

АНТИТЕЛА ПРИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ: ПОДОСТРАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ МОЗЖЕЧКА С АНТИТЕЛАМИ ПРОТИВ КЛЕТОК ПУРКИНЬЕ (РСА-1)

Лапин С.В., Шулешова Н.В.,
Скоромец А.А., Тотолян А.А.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

Резюме. Представляется клиническое наблюдение подострой мозжечковой атаксией, сопровождающейся энцефаломиелополиневропатией у больной с удаленными доброкачественными опухолями молочных желез и яичников в анамнезе. У больной методом непрямой иммунофлюоресценции были обнаружены антитела к клеткам Пуркинью 1 типа (РСА-1), что указывает на паранеопластическую природу неврологического поражения. Обсуждается аутоиммунная природа паранеопластических синдромов и роль антител в развитии поражения нервной системы.

Ключевые слова: Паранеопластические синдромы, аутоантитела, антитела к клеткам Пуркинью, дегенерация мозжечка.

Lapin S.V., Shuleshova N.V., Skoromets A.A., Totolian A.A.

SUBACUTE PARANEOPLASTIC CEREBELLAR DEGENERATION IN PATIENT WITH PURKINJE CELL ANTIBODIES (PCA-1)

Abstract. We present a clinical case of subacute cerebellar degeneration and encephalomyelopolyneuropathy in patient with previously resected benign breast and ovarian tumors. Purkinje cell antibodies (PCA-1) were found in high titre 1:3200 suggesting paraneoplastic disease. Autoimmune nature of paraneoplastic neurological syndromes and pathogenetic role of autoantibodies are discussed. (*Med. Immunol.*, 2000, vol.2, N 4, pp 439-446)

Введение

Антинейрональные антитела представляют собой специфические диагностические маркеры паранеопластического процесса у больных с неврологическими нарушениями. Это органоспецифические аутоантитела, циркулируют в крови и спинномозговой жидкости больных с неврологической патологией развившейся на фоне онкологического заболевания [1,2,22].

Адрес для переписки: Лапин Сергей Владимирович,
Лаборатория клинической иммунологии СПбГМУ
им. акад. И.П.Павлова.
197089, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6/8.
Тел.: (812) 238-71-94.
E-mail: svlapin@mail.ru

Выявление этой разновидности аутоантител в клинике помогает установить причину развития неврологических нарушений у неясного больного или подтвердить паранеопластическую природу неврологического поражения у онкологического больного. Антитела не являются опухолевыми продуктами, таким образом их нельзя назвать онкомаркерами. Паранеопластические антитела относительно редко встречаются при обследовании даже больших контингентов больных с опухолями, например, только в 2,5% случаев из более чем 200 больных с мелко-клеточной карциномой легких, раке, при котором паранеопластические синдромы встречаются с наибольшей частотой [26]. Это не позволяет применять их для лабораторной диагностики опухолей. Вместе с тем, при паранеопластическом лимбическом энцефалите выявляемость паранеопластических антител

составляет более 60%, и число описываемых паранеопластических антител постоянно увеличивается [16]. К настоящему времени описано порядка 15 разновидностей аутоантител, постоянно встречающихся при паранеопластических неврологических расстройствах (табл. 1).

Аутоиммунная природа паранеопластических нейропатий считается установленным фактом [9], и большинство паранеопластических процессов сопровождаются появлением аутоантител. Паранеопластические антитела служат маркерами аутоиммунного процесса индуцированного опухолью, что роднит их с антителами при аутоиммунных заболеваниях.

Роль этих антител в патогенезе паранеопластических синдромов неоднозначна. Если патогенетическая роль антител к потенциал зависимым кальциевым каналам в развитии миастенического синдрома Ламберта-Итона считается доказанной [19], то при большинстве заболеваний аутоантитела являются лишь маркерами аутоиммунного процесса. Так, отсутствие паранеопластических антител у больных с неврологическими симптомами, характерными для паранеопластического процесса, не исключает подлежащей опухоли [20]. В то же время иногда выявляются высокие титры нейрональных антител у больных раком, но без неврологических симптомов [14,21]. Хотя в литературе имеются указания на появление паранеопластических антител в ликворе [7], в соответствии с нашими наблюдениями при нормальных параметрах проницаемости гематоэнцефалического барьера антинейрональные антитела в ликворе не обнаруживаются.

