

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени  
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. каф: д.м.н, профессор Зуков Р.А.

Реферат

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ОНКОЛОГИИ

Выполнила: врач-ординатор 1-го года  
обучения кафедры онкологии и лучевой  
терапии с курсом ПО  
Карымова Н. Б.

С.м.  *Зуков Р.А.*

Красноярск 2019

## **Содержание :**

1. Введение
2. Определение
3. Патогенез паранеопластического синдрома
4. Проявления паранеопластического синдрома
5. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на паранеопластический синдром
6. Лечение
7. Заключение
8. Список использованной литературы

## Введение

Воздействие опухоли на организм может быть местным и общим.

Проявления местного действия зависят от локализации опухоли. Заключается в сдавливании или разрушении (в зависимости от типа роста опухоли) окружающих тканей и органов.

Общее воздействие на организм не зависит от локализации опухоли и проявляется различными нарушениями метаболизма, вплоть до развития кахексии.[1]

Термин «паранеопластический синдром» введен в медицинскую практику в 1948 г. Хотя первые сообщения в литературе о связи неонкологических заболеваний и злокачественных опухолей появились более 100 лет назад (французский терапевт Труссо, 1861; австрийский, дерматолог Гебра, 1868. В этом учении остается еще много неясного и спорного, касающегося не только механизмов развития паранеоплазии, но и бесспорности самого факта отнесения ряда заболеваний в разряд потенциально паранеопластических. Тем не менее, знание практическими врачами различных специальностей возможности сочетания тех или иных доброкачественных «банальных» заболеваний со злокачественными опухолями представляется в высокой степени важным.

Учение о паранеопластических заболеваниях имеет практическую значимость и в другом отношении. Хотя паранеоплазии могут развиваться в любой стадии опухолевого процесса и чаще в далеко зашедших стадиях, иногда они представляют собой маску доброкачественно текущих поражений, под которой скрываются ранние формы злокачественной опухоли. Более того, в отдельных случаях паранеопластический синдром может быть первым клиническим проявлением злокачественной опухоли. Отсюда вытекает их диагностическая важность при соответствующей онкологической настороженности врача. Распространенный в литературе термин «паранеопластическое» заболевание (т.е. сопутствующее опухоли, от лат. para - около), строго говоря, не совсем точен, так как это заболевание не сопутствует опухоли, а вызвано ею. [2]

Четких данных о частоте паранеопластических заболеваний нет, однако, судя по данным литературы, она варьирует от 15 до 60%, достигая еще более высоких цифр по мере прогрессирования опухолевого процесса. К настоящему времени описано более 70 возможных паранеопластических заболеваний, причем список их продолжает возрастать, а поток информации о паранеоплазиях из года в год увеличивается. [3]

## Определение

**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. [4]

**Паранеопластический синдром** – комплекс клинических и лабораторных признаков онкологического заболевания, не связанных с ростом первичного новообразования и появлением метастазов. Обусловлен неспецифической реакцией организма и выделением опухолью биологически активных соединений. Проявляется эндокринными, дерматологическими, сердечно-сосудистыми, нейромышечными, нефрологическими, гастроэнтерологическими, гематологическими или смешанными расстройствами. Паранеопластические синдромы распространены у пациентов среднего и пожилого возраста, и наиболее часто развиваются при раке лёгких, пищеварительного тракта, молочной железы, яичников, а также при лимфоме. Иногда симптомы паранеопластического синдрома манифестируют ещё до диагностики злокачественной опухоли. [3, 5]

Критериями паранеопластических заболеваний принято считать:

- существование и параллельное развитие паранеоплазии и рака;

- исчезновение паранеоплазии после радикального специального лечения;
- возобновление паранеопластического синдрома при рецидиве или метастазировании;
- неспецифичность клинико-лабораторных проявлений
- резистентность к проводимой терапии
- возможность возникновения до развития локальной симптоматики опухоли
- статистически достоверная корреляция обеих процессов. [3, 5, 6]

### **Патогенез паранеопластического синдрома**

Патогенез паранеопластических синдромов, так же как и механизм отдаленного действия опухоли, изучен недостаточно. Можно полагать, что эти симптомы по отношению к злокачественной опухоли являются вторичными заболеваниями, для возникновения которых фоном служит изменение внутренней среды организма.

#### **Основные патогенетические механизмы развития паранеопластического синдрома**

- ♣ Теория «губки»
- ♣ Теория блокированной дифференциации
- ♣ Теория «ловушки»
- ♣ Теория «запрещенного контакта»
- ♣ Вирусная теория
- ♣ Измененная иммунная реактивность- повышенная продукция антител
- ♣ Иммуносупрессия
- ♣ Нарушение функции сегментоядерных нейтрофилов
- ♣ Изменения в системе ПОЛ
- ♣ Генетическая обусловленность

Паранеопластический синдром - это неспецифические проявления, которые реализуются через иммунные механизмы.

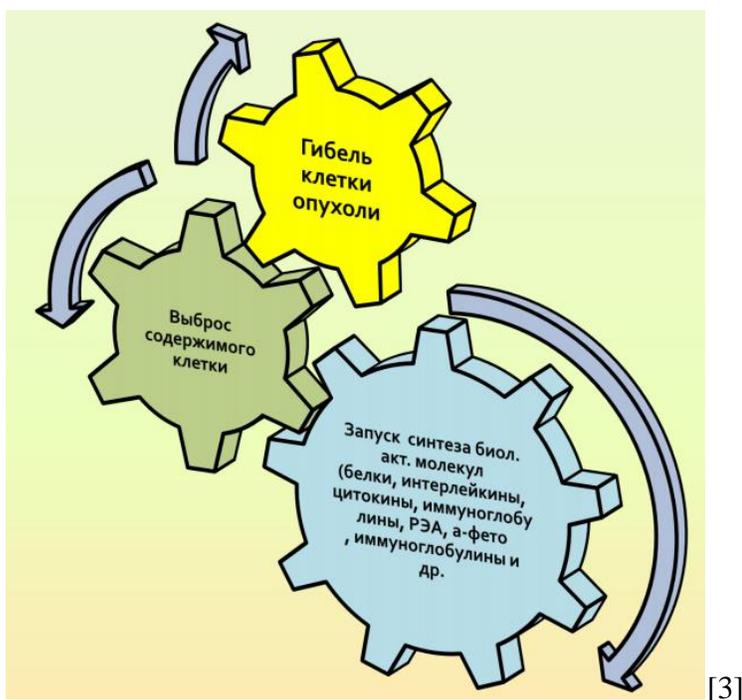
Опухоль источник антигенов:

- ♣ вызывают продукцию антител, с образованием либо ЦИК
- ♣ иммунные комплексы формируются «на месте» (in situ) и откладываются в тканях, к которым тропен опухолевый антиген. [3]

#### **Теория « губки»:**

Выброс содержимого опухолевой клетки при ее гибели запускает синтез биологически активных молекул. [3]

Некоторые опухоли производят белки, которые могут служить маркерами опухоли, например, раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин, антиген углевода 19-9. [8]



[3]

### Теория заблокированной дифференциации

Согласно теории заблокированной дифференциации, происходит остановка дифференцирования клетки на одном из этапов, её активация и синтез ею гормонов или гормоноподобных субстанций, выполняющих роль медиаторов ПС (так, апудомы способны продуцировать кортикотропный, антидиуретический и другие гормоны; а плоскоклеточные карциномы, имеющие общее онтогенетическое происхождение с паразитовидной железой, продуцируют паратгормон).



