

А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский,
А.В. Апчел, В.Н. Цыган

Ассоциативные связи нейроиммунологии с воспалением и опухолевыми процессами

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается сопряженность и прочность связей аутоиммунных, нейроиммунологических реакций с опухолеассоциированными процессами. Дана подробная характеристика паранеопластических антител, а также показаны их теснейшие взаимосвязи с профильными рецепторами и возможным развитием неопластических процессов. Высказывается предположение, что заболевания, вызванные аутоантителами, по-видимому, могут возникнуть уже на ранних этапах канцерогенеза из-за близости опухолевого и тканевого антигенов, поэтому они могут быть ранними предвестниками канцерогенеза. При заболеваниях, объединенных паранеопластическим синдромом (паранеопластический энцефаломиелит, паранеопластическая мозжечковая дегенерация, паранеопластическая ретинопатия, синдром обсоклонус-миоклонус, синдром «ригидного» человека, паранеопластическая подострая сенсорная нейропатия, миастенический синдром Ламберта – Итона, паранеопластический миозит), определены антионконевральные антитела, которые чаще всего встречаются при определенных вариантах онкопатологии. Особенно важным представляется то, что онконевральные антитела могут обнаруживаться и у здоровых людей, чаще у близких родственников, что позволяет предположить возможный онкологический прогноз у такого контингента как относительно локализации опухоли, так и сроков ее клинической манифестации. Рассмотренные взаимодействия онконевральных антител с рецепторами, появление онкоантигенов позволяют с учетом аутоиммунного патогенеза паранеопластического неврологического синдрома предположить возможность разработки эффективной иммуномодулирующей противоопухолевой терапии, что позволит значительно улучшить качество жизни больных с онкопатологией.

Ключевые слова: паранеопластический неврологический синдром, аутоиммунные реакции, патогенез, клиническая гетерогенность, диагностика, антионконевральные антитела, антигены, антитела.

Современные достижения иммунологии отражают многогранные эффекты иммунной системы практически в любой патологии. Однако, несмотря на современные достижения, вопросов к пониманию различных развивающихся иммунопатогенетических механизмов остается немало. Особенно сложными они выглядят в развитии аутоиммунных реакций, среди которых необходимо выделить вопросы нейроиммунологии и ее связи с опухолеассоциированными процессами.

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) развиваются в тех случаях, когда в организме появляются антитела (АТ) или клоны Т-клеток, которые направлены против собственных антигенов (АГ) и способны разрушать клетки и ткани организма. Возникший аутоиммунный (АИ) процесс – явление в значительной степени хроническое, приводящее к долговременному повреждению тканей. Связано это в первую очередь с тем, что АИ реакция постоянно поддерживается тканевыми АГ. В качестве аутоАГ могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, полисахара, в том числе и сами иммуноглобулины (Ig). АИЗ поражают 5-7% населения земного шара, чаще развиваются у женщин, чем у мужчин. Как правило, АИЗ начинаются в молодом возрасте, что связано с действием половых гормонов на тимус, Т- и В-клетки, систему макрофа-

гов. АутоАТ к ревматоидному и нуклеарным факторам чаще выявляются у лиц преклонного возраста. У 70-летних лиц аутоАТ обнаруживаются примерно в 60% случаев без соответствующих клинических проявлений. АИЗ можно разделить на органоспецифические и органонеспецифические в зависимости от того, реагируют ли они главным образом с АГ клеток одного или многих органов. Органами-мишенями при органоспецифических заболеваниях часто оказываются цитовидная железа, надпочечники, желудок и поджелудочная железа (тиреоидит Хашимото, первичная микседема, тиреотоксикоз, пернициозная анемия, болезнь Аддисона, инсулин-зависимый сахарный диабет и др.). При органонеспецифических АИЗ, в том числе ревматоидных, обычно возникают поражения кожи, почек, суставов и мышц (дерматомиозит, системная красная волчанка – СКВ, склеродермия, ревматоидный артрит – РА и др.) [2, 3, 5].

