

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
имени профессора В.Ф. Войно-Яснецкого» 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.**

  
Зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии  
Ф.И.О. Григорьева В.И.  
24.12.2020

Выполнила: клинический ординатор 1-го года  
обучения кафедры онкологии и лучевой  
терапии с курсом ПО  
Григорьева В. И.

г. Красноярск, 2020 г.

## **Содержание:**

1. Введение
2. Паранеопластические синдромы: определение, патогенез.
3. Виды паранеопластического синдрома
4. Кожные проявления ПНС
5. Неврологические проявления ПНС
6. Гематологические проявления ПНС
7. Эндокринные проявления ПНС
8. Ревматические проявления ПНС
9. Желудочно-кишечные проявления ПНС
10. Прочие проявления ПНС (лихорадка)
11. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на паранеопластический синдром
12. Лечение
13. Заключение
14. Литература

## **Введение**

Практическим врачам давно известно, что злокачественные опухоли не только вызывают местные симптомы (боль, кровотечение и др.), но и оказывают многочисленные неспецифические действия на организм независимо от характера, локализации и распространенности опухолевого процесса. Современное учение о паранеопластических заболеваниях является одним из самых молодых в онкологии, несмотря на то, что 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 учении о паранеоплазиях остается еще много спорного и неясного, касающегося не только патогенеза, механизмов развития паранеоплазии, но и бесспорности самого факта отнесения ряда заболеваний в разряд потенциально паранеопластических заболеваний. Однако знание практическими врачами различных специальностей возможности сочетания тех или иных доброкачественных «банальных» заболеваний со злокачественными опухолями представляется в очень высокой степени важным. Термин «паранеопластический синдром» введен в медицинскую практику в 1948 г. [2]

Знание ПНС важно для врачей всех специальностей, поскольку опухоли различных локализаций на определенных этапах до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, ошибочно трактуемыми как самостоятельные заболевания кожи, суставов, почек и т. д. Это, с одной стороны, может вести к неоправданной терапии, а с другой – к задержке онкологического поиска и запоздалому распознаванию опухоли.

### *Определение*

**Паранеопластические синдромы** (греч. para около + neos новый + plasma нечто образованное; синоним — неспецифические синдромы злокачественного роста) — разнообразные патологические проявления, обусловленные опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболизм, иммунитет и функциональную активность регуляторных систем организма. [5]

Выделяют следующие критерии паранеопластического синдрома

- сосуществование ПНС и опухоли -
- их параллельное развитие -
- склонность к рецидивированию (рецидивирующая узловатая эритема, мигрирующие тромбофлебиты) -
- неспецифичность клиничко-лабораторных данных
- отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли
- резистентность к лечению (антикоагулянты, ГКС, НПВС и др.)

- ослабление или появление ПНС после хирургического, химиотерапевтического, лучевого лечения
- возобновление ПНС при рецидиве опухоли или метастазировании

*Чаще всего паранеопластические симптомы развиваются при следующих онкологических заболеваниях:*

- Рак легкого (чаще всего)
- Почечно-клеточный рак
- Гепатоцеллюлярная карцинома
- Лейкозы
- Лимфомы
- Опухоли молочных желез
- Опухоли яичников
- Злокачественные опухоли нервной системы
- Рак желудка, поджелудочной железы

### **Виды паранеопластического синдрома**

Наиболее рациональна и оправдана классификация всех ПНС, основанная на ведущих клиничко-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;
- прочие. [1]

## Патогенез

Существует несколько гипотез относительно патогенеза ПНС:

**1. Биохимическая.** Опухолевая ткань представляет собой «ловушку» для метаболитов (азота, глюкозы, липидов, витаминов и т. д.). Длительное ее функционирование изменяет биохимический обмен в организме, истощая ресурсы здоровых тканей и их функциональную активность. Воздействие секретированных опухолью биологически активных белков или полипептидов, факторов роста, интерлейкинов, цитокинов, простагландинов, эмбриональных (раково-эмбрионального антигена, или альфа-фетопротеина) и других протеинов, таких как иммуноглобулины, а также энзимов.

**2. Иммунная.** Сходство антигенов опухоли и здоровых тканей вызывает реакцию гуморального и клеточного иммунитета, способствуя развитию аутоиммунных сдвигов. Энзимы или другие продукты, в норме отсутствующие в кровяном русле, но циркулирующие в условиях патологической васкуляризации опухоли или при разрушении базальных мембран, вызывают развитие антигенных реакций, не соответствующих нормальным физиологическим функциям.

**3. Гормональная.** Опухолевые клетки вырабатывают биологически активные вещества и гормоны, что ослабляет чувствительность тканей мишеней к гормональному воздействию и приводит к расстройству эндокринной регуляции. Образуются эктопические рецепторы или конкурентно блокируется действие нормальных гормонов биологически неактивными гормонами, продуцированными опухолью.

**4. Генетическая.** Известно более 200 наследственных синдромов, предрасполагающих к развитию неопластических процессов.