8

### Теория ловушки

Предполагает вмешательство в метаболизм естественных гормонов и медиаторов (например, торможение секреции инсулина с развитием СД). Происходит образование эктопических рецепторов или конкурентное блокирование действия нормальных гормонов веществами, продуцируемыми опухолью. [3]



**Теория «запрещённого контакта»:** тканевые продукты, не имеющие в норме контакта с иммунными клетками, в результате неполноценности сосудистого аппарата и базальных мембран опухолевых тканей поступают в циркуляцию. Возникает ситуация ведущая к аутоиммунному конфликту.

Высказано предположение участия Т-лимфотропных вирусов человека I типа, а также вируса Эпштейна–Барр в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза (на примере системных васкулитов как ПС). [3]

### Проявления паранеопластического синдрома

Наиболее рациональна и оправдана классификация всех ПНС, основанная на ведущих клинико-лабораторных признаках, отражающих поражение соответствующих органов и систем. Варианты ПНС с учетом органно-системного принципа:

- эндокринопатии;
- кожные;
- гематологические;
- желудочно-кишечные;
- нефрологические;
- костно-суставно-мышечные;
- неврологические;
- общие паранеопластические синдромы (лихорадка и т.д.)
- прочие. [6]

### Лихорадка

Отмечается у 21-59% онкологических пациентов.

По течению:

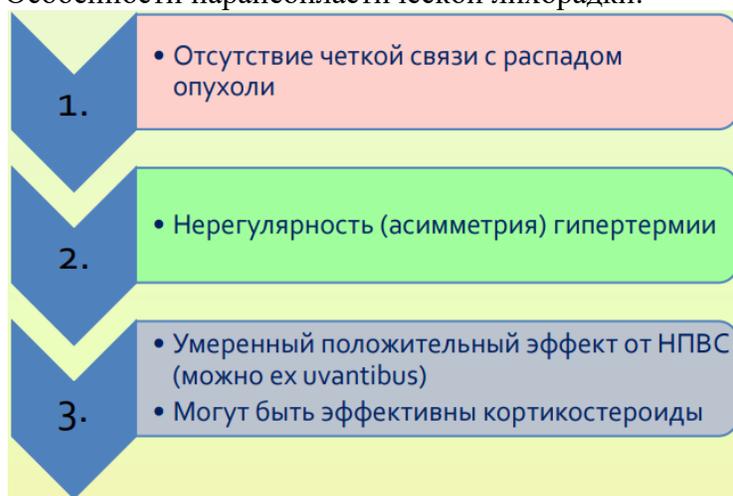
- Отдельные приступы -14%,
- Интермиттирующее течение – 31% (лихорадка Пеля-Эбштейна при болезни Ходжкина и неходжкинских лимфомах - лихорадка 8-10 дней постоянно, далее безлихорадочный период 10-14 дней)
- Перманентное течение – 55% (почечно-клеточный рак – от субфебрилитета до высоких цифр при общем удовлетворительном состоянии пациента, иногда эпизоды лихорадки сопровождаются ощущением эмоционального и физического подъема, эйфории). [3]

Причины лихорадки — чаще всего инфекции, опухоль, лекарственные средства, реакция продуктов крови и аутоиммунные заболевания. В 30 % случаев причиной лихорадки у раковых пациентов является непосредственно опухоль, в большинстве же случаев лихорадка обусловлена инфекцией. Основной дифференциальный признак — это уровень нейтрофилов. У лиц с нейтропенией большая вероятность инфекции, у лиц с нормальным количеством нейтрофилов чаще всего другие причины. Лишь у 20 % с лихорадкой и нормальным количеством нейтрофилов причиной является инфекция.

При отсутствии инфекции считается, что опухоль продуцирует цитокины, которые и повышают температуру. Лихорадка чаще всего встречается при почечной карциноме (наблюдается у половины пациентов с этой опухолью). У 1/3 пациентов с гепатомой развивается лихорадка. Лихорадка Пеля–Эбштейна встречается при болезни Ходжкина и является важным прогностическим признаком. Также она может быть при неходжкинских лимфомах. Острый лейкоз, остеосаркома, миксома предсердия, феохромоцитома, опухоли гипоталамуса редко связаны с развитием лихорадки.

В последние 20 лет хорошо описаны эндогенные пирогены. Главным из них является ИЛ1. Он выделяется при болезни Ходжкина. ИЛ1 также увеличивает количество нейтрофилов и кортизола и связан с острой фазой ответа. ФНО вызывает лихорадку, но действует на другие рецепторы, чем ИЛ1. Также лихорадку вызывают ИЛ6 и интерферон. [7]

Особенности паранеопластической лихорадки:



Основная задача лечения лихорадки — это лечение инфекции. У пациентов с нейтропенией лихорадка сама по себе опасна для жизни. Если инфекция исключена, то основная терапия — это НПВС. Они уменьшают температуру путем ингибирования циклооксигеназы, уменьшения синтеза ПГЕ2. Некоторые исследователи используют пробу с НПВС для выяснения причины лихорадки. Если температура снижается после приема напроксена и индометацина, то лихорадка, скорее всего, связана с опухолью. Также эффективны кортикостероиды, которые ингибируют ПГЕ2 и блокируют транскрипцию мРНК, кодирующую продукцию пирогенных цитокинов. [3,7]

## Гематологический ПНС

Среди изменений кроветворной ткани и системы гемостаза, сопровождающихся соответствующими клиническими проявлениями, у пациентов со злокачественными опухолями некроветворной локализации наиболее часто встречаются следующие: анемии, тромбоцитопении, эритроцитоз, тромбоцитоз, эозинофилия, гиперкоагуляционный синдром (ДВС-синдром), гиперлейкоцитоз, плазмоцитоз костного мозга, лимфоаденопатия.

Самым частым «лабораторным спутником» злокачественных опухолей является **анемия**, что дает основание практически во всех случаях при анемии заподозрить наличие опухолевого процесса и проводить онкологический поиск. Анемии при опухолевых заболеваниях могут быть обусловлены различными патогенетическими механизмами. Так, при опухолях желудка и кишечника развивается железодефицитная анемия вследствие хронических кровопотерь; при раке фундального отдела желудка анемия может быть связана с дефицитом витамина В12, а при метастазах в костный мозг она возникает по причине костномозговой недостаточности. Среди паранеопластических анемий чаще встречаются гемолитические, в частности, аутоиммунные и так называемые микроангиопатические. Аутоиммунные гемолитические анемии наиболее часто развиваются при лимфопролиферативных заболеваниях (лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз), но могут быть и при других опухолях (рак желудка, легкого, яичников и др.). Микроангиопатические гемолитические анемии обусловлены механическим разрушением эритроцитов в самой опухолевой ткани или нитями фибрина в микрососудах при развитии ДВС-синдрома. Кроме того, паранеопластические анемии могут быть связаны с перераспределением железа в клетки системы макрофагов, как это имеет место при анемиях на фоне активного воспалительного процесса инфекционного и неинфекционного происхождения (анемии хронических заболеваний).

Наряду с анемиями при опухолях определенной локализации (почки, печень, яичники, мозжечок) выявляется **эритроцитоз** с повышением уровня гемоглобина до 200 г/л и более. Основным механизмом данного синдрома является продукция опухолевыми клетками эритропоэтина. Нередко приходится проводить дифференциальный диагноз с эритремией, для которой более характерно наличие панцитоза и плетора.