Иммунологическая толерантность – неспособность организма к иммунному ответу на определенный АГ при сохранении иммунологической реактивности к другим АГ. Согласно клонально-селекционной теории, во время эмбрионального развития все клоны иммунокомпетентных клеток, которые могли бы реагировать с АГ собственных тканей, элиминируются или инактивируются и поэтому на более поздних

стадиях развития иммунный ответ на АГ собственного организма отсутствует. Таким образом, уже в процессе становления иммунной системы формируется способность организма отличать «свое» от «чужого», т. е. естественная иммунологическая толерантность предотвращает нарушения, которые индуцируются иммунными механизмами. Так, аутореактивные клетки элиминируются тимусом (теория «запрещенного клона»). Несмотря на сложнейшие механизмы селекции, в организме человека всегда присутствует некоторое количество аутореактивных В- и Т-клеток. В условиях АИ патологии количество таких клеток значительно возрастает, а механизмы негативной селекции нарушаются за счет двух возможных вариантов:

1. срыв (отмена) иммунологической толерантности в результате аномальной АГ-стимуляции;

2. нарушение механизмов иммунорегуляции вследствие первичного изменения иммунной системы [5, 9, 28].

Механизм АИ разрушения клеток и тканей не отличим от того, который действует в условиях нормы при адаптивном иммунитете, и включает как специфические Ig различных классов, так и субпопуляции Т-клеток, способные реагировать на собственные АГ. Механизмы повреждения тканей при органоспецифических и органонеспецифических АИЗ различны. В тех случаях, когда АГ локализован в каком-либо одном органе, наибольшее значение имеют гиперчувствительность II типа и клеточные реакции. При органонеспецифических АИЗ основную роль играет отложение иммунных комплексов, ведущее (в том числе через активацию системы комплемента и механизмов фагоцитоза) к воспалению [4, 27].

Для развития АИЗ необходимо наличие двух основных факторов: генетической предрасположенности и неблагоприятных условий окружающей среды.

Генетическая предрасположенность. Практически все изученные АИЗ ассоциированы с тем или иным гаплотипом главного комплекса гистосовместимости (HLA). При органоспецифических заболеваниях особенно часто встречается гаплотип В8-DR3, хотя тиреоидит Хашимото чаще ассоциирован с DR5, а ревматоидный артрит (РА) – с DR4. Это подтверждает представление об участии нескольких генетических факторов в развитии АИЗ: во-первых, генов, определяющих общую предрасположенность к АИ патологии, и, во-вторых, генов, которые определяют конкретную мишень для развития АИ реакции. Тот факт, что в пределах одной семьи могут регистрироваться разные клинические формы АИЗ, свидетельствует о передаче по наследству лишь предрасположенности к аутоиммунизации [5, 28, 29].

Триггерные факторы. В настоящее время в связи с высокой частотой бактериально-вирусных инфекций их роль в развитии аутоагрессии является лидирующей. Инфекции могут вызывать развитие АИЗ через 2 механизма: молекулярную мимикрию и избыточную активацию аутореактивных лимфоцитов. Например, два белка оболочки клеток *Y. enterocolitica* имеют

общие эпитопы с внеклеточным доменом рецептора тиреотропного гормона человека. АТ к стрептококку при ревматической лихорадке реагируют также с тканями сердца. Обнаруживаемые при язвенном колите АТ к АГ толстой кишки перекрестно реагируют с *E. coli* O14. При попадании в организм инфекционный агент, несущий перекрестно реагирующие эпитопы, может напрямую активировать аутореактивные Т-хелперы, вызывая экспрессию ко-стимулирующих молекул (CD2, CD28, LFA-1). Будучи активированными, аутореактивные лимфоциты уже не нуждаются во внешнем стимуле и способны реагировать с аутоэпитопами на поверхности собственных клеток [4, 5, 28].

Многие аутореактивные В-лимфоциты не подвергаются клональной экспансии, так как Т-хелперы, в «содействии» которых они нуждаются, либо находятся в состоянии толерантности под воздействием низкой концентрации аутоАГ, либо способны распознавать только «скрытые» эпитопы. Однако при инфицировании поверхностные Ig аутореактивных В-клеток способны узнавать, связывать, процессировать и представлять чужеродные перекрестные АГ в комплексе с молекулами HLA. В ответ Т-хелперы стимулируют В-клетки, которые начинают продуцировать аутоАТ. Наконец, третий вариант развития АИ процессов может быть опосредован через активацию синтеза интерферона γ (ИФН- γ) при распознавании Т-лимфоцитами вирус-инфицированных клеток, который в свою очередь индуцирует экспрессию молекул HLA класса II в нормальных тканях и делает их «видимыми» аутоАГ для иммунной системы [5, 28, 29].