Паранеопластическая подострая дегенерация мозжечка у больных с мелкоклеточной карциномой легкого клинически неотличима от атаксии у больных раком груди и яичников, хотя антитела к клеткам Пуркинье имеются лишь у последней категории больных [17]. В случае паранеопластического лимбического энцефалита могут обнаруживаться различные типы антинейрональных антител. Анти Nu-1 и анти Ma-1 встречаются у больных с мелкоклеточной карциномой легкого, а анти-Ta (Ma-2) отмечаются исключительно у больных раком яичка [16]. Существуют антинейрональные антитела, встречающиеся только при мелкоклеточной карциноме легкого, но различных неврологических синдромах. Так, недавно открытые антитела к клеткам Пуркинье 2 типа (РСА-2) обнаруживаются при лимбическом энцефалите, церебеллярной атаксии, синдроме Ламберта-Итона и периферической нейропатии [27].

В ряде экспериментальных исследований, посвященных попыткам воспроизведения клинической симптоматики мозжечковой атаксии у лабораторных животных путем пассивной Yo-1 иммунизации антигеном или переносом активированных *in vitro* мо-

нонуклеаров больного SCID мышам, было показано отсутствие поражения нервной системы несмотря на появление высоких титров антинейрональных антител [23,24]. Таким образом, паранеопластические антитела лишь характеризуют особый иммунный ответ на опухоль, связанный с развитием картины поражения нервной системы. По мнению большинства исследователей, основная причина развития неврологического поражения заключается в клеточном иммунном ответе, однако его параметры практически не изучены [19]. Недавно была доказана персистенция нейрон-специфических аутоагрессивных Т-лимфоцитов в крови и спинно-мозговой жидкости у больных с паранеопластической мозжечковой атаксией [5]. При аутопсиях обнаруживается селективная дегенерация нейронов мозжечка и локальная воспалительная инфильтрация, представленная преимущественно CD8⁺ цитотоксическими лимфоцитами [12].

Происхождение паранеопластических антител объясняется противоопухолевым иммунным ответом с перекрестной иммунореактивностью [13]. Предполагается, что опухоль экспрессирует нетипичный для данной ткани "онконейрональный" антиген, который в норме присутствует исключительно в нервной ткани, либо онкологический процесс приводит к аутоиммунизации и развитию ответа на нейрональные антигены. Примером перекрестного иммунного ответа у больных с опухолью может служить развитие миастении у больных с тимомой. Иммунный ответ на миоэпителиальные клетки тимуса в составе тимомы приводит к появлению антител, направленных на компоненты мышечных волокон и развитию миастении [8].

Клиника паранеопластических неврологических синдромов чрезвычайно разнообразна, так как нервная и нервно-мышечная системы могут поражаться на любом уровне. Особую сложность для дифференциальной диагностики представляют дегенеративные процессы в центральной нервной системе, диагностика которых особенно сложна. Выявление антинейрональных антител, являющихся маркерами паранеопластических синдромов позволяет уточнить этиологию поражения центральной нервной системы, нередко еще до клинической манифестации опухолевого процесса [11]. Кроме подтверждения диагноза паранеопластического синдрома выявление определенного типа антител позволяет предположить локализацию опухоли и предсказать неврологическую симптоматику.

Материалы и методы

Для диагностики паранеопластических синдромов нами была разработана система выявления антинейрональных антител в сыворотке крови больных. Нами был использован метод непрямой имму-