Количественные изменения тромбоцитарного роста при злокачественных опухолях встречаются в виде тромбоцитопении и тромбоцитоза. **Тромбоцитопении** носят, как правило, иммунный характер или являются следствием потребления тромбоцитов при ДВС-синдроме на фоне опухолей различной локализации (поджелудочная и предстательная железа, рак желудка). Тромбоцитопении могут быть выраженными и сопровождаться геморрагическим синдромом. [6]

Тромбоцитопения клинически ироявляется геморрагическими высыпаниями, изменениями нервной системы, лихорадкой и анемией. Заболевание может протекать в острой и подострой формах. Появлению высыпаний предшествует продромальный период от нескольких дней до нескольких месяцев в виде слабости, утомляемости, анорексии, похудения, вяло текущего бронхита, болей в суставах и мышцах. Во втором периоде, как правило, остро развиваются кровоизлияния в слизистую оболочку носа, десен, желудочно-кишечного тракта, кожу и т.д. В крови обнаруживают тромбоцитопению, нормохромную и нормоцитную анемию, анизоцитоз, нойкилоцитоз, ретикулоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом влево. Может развиваться незначительная гемолитическая желтуха. Время свертывания крови остается в пределах нормы. Течение синдрома тяжелое, и нередко в разгар основных клинических проявлений наступает смерть. Паранеопластическая тромбоцитопения может предшествовать или возникать на фоне хронического лимфолейкоза, злокачественной лимфомы. [4]

Более типичным гематологическим ПНС считается **тромбоцитоз** (количество тромбоцитов в крови выше  $450 \cdot 10^9$  /л). Тромбоцитоз обнаруживается у 48 % больных мезотелиомой и у 24 % больных бронхогенным раком. Количество тромбоцитов может повышаться также и при опухолях другой локализации (желудок, кишечник). Тромбоцитоз представляет собой фактор риска развития тромботических осложнений у пациентов со злокачественными опухолями. В то же время возможны геморрагические осложнения, несмотря на значительное повышение количества тромбоцитов, поскольку они функционально неполноценны. **Эозинофилия** наблюдается у трети больных бронхогенным раком, может также встречаться при опухолях

другой локализации. Вероятно, под влиянием опухолевых антигенов, так же как и при воздействии гельминтных и лекарственных антигенов, возникает активация эозинопоэза, уменьшается время их созревания и увеличивается длительность рециркуляции эозинофилов в крови.

На наличие **плазмоцитоза костного мозга** при злокачественных опухолях было обращено внимание давно, в частности, на повышение количества плазматических клеток до 20 % у больных гипернефромой, что впервые отметил И. А. Кассирский. Более поздние данные свидетельствуют об увеличении количества плазмоцитов в костном мозге почти у 20 % пациентов со злокачественными опухолями.

Одним из ПНС у онкологических пациентов является нарушение гемостаза со склонностью к **гиперкоагуляции** и развитием тромботических осложнений. Наиболее часто при опухолях возникают тромбозы глубоких вен, известные с середины прошлого века. По некоторым данным, приблизительно у трети больных раком тела и хвоста поджелудочной железы при аутопсии обнаруживались **флеботромбозы**. Паранеопластические флеботромбозы отличаются мигрирующим характером, рецидивирующим течением, устойчивостью к антикоагулянтной терапии, нередко сопровождаются развитием легочных эмболий. Подобная клиническая ситуация должна служить поводом к онкологическому поиску. В случаях своевременного радикального удаления опухоли возможно стойкое излечение от рецидивирующих тромбозов. В основе тромботических процессов при опухолевых заболеваниях лежит тромбоцитоз, а также продукция опухолью фибринопептида А (маркер опухоли), количество которого может быть пропорционально размеру опухоли. Активация системы гемостаза у онкологических пациентов реализуется по внешнему механизму свертывания, т. е. путем воздействия тканевого тромбопластина на факторы VII и X. Многие опухолевые клетки продуцируют большое количество тканевого тромбопластина, а также особого «ракового прокоагулянта», которые способны активировать VII и X факторы. У многих онкологических пациентов значительно повышается содержание в плазме тканевого тромбопластина и активированного VII фактора. Необходимо тщательное обследование при появлении или учащении тромбозов, особенно при наличии других проявлений, которые могут носить паранеопластический характер (лихорадка, артралгии и др.).



В качестве ПНС у онкологических пациентов может возникать геморрагический васкулит с типичными клиническими проявлениями (симметричные геморрагические высыпания, приподнимающиеся над кожей, исчезающие при надавливании и т. д.). [3,7]

### **Кожные проявления**

Паранеопластические проявления часто локализуются на коже. Известно несколько десятков дерматозов, встречающихся при злокачественных опухолях, однако не все имеют одинаковую диагностическую ценность. Среди кожных ПНС наибольшее клиническое значение имеют следующие: черный акантоз, кольцевидная центробежная эритема Дарье, герпетиформный дерматит Дюринга, почесуха взрослых, кожный зуд, узловая эритема, панникулит.

Классическим ПНС с кожными проявлениями считается черный акантоз (сосочково-пигментная дистрофия кожи), выявляющийся преимущественно при раке желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, реже при раке молочной железы, яичников. При раке молочной железы, легкого всегда имеются метастазы в брюшную полость. Особенно подозрительно наличие черного акантоза у лиц старше 40–50 лет, у которых, по различным данным, этот дерматоз ассоциируется с опухолями ЖКТ в 60–100 % случаев. Клинически черный акантоз характеризуется пигментацией кожи от серокофейного до черного цвета, бородавчатыми разрастаниями, гиперкератозом. Приблизительно у половины пациентов имеют место сосочковые разрастания на слизистых оболочках полости рта, половых губ. Процесс локализуется преимущественно на задней поверхности шеи, в подкрыльцовых впадинах, локтевых сгибах, бедренно-паховых складках, вокруг пупка, ануса, на наружных половых органах.

**Центробежная кольцевидная эритема Дарье** характеризуется наличием на туловище, реже на шее и конечностях бледно-розовых, отечных, шелушащихся (чаще) красных высыпаний. Элементы сыпи имеют возвышающийся ободок и запавший центр с нормальной окраской кожи. Эритема Дарье склонна к периферическому радиарному росту (центробежная эритема). Чаще встречается при раке молочной железы и ЖКТ.

**Герпетиформный дерматит Дюринга** относится к группе так называемых пузырьных (везикулезно-буллезных) дерматозов. Клинически характеризуется полиморфными высыпаниями на эритематозном фоне в виде узелков, пятен, волдырей, пузырьков, которые группируются в очаги, образуя иногда причудливые фигуры. Высыпания сопровождаются сильным зудом и локализуются преимущественно на симметричных участках сгибательной поверхности конечностей, плечах и туловище. Характерно обострение высыпаний при смазывании кожи йодсодержащими препаратами. Дерматит Дюринга может наблюдаться при многих злокачественных опухолях различной локализации.

**Почесуха (пруриго)** может проявляться множественными плотными узелками небольших размеров, на поверхности которых образуется пузырек с серозным содержимым. Из-за сильного зуда узелки иногда покрываются серозно-кровянистыми корочками. Экскориации могут инфицироваться.