Кроме патогенов, функции инициатора АИЗ за счет перекреста могут выполнять и другие факторы окружающей среды, в частности, активные метаболиты лекарственных препаратов, связывающиеся с собственными белками.

Вторая частая причина развития АИ реакции может быть связана с деструкцией, или некрозом тканей, или с изменением их АГ-структуры таким образом, что изменённая ткань становится иммуногенной для организма хозяина. Именно по такому механизму развивается аутоиммунный хронический активный гепатит после перенесённого гепатита В [27]. Третья причина АИ реакций – нарушение целостности гистогематических барьеров, в норме отделяющих забарьерные органы и ткани от крови и соответственно от иммунной агрессии лимфоцитов. По данному механизму развивается аутоиммунный тиреоидит, так как в норме коллоид щитовидной железы в кровь не попадает (гематотиреоидный барьер), в кровь высвобождаются лишь тиреотропный гормон (ТЗ), трийодтиронин (Т4) и частично тиреоглобулин. Четвёртая возможная причина АИ реакций – гипериммунное состояние (патологически усиленный иммунитет) или иммунологический дисбаланс с нарушением функции тимуса или со снижением активности регуляторных Т-лимфоцитов [28, 29].

Механизм развития многих АИЗ (системной склеродермии, узелкового периартериита, приобретённой гемолитической анемии и др.) не выяснен. Большинство

их протекает по типу аллергических реакций замедленного типа с участием иммунных лимфоцитов. При АИ поражениях крови первостепенное значение имеют циркулирующие в крови АТ. Отдельная роль в развитии АИЗ придается антиидиотипическим АТ, которые, с одной стороны, являются важнейшим фактором иммунорегуляции, а с другой – способствуют развитию аутоиммунизации. Например, при СКВ или миастении клиническая ремиссия всегда сопровождается продукцией данных АТ [27].

Описанные механизмы отражают, насколько тесная и одновременно тонкой является связь аутоиммунных, нейроиммунологических реакций с опухолеассоциированными процессами. В литературе появляются все новые аутоиммунные маркеры, связанные с заболеваниями нервной системы, которые можно использовать как в постановке клинического диагноза, так и при выявлении возможного развития опухолеассоциированных процессов. Среди них выделяют паранеопластические и непаранеопластические маркеры, связанные с опухолеассоциированными процессами,

а также с идиопатическими воспалительными процессами (табл. 1) [6, 9].

Наиболее общей особенностью всех опухолей является их вмешательство в гомеостаз организма, индуцирующее различные биохимические, эндокринные и иммунные его нарушения, а также клеточные и гуморальные иммунные реакции против опухолевых клеток, которые лежат в основе возникновения многих опухолевых (паранеопластических) синдромов. Паранеопластические синдромы (греч. para – около + neos – новый + plasis – формирование) – разнообразные клинические проявления системного воздействия опухоли на организм, симптомы которого возникают при появлении злокачественного новообразования и исчезают после ее удаления. Большинство из них не носит опухолеспецифического характера, но некоторые могут быть специфично связаны с конкретным раком, способствуя развитию паранеопластических синдромов (гипертермия, кахексия, почечные, эндокринные, сосудистые,