Табл. 1. АНТИТЕЛА ПРИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

| Антитела | Неврологическое поражение | Клинические черты | Форма новообразования | Патоморфология |
|---|---|---|--|--|
| Анти-амфифизин, Анти-GAD65, IA2a | Синдром ригидного человека | Хроническая ригидность, склонность к спазмам | Мелкоклеточный рак легкого | Дегенерация клеток Рейншоу в спинном мозге |
| Анти –рековерин | Дегенерация сетчатки и фоторецепторов | Безболезненное снижение зрения вплоть до слепоты | Мелкоклеточный рак легкого, редко рак шейки матки | Потеря палочек и колбочек, инфильтрация сетчатки |
| Анти CV2 (POP66) | Церебеллярная атаксия, лимбический энцефалит, энцефаломиелит, синдром Ламберта –Итона | Разнообразны | Мелкоклеточный рак легкого, рак средостения, саркома матки, тимомы | Неврит с аутоиммунной реакцией в отношении олигодендроглии |
| РСА-1 (Yo-1) | Подострая дегенерация мозжечка | Мозжечковая атаксия, дизартрия | Мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и молочной железы, болезнь Ходжкина | Потеря клеток Пуркинье |
| РСА-2 | Лимбический энцефалит, подострая дегенерация мозжечка, синдром Ламберта Итона | Разнообразны | Мелкоклеточный рак легкого | Разнообразна |
| Анти –Tr-1 | Подострая дегенерация мозжечка | Мозжечковая атаксия, дизартрия | Лимфогранулематоз | Разнообразна |
| ANNA-2 (Ri) или Анти-Nova-1, -2 | Опсиклонус-миоклонус | "Танцующие" глаза и стопы, мозжечковая атаксия и возможна энцефалопатия | Нейробластома, бронхогенный рак | У взрослых, дегенерация зубчатого ядра |
| Анти Ма-1 | Церебеллярная дегенерация и миастения | Стволовые, мозжечковые синдромы, дисфагия, моторная слабость | Рак груди, толстой кишки и карцинома легкого | Потеря клеток Пуркинье и дистрофия ткани мозжечка |
| ANNA-1 (Hu) | Лимбический энцефалит +нейропатия | Возбуждение, спутанное сознание, амнезия, сопровождающаяся деменцией | Мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и другие формы рака | Гибель нейронов, глиоз в медиальных отделах височной доли, лимбической системе, периваскулярная и менингеальная инфильтрация |
| Анти Ма-2 (Ta-1) | Фокальный энцефалит | Нистагм, диплопия, головокружение, атаксия, дизартрия, дисфагия | Рак яичка | Гибель нейронов ствола мозга |
| Анти –ганглиозид GM-1 и другие гликофосфолипиды | Острый демиелинизирующий неврит (Гийена-Барре), хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия | Восходящие параличи, арефлексия, возможна восходящая потеря чувствительности, высокий уровень белка в СМЖ | Болезнь Ходжкина, рак легкого, молочной железы, желудка, лимфома, миелома | Сегментарная демиелинизация, воспаление периферических нервов |
| Антимиелиновые антитела | Нейропатия с парапротеинемией | Хроническая, может быть преимущественно сенсорной или моторной | Миелома, остеоэпителиома, остеоэпителиома | То же, что при остром демиелинизирующем неврите |
| Антинейрональные антитела* | Сенсомоторная нейропатия | Парезы и потеря чувствительности в дистальных отделах конечностей | Мелкоклеточный рак легкого и другие опухоли | Аксонопатия, некоторая сегментарная демиелинизация |
| Анти –VGCC (потенциал зависимые кальциевые каналы L/Q типа) | Миастенический синдром Ламберта-Итона | Слабость проксимальных отделов конечностей, утомляемость, сухость во рту, возможен птоз | Мелкоклеточный рак легкого, опухоли молочной железы, простаты, желудка | Разрушение активных зон пресинаптических терминалей |
| Анти –VGKC (потенциал зависимые калиевые каналы) | Нейромиотония | Нарушение расслабления мышц после сокращения, со временем атрофический процесс | Мелкоклеточный рак легкого | Мышечные атрофии |
| Антитела к скелетным мышцам | Миастения | Слабость, утомляемость, птоз, диплопия | Тимомы | Разрушение складок постсинаптической мембраны |

* аутоантитела, реагирующие в иммунофлюоресцентном тесте, но с неопределенной клеточной мишенью.

нофлюоресценции, разработанный Кунсом (Coons) и Капланом (Kaplan) в 1950 году [10], и нередко называемый методом Кунса. Основным видом биологического материала служит сыворотка крови больного, но может быть обследована и спинно-мозговая жидкость.

