пределах нормы. АТ к GAD (IgG) в крови >2000 МЕ/мл. Анализ ЦСЖ: цитоз, белок и глюкоза — в норме, 1-й тип синтеза IgG, АТ к GAD (IgG) >1000 МЕ/мл.

Проведены пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3000 мг, инфузии адеметионина. После проведенного лечения в неврологическом статусе — без изменений, отмечалось уменьшение выраженности цитолитического синдрома (обсуждалось наличие аутоиммунного гепатита). Пациенту рекомендована консультация гепатолога для определения дальнейшей тактики ведения и планирования иммуносупрессивной терапии.

### Обсуждение

GAD — фермент, осуществляющий декарбоксилирование глутаминовой кислоты с образованием гамма-аминомасляной кислоты, наиболее значимого тормозного нейромедиатора. GAD экспрессируется в различных структурах ЦНС, бета-клетках поджелудочной железы и других органах и представлен двумя изоформами: GAD65 (65 кДа, ген

GAD2) и GAD67 (67 кДа, ген GAD1), обладающих разной иммуногенностью. Антитела к GAD65 — синаптическому мембрано-ассоциированному белку — играют ведущую роль в патогенезе анти-GAD-ассоциированных заболеваний. Ключевым звеном патогенеза является активация Т-лимфоцитов при взаимодействии с эпитопами GAD65 и продукция цитокинов (интерлейкинов: ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13), однако причина развития иммунного ответа остается неясной, обсуждается механизм антигенной мимикрии с белками цитомегаловируса, вирусов Коксаки и лихорадки Западного Нила [3]. При анти-GAD-A антитела связываются с эпитопами GAD65 клеток Пуркинье коры мозжечка, приводя к их гибели, нарушению функционирования ядер мозжечка, вестибулярных и других ядер ствола, что обуславливает соответствующую клиническую картину.

Для анти-GAD-ассоциированных заболеваний характерен широкий спектр неврологических проявлений: синдром ригидного человека, прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклониями, мозжечковая атаксия, лимбический и экстралимбический энцефалит, эпилепсия без энцефалита, изолированный нистагм и/или глазодвигательные нарушения, синдром, сходный с синдромом Миллера–Фишера, миоклонус мягкого неба, а также различные варианты их сочетания — перекрестные синдромы. Также характерно частое выявление сопутствующей аутоиммунной патологии (СД 1-го типа, аутоиммунный тиреозит, аутоиммунный полигландулярный синдром, пернициозная анемия, витилиго и др.) [3]. Такое разнообразие проявлений в настоящее время связывают с образованием антител к различным эпитопам GAD65. Большинство данных заболеваний встречаются редко. В то время как в отечественной литературе есть ряд описаний случаев анти-GAD-ассоциированного синдрома ригидного человека [4–7], отечественных описаний классической анти-GAD-A нам не встретилось, есть лишь единичные наблюдения перекрестного синдрома с атаксией (синдром ригидного человека с глазодвигательными нарушениями и атаксией) [8, 9].

Мозжечковая атаксия — одно из наиболее частых проявлений анти-GAD-ассоциированных заболеваний;

для нее характерно подострое или первично-хроническое начало, среди пациентов преобладают женщины (80%). Клиническая картина анти-GAD-A малоспецифична: в начале заболевания наблюдаются преимущественно туловищная и локомоторная атаксия, скандированная речь, нистагм и глазодвигательные нарушения, позже присоединяется динамическая атаксия. В 25% случаев наблюдаются пароксизмальные инсультоподобные эпизоды со стволотной симптоматикой (у пациентки Ч. — в дебюте заболевания) в виде тошноты, головокружения, диплопии, нистагма, бульбарных нарушений и гемиатаксии [3, 10]. В ряде случаев атаксия сочетается с другими классическими анти-GAD-ассоциированными синдромами (аксиальная ригидность, эпилепсия и др.), реже наблюдаются когнитивные нарушения. При нейровизуализации изменения могут не обнаруживаться, в 57% случаев выявляются признаки атрофии мозжечка от легкой до умеренной степени выраженности (как при большинстве других аутоиммунных атаксий) [3].

Учитывая отсутствие специфических симптомов, для верификации анти-GAD-A необходимо обнаружение повышенных титров АТ к GAD в сыворотке крови и ЦСЖ. У всех пациентов нашей выборки отсутствовал интратекальный синтез олигоклональных антител, уровень белка и цитоз были в норме, что, однако, не исключает аутоиммунный генез заболевания. В исследовании A. Munoz-Lopez et al. [11] в 32% случаев выявлен легкий плеоцитоз, в 42% — гиперпротеинария и в 65% — интратекальный синтез олигоклональных антител. В 14–20% случаев анти-GAD-ассоциированные неврологические расстройства служат проявлением паранеопластического процесса, наиболее часто это бывает при мелкоклеточном раке легкого, тимоме и раке молочной железы [3, 11].