Таблица 1

Характеристика паранеопластических АТ

АТ	Молекулярная масса, kD	Окрашивание образца	Паранеопластический синдром	Связь с опухолями	АГ-мишени
Анти-нейронные ядерные АТ, тип 1	34–40	Центр и периферия ядра нейронов	Паранеопластическая церебральная дегенерация; паранеопластический энцефаломиелит; сенсорная невропатия	Мелкоклеточный рак легкого	Белки Hud, PLE21/HuC, Hel-N1, 35-40 kDa ядро и незначительно измененная цитоплазма рибонуклеиновой кислоты
АТ к цитоплазме клеток Пуркинье, тип 1	34, 52, 62	Цитоплазма и аксоны клеток Пуркинье	Паранеопластическая церебральная дегенерация	Рак яичника, рак молочной железы	Белки PCD17/CDR62 (58 kDa), цитоплазма клетки, лейцин, цинковый палец, транскрипционный белок 34 kDa, 6 повторов аминокислот
АТ к разрушающимся белкам мозга, посредники иммунного ответа	66	Олигодендроциты цитоплазмы	Паранеопластический энцефаломиелит; сенсорная невропатия	Мелкоклеточный рак легкого; тимомы	Белки POP 66; цитоплазма некоторых олигодендроцитов
Анти-нейронные ядерные АТ, тип 2	55,8	Ядра центральных нейронов	Опсоническая миоклония; паранеопластическая церебральная дегенерация; энцефаломиелит ствола мозга	Рак молочной железы; мелкоклеточный рак легкого; гинекологические осложнения	Белки Nova-1 (55 kDa); ядро и незначительно измененная цитоплазма РНК
АТ к белку Ma2 (Ta)	41,5	Нейроны ядрышка	Энцефаломиелит ствола мозга, лимбический энцефаломиелит	Рак яичка	Неизвестны
АТ к амфифизину	128	Пресинаптические центральные терминалы	Синдром мышечной скованности; паранеопластический энцефаломиелит	Рак молочной железы; мелкоклеточный рак легкого	Амфифизин; нейтрофилы; повторяющиеся полосы цитоплазмы 125-128 kDa; везикуло-ассоциированные белки синапсов
АТ к рекаверину	23,65	Фоторецепторы сетчатки	ретинопатия	Мелкоклеточный рак легкого	Рекаверин 23 kDa, белок, присоединяющий кальций
Антиглиальные ядерные АТ, Y-домен, определяющий пол	Предик-тор-39	Ядра глии клеток Бергмана	Синдром миастении Ламберта – Итона	Мелкоклеточный рак легкого	Фактор транскрипции генов

Примечание: Hud – семейство РНК-связывающих белков, которые являются гомологами белка ELAV дрозофилы; PLE21/HuC – ELAV-подобные белки (нейрон-специфические связывающие белки РНК) при паранеопластическом краевом энцефаломиелите; Hel-N1 – человеческие протеины ELAV; Recoverin 23 – представляет собой 23-килодальтонный нейрональный кальций-связывающий белок, который в основном обнаруживается в фоторецепторных клетках глаза; PCD – паранеопластическая церебральная дегенерация; CDR – дефектный мозжечковый белок.

гематологические, нейромышечные, костноуставные, кожные симптомы). Паранеоплазии возникают примерно у 10% онкологических больных. Они могут раньше других признаков информировать об occultной (латентной, скрытой) опухоли. Критериями паранеопластических заболеваний принято считать сосуществование и параллельное развитие паранеоплазии и рака, исчезновение паранеоплазии после радикального специального лечения, возобновление паранеопластического синдрома при рецидиве или метастазировании, статистически достоверную корреляцию обоих процессов [1, 7, 10].

Развитие паранеопластических феноменов как диагностического симптома злокачественного процесса является клиническим проявлением взаимоотношений в системе «опухоль-организм». Так, паранеоплазии могут появляться за многие годы до клинической манифестации рака. Патогенез паранеопластических синдромов пока изучен недостаточно. Однако предполагается, что по отношению к злокачественной опухоли они являются вторичными заболеваниями, фоном для возникновения которых служат изменения гомеостаза. Механизмы развития паранеопластических синдромов до конца не ясны, чаще выявляются иммунные дисфункции. В основе многих паранеоплазий лежит иммунодепрессия, которая чаще бывает первичной по отношению к опухолевому процессу. Иммунодепрессии могут быть следствием многих причин: белковой недостаточности, ятрогенным последствием терапии, действия опухолевых иммуносупрессорных цитокинов на эффекторные клетки специфического Т-клеточного противоопухолевого иммунитета, на макрофаги, NK-клетки. Кроме того, цитокины опухолей и иммунной

системы непосредственно сами могут быть причастны к патогенезу многих паранеоплазий в организме онкологического больного. Одной из особенностей злокачественной клетки на ранних стадиях канцерогенеза является изменение структуры ее АГ. Относительное сродство опухолевого АГ и АГ здоровых тканей способствует развитию иммунного конфликта «опухоль-организм», аутоиммунных процессов и образованию АТ [8, 12, 15].

Нередко встречаются АТ, которые могут выявляться, а большей частью отсутствовать при опухолеассоциированных процессах (табл. 2, 3).

Гипотетически механизм развития паранеопластического синдрома можно представить следующим образом. Опухолевые клетки на своей поверхности имеют перекрестные АГ с нейронами и миоцитами. Эти АГ распознаются иммунной системой и сенсибилизируют популяции Т- и В-лимфоцитов. Сенсибилизированные цитотоксические Т-лимфоциты преодолевают гематоэнцефалический барьер, могут атаковать клетки центральной и периферической нервной системы (ЦНС, ПНС). Сенсибилизированные Т-хелперами В-лимфоциты индуцируют выработку аутоантител, которые приводят к дисфункции нейронов и миоцитов [14, 16].