**Кожный зуд** без специфических высыпаний может появляться как ПНС задолго до других манифестаций злокачественной опухоли. Зуд, как правило, носит генерализованный характер, однако может быть и локализованным (нос, анальная область, вульва). В некоторых случаях при распространенном опухолевом процессе отмечается длительно продолжающийся зуд голеней, внутренней поверхности бедер, верхней половины туловища и разгибательных поверхностей верхних конечностей. При длительном и интенсивном зуде появляются расчесы кожи, ногти приобретают повышенный блеск (симптом «полированных» ногтей), обусловленный постоянным трением ногтевых пластин. Несмотря на то что кожный зуд встречается при разнообразных неопухолевых заболеваниях (холестаз, сахарный диабет,

хроническая почечная недостаточность и др.), беспричинный кожный зуд, особенно в пожилом и старческом возрасте, требует исключения опухолевого процесса.

**Узловая эритема** относится к глубоким васкулитам кожи и характеризуется появлением на коже голеней болезненных ярко-красных плотных 9 узлов. Нередко отмечаются повышение температуры, боли в суставах. Через 2–3 недели узлы обычно бесследно исчезают. Возможно рецидивирующее течение. Наряду с опухолевыми заболеваниями узловая эритема может возникать при стрептококковых, реже при других инфекциях, туберкулезе, саркоидозе. Панникулит Вебера–Крисчена представляет собой неспецифическое очаговое воспаление подкожной жировой клетчатки и характеризуется наличием подкожных узлов, локализующихся чаще на конечностях. Кожа над ними гиперемирована, иногда узлы некротизируются с образованием язв, которые в дальнейшем рубцуются. В течение нескольких месяцев узлы могут спонтанно исчезать, а затем вновь появляться. Считается, что у 5–10 % больных панникулитом имеет место опухолевое заболевание. [6,7]

### Эндокринные проявления

Эндокринные ПНС обусловлены способностью клеток некоторых опухолей секретировать биологически активные вещества, обладающие свойствами различных гормонов, избыток которых определяет клинические проявления ПНС.

Среди паранеопластических эндокринопатий наиболее известен **синдром Кушинга**, развивающийся часто остро вследствие эктопической продукции АКТГ опухолями легкого, поджелудочной, щитовидной и предстательной желез, яичников и другими злокачественными опухолями. Повышенная концентрация АКТГ выявляется приблизительно у 40 % больных овсяноклеточным раком легкого (oat cell carcinoma). ПНС Кушинга отличается от классического и характеризуется нередко острым развитием, менее частыми гипергликемией, остеопорозом и более частыми гипокалиемией и мышечной слабостью. Наряду с повышенной продукцией АКТГ некоторые опухоли секретируют меланоцитостимулирующий гормон, что проявляется гиперпигментацией кожи.

Меньшее клиническое значение имеет эктопическая продукция антидиуретического гормона, который идентичен гипофизарному АДГ и выявляется в плазме у 1–2 % больных овсяноклеточным раком легкого. Возможно возникновение гипонатриемии в связи с повышенной реабсорбцией воды в почечных канальцах.

Одним из ПНС может быть **гинекомастия**, обусловленная избыточной секрецией опухолями гонадотропного гормона. По некоторым данным, гинекомастия встречается у 5 % мужчин с бронхогенным раком с повышением у них содержания HGH и его фракций в крови и опухолевой ткани. Паранеопластическая гинекомастия чаще двусторонняя, хотя достоверно судить об одно- или двустороннем процессе можно лишь при маммографии. Последняя является основным методом дифференциальной диагностики гинекомастии и рака молочной железы. При наличии гинекомастии в круг диагностического поиска следует включать целый ряд врожденных или приобретенных эндокринологических синдромов (синдром Клайнфелтера, врожденная гиперплазия коры надпочечников, гипотиреоз), лекарственные гинекомастии (спиронолактон, препараты наперстянки, антагонисты кальция, циклоспорин А и др.), патологию печени, диализную гинекомастию и некоторые другие заболевания.

Различные варианты бронхогенного рака, рака почки, поджелудочной и предстательной желез, яичников обладают способностью секретировать паратгормон в отсутствие опухолевого поражения костей (например, при метастазах). При длительной избыточной секреции паратгормона возможны развитие кальциноза органов и тканей (почки, сосуды и др.), повышение желудочной секреции. Возможна также продукция некоторыми опухолями кальцитонина, являющегося антагонистом паратгормона, угне- 7 тающего мобилизацию

кальция из костей и усиливающего выделение кальция через почки. В результате развивается гипокальциемия с соответствующими клиническими проявлениями в виде судорог. Возможно, костные поражения при множественной миеломе являются следствием не только и не столько инфильтрации костного мозга миеломными клетками, сколько продукции ими фактора, активирующего остеокласты.

Одним из вариантов ПНС является **карциноидный синдром**, встречающийся у 2 % больных бронхогенным раком. В основе клинических проявлений карциноидного ПНС лежит продукция опухолевой тканью (легкие, кишечник, поджелудочная железа) серотонина, гастрина, глюкагона, инсулиноподобного пептида, вазоактивных интестинальных пептидов и других биологически активных продуктов. Клиническая картина карциноидного синдрома включает тахикардию, гипотонию, тремор, диспепсические расстройства, приливы с гиперемией лица и шеи, чувство тревоги. Указанные проявления могут наблюдаться в различных сочетаниях и в известной степени определяются локализацией карциноида. Лабораторная верификация карциноида осуществляется исследованием уровня серотонина в крови и его метаболитов в моче.

Возникающая при опухолях **галакторея** обусловлена повышением уровня пролактина, основная функция которого связана с репродуктивными процессами (беременность, лактация) и водно-солевым обменом.

**Гипогликемии.** Экстра панкреатическая гипогликемия поздний синдром злокачественного процесса — развивается, как правило, при больших, распространенных опухолях вследствие повышенной потребности опухолевой тканью («ловушка» глюкозы) и выработкой опухолью аналогов триптофана, которые усиливают усвоение глюкозы в тканях. Гипогликемическое состояние наблюдается при всех формах злокачественных опухолей, но у половины пациентов связано с гепатомами, забрюшинными саркомами и мезотелиомами. Развитие гипогликемического синдрома может быть медленным или острым — в виде гипогликемических кризов. [4, 6, 7,8]

### **Желудочно-кишечные проявления**

**Энтеропатия с потерей белка** характеризуется чрезмерной потерей сывороточного белка в ЖКТ, что приводит к гипопроотеинемии. Раньше считали, что гипопроотеинемия является следствием нарушения синтеза белка. Однако сейчас доказано, что синтез белка нормальный или даже повышен, а снижается период полужизни белков в крови. Также было показано, что потеря белка через кишечник способствует гипопроотеинемии, не являясь ее единственной причиной.

В норме ЖКТ играет незначительную роль в катаболизме сывороточного белка. Только около 10 % альбуминов и глобулинов теряется через ЖКТ. Считается, что при данной энтеропатии повышается проницаемость слизистой для белка из-за нарушения клеточной структуры, эрозий, язв и оттока лимфы. Теоретически гипоальбуминемия может быть при любом раке ЖКТ. Также была описана гипоальбуминемия при СПИДе и саркоме Капоши. Вовлечение кишечника при лимфомах (включая макроглобулинемию Вальденстрема), болезни Ходжкина может также привести к энтеропатии с потерей белка.