В качестве субстрата реакции использовалась ткань мозжечка, полученная в результате аутопсии человека с I(0) группой крови, что позволяло уменьшить неспецифическое взаимодействие. Все тканевые препараты тщательно отмывались фосфатно-солевым буфером (рН=7,2; 0,01 ммоль/л) и замораживались в жидком азоте. Криосрезы изготавливаются по стандартной методике толщиной от 5 мкм на стеклах, обработанных по методу Хендерсона с применением аминоалкилсилана [18], ткань фиксации не подвергалась. После связывания аутоантител из сыворотки больного с тканью-субстратом, последний инкубировался с анти-IgG античеловеческой сывороткой, меченной флюоресцентной меткой (НИИ микробиологии и вирусологии им. акад. Гамалеи). Срез заключался в монтирующую среду из 70% глицерина в фосфатном буфере рН=8,4. Связывание антител с тканью, клетками и субклеточными структурами визуализировалось с помощью флюоресцентной микроскопии.

Метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием ткани мозжечка человека позволяет выявить антитела к клеткам Пуркинье 1 типа или анти Yo-1, антиядерные нейрональные антитела 1 и 2 типов или анти Nu и анти Ri соответственно. Клинически значимыми являются высокие титры (>1:100) паранеопластических антител класса IgG. В опыт включались положительный, отрицательный контроли и бланк.

Параллельно осуществлялось выявление аутоантител к тканевому комплексу печень-почка-желудок крысы, что позволяет обнаружить присутствие в сыворотке больного антинуклеарных антител, антитела к париетальным клеткам желудка, антител к гладким мышцам и митохондриям, которые могут затруднять выявление антинейрональных антител. Кроме того, использование тканевого комплекса крысы позволяет подтвердить наличие у больного анти Nu антител, реагирующих с нейронами миентерического сплетения в ткани желудка крысы.

Приводим наблюдение больной с паранеопластическим поражением нервной системы в виде подострой дегенерации мозжечка, при котором были обнаружены антитела против клеток Пуркинье.

Клиническое наблюдение

Больная Ш., 53 лет, поступила на 1е неврологическое отделение ГМПБ №2 08.02.2000г. с жалобами на шаткость в обе стороны при ходьбе, дрожание рук, нарушение почерка, нарушение речи (не-

внятность), слабость и повышенную утомляемость конечностей.

Заболевание началось около 4,5 лет назад, когда появилась шаткость при ходьбе, которая со временем постепенно прогрессировала, из-за чего больная стала часто падать. В 1998 году перенесла перелом костей левой голени, в мае 2000 года произошел повторный перелом левой лодыжки. К последнему времени к имеющимся симптомам присоединилось ощущение общей слабости, неловкости в конечностях, нарушение почерка. С мая 2000 года отмечала нарастание изменений речи. Амбулаторно получала лечение сосудистыми препаратами без эффекта.

В анамнезе в 1994 году – левосторонняя овариэктомия по поводу дермоидной кисты и лапароскопическая правосторонняя кистэктомия по поводу кисты желтого тела. В 1995 году перенесла левостороннюю мастэктомию и правостороннюю секторальную резекцию по поводу фиброаденоматоза без изменений в лимфоузлах. Детальные данные гистологических исследований не известны. В послеоперационном периоде пациентка получала тамоксифен. Кроме этого, в течение нескольких лет наблюдалась у эндокринолога по поводу гипотиреоза и получала заместительную терапию L-тироксином в последнее время в дозе 100 мг.

При объективном исследовании: пульс 72-85 удара в минуту, ритмичный, сухость кожи на локтевых сгибах, периорбитальная отечность, легкий двусторонний экзофтальм, блеск глаз. Высшие мозговые функции не нарушены. Речь дизартрична с элементами скандированной, назолалия. Зрачки равномерные, с сохранными реакциями на свет и конвергенцию. Поля зрения не ограничены. Движения глазных яблок в полном объеме, неоднократно регистрировался установочный горизонтальный нистагм в обе стороны. Чувствительность на лице не изменена, функция жевательных и мимических мышц в норме. Язык отклоняется вправо, язычок – влево. Глоточные рефлексы сохранены, справа ниже. Симптомов орального автоматизма нет. Слабость мышц проксимальных отделов рук до 4-х баллов, в дистальных – до 3-х. В проксимальных и дистальных отделах ног сила снижена до 3-х баллов. Гипотрофия мышц предплечий и бедер. Мышечный тонус снижен. Глубокие рефлексы диффузно низкие, ахилловы рефлексы отсутствуют. Вызывается тиббиальная синкинезия Штрюмпеля, ярче справа. Гиперестезия кистей, голени и стоп. Снижено вибрационное чувство в руках до 6 секунд, в ногах – 0 секунд. Двусторонняя атаксия и выраженный интенционный тремор в ногах, гиперметрия в руках, двусторонний симптом Стюарт-Холмса, асинергия Бабинского. В позе Ромберга отклоняется вперед и в стороны. Походка атактическая.