В настоящее время все выявленные опухолевые АГ, на которые вырабатываются антионкогенральные АТ, разделяют на две большие группы. К опухолеспецифическим относятся как уникальные, так и общие мутантные АГ, образующиеся только в неопластических клетках, являющихся следствием изменений собственных нормальных белков в результате генных мутаций, транслокаций, транскрипций со сдвигом рамки считывания и посттранскрипционных нарушений (сплайсинг, вирусные опухолевые АГ) [17, 19, 23].

Таблица 2

Паранеопластические АТ, частично связанные с опухолеассоциированными процессами

АТ	Молекулярная масса, kDa	Окрашивание образца	Паранеопластические синдромы	Связь с опухолями	АГ-мишени
АТ к цитоплазме клеток Пуркинье	–	Цитоплазма клеток Пуркинье с точками на молекулярном уровне	Паранеопластическая церебральная дегенерация	Лимфома Ходжкина	Неизвестны
Антинейронные ядерные АТ, тип 3	170	Клетки цитоплазмы Пуркинье и ядра + капсула почечных клубочков	Паранеопластическая церебральная дегенерация; паранеопластический энцефаломиелит; сенсорная невропатия	Мелкоклеточный рак легкого	Белок 170 kDa, находящийся в цитоплазме клеток Пуркинье и капсуле почечных клубочков
АТ к цитоплазме клеток Пуркинье, тип 2	280	Цитоплазма клеток Пуркинье и других нейронов	Паранеопластический энцефаломиелит; паранеопластическая церебральная дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого	Белок 280 kDa цитоплазмы клеток Пуркинье
АТ к белку Zic4	37	Ядра гранул нейронов, слабо связанные с ядрами клеток Пуркинье	Паранеопластическая церебральная дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого	Белок оцинкованного пальца, находящийся в мозжечке
АТ к метаболитическому глутаматному рецептору 1-го типа	140	Цитоплазма клеток Пуркинье	Паранеопластическая церебральная дегенерация	Лимфома Ходжкина	mGluR1 – антиметаболитический глутаматный рецептор 1

Примечание: mGluR1 – метаболитический глутаматный рецептор 1-го типа.

Главные патогенетические АТ, встречающиеся при воспалительных процессах и при раке

АТ	Антиген	Окрашивание образца	Неврологические расстройства	Связь с опухолями	АГ-мишени
АТ к ацетилхолиновому рецептору	Рецептор	Постсинаптическое нейромышечное соединение	Миастения гравис	Тимома	Ацетилхолиновый рецептор или белки, ассоциированные с нейромышечным синапсом
АТ к специфической мышечной тирозин-киназе	Рецептор	Постсинаптическое нейромышечное соединение	Миастения гравис	Нет	Специфическая мышечная тирозин-киназа
АТ к компонентам потенциал-зависимого калиевого канала	Канал	Постсинаптическое нейромышечное соединение	Синдром Ламберта-Итона, паранеопластическая церебральная дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого	64 kDa P/Q калиевых каналов, выброс ацетилхолина
АТ к ионотропному рецептору глутамата	Рецептор глутамата	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Лимбический энцефаломиелит	Рак яичников	N-терминальный внеклеточный домен рецептора nr1 NMDAR
АТ к богатому лейцином глиома-инактивированному белку 1	Эпителий калиевых каналов	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Лимбический энцефаломиелит с дистонией верхнего пояса	Редко	Богатый лейцином глиома-инактивированный белок 1
АТ к контакт-ассоциированному подобному белку 2	Эпителий калиевых каналов	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Нейромиома	+/-	Контакт-ассоциированные подобные белку 2
АТ к альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изопропионовому кислотному рецептору	Рецептор	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Лимбический энцефаломиелит	+/- легкие, молочная железа или тимус	Метаботропический глутаматный рецептор 1-го и 2-го типа
АТ к гамма-амино-масляной кислоте	Рецептор	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Лимбический энцефаломиелит (чаще всего приступы)	Мелкоклеточный рак легкого	V1 рецептор гамма аминаomásляной кислоты
Глицин	Рецептор	Клеточная поверхность трансформированных НЕК-клеток	Прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонией	Редко	α 1 рецептор субкомпонент рецептора для глицина

Примечание: НЕК – культура клеток из эмбриональной почки человека.