Клинически такая энтеропатия проявляется гипопроотеинемией. Она может сопровождаться отеками, но очень редко связана с тяжелыми отеками и анасаркой. Несмотря на тот факт, что происходит снижение глобулинов и факторов свертывания крови, присоединение оппортунистических 12 инфекций и развитие коагулопатий наблюдается редко. У пациентов может быть диарея.

Диагностика энтеропатии с потерей белка в общем несложна. Необходимо исключить другие причины гипопроотеинемии — мальнутрицию, болезни печени. Раньше исследовали потерю

белка с калом. Сейчас применяются новые методы исследования с использованием альфа1-антитрипсина — белка, который не расщепляется в ЖКТ. Следовательно, если он теряется, то полностью экскретируется со стулом. Клиренс этого протеина используется для подтверждения диагноза энтеропатии с потерей белка. Лечение заключается в устранении первичной опухоли. При лимфатической обструкции показана диета с малым содержанием жира. Используются среднепечочные триглицериды, которые не транспортируются по лимфатической системе. При таком лечении симптомы проходят у 50 % пациентов.

**Синдром анорексии/кахексии** у раковых пациентов — самый распространенный ПНС, характеризующийся потерей аппетита, тошнотой и потерей веса. У 15 % таких пациентов потеря массы тела составляет больше 10 %; у них низкая выживаемость из-за присоединения инфекции и плохого заживления ран. Некоторые методы лечения рака могут привести к нарушению обмена веществ, такому как послеоперационный илеус, эзофагит, стоматит.

Опухоли продуцируют вещества, которые изменяют восприятие пищи, особенно вкус и запах, приводя к недостатку удовлетворения. В ЦНС изменяется уровень серотонина. Вследствие нарушения секреции желчи и панкреатического сока может быть мальдигестия и мальабсорбция. У пациентов с тошнотой может развиваться отвращение к пище, которое трудно поддается терапии.

У раковых пациентов в крови повышается уровень ИЛ1, ИЛ6, ФНО, гамма-интерферона, серотонина. Назначение этих цитокинов приводит к анорексии и кахексии, это доказывает их этиологическую роль. Физиологические изменения под влиянием этих цитокинов весьма многочисленны, через сложные механизмы они приводят к потере массы тела. У нормальных людей при голодании сначала истощаются жировые депо, у раковых же пациентов — и жировые депо, и белки скелетной мускулатуры. [6, 7]

Стадирование синдрома анорексии/кахексии

I. Прекахексия: потеря массы тела на 5 % и менее за последние 6 месяцев, признаки системного воспалительного ответа, анорексия и метаболические изменения.

II. Кахексия: потеря массы тела более чем на 5 % за последние 6 месяцев (при условии, что пациент не голодал специально), или продолжающаяся потеря массы тела более 2 %, индекс массы тела менее 20 кг / м<sup>2</sup>, или потеря скелетной мускулатуры и продолжающаяся потеря массы тела более 2 %. Признаки системного воспалительного ответа, анорексия, снижение потребления объема пищи.

III. Рефрактерная кахексия: критерии кахексии на фоне выраженного катаболизма, отсутствие эффекта от проводимой противоопухолевой терапии, ECOG 3-4, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев.

Оценка синдрома анорексии/кахексии

Анорексия: необходимо оценить факторы, лежащие в основе уменьшения объема пищи, например нарушение вкуса и обоняния, снижение гастроинтестинальной моторики (тошнота, рвота, быстрое насыщение, запоры) и др. Дополнительно оценивают наличие стоматита, одышки, боли. Объем потребления пищи должен оцениваться постоянно, особенно количество употребленного в пищу белка и калорий.

Катаболизм: гиперкатаболизм очень часто вызывается опухолевым метаболизмом, системным воспалением или другими опухоль-опосредованными эффектами. Наиболее распространенным является оценка степени катаболизма по уровню С-реактивного белка. Однако кахексия может развиваться на фоне катаболизма без повышения С-реактивного протеина за счет прогрессирования заболевания или применения химиотерапии.

Физический и психологический статус: для оценки применяют статус по ECOG, индекс Карновского, опросник EORTC QLQ C-30. Необходимо понять, насколько физическое и

психологическое состояние пациента влияют на способность принимать необходимый объем пищи и на темпы потери массы тела.

**Объективный осмотр:** необходимо обратить особое внимание на наличие отеков, тургор кожи – оценить признаки обезвоживания, провести осмотр полости рта (налет, стоматит), оценить массу тела (пациенты с ожирением – высокая группа риска), при возможности провести динамометрию.

**Лабораторные показатели:** оценить показатели уровня лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, С-реактивного белка, глюкозы, мочевины и креатинина, АЛТ, АСТ, общего билирубина. [7, 9]

## **Нефрогенные проявления**

Ятрогенные нефропатии, тубулоинтерстициальные, гломерулярные нарушения и нарушения водно-электролитного баланса широко встречаются у раковых пациентов. Радиационные нефриты, токсичность лекарственных средств (цисплатин, антибиотики, анальгетики, радиоконтрастные препараты) приводят к различным формам почечной недостаточности; инфильтраты при лейкозах, осаждение в канальцах различных веществ (белковая, кальциевая, мочекислая нефропатии) — к тубулоинтерстициальным поражениям; мембранная гломерулопатия, болезнь минимальных изменений, амилоидоз, коагулопатия потребления — к гломерулярным нарушениям; в конечном счете гиперкальциемия, гипокальциемия, гипонатриемия — к нарушению водно-электролитного баланса.

**Гломерулярные нарушения.** Большинство мембранных нефропатий является идиопатическими, но иногда они могут быть ассоциированы с раком, особенно у пожилых людей, часто проявляясь нефротическим синдромом. Вторичный нефротический синдром может сопровождаться, помимо протеинурии, артериальной гипертензией и микроскопической гематурией. Мембранозную нефропатию имеют 60 % пациентов с раком легкого, желудка и толстой кишки. При раке прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы, почек, кожи может быть гломерулонефрит. При иммунофлюоресцентном исследовании выявляют гранулярные свечения иммуноглобулинов и комплемента, при электронной микроскопии — субэпителиальные отложения. Поражение клубочков при раке несет иммунокомплексный механизм. [7]

Нефротический синдром проходит после лечения опухоли. Для симптоматического лечения применяют петлевые диуретики, которые снимают периферические отеки. Тщательно следят за развитием тромбоэмболических осложнений, особенно за тромбозом почечной вены.

Другие гломерулярные нарушения включают мембрано-пролиферативный гломерулонефрит и болезнь минимальных изменений. В большинстве случаев причиной болезни минимальных изменений является болезнь Ходжкина, очень редко — рак поджелудочной, мезотелиома. Имеется связь между активностью лимфомы и степенью протеинурии. При хроническом лимфоцитарном лейкозе может быть гломерулосклероз, мембрано-пролиферативный гломерулонефрит. В редких случаях может быть прогрессирующий гломерулонефрит.

**Микроваскулярные поражения.** Гемолитико-уремический синдром часто встречается после химиотерапии (митомидин С), но может быть и как ПНС. В основном наблюдается при гигантских гемангиомах, раке простаты, желудка. Был описан вторичный, после пурпуры Шенлейна–Геноха, почечный васкулит у пациента с раком легкого, но он отмечается очень редко. Более часто вторичный почечный васкулит может быть при криоглобулинемии, осложнении гепатоцеллюлярной карциномы и гепатита С.