Таким образом, в неврологическом статусе доминировала двусторонняя мозжечковая недостаточ-

ность, имелись проявления смешанного тетрапареза, преимущественно периферического и умеренные полиневритические нарушения.

При дополнительных электрофизиологических исследованиях соматосенсорных вызванных потенциалов при стимуляции большеберцового нерва выявлено нарушение проводящих путей на уровне и ниже шейного утолщения с обеих сторон. Акустические вызванные потенциалы не изменены. При электронейромиографии выявлено снижение скорости проведения по лучевому нерву справа и по срединному с 2-х сторон.

Компьютерная томограмма головного мозга от 14.02.2000: на серии компьютерных томограмм патологические очаги в веществе суб- и супратенториальных отделов головного мозга не выявлены. Желудочковая система обычной формы и размеров. Срединные структуры не смещены. Субарахноидальные пространства конвекса умеренно расширены. Значительно расширены цистерны основания мозга и борозды мозжечка. Значительно уплотнены стенки основной и обеих внутренних сонных артерий. Заключение: дисциркуляторная энцефалопатия, более выраженная в субтенториальных отделах мозга (рис. 1).

При магнитнорезонансной томографии выявлена выраженная атрофия мозжечка, единичные мелкие очаговые изменения в белом веществе дистрофического характера и наружная гидроцефалия вследствие атрофии вещества мозга.

Исследование щитовидной железы при сцинтиграфии с радиоактивным технецием показало увеличение ее размеров за счет перешейка (2,5 см), неровность и нечеткость контуров ее долей, сниженное диффузно-неравномерное накопление радиофармпрепарата в обеих долях.

Радиоизотопное исследование с радиоактивным йодом выявило сниженную функцию щитовидной железы (2 часа – 7%, 4 часа – 8%, 24 часа – 16%, 48 часов – 17%). Исследование уровня ТТГ на фоне приема L-тироксина было нормальным и эндокринологом состояние больной рассматривалось как компенсированное.

Клинический анализ крови: СОЭ 6 мм/ч, лейкоц. 5,0 тыс. в мм³, эр. 4,49 млн. в мм³, гемоглобин 133 г/л, тромбоциты 181 тыс. в мм³. Биохимический анализ крови: АЛТ 14 Ед/л, АСТ 15 Ед/л, общий белок 65,4 г/л, протромбин 96,4%, холестерин 6,9 ммоль/л, билирубин общий 4,8 мкмоль/л, глюкоза 5,6 ммоль/л. Общий анализ мочи без патологии.

При электрокардиографии: синусовый ритм, пульс 75 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, местные нарушения внутрижелудочковой проводимости.

Рентгенограмма органов грудной клетки: без патологических изменений.

Дифференциальный диагноз проводился с дисгормональной гипотиреоидной энцефаломиелополиневро-

патией, наследственной мозжечковой атаксией, опухолью мозжечка и паранеопластическим поражением нервной системы - подострой паранеопластической дегенерацией мозжечка.

При исследовании сыворотки больной методом непрямой иммунофлюоресценции у пациентки обнаружены антитела к клеткам Пуркинью мозжечка (Yo-1) в титре 1:800 при норме < 1:100 (см. рис. 2).