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

Можно говорить о некоторой “привязанности” отдельных ПНС к опухолям определенной локализации и морфологического состава (гипертрофическая остеоартропатия при овсяноклеточном раке легкого, гиперкальциемия при миеломной болезни, черный акантоз при раке желудка и т. д.). Однако строгой специфичности клинико-лабораторных проявлений ПНС при определенных опухолях не существует. Кроме того, многие клинико-лабораторные признаки, рассматриваемые в рамках ПНС, встречаются при неопухолевых заболеваниях (гипертрофическая остеоартропатия при нагноительных заболеваниях легких, узловая эритема при саркоидозе и т. д.) или как

самостоятельные заболевания и синдромы (аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Кушинга и др.).

Хронология возникновения ПНС по отношению к появлению локальных симптомов первичной опухоли может быть различной. В одних случаях ПНС предшествуют местным симптомам опухоли, в других – появляются одновременно с ними и, наконец, могут возникать уже после верификации опухолевого процесса. Наибольшие трудности возникают в тех ситуациях, когда различные ПНС (лихорадка, кожные поражения, тромбозы) предшествуют местным проявлениям опухолевого роста и трактуются как самостоятельные заболевания или синдромы, служащие поводом для назначения соответствующего лечения. Следует подчеркнуть, что в большинстве случаев ПНС резистентны к лечению (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты и др.) и склонны к рецидивированию (рецидивирующая узловатая эритема, мигрирующие тромбозы). В то же время ПНС могут ослабляться или вовсе исчезать на фоне лечения опухоли (хирургическое удаление, химиотерапия) и появляться вновь при рецидиве опухоли или ее метастазировании. Возможно сочетание нескольких ПНС с различными клинико-лабораторными проявлениями, что усложняет диагностику и своевременное распознавание опухоли.

### **Кожные проявления**

Паранеопластические проявления локализуются часто 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; кольцевая центробежная эритема Дарье; герпетиформный дерматит Дюринга; почесуха взрослых; кожный зуд; узловатая 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 желудочно-кишечного тракта в 60–100% случаев. Клинически черный акантоз характеризуется пигментацией кожи от серо-кофейного до черного цвета, бородавчатыми разрастаниями, гиперкератозом. Приблизительно у половины больных 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, нешелушащихся (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 желудочно-кишечного тракта.

**Герпетиформный дерматит Дюринга** относится к группе так называемых пузырных (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 небольших размеров плотными узелками, 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 голени, 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 (холестаза, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.), наличие беспричинного кожного зуда, особенно в пожилом и старческом возрасте, требует исключения опухолевого процесса.

**Узловая эритема** относится к глубоким васкулитам кожи и характеризуется появлением на коже голени болезненных ярко-красных плотных узлов. Нередко отмечаются повышение температуры, боли в суставах. Через 2–3 нед

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.

## **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, при поражении симпатической НС - ортостатическая гипертензия. Остаётся неизвестно, почему у разных людей поражаются различные отделы ЦНС. Лечения не разработано и нарушения приводят к тяжёлой слабости.

**Мозжечковая дегенерация**  
Клинически характеризуется мозжечковыми симптомами - атаксией, дизартрией, дисфагией и патогенетически - поражением клеток Пуркинье мозжечка. Это самый распространённый неврологический паранеопластический синдром. Он встречается у 1% раковых больных. Обычно возникает при мелкоклеточном раке лёгкого, раке яичника, лимфомах (особенно ходжкинских), раке груди. В большинстве случаев неврологическая симптоматика предшествует обнаружению опухоли в течение 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 лёгкая или средняя деменция. МРТ и КТ не определяют каких-либо нарушений, лишь на последних стадиях - лёгкую атрофию мозжечка. СМЖ может быть нормальна, но обычно в ней обнаруживают плеоцитоз и повышенный белок. В СМЖ часто повышается Ig G и присутствуют олигоклональные вещества. С мозжечковой дегенерацией связано несколько аутоантител. Титр их выше в СМЖ, чем в крови, что указывает на их продукцию в ЦНС. Наиболее часто

находят аутоантитела анти-Yo (поликлональные антитела класса Ig G к клеткам Пуркинье). Обычно их находят у женщин с сопутствующим раком груди, яичника, женских половых органов. Другие пациенты не имеют аутоантитела анти-Yo, но имеют другие - антинейрональные нуклеарные аутоантитела типа 1 (анти-Nu) и анти-Ri антитела. Анти-Nu также связано с паранеопластическим энцефаломиелитом и сенсорной нейропатией.

**Паранеопластический лимбический энцефаломиелит** - редкое осложнение рака яичка, мелкоклеточного рака лёгкого и некоторых других новообразований. Также может встречаться при отсутствии рака. Патоморфологически синдром характеризуется гибелью нейронов в amygdala, гипокампе и коре. Обычно имеется 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 тестикулярном раке находят аутоантитела анти-Ta. Эффективного лечения нет. Было опубликовано, что лечение опухоли приводит к улучшению.