**Опухолевая инфильтрация.** По данным вскрытий почки очень часто поражаются инфильтративными и пролиферативными процессами. У 40–60 % пациентов с лейкозом имеются инфильтраты в почках. Почки чаще поражаются при неходжкинских лимфомах, чем

при болезни Ходжкина. Имеется прочная связь между вовлечением в процесс почек и костного мозга. При лимфомах поражение узловое, при лейкозе — инфильтративное. Лечение опухоли способствует разрешению изменений в почках. [7]

### **Костно-суставно-мышечные проявления**

**Гипертрофическая остеоартропатия** встречается у 22–30 % больных раком легкого (при мезотелиоме — у 50–60 %, бронхогенном раке легкого — у 10–20 %), преимущественно у мужчин, и обусловлена развитием соединительнотканых элементов, отеком мягких тканей и надкостницы, что в течение длительного времени может быть единственным ПНС у этих пациентов. В патогенезе паранеопластической гипертрофической остеоартропатии обсуждается роль остеобластстимулирующих агентов и других факторов, продуцируемых опухолью. Гипертрофическая остеоартропатия характеризуется утолщением ногтевых фаланг пальцев кистей и стоп по типу «барабанных палочек» и изменением ногтей в виде «часовых стекол». В основе заболевания лежат явления периостита и новообразования костных структур. Клинически гипертрофическая остеоартропатия проявляется сильной жгучей болью в костях конечностей, особенно верхних, отеком и тугоподвижностью суставов пальцев, мышечной слабостью, цилиндрическим расширением дистальной трети конечностей, обусловленным развитием плотного отека тканей с покраснением кожи и повышением местной температуры тела. Рентгенологически определяют периостальные наложения вокруг диафизов, при этом не характерно поражение межфаланговых суставов. [7]

**Паранеопластические артриты** обычно развиваются у пациентов в возрасте старше 65 лет. У 80 % женщин с этим синдромом диагностируют рак молочной железы. Ревматоидноподобный артрит ассоциируется с лимфопролиферативными процессами (лимфома, множественная миелома, лейкоз), раком легкого, ЖКТ, предстательной железы. У 4 % взрослых первое проявление лейкоза — суставной синдром, который характеризуется симметричным или мигрирующим полиартритом, оссалгией, болью в спине по типу радикулопатии. Суставные проявления — результат лейкоэмической инфильтрации синовиальной оболочки, геморрагий в сустав или периартикулярные ткани.

Артритам опухолевого генеза присущи острое начало, асимметричное поражение суставов верхних или нижних конечностей. Клиническая картина нередко напоминает ревматоидный артрит. Чаще вовлекаются в процесс коленные, голеностопные, лучезапястные и локтевые суставы. Возникают боль, припухлость суставов. Суставной синдром у пациентов со злокачественными опухолями может сочетаться с другими паранеопластическими проявлениями (серозит, кожные поражения, лихорадка), что может напоминать системную красную волчанку, системную склеродермию, синдром Шегрена и некоторые системные васкулиты.

Для псевдоревматоидного артрита характерны следующие признаки:

- асимметричный моно-, олиго- или полиартрит;
- невыраженность воспалительной реакции суставов;
- отсутствие их деформации;
- уплотнение периартикулярных тканей;
- отсутствие ревматоидных узелков и ревматоидного фактора в крови;
- отсутствие патологических изменений на рентгенограммах костей и суставов;
- рефрактерность к противовоспалительной терапии;
- эффективность противоопухолевого лечения, которое сопровождается положительной динамикой суставного синдрома.

**Псевдосклеродермический ПНС** чаще развивается при раке легкого, яичника, молочной железы и клинически может проявляться тремя вариантами. Первый вариант характеризуется

преимущественным поражением периартикулярных тканей с преобладанием индуративных изменений, наличием фиброзитов, контрактур, артралгии, оссалгии, миалгии. Сосудистые нарушения и висцеропатии не развиваются. При втором варианте, отмечаемом обычно в возрасте 35–40 лет, наблюдаются типичные клинические проявления системной склеродермии, отличающиеся торпидностью и резистентностью к лечению. Характерно также быстро прогрессирующее течение болезни. Для третьего варианта свойственно наличие лишь сходной общей симптоматики: нарастающей общей слабости, похудения, полиартралгии, миалгии, изменений лабораторных показателей.

Необходимо также помнить о возможности развития типичной склеродермии у пациентов со злокачественными опухолями. При исключении псевдосклеродермического ПНС и склеродермии опухолевого генеза следует учитывать немотивированное похудение, ухудшение общего состояния, резкое нарастание слабости, повышение температуры тела, нарушение аппетита, появление мучительного кашля, оссалгии, миалгии и другие проявления.

Настораживающим является отсутствие заметной положительной динамики в клинических проявлениях и лабораторных показателях при проведении адекватной терапии, применяемой больным **системной склеродермией (ССД)**, и быстрое прогрессирование заболевания.

У пациентов с ССД высока вероятность развития в будущем рака легкого — 5 %; кожи — 4 %; печени — 3 %; гемобластоза — 2 %; рака молочной железы и яичника.

Выделяют две основные клинические формы ССД — лимитированную и диффузную. Лимитированная форма характеризуется следующими признаками: синдром Рейно в течение многих лет предшествует появлению других признаков заболевания; поражение кожи ограничивается областью лица и дистальных отделов конечностей; позднее развитие легочной гипертензии с/без интерстициального фиброза легких; высокая частота выявления антицентромерных антител (у 70–80 % пациентов); дилатация капилляров без значительных аваскулярных участков.

Диффузная форма имеет свои особенности: развитие кожных изменений в течение первого года после появления синдрома Рейно; вовлечение кожи всех отделов конечностей и туловища; пальпаторное выявление трения сухожилий; раннее развитие интерстициального фиброза легких, поражения ЖКТ, почек и миокарда; расширение и редукция капилляров; антитела к топоизомеразе-1 (Sc1-70) и РНК-полимеразам. Установлена корреляция между наличием системной склеродермии и развитием злокачественной опухоли.

Одним из типичных ревматологических ПНС является **дерматополимиозит** или **полимиозит**. Частота опухолевого дермато-/полимиозита составляет у взрослых пациентов 15–30 % среди всех случаев заболевания, а у лиц пожилого возраста достигает 50 %. У 30 % пациентов с дермато- и полимиозитом в последующем диагностируют рак. Из них большему числу диагноз онкопатологии устанавливают после развития дерматомиозита. Самые распространенные локализации злокачественных процессов — яичники, легкие, поджелудочная железа, желудок, ободочная кишка и неходжкинская лимфома, мочевого пузыря. Вероятность развития рака наиболее высока в первые 3 года после установления диагноза. Группа риска — мужчины старше 50 лет (> 70 %). Заболевание характеризуется преимущественным поражением скелетных и гладких мышц с нарушением двигательной функции и кожными проявлениями. Отмечается симметричная слабость мышц таза и верхнего плечевого пояса, передних сгибателей шеи, прогрессирующая в течение нескольких недель или месяцев; может быть поражение дыхательных мышц, мышц глотки, пищевода. Кожные проявления: гелиотропная сыпь на верхних веках; периорбитальный отек; эритема на лице, шее, зоне декольте; папулезные, буллезные, петехиальные высыпания; телеангиэктазии; очаги пигментации и депигментации, гиперкератоза; сквамозный эритематозный дерматит на тыльной поверхности кистей, в большей степени — над пястнофаланговыми и

проксимальными фаланговыми суставами (симптом Готтрона); горизонтальные линии на латеральной и ладонной поверхности пальцев и кистей («руки механика»); подкожные кальцинаты; фоточувствительность.