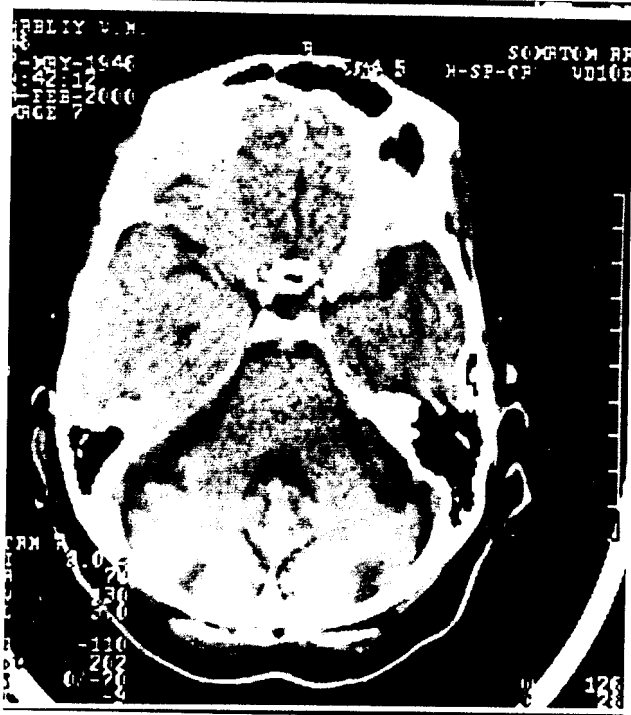


Рис.1. Компьютерная томограмма больной с подострой паранеопластической атаксией. Отмечаются признаки дегенерации мозжечка с истончением борозд и расширением третьего желудочка.

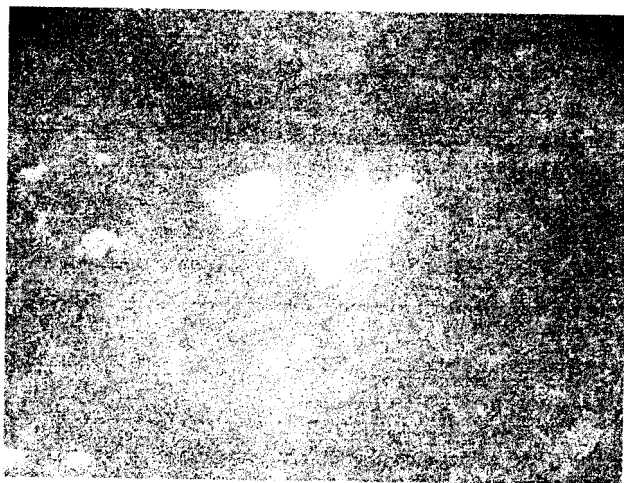


Рис.2 Антитела к клеткам Пуркинью (РСА-1) в титре 1:3200, выявленные с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции у больной с паранеопластической дегенерацией мозжечка. Визуализируется характерное окрашивание основания дендрита клетки (x400).

При повторном иммунологическом обследовании через 3 месяца было отмечено увеличение титра до 1:3200, что соответствовало нарастанию неврологической симптоматики. Это позволило подтвердить диагноз подострой паранеопластической дегенерации мозжечка.

Обсуждение

Таким образом, у 53-летней больной, оперированной по поводу онкологических заболеваний яичников и молочных желез, в течение 4,5 лет развился выраженный мозжечковый симптомокомплекс, который сочетался с двигательными, чувствительными и эндокринными расстройствами. Диагноз паранеопластического поражения в виде подострой дегенерации мозжечка был заподозрен клинически, не исключался при КТ и МРТ головного мозга и подтвержден иммунофлюоресцентным исследованием.

Антитела к клеткам Пуркинье 1 типа (Yo-1) были впервые описаны Greenlee и Brashear в 1983 [15], встречаются исключительно у больных женского пола с паранеопластической подострой церебеллярной атаксией, сопутствующей карциномам яичников и молочной железы (в 90% случаев) и, несколько реже, при опухолях фаллопиевой трубы и мелкоклеточных карциномах легких. Среди неврологических паранеопластических синдромов подострая мозжечковая атаксия стоит на третьем месте по встречаемости после сенсорной невропатии и синдрома Ламберта-Итона [4]. Клинически паранеопластический синдром с анти Yo-1 антителами может проявляться не только церебеллярными расстройствами, но и изолированной периферической нейропатией [6].