**Паранеопластический опсоклонус-миоклонус**  
Опсоклонус - прерывистая нестабильность глазных яблок, характеризуется высокоамплитудным, автономным, хаотическим, 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 опсоклонус (с или без миоклонуса) развивается в рамках паранеопластического синдрома. У детей опсоклонус обычно появляется при нейробластоме и встречается у 2% детей с этой опухолью. Примерно 50% с опсоклонусом имеют нейробластому. Паранеопластический опсоклонус-миоклонус 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 лёгких. Как при многих других неврологических паранеопластических синдромах, неврологическая симптоматика обычно предшествует диагностике рака. В СМЖ обычно находят лёгкий плеоцитоз и незначительное повышение белка. ЯМР и КТ как правило не показывают никаких изменений. Лечение малоэффективно. У некоторых больных находят анти-Nu и анти-Ri антитела.

**Рак-ассоциированная ретинопатия**  
Дегенерация фоторецепторов в сетчатке - редкий паранеопластический

синдром. В основном (90%) встречается при мелкоклеточном раке лёгкого. 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 неходят аутоантитела к клеткам сетчатки. Кортикостероиды иногда приводят к улучшению функций органа зрения.

**Подострая сенсорная нейропатия** - редкий паранеопластический синдром, который характеризуется потерей чувствительности в конечностях. Чаще встречается без рака и обычно связан с первичным синдромом Сьогрена. В большинстве случаев сенсорная нейропатия предшествует диагнозу рака, в 20% - развивается на фоне рака. В 90% случаев встречается при мелкоклеточном раке лёгкого. Женщины болеют чаще мужчин. Основные клинические симптомы - это онемелость, покалывание, боли в конечностях. Потеря чувствительности прогрессирует дни-недели и постепенно вовлекает все четыре конечности, потом подымается на туловище и голову. Теряются сухожильные глубокие рефлексy. Моторная функция обычно сохранена. Большинство пациентов не могут ходить. Лечение ГКС и плазмаферез неэффективны. Синдром иногда уменьшается 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 демиелинизация белого вещества спинного мозга. При болезни Ходжкина часто встречается специфическая моторная нейропатия - синдром Гийена-Барре. Эффективного лечения пока не найдено.

**Сенсомоторная периферическая нейропатия**  
Смешанная моторная и сенсорная нейропатия очень часто встречается у раковых больных. В большинстве случаев она связана с нейротоксической химиотерапией, мальнутрицией и метаболическими нарушениями и не относится к паранеопластической. Описаны случаи сенсомоторной нейропатии при раке лёгкого. Нейропатия характеризуется нарушением чувствительности по типу "перчаток и носков". Бульбарные структуры обычно интактны. СМЖ - нормальная или с незначительно повышенным белком.

Имеются обычно нарушение скорости проведения по нервному волокну и на электромиографии - признаки денервации. Гистологически выявляют дегенерацию аксонов и/или сегментарную демиелинизацию. Специфического лечения нет.

### **Миастенический синдром Ламбера-Итона**

Синдром Ламбера-Итона характеризуется нарушением проведения импульса в нервно-мышечном соединении, что приводит к слабости мышц. Примерно у 40% пациентов с этим синдромом отсутствует рак. Чаще болеют женщины. В 60% случаев развивается при раке лёгкого. Синдром Ламбера-Итона развивается вследствие пражения потенциал-зависимых Са-каналов антителами. В результате этого нарушается вход Са в терминальную часть аксона и снижается высвобождения ацетилхолина. Синдром Ламбера-Итона экспериментально воспроизводится на животных путём введения Ig G больного человека.

Клинически характеризуется мышечной слабостью и усталостью. В отличии 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).

### **Гематологические проявления**

Среди изменений кроветворной ткани и системы гемостаза, сопровождающихся соответствующими клиническими проявлениями, у больных 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. Здесь уместно, однако, напомнить, что анемии при опухолевых заболеваниях могут быть обусловлены различными патогенетическими механизмами. Так, при опухолях желудка и кишечника развивается железodefицитная 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 вследствие костномозговой недостаточности. Среди паранеопластических анемий чаще встречаются гемолитические анемии, 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  $200 \times 10^{12}/л$  и более. Основным механизмом данного синдрома является продукция опухолевыми клетками эритропоэтина. Нередко приходится проводить дифференциальный диагноз с эритромией, для которой более характерно наличие панцитоза и плетора.

Количественные изменения тромбоцитарного ростка 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. Так, мы наблюдали больную с глубокой тромбоцитопенией, осложнившейся кровоизлиянием в мозг со смертельным исходом. При патологоанатомическом исследовании был выявлен рак щитовидной железы.

Более типичным гематологическим ПНС считается тромбоцитоз (количество тромбоцитов в крови выше  $450 \times 10^9/л$ ). 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 больных 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, укорачивается 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% больных злокачественными опухолями.

Одним из ПНС у онкологических больных является *нарушение гемостаза* со склонностью к гиперкоагуляции и развитием тромботических осложнений. Наиболее часто при опухолях возникают тромбозы глубоких вен, известные с середины прошлого века. В свое время известный французский клиницист Труссо на основании беспричинного тромбоза вен голени предположил у себя рак желудка. Предчувствие и интуиция не обманули его – Труссо умер от рака желудка.