Сами опухолеассоциированные АГ подразделяют на три группы. Первая группа – дифференцированные (тканеспецифические) АГ, они соответствуют нормальной ткани, характерны для определенного этапа ее развития, продукция которых повышается в опухолевых клетках (эмбриоспецифические АГ). Вторая группа – амплифицированные/гиперэкспрессируемые генные продукты и универсальные опухолевые АГ. В опухолевых клетках их концентрация увеличивается

в нормальных клетках более чем в сто раз. Третья группа – гетероорганные АГ, нормальные клеточные АГ, являющиеся специфическими для других тканей, не гомологичных опухолевой; они появляются в результате активации генов «молчащих» в нормальных клетках. Данная группа АГ представляет наибольший интерес для понимания индукции развития начального иммунопатогенеза опухолеассоциированных процессов и последующих клинических симптомов и

Антионконевральные АТ и онкопатология

Антионконевральные АТ	Онкопатология
Anti-amphisin	Аденокарцинома легкого
Anti-CV2/CRMP5	Мелкоклеточный рак легкого, тимомы
Anti-disialosyl1	Лимфома
Anti-Hu	Мелкоклеточный рак легкого, карцинома, рак мочевого пузыря, мелкоклеточная карцинома двенадцатиперстной кишки, надключичная слизеподобная хондросаркома, рак желчного пузыря, рак затылочной области, тимомы
Anti-mGLuRI	Ходжкинская лимфома
Anti-Ri	Мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы
Anti-Ta/Ma2	Рак яичек
Anti-Tr	Ходжкинская лимфома
Anti-VGCC	Мелкоклеточный рак легкого
Anti-Yo	Карциноид, рак молочной железы, рак яичника
Anti-Zic4	Мелкоклеточный рак легкого

синдромов [26, 28]. Антионконевральные АТ, которые ассоциированы с развитием паранеопластических синдромов, представлены в таблице 4.

АТ разной специфичности, а также их фрагменты секретируются неопластическими клонами при В-лимфомах, лимфолейкозе и миеломной болезни (плазмцитоме). Заболевания, вызванные аутоантителами, по-видимому, могут возникнуть уже на ранних этапах канцерогенеза из-за близости опухолевого и тканевого АГ, поэтому они являются ранними предвестниками канцерогенеза. Аутоантитела против внутриклеточных структур, по-видимому, образуются также при распаде опухоли с выделением внутриклеточных антигенов. Диагностика таких паранеоплазий часто основывается на обнаружении соответствующих АТ. Взаимоотношения между опухолевыми и аутоиммунными процессами могут определяться и другими факторами: аллергическими реакциями, дополнительной сенсибилизацией организма опухолевыми АГ, нарушением иммунологической толерантности, мутагенным влиянием самой опухоли на клоны иммунокомпетентных клеток, продуцирующих в результате патологические АТ [11, 13, 21].

Поэтому представляет интерес рассмотрение роли отдельных АТ в иммунопатогенезе и диагностике заболеваний. Нейрональные аутоантитела представляют собой IgG, циркулирующие в крови и проникающие в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) путем пассивной диффузии. Обобщая литературные данные, можно предположить, что определенные онконевральные АТ связаны с конкретными типами опухолей: anti-Hu – ассоциированы с мелкоклеточным раком легких (МКРЛ), anti-Ri – с раком молочной железы (РМЖ), anti-Yo – детектируются при раке яичников. У пациентов, страдающих МКРЛ, в 35% случаев образуются АТ к потенциалзависимым кальциевым каналам, в 23% случаев образуются АТ к Hu-антигену [11, 13, 14, 23]. В подавляющем большинстве случаев при развитии паранеопластической полиневропатии (ППНП) играют роль следующие типы нейрональных АТ: anti-Hu (ANNA-1), anti-CV2 (CRMP5), ANNA-3, anti-MAG и антиамфифизиновые АТ [16, 19, 25]. Примерно у 80% пациентов, страдающих прогрессирующей полиневропатией, в сыворотке крови идентифицируют anti-Hu АТ, концентрация которых превышает 1:500, выявляется МКРЛ. При РМЖ в крови часто накапливаются anti-CV2 АТ, приводящие к неврологическому дефициту со стороны периферических нервов [21, 23, 26].