Особенностью данного наблюдения явилось развитие паранеопластического поражения мозжечка после удаления доброкачественных опухолей яичников и молочных желез. В литературе описаны случаи паранеопластических синдромов, связанных с доброкачественной опухолью, например лимбический энцефалит в сочетании с доброкачественной опухолью яичника [25]. Известно, что паранеопластические синдромы и антитела в сыворотке крови возникают нередко до первых клинических проявлений новообразования и могут помочь в его ранней диагностике. Успешное удаление первичной опухоли приводит к снижению титра антител и некоторому регрессу неврологической симптоматики, но в ряде случаев отмечается персистенция паранеопластического синдрома, несмотря на стойкую ремиссию онкологического процесса [9]. Как было показано нами ранее [3], частота морфологических форм гломерулонефритов у больных с паранеопластическими нефропатиями и распределение гломерулонефритов в популяции соответствующего возраста ока-

зались близкими, что заставляет предположить роль опухоли лишь в качестве пускового фактора развития аутоиммунного процесса, предрасположенность к которому определена исходно. Онкологический процесс инициирует аутоиммунное поражение, которое протекает вне связи с опухолью, в результате так называемого расширения эпителиального спектра (epitope spreading). Суть этого понятия состоит в том, что первоначально иммунный ответ направлен на исходно чужеродные антигены, а в случае новообразования – на опухоль-ассоциированные антигены. Презентация исходного эпитопа приводит к развитию иммунного ответа, разрушающего опухолевую ткань. В результате поглощения остатков уничтоженных клеток кроме исходного антигена иммунной системе представляется также ряд криптоэпитопов нормальных клеточных белков, в частности белков, схожих с белками нервной ткани. Если у данного человека имеются особенности презентации антигенов, в частности аллельного набора МНС молекул, ведущие к ослабленной толерантности к собственным антигенам нервной ткани, то у него есть опасность развития аутоиммунного паранеопластического синдрома.

Таким образом, присутствующие неврологические симптомы и обнаружение сывороточных антител в описанном наблюдении могут указывать либо на персистенцию паранеопластического синдрома, либо на наличие у больной злокачественной опухоли в начальной стадии развития, которую пока еще невозможно выявить с помощью неинвазивных диагностических методов. Другой особенностью наблюдения явилось наличие при объективном исследовании признаков многоуровневого поражения нервной системы: как головного мозга (преимущественно мозжечка), так и спинного мозга и периферических нервов конечностей в сочетании с элементами миастенического синдрома.

В настоящее время попытки терапии сводятся к плазмаферезу, введению внутривенного иммуноглобулина и лекарственной иммуносупрессии, однако эффективность терапии невелика [7], в связи с чем она не проводилась.

В отечественной литературе мы не нашли описания подобных исследований и поэтому считаем очень важным представление собственного наблюдения клинически и иммунологически подтвержденной паранеопластической дегенерации мозжечка на фоне удаленных доброкачественных новообразований яичников и молочных желез.

Список литературы

1. Гемке Г.Р., Оленгович И.Э., Маслов В.П. Паранеопластические поражения нервной системы