По некоторым данным, приблизительно у трети больных раком тела и хвоста поджелудочной железы при аутопсии обнаруживались флеботромбозы. Среди 136 больных, госпитализированных по поводу идиопатического тромбоза глубоких вен, у 16 (12%) был диагностирован рак различной локализации. Паранеопластические флеботромбозы отличаются мигрирующим характером, рецидивирующим течением, устойчивостью к антикоагулянтной терапии, нередко сопровождаются развитием легочных эмболий. Подобная клиническая ситуация должна служить поводом к проведению онкологического поиска. В случаях своевременного радикального удаления опухоли возможно стойкое излечение от рецидивирующих тромбозов. В основе тромботических процессов при опухолевых заболеваниях лежат тромбоцитоз, а также продукция опухолью фибринопептида А (маркер опухоли), количество которого может быть пропорционально размеру опухоли. Активация системы гемостаза у онкологических больных 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 больных отмечается значительное повышение содержания 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 больных может возникать геморрагический *васкулит* с типичными клиническими проявлениями (симметричные геморрагические высыпания, приподнимающиеся над кожей, не исчезающие при надавливании, и т. д.).

## 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 НГН 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 и др.), повышение желудочной секреции. Возможна также продукция некоторыми опухолями кальцитонина, являющегося антагонистом паратгормона, угнетающего 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 миеломной болезни 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, гастрин, 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.

У многих больных бронхогенным раком, а также при опухолях поджелудочной железы, желудка, печени, надпочечников может наблюдаться гипогликемия. Одним из механизмов при паранеопластической гипогликемии являются, по-видимому, повышенное использование опухолевой тканью глюкозы, а также секреция инсулиноподобного пептида.

### **Нефрогенные проявления**

Ятрогенные нефропатии, тубулоинтерстициальные, гломерулярные нарушения и нарушения водно-электролитного баланса широко встречаются у раковых больных. Радиационные нефриты, токсичность ЛС (цисплатин, антибиотики, анальгетики, радиоcontrastные препараты) приводят к различным формам почечной недостаточности. Инфильтраты при лейкозах, осаждение в канальцах различных веществ (белковая нефропатия, кальциевая, мочекислая нефропатия) приводит к тубуло-интерстициальным поражениям.

Мембранная гломерулопатия, болезнь минимальных изменений, амилоидоз, коагулопатия потребления приводят к гломерулярным нарушениям. В конечном счёте гиперкальциемия, гипокальциемия, гипонатриемия приводят к нарушению водно-электролитного баланса.

### **Гломерулярные нарушения**

Большинство мембранных нефропатий являются идиопатическими, но иногда они могут быть ассоциированы с раком, особенно у пожилых людей. В одном из исследований из 101 человек с идиопатическим нефротическим синдромом, 11% было связано с раком, 8 % из которых - мембранозная нефропатия. Нефротический синдром характеризуется протеинурией, гипертензией и микроскопической гематурией. 60% с раком лёгкого, желудка и толстой кишки имеют мембранозную нефропатию. При раке прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы, почек, кожи может быть гломерулонефрит. При иммунофлюоресцентном исследовании выявляют гломерулярные свечения иммуноглобулинов и комплемента, при электронной микроскопии - субэпителиальные отложения. Поражение клубочков при раке несёт иммунокомплексный механизм.

Нефротический синдром проходит после лечения опухоли. Для симптоматического лечения применяют петлевые диуретики, которые снимают периферические отёки. Тщательно следят за развитием тромбоэмболических осложнений, особенно 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 гломерусклероз, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит. В редких случаях может быть прогрессирующий гломерулонефрит.

### **Микроваскулярные поражения**

Гемолитико-уремический синдром часто встречается после химиотерапии (митомицин С), но может быть и как паранеопластический синдром. В основном встречается при гигантских гемангиомах, раке простаты, желудка. Был описан вторичный, после пурпуры Шенляйна-Геноха, почечный васкулит у пациента с раком лёгкого, но он встречается очень редко. Более часто вторичный почечный васкулит встречается при криоглобулинемии, осложнении гепатоцеллюлярной карциномы и гепатита С.

### **Опухолевая инфильтрация**

По данным вскрытий почки очень часто поражаются инфильтративными и

пролиферативными процессами. У 40-60% больных с лейкозом имеются инфильтраты в почках. Неходжкинские лимфомы чаще поражают почки, чем болезнь Ходжкина. Имеется прочная связь между вовлечением в процесс почек и костного мозга. При лимфомах поражение узловое, при лейкозе - инфильтративное. Лечение опухоли приводит к разрешению изменений в почках.

## Ревматические проявления

Ревматические паранеопластические синдромы наиболее часто возникают при низкодифференцированных злокачественных новообразованиях эпителиального происхождения и опухолевом поражении иммунной системы. Ревматические ПНС сопровождают рак молочной железы, нефрокарциному, бронхогенный рак легкого, рак яичников, матки, предстательной железы, реже — рак пищевода, поджелудочной железы, яичек. Ревматические ПНС могут предшествовать возникновению местных симптомов опухоли за несколько месяцев или даже лет, могут развиваться на фоне клинической картины опухоли. Эти синдромы не находятся в прямой зависимости от объема опухоли и количества метастазов. Один и тот же ревматический ПНС может быть признаком опухоли различной локализации и неодинакового морфологического строения. Однако для метастазирующих и рецидивирующих опухолей характерна однотипность ревматических симптомов и исходной опухоли.