Онконевральные АТ детектируются в сыворотке крови 70–75% пациентов, страдающих РМЖ, у 25–30% больных, страдающих МКРЛ, но могут выявляться и в 13–17% случаев у здоровых доноров. При РМЖ anti-MA2 АТ выявляются в 50–58% случаев. При МКРЛ 13–15% обнаруженных IgG относились к классу anti-Yo АТ, 8–12% – к классу anti-Hu АТ. Обнаруженные АТ свойственны данным формам малигнизаций и участвуют в повреждении периферических нервов. Кроме того, у 13–17% обследованных с диагнозом РМЖ в сыворотке крови встречались одновременно 2 вида нейрональных АТ – anti-MA2 и anti-Yo антитела [21, 23, 25].

Чрезвычайно важным является факт обнаружения у 13–17% практически здоровых людей с неотягощенным онкологическим и неврологическим анамнезом онконевральных АТ. Однако у части из них выявлены признаки аксонально-демиелинизирующей полиневропатии при отсутствии клинических симптомов поражения периферических нервных волокон. Установлен отягощенный онкологический анамнез у их близких родственников, но рака выявлено не было.

Заключение. Установлено, что нейрональные АТ детектируются в сыворотке крови у более чем 50% больных РМЖ и МКРЛ. Важно то, что в большинстве случаев типы АТ соответствуют виду новообразования, при котором они выявлены. Особенно важным представляется то, что онконевральные АТ, обнаруженные у здоровых людей, позволяют предположить возможный онкологический прогноз как относительно локализации опухоли, так и сроков ее клинической манифестации.

Литература

1. Левин, О.С. Полинейропатии: клиническое руководство / О.С. Левин. – М.: Мед. информ. аг-во, 2005. – 495 с.
2. Белоусов, П.В. Онконевральные антитела как инструмент в диагностике злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов / П.В. Белоусов [и др.] // Молек. генет., микробиол. и вирусол. – 2007. – № 2. – С. 6–13.
3. Москалев, А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков, А.С. Рудой. – М.: Гэотар, 2015. – 351 с.
4. Москалев, А.В. Субпопуляции Т-лимфоцитов при аутоиммунной патологии, ассоциированной с грибковыми инвазиями / А.В. Москалев // Мат. Всеросс. научн.-практ. конф. «Новые методы экспресс-диагностики микроорганизмов в медицине, фармации, ветеринарии и экологии». – СПб., 2015. – С. 101–104.
5. Москалев, А.В. Аутоиммунные заболевания. Диагностика и лечение / А.В. Москалев [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2017. – 218 с.
6. Тюреева, И.И. Опухолевые антигены / И.И. Тюреева // Цитология. – 2008. – Т. 50, № 3. – С. 189–209.
7. Шнайдер, Н.А. Структура и частота встречаемости паранеопластического неврологического синдрома при онкопатологии органов грудной клетки / Н.А. Шнайдер, Ю.А. Дыхно, В.В. Ежикова // Сиб. онкол. журн. – 2012. – № 1 (49). – С. 63–70.
8. Шнайдер, Н.А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика / Н.А. Шнайдер, Е.А. Кантимирова // Сиб. мед. обозрение. – 2010. – Т. 61, № 1. – С. 12–16.
9. Abbas, A.K. Cellular and Molecular Immunology. – 9-th edition / A.K. Abbas, A.H. Lichtman, S. Pillai. – Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 2018. – 565 p.
10. Altaha, R. Paraneoplastic neurologic syndrome associated with occult breast cancer: a case report and review of literature / R. Altaha, J. Abraham // Breast. J. – 2003. – Vol. 9 (5). – P. 417–419.
11. Ansari, J. Small cell lung cancer associated with anti-Hu paraneoplastic sensory neuropathy and peripheral nerve microvasculitis: case report and literature review / J. Ansari // Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 16 (1). P. 71–76.
12. Antoine, J.C. Paraneoplastic peripheral neuropathies / J.C. Antoine // Rev. Neurol. – 2008. – Vol. 164 (12). – P. 1068–1072.
13. Bataller, L. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer / L. Bataller [et al.] // Neurology. – 2004. – Vol. 62 (5). – P. 778–782.