**Волчаночноподобный синдром** ассоциирован с лимфомой Ходжкина, множественной миеломой, опухолями легкого, ободочной кишки, молочной железы, яичника, яичка. Синдром Рейно и серозит чаще диагностируют при аденокарциноме яичника. Клинические проявления включают 17 плеврит, пневмонит, перикардит, полиартрит, могут выявляться антинуклеарные антитела. Волчаночноподобный синдром отличается устойчивостью суставно-мышечных проявлений к лечению кортикостероидами и цитостатиками, относительной редкостью висцеропатии, тенденцией к тромбоцитозу и лейкоцитозу, гипохромным характером анемии, положительными тестами на антинуклеарные антитела.

**Синдром Шегрена** ассоциирован с лимфопролиферативными заболеваниями (риск развития неходжкинской лимфомы в 44 раза выше). Период между диагностированием синдрома Шегрена и развитием неходжкинской лимфомы — от 4 до 12 лет. Характеризуется лимфоплазмноклеточной инфильтрацией экзокринных желез, преимущественно слюнных и слезных, с последующей их деструкцией. В сыворотке крови определяется повышение уровня моноклональных иммуно- и криоглобулинов.

**Анкилозирующий спондилоартрит.** ПНС может возникать у лиц пожилого возраста независимо от пола, в то время как болезнь Бехтерева развивается преимущественно у людей молодого возраста. Для этой формы паранеопластической артропатии характерно асимметричное поражение тазобедренных суставов. При карциноме пищевода и болезни Ходжкина может развиваться ризомелическая форма анкилозирующего спондилоартрита. Наряду с суставным синдромом у пациентов со злокачественными опухолями возможно поражение мягких околосуставных тканей и связочного аппарата — синдром пальмарного фасцита (чаще при раке яичника), рецидивирующий и мигрирующий тендовагинит.

**Ревматическая полимиалгия.** Указанную патологию отмечают исключительно у лиц пожилого и старческого возраста, поэтому, прежде чем трактовать ревматическую полимиалгию как самостоятельное заболевание, необходимо провести тщательный онкологический поиск. Характеризуется болью в проксимальных отделах плечевого и тазового пояса, отсутствием поражения суставов, лихорадкой, значительным повышением скорости оседания эритроцитов. Гиперкальциемическая артропатия чаще отмечается при раке молочной железы, легкого и почки. Основные клинические проявления: мышечная боль и слабость, оссалгия, анорексия, аритмия, полиурия, быстрая утомляемость, сонливость. Необходимо отметить, что у 20 % пациентов гиперкальциемия протекает бессимптомно. [6, 7]

## Неврологические проявления

**Энцефаломиелит** морфологически характеризуется воспалительной реакцией, периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией, накоплением лимфоцитов в мозге. Проявления могут быть самыми различными в зависимости от локализации поражения. Например, при вовлечении в процесс спинного мозга может быть поперечный миелит или моторная нейропатия, 18 при поражении симпатической нервной системы — ортостатическая гипертензия. Остается неизвестно, почему у разных людей поражаются различные отделы ЦНС. Лечение не разработано, и нарушения приводят к тяжелой слабости.

**Мозжечковая дегенерация** клинически характеризуется мозжечковыми симптомами (атаксия, дизартрия, дисфагия) и патогенетически — поражением клеток Пуркинье мозжечка. Это самый распространенный неврологический ПНС. Он встречается у 1 % раковых пациентов. Обычно возникает при мелкоклеточном раке легкого, яичника, лимфомах (особенно ходжкинских), раке груди. В большинстве случаев неврологическая симптоматика

предшествует обнаружению опухоли в течение нескольких месяцев и лет. Начало обычно резкое, с симметричной атаксией рук и ног, прогрессирующее от нескольких недель до нескольких месяцев. Обычно имеется дизартрия и иногда нистагм. Серопозитивные пациенты «прогрессируют» быстрее. Обычно характерна легкая или средняя деменция. МРТ и КТ не определяют каких-либо нарушений, лишь на последних стадиях — легкую атрофию мозжечка. Спинномозговая жидкость (СМЖ) может быть нормальна, но обычно в ней обнаруживают плеоцитоз и повышенный белок. В СМЖ часто повышается IgG и присутствуют олигоклональные вещества. Паранеопластический лимбический энцефаломиелит — редкое осложнение рака яичка, мелкоклеточного рака легкого и некоторых других новообразований. Также может встречаться при отсутствии рака. Патоморфологически синдром характеризуется гибелью нейронов в *amygdala*, гиппокампе и коре. Обычно имеются глиоз, инфильтрация кровеносных сосудов лимфоцитами, микроглиальные узелки. Клиника проявляется в подостром развитии расстройства личности и нарушении кратковременной памяти. Реже могут быть судороги, галлюцинации, дезориентация. У пациентов с лимбическим энцефалитом и тестикулярным раком находят аутоантитела. Эффективного лечения нет.

**Паранеопластический опсоклонус-миоклонус** (прерывистая нестабильность глазных яблок) характеризуется высокоамплитудным, автономным, хаотичным, содружественным движением глаз. Часто сочетается с местным миоклонусом и атаксией. Опсоклонус рассматривается в двух аспектах. У детей может быть опсоклонус вследствие вирусной инфекции, которая поражает мозг. Реже он (с или без миоклонуса) развивается в рамках ПНС. У детей опсоклонус обычно появляется при нейробластоме и встречается у 2 % детей с этой опухолью. Примерно 50 % с опсоклонусом имеют нейробластому. Паранеопластический опсоклонусмиоклонус у детей отвечает на кортикостероидную терапию. Однако в некоторых исследованиях остаточные неврологические явления наблюдались в 69 % случаев. У взрослых опсоклонус-миоклонус встречается реже и реже ассоциирован с опухолью. Только у 20 % имеется опухоль, и в большинстве случаев это опухоль легких. Как при многих других неврологических ПНС, неврологическая симптоматика обычно предшествует диагностике рака. В СМЖ обычно находят легкий плеоцитоз и незначительное повышение белка. МРТ и КТ как правило не показывают никаких изменений. Лечение малоэффективно. У некоторых пациентов находят анти-Hu и анти-Ri антитела.

**Рак-ассоциированная ретинопатия** (дегенерация фоторецепторов в сетчатке) — редкий ПНС. В основном (90 %) встречается при мелкоклеточном раке легкого, но может быть при меланоме и других опухолях. Происходит дегенерация палочек, колбочек, ганглионарных клеток сетчатки. Также обычно обнаруживают лимфоцитарную инфильтрацию наружного слоя сетчатки. Клинически определяют фоточувствительность, скотомы, уменьшение диаметра артериол. Часто присутствует снижение цветного зрения, ночная слепота, снижение остроты зрения. СМЖ обычно в норме. В некоторых случаях «не ходят» аутоантитела к клеткам сетчатки. Кортикостероиды иногда способствуют улучшению функций органа зрения.