Клинические формы	ревматического	ПНС
1. Гипертрофическая остеоартропатия.		2.
Артриты.		3.
Псевдосклеродермический ПНС.		4.
Дерматополимиозит.		5.
Волчаночноподобный синдром.		6.
Синдром Шегрена.		7.
Анкилозирующий		спондилоартрит.
8. Синдром	пальмарного	фасциита.
9. Мигрирующий тендовагинит.		10.
Ревматическая полимиалгия.		11.
Стеатонекротический полиартрит.		12.
Гиперкальциемическая артропатия.		13.
Узловатая эритема.		14.
Болезнь Вебера-Крисчена.		

**Гипертрофическая остеоартропатия** (болезнь Мари–Бамберга) — это поражение опорно — двигательного аппарата, проявляющееся деформацией

пальцев в виде «барабанных палочек», изменением ногтей в виде часовых стекол, гипертрофическими периоститами преимущественно длинных трубчатых костей, артралгиями или артритами с выпотом в полость суставов. Является одним из признаков бронхогенного рака легких, особенно его периферической формы. Частота гипертрофической остеоартропатии при бронхогенном раке легкого составляет 7–20 %. 90 % всех гипертрофических остеоартропатий обусловлено бронхогенным раком. Неопухолевые причины: врожденные пороки сердца синие, инфекционный эндокардит, неспецифический язвенный колит, амилоидоз, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, бронхоэктазы. Одной из отличительных черт данного синдрома при неопухолевых заболеваниях является длительное (в течение лет) развитие характерных изменений костно-суставного аппарата, в то время как при злокачественных новообразованиях этот процесс исчисляется неделями и месяцами. После радикального оперативного лечения рака синдром Мари — Бамбергера регрессирует и полностью исчезает в течение нескольких месяцев. Причиной специфических изменений пальцев в гиперпластическом процессе надкостницы может быть токсическое влияние гуморального опухолевого фактора. Клинически гипертрофическая остеоартропатия проявляется сильными жгучими болями 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. Из общих симптомов часто отмечается потливость кистей и стоп, бледность, приливы, тенденция к гинекомастии. Синовиальная жидкость — прозрачная, нормальной вязкости, содержит не более 1000 клеток в 1 мл, преобладают мононуклеары.

## **Артриты**

Клиническая картина суставного синдрома может напоминать таковую при ревматоидном артрите, реактивном артрите. В первом случае развивается симметричный полиартрит мелких суставов кистей и стоп, во втором — асимметричный олиго- или моноартрит крупных суставов преимущественно нижних конечностей. У некоторых пациентов может определяться ревматоидный фактор в сыворотке. Однако обращает на себя внимание несоответствие между тяжелым состоянием пациента и относительно невыраженным суставным синдромом. Ревматоидоподобный синдром можно заподозрить при поражении суставов у пациентов пожилого и старческого возраста, хотя возможно развитие ювенильного артрита при опухолях у детей. Как правило, паранеопластический суставной синдром устойчив к лечению, относительно редко присоединяются висцеральные поражения. При этом синдроме

наблюдается тенденция к тромбоцитозу и лейкоцитозу. Характерные деформации суставов, как при ревматоидном артрите, не наблюдаются. У ряда пациентов генерализованная иммуновоспалительная реакция протекает под маской ревматоидного артрита с висцеральными проявлениями по типу синдрома Стилла. Артрит отличается резистентностью к глюкокортикостероидам и цитостатикам и чаще всего исчезает после радикального удаления опухоли. У отдельных пациентов ослабление или даже исчезновение системных ревматических реакций происходит по мере прогрессирования неопластического процесса и нарастания раковой интоксикации.

**Псевдосклеродермический ПНС** чаще развивается при раке легких, яичников, молочных желез. Следует учитывать для диагностики этого синдрома наличие у пациентов немотивированного похудения, ухудшение общего состояния, резкое нарастание слабости, повышение температуры тела, нарушение аппетита, появление мучительного кашля, оссалгий, миалгий. Псевдосклеродермический ПНС проявляется тремя вариантами. Для первого варианта характерны преимущественное поражение периартикулярных тканей с преобладанием индуративных изменений, наличие фиброзитов, контрактур, артралгий, оссалгий, миалгий. Сосудистые нарушения и висцеропатии не развиваются. При втором варианте, встречающемся обычно в возрасте 35–40 лет, наблюдаются типичные клинические проявления системного склероза, отличающиеся торпидностью и резистентностью к лечению. Характерно также быстро прогрессирующее течение болезни. Третий вариант проявляется общей симптоматикой: нарастающей общей слабостью, похуданием, полиартралгией, миалгией, изменением лабораторных показателей, внешним сходством с истинной склеродермией (маскообразность лица).