Представляет интерес наличие у пациентов с анти-GAD-A повышенных титров антител к глиадину без признаков энтеропатии (пациентка Ч.). Показано, что повышенные титры АТ к GAD выявляются у пациентов с глютеновой атаксией (10–40%), а соблюдение пациентами безглютеновой диеты позволяет уменьшить выраженность атаксии и уменьшить титр АТ к GAD [12, 13]. Таким образом, остается неясным, являются ли АТ к GAD патогенетическим фактором у пациентов с чувствительностью к глютену или одним из маркеров системного аутоиммунного процесса.

Особый интерес среди приведенных нами наблюдений представляет пациент Б. с клинической картиной левосторонней гемиатаксии, негрубой гемиатрофией левого полушария мозжечка и гепатитом С в анамнезе. Схожее наблюдение было описано W. Wiels и соавт. [14]: у женщины 68 лет подостро развились атаксия в правых конечностях и нистагм, за 2 года до дебюта заболевания обнаружен гепатит С, получала комбинированную противовирусную терапию; МРТ головного мозга — без особенностей, выявлено повышение титра АТ к GAD в крови и ЦСЖ. Пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3500 мг, внутривенные инфузии иммуноглобулина человеческого и прием азатиоприна — с отчетливым положительным эффектом. Также описан случай подострого развития анти-GAD-A у пациентки 48 лет с хроническим гепатитом С и стабилизацией состояния на фоне терапии ГК и ритуксимабом [15]. Необходимо отметить, что для гепатита С характерно развитие

сопутствующих аутоиммунных патологий (смешанная криоглобулинемия, синдром Шёгрена, аутоиммунный тиреоидит, тромбоцитопения и др.) и частое выявление серологических маркеров аутоиммунитета, в некоторых публикациях обсуждается влияние противовирусной терапии на развитие аутоиммунных реакций [16]. Кроме того, в литературе имеются описания случаев развития СД 1-го типа (анти-GAD+) у пациентов с гепатитом С, в связи с чем авторы обсуждают возможность развития анти-GAD-ассоциированных заболеваний как внепеченочных проявлений гепатита С [17, 18].

Для лечения анти-GAD-A используют различные схемы иммунотерапии, проводят двигательную реабилитацию, логопедические занятия, при необходимости — симптоматическую терапию, лечение сопутствующих аутоиммунных патологий или основного онкологического заболевания. Наилучший ответ на лечение наблюдается у пациентов с подострым развитием симптоматики, однако в подавляющем большинстве случаев не удается добиться полного регресса симптомов [1, 3].

К иммунотерапии первой линии относят инфузии человеческого иммуноглобулина (2 г/кг), пульс-терапию метилпреднизолоном (суммарная доза 3000–5000 мг), пероральный прием преднизолона (1 мг/кг, в среднем 50–60 мг/сут), высокообъемный плазмаферез, ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю), а также их комбинации. Несмотря на имеющиеся данные об эффективности использования ГК как терапии первой линии, их прием может быть ограничен в связи с высоким риском гипергликемии у пациентов с сопутствующим СД 1-го типа. К иммунотерапии второй линии относят азатиоприн (1–2,5 мг/кг в день), микофенолата мофетил (2000 мг/сут), в одном исследовании отмечался положительный эффект от инфузий циклофосфамида [1, 3, 19]. Для коррекции глазодвигательных нарушений (вертикальный нистагм, осциллопия) применяют баклофен 10–60 мг/сут и 3,4-диаминопиридин (в России не зарегистрирован). В настоящий момент рекомендации по лечению анти-GAD-A основаны на немногочисленных исследованиях в малых выборках больных, поэтому выбор конкретной схемы может быть затруднительным.

### Заключение

Существуют объективные трудности в диагностике анти-GAD-A: отсутствие патогномичных симптомов и специфических изменений при нейровизуализации, различные варианты дебюта (подострое и хроническое), в ряде случаев — отсутствие плеоцитоза, повышения уровня белка и олигоклонального синтеза IgG в ЦСЖ.