**Подострая сенсорная нейропатия** — редкий ПНС, который характеризуется потерей чувствительности в конечностях. Чаще встречается без рака и обычно связан с первичным синдромом Шегрена. В большинстве случаев сенсорная нейропатия предшествует диагнозу рака, в 20 % развивается на фоне рака, в 90 % встречается при мелкоклеточном раке легкого. Женщины болеют чаще мужчин. Патоморфологические изменения находят в ганглиях задних корешков и гассериеновых ганглиях. Часто имеется лимфоцитарная инфильтрация ганглиев и вторичная потеря белого вещества задних столбов спинного мозга. Основные клинические симптомы — это онемение, покалывание, боли в конечностях. Потеря чувствительности прогрессирует и постепенно вовлекает все четыре конечности, потом переходит на туловище и голову. Теряются сухожильные глубокие рефлексы. Моторная функция обычно сохранена.

Большинство пациентов не может ходить. Лечение глюкокортикостероидами и плазмаферез неэффективны. Синдром иногда разрешается спонтанно или после лечения опухоли.

**Подострая моторная нейропатия** обычно связана с болезнью Ходжкина и другими лимфомами. Синдром характеризуется постепенным нарастанием мышечной слабости без значительной потери чувствительности. Скорость нервного проведения нормальная. Электромиография показывает нарушение иннервации. В СМЖ обычно повышается уровень белка, плеоцитоза нет. Наблюдается патология клеток передних рогов спинного мозга, демиелинизация передних корешков и белого вещества спинного мозга. При болезни Ходжкина часто встречается специфическая моторная нейропатия — синдром Гийена–Барре. Эффективного лечения пока не найдено.

**Миастенический синдром Ламбера–Итона** характеризуется нарушением проведения импульса в нервно-мышечном соединении, что приводит к слабости мышц. Примерно у 40 % пациентов с этим синдромом отсутствует 20 раб. Чаще болеют женщины. В 60 % случаев развивается при раке легкого. Клинически характеризуется мышечной слабостью и усталостью. В отличие от классической *myasthenia gravis* в процесс не вовлечена бульбарная мускулатура, хотя у 30 % имеется дисфагия. Около половины пациентов имеют нарушение холинергической автономной системы (сухость во рту, импотенция). В отличие от многих ПНС синдром Ламбера–Итона хорошо поддается лечению плазмаферезом, в/в введением Ig, иммуносупрессивной терапией. Лечение опухоли также способствует улучшению. [7]

### **Алгоритм обследования пациентов с подозрением на паранеопластический синдром**

Алгоритм заключается в следующем:

1-й этап — скрининговое обследование:

- ОАК;
- БАК (общий белок, белковые фракции, ЩФ, билирубин, мочевины, креатинин, КФК, амилаза, глюкоза);
- сывороточное железо, ЖССС;
- анализ кала на скрытую кровь, на яйца гельминтов;
- исследование *per rectum*;
- гормоны (Т4, АКТГ, эстрогены);
- ВИЧ-серология;
- R-графия органов грудной клетки.

2. 2-й этап — углубленное обследование:

- анализ мочи (17-кетостероиды);
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза;
- ФЭГДС, ректороманоскопия, колоноскопия;
- ирригография с барием;
- R-графия желудка с барием;
- бронхоскопия, цитология мокроты;
- диагностическая лапаротомия;
- биопсия;
- стеральная пункция;
- сканирование печени;
- R-графия костей;
- КТ и МРТ;
- маммография;

- трансректальное УЗ-исследование и секторальная биопсия предстательной железы, уровень ПСА в сыворотке крови
- онкомаркеры [3, 7]

## Лечение

Лечение паранеопластического синдрома – это, в первую очередь, лечение исходной раковой опухоли. В некоторых случаях дополнительно назначают медикаменты, подавляющие иммунные процессы, которые служат толчком к развитию паранеопластического синдрома.

Лекарства применяют, как дополнительное средство лечения в сочетании с химиотерапией. В зависимости от вида паранеопластического синдрома, актуальными могут стать следующая симптоматическая терапия:

- Противоболевая терапия.
- Энтеральное питание с высоким содержанием белка в малом объеме (100-200 мл).
- Парентеральное питание (три-в-одном).
- Омега-3 жирные кислоты от 1,6 до 2,4 г в сутки.
- Глюкокортикоиды
- Прокинетики.
- Спазмолитики.
- Ферменты.
- Слабительные.
- Антиэметики (антагонисты NK1- и 5-HT3-рецепторов).
- Гепатопротекторы, содержащие S-адеметионин.
- Парентеральные препараты железа на основе карбоксимальтозы.
- Антидепрессанты
- Иммуносупрессорные препараты (циклофосфамид, азатиоприн);
- Лекарства для стимуляции нейромышечной проводимости (пиридостигмин, диаминопиридин);

**Прогноз** зависит от прогноза основного заболевания. [9,10]

## Заключение

В заключение следует отметить, что ПС в большинстве случаев являются предвестниками злокачественных новообразований. Это может способствовать ранней диагностике рака и позволит вовремя начать противоопухолевое лечение. В свою очередь своевременно начатое специальное лечение способствует повышению общей выживаемости и улучшению прогноза. На сегодняшний день проведение симптоматической терапии, направленной на устранение паранеопластических проявлений, оказывается малоэффективным. Специфическая терапия основного заболевания приводит к уменьшению клинических проявлений паранеоплазий или способствует их полной регрессии. [10]

## Список использованной литературы

1. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. - 5-е изд., стер. - М.: Литтерра, 2010.
2. Черенков В. Г. Онкология, учебник. / В. Г. Черенков. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
3. Лекция «Паранеопластические синдромы – междисциплинарная проблема» Черногорова Марина Викторовна д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского  
<http://www.pgkb3.ru/files/konferencii/1-paraneo-sindrom-2015.pdf>
4. Онкология: учебное пособие в 2 частях. Часть 1. Общая онкология/0-58 О. Г. Суконко [и др.]; под ред. А. В. Прохорова. – Минск: Новое знание, 2016. – 430 с.: ил.
5. Монография «Паранеопластический синдром в дебюте злокачественных новообразований», Л. Н. Елисеева, В. П. Куринная, С. П. Оранский, Е. В. Болотова, 2009  
<https://cyberleninka.ru/article/v/nefroticheskiy-sindrom-v-debyute-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy>
6. Л. И. Дворецкий «Паранеопластические синдромы» ММА им И. М, Сеченова.// Consilium medicum. Т. 3, № 3. 2009.  
[http://old.consilium-medicum.com/media/refer/03\\_03/3.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/refer/03_03/3.shtml)
7. Учебно-методическое пособие «Паранеопластические синдромы» С. В. Хидченко, В. Г. Апанасович, К. А. Чиж, Минск БГМУ 2018  
<http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/21074/978-985-567-998-2.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Геворков А. Р., Дарьялова С.Л. , монография «Паранеопластические синдромы», 2009 год  
<https://cyberleninka.ru/article/n/paraneoplasticheskie-sindromy>
9. Практические рекомендации по коррекции синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных. Коллектив авторов: Снеговой А. В., Кононенко И. Б., Ларионова В. Б., Манзюк Л. В., Салтанов А. И. , Сельчук В. Ю. 2018 год
10. Справочник поликлинического врача №09 2014 –« Паранеопластический синдром и рак легкого: клинический случай», Автор:Г.П.Генс, Е.В.Аниканова, А.Г.Малявин  
[https://con-med.ru/magazines/physician/physician-09-2014/paraneoplasticheskiy\\_sindrom\\_i\\_rak\\_legkogo\\_klinicheskiy\\_sluchay/](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-09-2014/paraneoplasticheskiy_sindrom_i_rak_legkogo_klinicheskiy_sluchay/)