### **Дерматополимиозит**

Сочетание

дерматомиозита со злокачественными опухолями выявляют у 15 % пациентов, а в поздних стадиях — в 50–70 % случаев. Опухолевый дерматомиозит составляет 14–30 % от числа всех случаев болезни. Заболевание проявляется преимущественным поражением скелетных и гладких мышц с нарушением ее двигательной функции и кожными проявлениями. Отмечается симметричная слабость мышц таза и верхнего плечевого пояса, передних сгибателей шеи, прогрессирует в течение нескольких недель или месяцев. Пораженные мышцы уплотняются, увеличиваются в объеме, активные движения нарушаются. Пациенты не могут самостоятельно сесть, оторвать голову от подушки и удержать ее, поднять конечности. Процесс может распространиться ни

мимические мышцы, и проявляется маскообразностью лица. Может развиваться дисфония, дисфагия, дизартрия вследствие поражения мышц мягкого неба, глотки и гортани. Поражение диафрагмы и интракостальных мышц ведет к снижению жизненной емкости легких, гиповентиляции и развитию пневмоний. В последующем мышечные волокна замещаются миофиброзом, атрофией, контрактурами. Кожными проявлениями заболевания являются: 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 пястно-фаланговыми и проксимальными фаланговыми суставами (симптом Готтрона); горизонтальные линии на латеральной и ладонной поверхности пальцев и кистей (руки механика); подкожные кальцинаты; фоточувствительность. У пациентов наблюдается поражение миокарда воспалительного или дистрофического характера, проявляющееся аритмиями, гипотензией, реже сердечной недостаточностью. Наблюдаются симптомы вовлечения в патологический процесс органов пищеварения: гипотония верхней трети пищевода, гастроэнтероколиты. Характерным для этой болезни является нарастание активности ферментов — трансаминаз, альдолазы, креатинфосфокиназы. Наблюдается креатинурия. Особенности паранеопластического дерматополимиозита: развитие после 40–50 лет; тяжелое, преимущественно острое и подострое течение с неуклонным прогрессированием патологических изменений; рефрактерность к лечению стероидами и цитостатиками. По клиническим проявлениям опухолевый дерматополимиозит практически не отличается от идиопатического варианта, поэтому при развитии дерматополимиозита, особенно у лиц старше 50 лет, необходимо исключить злокачественную опухоль. Симптоматика опухоли в первые 3 года после начала болезни, как правило, не выявляется. После радикального лечения злокачественной опухоли клинические проявления дерматополимиозита обычно исчезают, а их рецидив свидетельствует о метастазировании опухоли.

**Волчаночноподобный синдром** может развиваться при с лимфомогранулематозе, миеломной болезни, опухолях легкого, ободочной кишки, молочной железы, яичника, яичка. Синдром Рейно и серозит чаще диагностируют при аденокарциноме яичника. Клинические проявления включают плеврит, пневмонит, перикардит, полиартрит, могут выявляться антинуклеарные антитела, LE-клетки. Волчаночноподобный синдром отличается устойчивостью суставно-мышечного синдрома к лечению кортикостероидами и цитостатиками, относительной редкостью висцеропатии, тенденцией к тромбоцитозу и лейкоцитозу, гипохромным характером анемии, положительными тестами на антинуклеарные антитела.

**Синдром Шегрена** чаще развивается при бронхогенном раке легких и характеризуется острым развитием и прогрессирующим течением. Кроме этого, 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. Клинически проявляется ксеростомией (сухостью слизистой оболочки полости рта), увеличением околоушных или подчелюстных слюнных желез, рецидивирующими паротитами, ксерофтальмией, сухими кератоконъюнктивитами, кератитами. Могут выявляться системные проявления: лимфаденопатия, синдром Рейно, гипергаммаглобулинемическая пурпура, полиартрит, полимиозит, диффузный гломерулонефрит. В сыворотке крови определяется повышение уровня моноклональных иммуно- и криоглобулинов.

**Анкилозирующий спондилоартрит** при ПНС может возникать у лиц пожилого возраста, независимо от пола, в то время как болезнь Бехтерева развивается преимущественно у пациентов молодого возраста. Для этой формы паранеопластической артропатии характерно асимметричное поражение тазобедренных суставов. При карциноме пищевода и болезни Ходжкина может развиваться ризомелическая форма анкилозирующего спондилоартрита.

**Синдром пальмарного фасцита** чаще наблюдается при раке яичников. Характеризуется болью и скованностью в пальцах кисти, ладонях. Появляются болезненные узелки. При апневрозитах на первое место выходит прогрессирующий фиброз апоневроза с болезненной сгибательной контрактурой пальцев кисти, напоминающей таковую при системной склеродермии. При этом достаточно часто пальмарному апоневрозиту сопутствует синдром Рейно, который может выступать также в качестве самостоятельной паранеопластической ревматической реакции.

**Рецидивирующие и мигрирующие тендовагиниты.** Тендовагиниты — это дегенеративные или воспалительные поражения средней части сухожилий, преимущественно тех, которые одеты в сухожильные влагалища и проходят через узкие связочные каналы. Это имеет место в лучезапястных и голеностопных областях. В клинической картине тендовагинитов главными симптомами являются боль при движении с участием пораженного сухожилия, локальная болезненность и припухлость сухожилия.