- // Клиническая медицина. – 1994. – Т.22. – №6. – С.57-58
2. Дедкова Е.М., Рабен А.С. Паранеопластические заболевания. Библиотека практического врача -М.: Медицина, 1977. – 168с.
 3. Румянцев А.Ш., Лапин С.В., Чистова Е.К. Нефротический синдром при опухолях // Нефрология –1999. –Т.3. –Р.36-40.
 4. A nationwide survey on paraneoplastic neurological syndromes. Project group on paraneoplastic neurological syndromes. Neuroimmunological Disease Research Committee, the Ministry of Health and Welfare, Japan. // Rinsho Shinkeigaku –1997. –Vol.37. –P.93-98.
 5. Albert M.L., Austin L.M., Darnell R.B. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration // Ann. Neurol. –2000. –Vol.47. –P.9-17.
 6. Altermatt H.J., Rodriguez M., Scheithauer B.W., Lennon V.A. Paraneoplastic anti-Purkinje and type I anti-neuronal nuclear antibodies bind selectively to central, peripheral and autonomic nervous system // Lab. Invest. –1991. –Vol.65. –P.412-420.
 7. Blaes F., Strittmatter M., Merkelbach S., Jost V., Klotz M., Schimrigk K., Hamann G.F. Intravenous immunoglobulins in the therapy of paraneoplastic neurological disorders // J. Neurol. –1999. –Vol.246. –P.299-303.
 8. Bradwell A.R., Stokes R.P., Johnson G.D. Atlas of Autoantibody Patterns –Printed by KNP Group Ltd. –1997.
 9. Cao Y., Abbas J., Wu X., Dooley J., van Amburg A.L. Anti-Yo positive paraneoplastic cerebellar degeneration associated with ovarian carcinoma: case report and review of the literature // Gynecol. Oncol. –1999. –Vol.75. –P.178-183.
 10. Coons A.H., Kaplan M.H.. Localisation of antigen in tissue cell II: Improvement in the method for the detection of Antigen by means of fluorescent antibody // J. Exp. Med. –1950. –Vol.91. –P.1-13.
 11. Dalmau J., Gultekin H.S., Posner J.B. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology // Brain Pathology –1999. –Vol.9. –P.275-284.
 12. Dalmau J., Gultekin S.H., Voltz R., Hoard R., DesChamps T., Balmaceda C., Batchelor T., Gerstner E., Eichen J., Frennier J., Posner J.B., Rosenfeld M.R. Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders // Brain –1999. –Vol.122. –P.27-39.
 13. Darnell R.B. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurological disorders: At the intersection of cancer, immunity, and the brain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA –1996. –P.4529-4536.
 14. Drlicek M, Bianchi G, Bogliun G, Casati B, Grisold W, Kolig C, Liszka-Setinek U, Marzorati L, Wondrusch E, Cavaletti G Antibodies of the anti-Yo and anti-Ri type in the absence of paraneoplastic neurological syndromes: a long-term survey of ovarian cancer patients // J. Neurol. –1997. –Vol.244 –P.85-89.
 15. Greenlee J.E., Brashear H.R. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma // Ann. Neurol. –1983. –Vol.14. –P.609-613.
 16. Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R., Eichen J., Posner J.B., Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients // Brain –2000. –Vol.123. –P.1481-1494.
 17. Hammack J., Kimmel D.W., O’Neil B.P., Lennon V.A. Paraneoplastic cerebellar degeneration: a clinical comparison of patients with and without Purkinje cell cytoplasmic antibodies // Mayo Clin. Proc. –1990. –Vol.65. –P.1423-1431.
 18. Henderson C. Aminoalkylsilane: An Inexpensive method for slide adhesion // J. Histotechnol. –1989. –Vol.12. –P.123-124.
 19. Inuzuka T. Autoantibodies in paraneoplastic neurological syndrome // Am. J. Med. Sci. –2000. –Vol.319. –P.217-226.
 20. Lennon V.A. Paraneoplastic antibodies. The case for descriptive generic nomenclature // Neurology –1994. –Vol.44. –P.2236-2240.
 21. Moll J.W., Hooijkaas H., van Goorbergh B.C., Roos L.G., Henzen-Logmans S.C., Vecht C.J. Systemic and anti-neuronal autoantibodies in patients with paraneoplastic neurological disease // J. Neurol. –1996. –Vol.243. –P.51-56.
 22. Nath U., Grant R. Neurological paraneoplastic syndromes // Journal of Clinical Pathology. –1997. –Vol.50. –P.975-980.
 23. Tanaka K., Tanaka M., Igarashi S., Onodera O., Miyatake T., Tsuji S. Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody. 2. Passive transfer of murine mononuclear cells activated with recombinant Yo protein to paraneoplastic cerebellar degeneration lymphocytes in severe combined immunodeficiency mice // Clin. Neurol. Neurosurg. –1995. –Vol.97. –P.101-105.
 24. Tanaka K., Tanaka M., Onodera O., Igarashi S., Miyatake T., Tsuji S. Passive transfer and active immunization with the recombinant leucine-zipper (Yo) protein as an attempt to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration // J. Neurol. Sci. –1994. –Vol.127. –P.153-158.
 25. Taylor R.B., Mason W., Kong K., Wennberg R. Reversible paraneoplastic encephalomyelitis associated with a benign ovarian teratoma // Can. J. Neurol. Sci. –1999. –Vol.26. –P.317-320.
 26. van Oosterhout A.G.M., van de Pol M., ten Velde G. P.M., Twijnstra A. Neurologic disorders in 203 consecutive patients with small lung cancer: Results of

longitudinal study // Cancer –1996. –Vol.77. –P.1434-1441.

27. Vernino S., Lennon V.A. New Purkinje cell

antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity // Ann. Neurol. –2000. –Vol.47 –P.297-305.

*поступила в редакцию 19.10.2000
принята к печати 23.11.2000*