14. Block, M.S. Lack of FDG uptake in small cell carcinoma associated with ANNA-1 positive paraneoplastic autonomic neuropathy / M.S. Block, R. Vassallo // J. Thorac. Oncol. – 2008. Vol. 3 (5). – P. 542–544.
15. Bradley, W.H. Paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma: case report with review of immune modulation / W.H. Bradley, P.R. Dottino, J. Rahaman // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2008. – Vol. 18 (6). – P. 1364–1367.
16. Dalmau, J., Paraneoplastic syndromes of the CNS / J. Dalmau, M.R. Rosenfeld // Lancet Neurol. – 2008. – Vol. 7 (4). – P. 327–340.
17. Dalmau, J. Update on paraneoplastic neurologic disorders / J. Dalmau, M.R. Rosenfeld // Oncologist. – 2010. – Vol. 15 (6). – P. 603–617.
18. De Beukelaar, J.W. Managing paraneoplastic neurological disorders / J.W. De Beukelaar, P.A. Smitt // Oncologist. – 2006. – Vol. 11 (3). – P. 292–305.
19. Farrugia, M.E. Paraneoplastic limbic encephalitis / M.E. Farrugia, D.J. Simpson, K.M. Kurian // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2005. – Vol. 107 (2). – P. 128–131.
20. Fong, Ch. Recent advance in immunological tests in paraneoplastic neurological syndrome / Ch. Fong // Acta Neurol. Taiwan. – 2005. – Vol. 14 (1). – P. 29–35.
21. Funaguchi, N. Paraneoplastic neurological syndrome accompanied by severe central hypoventilation and expression of anti-Hu antibody in a patient with small cell lung cancer / N. Funaguchi [et al.] // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. – 2008. – Vol. 46 (4). – P. 314–318.
22. Hirano, S. A case of spontaneous regression of small cell lung cancer with progression of paraneoplastic sensory neuropathy / S. Hirano [et al.] // Lung Cancer. – 2007. – Vol. 58 (2). – P. 291–295.
23. Honnorat, J. Onconeural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies / J. Honnorat [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2009. – Vol. 80 (4). – P. 412–416.
24. Kawasoe, T. A case report of paraneoplastic neurological syndrome associated with occult breast cancer / T. Kawasoe [et al.] // Breast Cancer. – 2006. – Vol. 13 (2). – P. 202–204.
25. Knudsen, A. Antibodies to CRMP3-4 associated with limbic encephalitis and thymoma / A. Knudsen [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – Vol. 149 (1). – P. 16–22.
26. Korfei, M. Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus-myoclonus-syndrome / M. Korfei [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2005. – Vol. 170. – P. 150–157.
27. Mahon, C.R. Clinical laboratory immunology / C.R. Mahon, D. Tice // New Jersey: Upper Saddle River, 2006. – 325 p.
28. Rose N.R. The autoimmune diseases. – fifth edition / N.R. Rose, I.R. Mackay. – Philadelphia, 2018. – 1265 p.
29. Zabriskie, J.B. Essential clinical immunology / J.B. Zabriskie – N.Y., 2009. – 362 p.

A.V. Moskalev, B.Yu. Gumilevskiy, A.V. Apchel, V.N. Tsygan

Associative communications neuroimmunology with an inflammation and tumoral processes

Abstract. The following review of domestic and foreign literature shows a subtle but close relation between autoimmune neuroimmunological reactions and tumour-associated processes. A detailed description of paraneoplastic antibodies, their interactions with profile receptors and possible development of neoplastic processes are given. It is suggested that, because of the proximity of tumour and tissue antigens, the autoantibody-induced diseases may occur at the early stages of carcinogenesis and therefore serve as its early precursors. These onconeural antibodies have been found in diseases associated with the paraneoplastic syndrome (such as paraneoplastic encephalomyelitis, paraneoplastic cerebellar degeneration, paraneoplastic retinopathy, opsoclonus-myoclonus syndrome, stiff person syndrome, paraneoplastic subacute sensory neuropathy, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, paraneoplastic myositis), as well as in certain other types of sociopathology. It is of particular importance that onconeural antibodies may also be found among healthy individuals, often close relatives, which could suggest a possible oncological prognosis regarding tumour localization and the onset of its clinical manifestation. Considering the autoimmune pathogenesis of the paraneoplastic neurological syndrome, these interactions of onconeural antibodies with the receptors and the appearance of oncoantigens may suggest a possibility of developing an effective immuno-modulating antitumor therapy which could significantly improve the quality of life for oncopathology patients.

Key words: paraneoplastic neurologic syndrome, autoimmune reaction, pathogenesis, clinical heterogeneity, diagnostics, onco-neurology antibodies, antigens, antibodies.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: vmeda-nio@mil.ru