**Ревматическая полимиалгия** — это системное воспалительное заболевание людей пожилого возраста, характеризуется болями и скованностью в мышцах плечевого и тазового пояса в сочетании с лихорадкой, высокими показателями активности процесса при лабораторных исследованиях и нередко с признаками темпорального артериита. Часто это заболевание начинается остро, с выраженных болей в мышцах шеи и плечевого пояса, реже в мышцах бедер, тазового пояса. Миалгия и скованность усиливаются утром, при любом движении. Характерно, что боли не беспокоят пациента в полном покое. Обращает на себя внимание несоответствие между выраженностью субъективных ощущений и отсутствием болезненности или малой болезненностью при пальпации этих областей. Не наблюдается ни атрофий, ни инфильтраций в мышцах. При ревматической полимиалгии, в отличие от полимиозита, не повышается активность трасаминаз, кретинфосфокиназы, альдолазы. Для лечения эффективны малые и средние дозы преднизолонa (10–30 мг в сутки). При диагностике обязательно проводится тщательный онкологический поиск.

**Рефлекторная симпатическая дистрофия** или альгонеуродистрофия (синдрома «плечо — кисть») развивается при раке верхушки легкого (опухоль Панкоста). Характеризуется острым односторонним плечелопаточным периартритом в сочетании с вазомоторными и трофическими изменениями кисти на стороне поражения. Пациентов беспокоят упорная ноющая боль в плечевом суставе с иррадиацией в шею и заднюю поверхность руки, резкое ограничение активных движений, которые совершаются с участием сухожилий, вовлеченных в патологический процесс. На этом фоне возникают нейротрофические нарушения в области кисти: плотный отек, похолодание, цианоз, усиление потоотделения, парестезии с постепенным развитием сгибательной контрактуры пальцев вследствие фиброзных изменений ладонного апоневроза, склеродермоподобным истончением кожи, атрофией мышц тенара и гипотенара. При этом локтевой сустав остается интактным. Из паранеопластических поражений кожи, встречающихся в ревматологии, чаще отмечается узловатая эритема и панникулит Вебера–Крисчена.

**Узловатая эритема**, характеризуется появлением на коже разгибательных поверхностей конечностей, чаще в области голеней, болезненных ярко-красных плотных узлов, сопровождается повышением температуры тела и полиартралгиями. Обычно через 2–3 нед. узлы бесследно исчезают, но возможно рецидивирующее течение.

**Болезнь Вебера–Крисчена.** Характеризуется системным рецидивирующим воспалением кожи и подкожной жировой клетчатки, что проявляется острым развитием болезненных, образованием умеренно плотных узелков диаметром 0,5–5 см и больше. Кожа над узлами багрово-красного цвета, в складки не

собирается. Иногда наблюдаются изъязвления с отделением маслообразной жидкости. Заболевание может протекать с повышением температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр, полиартралгией, наличием лейкоцитоза, эозинофилии, повышением скорости оседания эритроцитов в периферической крови. Чаще поражаются конечности. В течение нескольких недель уплотнения спонтанно исчезают и через некоторое время рецидивируют. Паранеопластический панникулит отмечают в 5–10 % случаев рака поджелудочной железы.

### **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 среднецепочечные 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. В лечении используют парентеральное питание. Однако во многих исследованиях было показано, что полное парентеральное питание не улучшает прогноз из-за присоединения инфекции и механических осложнений. Используют также фармакологические препараты. К несчастью, терапия анорексии и кахексии у раковых пациентов малоэффективна.

### **Прочие проявления**

**Лихорадка** встречается у многих пациентов с раком. 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. Основным дифференциальным признаком — 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. 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]

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

Алгоритм заключается в следующем:

1. 1-й этап — скрининговое обследование:

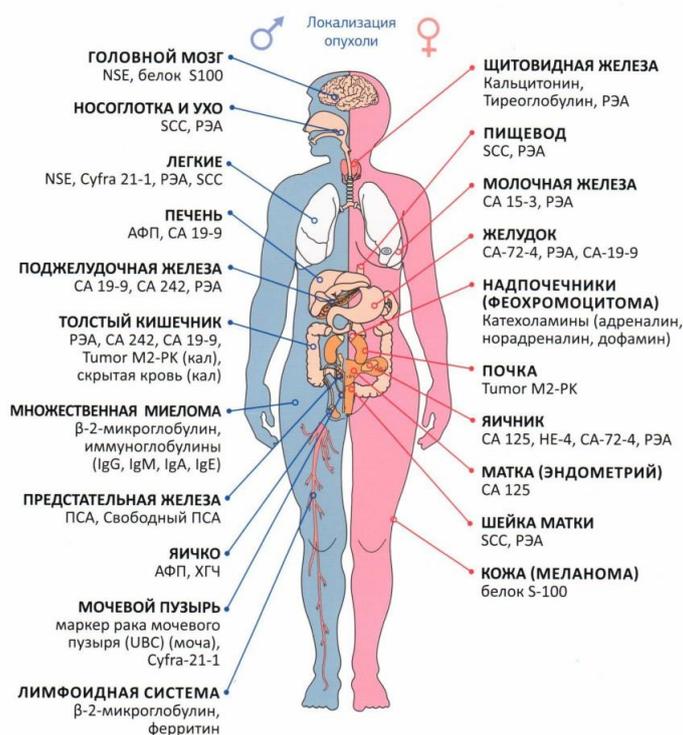
- ОАК;
- БАК (общий белок, белковые фракции, ЩФ, билирубин, мочевины, креатинин, КФК, амилаза, глюкоза);
- сывороточное железо, ЖССС;
- анализ кала на скрытую кровь, на яйца гельминтов;
- исследование per rectum;
- гормоны (Т4, АКТГ, эстрогены);
- ВИЧ-серология;
- R-графия органов грудной клетки.