Не у всех пациентов можно выявить сопутствующую аутоиммунную патологию, а ее наличие не всегда связано с синтезом АТ к GAD. Нами впервые в России приведено описание трех пациентов с рядом интересных клинических особенностей анти-GAD-A: инсультоподобные нарушения со стволотной симптоматикой, сопутствующая чувствительность к глютену, дебют атаксии после гепатита С с гемиатаксией и гемиатрофией полушария мозжечка. «Золотым стандартом» диагностики является обнаружение повышенных титров АТ к GAD в сыворотке крови и ликворе. В нашей выборке терапия ГК была малоэффективной, что указывает на необходимость подбора индивидуальных схем иммунотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias. *Cerebellum Ataxias*. 2015 Nov 10;2:14. doi: 10.1186/s40673-015-0034-y. eCollection 2015.
2. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, et al. Cerebellar ataxia as a possible organ specific autoimmune disease. *Movement Disord*. 2008 Jul 30;23(10):1370-7. doi: 10.1002/mds.22129
3. Baizabal-Carvalho JF. The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Autoimmun*. 2019 Jul;101:35-47. doi: 10.1016/j.jaut.2019.04.007. Epub 2019 Apr 15.
4. Исаева НВ, Прокопенко СВ, Родиков МВ и др. Синдром ригидного человека: особенности клинического течения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(6):96-100. doi: 10.17116/jnevro201911906196 [Isaeva NV, Prokopenko SV, Rodikov MV, et al. Clinical features of stiff-person syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(6):96-100. doi: 10.17116/jnevro201911906196 (In Russ.)].
5. Краснов МЮ, Павлов ЭВ, Ершова МВ и др. Спектр неврологических синдромов, ассоциированных с антителами к глутамат-декарбоксилазе. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015;9(4):37-41. [Krasnov MYu, Pavlov EV, Ershova MV, et al. The range of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Annaly klinicheskoy i experimental'noy nevrologii*. 2015;9(4):37-41 (In Russ.)].
6. Сердюк АВ, Ковражкина ЕА. Синдром ригидного человека с миоклонусом и дизавтономией: описание случая. *Consilium Medicum*. 2017;19(9):65-8. doi: 10.26442/2075-1753\_19.9.65-68 [Serdjuk AV, Kovrazhkina EA. A case report of stiff-person syndrome with myoclonus and dysautonomia. *Consilium Medicum*. 2017;19(9):65-8. doi: 10.26442/2075-1753\_19.9.65-68 (In Russ.)].
7. Сорокина ЕА, Ельчанинов ДВ, Плотникова АА и др. Синдром ригидного человека. Неврологический журнал. 2018;23(4):195-200. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-195-200 [Sorokina EA, El'chaninov DV, Plotnikova AA, et al. Stiff-person syndrome. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2018;23(4):195-200. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-195-200 (In Russ.)].
8. Зиновьева ОЕ, Катушкина ЭА, Мозолецкий ЮВ и др. Синдром ригидного человека: вопросы патогенеза и лечения. Неврологический журнал. 2009;14(1):11-7. [Zinov'eva OE, Katushkina EA, Mozolevskij YuV, et al. Stiff-man syndrome: the aspects regarding its pathogenesis and treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2009;14(1):11-7 (In Russ.)].
9. Яхно НН, Голубева ВВ, Мозолецкий ЮВ и др. Синдром ригидного человека с глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007;1(4):15-22. [Yakhno NN, Golubeva VV, Mozolevskij YuV, et al. Stiff-person syndrome with oculomotor and cerebellar disturbances. *Annaly klinicheskoy i experimental'noy nevrologii*. 2007;1(4):15-22 (In Russ.)].
10. Matsumoto S, Kushihara T, Nakajima, et al. Acute attacks and brain stem signs in a patient with glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Sep;73(3):345-6. doi: 10.1136/jnnp.73.3.345
11. Munoz-Lopetegui A, de Bruijn МААМ, Boukhrissi S, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: Clinical and serologic response to treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(3):e696. doi: 10.1212/NXI.0000000000000696
12. Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Grunewald RA, et al. GAD antibody associated neurological illness and its relationship to gluten sensitivity. *Acta Neurol Scand*. 2011 Mar;123(3):175-80. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01356.x
13. Nanri K, Okuma M, Sato S, et al. Prevalence of autoantibodies and the efficacy of immunotherapy for autoimmune cerebellar ataxia. *Intern Med*. 2016;55(5):449-54. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5156. Epub 2016 Mar 1.
14. Wiels W, Guisset F, Vandervorst F, et al. Rapidly progressive cerebellar hemiataxia with high levels of GAD65 reactive antibodies. *Mov Disord Clin Pract*. 2017 Jun 1;4(4):632-4. doi: 10.1002/mdc3.12504. eCollection Jul-Aug 2017.
15. Awad A, Stuve O, Mayo M, et al. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated ataxia as an extrahepatic autoimmune manifestation of hepatitis C infection: a case report. *Case Rep Neurol Med*. 2011;2011:975152. doi: 10.1155/2011/975152. Epub 2011 Jul 10.
16. Navarta LM, Espul CA, Acosta-Rivero N. High prevalence of a variety of autoantibodies in a population of hepatitis C virus-infected individuals. *APMIS*. 2018 Jun;126(6):515-22. doi: 10.1111/apm.12850
17. Fujioka T, Honda M, Yoshizaki T, et al. A case of type 1 diabetes onset and recurrence of Graves' disease during pegylated interferon- $\alpha$  plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Intern Med*. 2010;49(18):1987-90. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3831. Epub 2010 Sep 15.
18. Shiba T, Morino Y, Tagawa K, et al. Onset of diabetes with high titer anti-GAD antibody after IFN therapy for chronic hepatitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995 Dec;30(3):237-41. doi: 10.1016/0168-8227(95)01188-9
19. Baizabal-Carvalho JF, Alonso-Juarez M. Vertical nystagmus associated with glutamic acid decarboxylase antibodies responding to cyclophosphamide. *J Neuroimmunol*. 2018 Apr 15;317:5-7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.01.013. Epub 2018 Feb 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.05.2020/21.06.2020/29.06.2020

#### Заявление о конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

#### Conflict of Interest Statement

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Нужный Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Краснов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-5321-3451>

Ахмадулина Д.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6491-2891>

Абрамова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7960-1006>

Федотова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>