2. 2-й этап — углубленное обследование:

- анализ мочи (17-кетостероиды);
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза;
- ФЭГДС, ректороманоскопия, колоноскопия;
- ирригография с барием;
- Р-графия желудка с барием;
- бронхоскопия, цитология мокроты;
- диагностическая лапаротомия;
- биопсия;
- стеральная пункция;
- сканирование печени;
- Р-графия костей;
- КТ и МРТ;
- маммография;
- трансректальное УЗ-исследование и секторальная биопсия предстательной железы, уровень ПСА в сыворотке крови. [1]

Лабораторный скрининг предполагает исследование маркёров различных опухолей

## ОНКОМАРКЕРЫ



- Раковый эмбриональный Аг существенно повышен у 90% больных раком поджелудочной железы и толстого кишечника, в 60% случаев метастазирующих опухолей молочной железы.
- ПСА выявляют в высокой концентрации при раке предстательной железы
- АФП у взрослых ассоциируется с опухолями печени и трофобластическими заболеваниями
- ХГТ выявляют в высокой концентрации при опухолях яичка и трофобластических заболеваниях
- СА-125 информативен в качестве мониторинга пациентов с опухолями яичников

Следует помнить, что ПС могут быть индуцированы такими опухолями, для которых не разработаны лабораторные диагностические тесты. [5]

## Лечение

**Общая тактика.** Лечение ПС — это лечение первичной опухоли.

**Лекарственное лечение.** Симптоматическую терапию применяют в тех случаях, когда к моменту распознавания опухоль находится в неоперабельном состоянии. Так, соматостатин применяют для подавления секреции гастрина и купирования пароксизмов карциноидного синдрома.

**Хирургические методы** при условии возможности выполнения радикальной операции являются основными. В некоторых случаях, когда удаление первичного очага опухоли не представляется возможным, удаляют орган-мишень. Так, при синдроме Золлингера-Эллисона (гастриноме) при повторных кровотечениях из желудка производится гастрэктомия.

В большинстве случаев ПНС резистентны к лечению (глюкокортикостероиды, НПВС, антикоагулянты и др.) и склонны к рецидивированию. Могут ослабляться или вовсе исчезать на фоне лечения опухоли (хирургическое удаление, химиотерапия) и появляться вновь при рецидиве опухоли или ее метастазы.

**Прогноз** зависит от прогноза основного заболевания. [1, 2]

## **Заключение**

Таким образом, знание клинических проявлений паранеопластических синдромов позволяет использовать их для ранней диагностики онкологических заболеваний, что в свою очередь, дает возможность своевременно начать противоопухолевое лечение. На данный момент 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.

## Литература:

1. Паранеопластические синдромы : учебно-методическое пособие / С. В. Хидченко, В. Г. Апанасович, К. А. Чиж. – Минск : БГМУ, 2018. – 24 с.
2. «Паранеопластические синдромы» Л. И. Дворецкий 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)
3. Паранеопластические синдромы. Паллиативная помощь пациентам с онкологической патологией: учеб.-метод. пособие / Н. Ф. Бакалец, О. Л. Никифорова, О. И. Моисеенко. — Гомель: ГомГМУ, 2016. — 116 с. ISBN 978-985-506-850-2
4. Справочник MSD <https://www.msmanuals.com/ru>
5. Лекция «Паранеопластические синдромы – междисциплинарная проблема» Черногорова М.В. 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>
6. 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.
7. Беляков, К. М. Паранеопластические полиневропатии / К. М. Беляков, А. В. Густов. — Нижний Новгород: НижГМА, 2007. — 95 с.
8. Болотная, Л. А. Паранеопластические дерматозы / Л. А. Болотная, И. М. Сербина // Международный медицинский журнал. — № 3. — С. 86–90.
9. Проценко, Г. А. Паранеопластические синдромы в ревматологической практике / Г. А. Проценко // Украинский ревматологический журнал. 2016. № 1 (63). С. 33–36.
10. Геворков А. Р., Дарьялова С.Л. , монография «Паранеопластические синдромы», 2009 год <https://cyberleninka.ru/article/n/paraneoplasticheskie-sindromy>.

