

С. В. ХИДЧЕНКО, В. Г. АПАНАСОВИЧ, К. А. ЧИЖ

# **ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

Минск БГМУ 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
2-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

**С. В. Хидченко, В. Г. Апанасович, К. А. Чиж**

# **ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2018

УДК 616-006.6-008.6(075.8)  
ББК 54.1я73  
Х42

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 20.09.2017 г., протокол № 1

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. Белорусского государственного медицинского университета Л. А. Малькевич; д-р мед. наук, проф. Белорусской медицинской академии последипломного образования В. А. Змачинский

**Хидченко, С. В.**

Х42 Паранеопластические синдромы : учебно-методическое пособие / С. В. Хидченко, В. Г. Апанасович, К. А. Чиж. – Минск : БГМУ, 2018. – 24 с.

ISBN 978-985-567-998-2.

Изложены современные данные о понятии и классификации паранеопластических синдромов, их клинических и лабораторных проявлениях (эндокринных, неврологических, кожных, суставных, гематологических, нефрологических и прочих), представлен диагностический алгоритм обследования пациента при подозрении на паранеопластический синдром, указаны принципы лечения.

Предназначено для субординаторов по терапии и общей врачебной практике лечебного факультета по дисциплине «Внутренние болезни», а также может быть использовано субординаторами по терапии, хирургии, анестезиологии и врачами-интернами.

**УДК 616-006.6-008.6(075.8)**  
**ББК 54.1я73**

**ISBN 978-985-567-998-2**

© Хидченко С. В., Апанасович В. Г., Чиж К. А., 2018  
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2018

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

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.

Термин «паранеопластические синдромы» был введен относительно недавно, в 1948 г.

**Паранеопластические синдромы (ПНС)** — это клиничко-лабораторные проявления, обусловленные не локальным ростом первичной или метастатической опухоли, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ.

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. С одной стороны, это может вести к неоправданной терапии, а с другой — к задержке онкологического поиска и запоздалому распознаванию опухоли.

**Цели занятия:** изучить актуальность проблемы ПНС, получить современные знания по их классификации, диагностике, дифференциальной диагностике и лечению.

### **Задачи занятия:**

1. Студент должен знать:
  - базовые понятия о ПНС;
  - этиопатогенез, клинические проявления, общие черты и особенности заболеваний, приводящих к ПНС;
  - принципы диагностики и дифференциальной диагностики ПНС;
  - методы лечения ПНС.
2. Студент должен уметь:
  - собрать анамнез и провести объективное обследование пациента с подозрением на ПНС;
  - оценить результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентов с подозрением на ПНС;
  - заподозрить ПНС на основании клинических симптомов заболевания;
  - обосновать и сформулировать диагноз у пациентов с ПНС с учетом клинической картины;
  - провести дифференциальную диагностику с различными заболеваниями, проявляющимися сходной симптоматикой;
  - определить клинический вариант ПНС (поражение почек, суставной синдром и др.);
  - составить тактику ведения пациента с учетом клинического варианта ПНС.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для полного освоения темы необходимо повторить методику сбора анамнеза, жалоб и клинического обследования пациента, лабораторно-инструментальные обследования терапевтического пациента.

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Определение понятия «паранеопластические синдромы».
2. Этиология и патогенез ПНС.
3. Классификация ПНС.
4. Клинические симптомы ПНС. Основные клинические варианты.
5. Лабораторные методы диагностики ПНС. Скрининг-диагностика.
6. Углубленное обследование пациентов с ПНС.
7. Основные принципы лечения пациентов с ПНС.
8. Определение прогноза пациентов с ПНС.

### **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

При всем разнообразии характера и выраженности клинико-лабораторных проявлений, хронологии возникновения, дальнейшего течения имеются некоторые общие признаки и закономерности ПНС:

- патогенетические механизмы;
- развитие только при злокачественных опухолях;
- неспецифичность клинико-лабораторных проявлений;
- отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли;
- возможность возникновения до развития локальной симптоматики опухоли;
- резистентность к проводимой терапии;
- исчезновение после радикального лечения опухоли и повторное появление после рецидива.

В патогенезе развития ПНС имеют значение реакции иммунной системы в ответ на наличие опухолевого, иммунологически чужеродного антигена. Именно такой механизм имеет место при развитии на фоне некоторых опухолей клинической симптоматики дерматомиозита, ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии и других системных проявлений. Другой патогенетический механизм ПНС — эктопическая продукция опухолевыми клетками биологически активных веществ (гормоны, интерлейкины и др.), формирующих те или иные проявления (синдром Кушинга, лихорадка, эритроцитоз и др.).

Особенностью ПНС является тот факт, что они возникают лишь при злокачественных опухолях. Остается неясным механизм развития плеврального выпота и асцита у пациентов с доброкачественной опухолью яичника (синдром Мэйгса).

Можно говорить о некоторой «привязанности» отдельных ПНС к опухолям определенной локализации и морфологического состава (гипер-

трофическая 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, флебиты) 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, НПВС, антикоагулянты и др.) и склонны к рецидивированию (рецидивирующая узловатая эритема, мигрирующие тромбозы, флебиты). 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.

## **ВИДЫ 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;
- прочие.

## 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, сосуды и др.), повышение желудочной секреции. Возможна также продукция некоторыми опухолями кальцитонина, являющегося антагонистом паратгормона, угне-

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, гастринина, 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.

### **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, 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 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

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.

### ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

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. Здесь уместно, однако, напомнить, что 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 В<sub>12</sub>, 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 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.

Более типичным гематологическим ПНС считается **тромбоцитоз** (количество тромбоцитов в крови выше  $450 \cdot 10^9/\text{л}$ ). 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 онкологиче-

скому 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.).

### **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 глобелинов 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

инфекций и развитие коагулопатий наблюдается редко. У пациентов может быть диарея.

Диагностика энтеропатии с потерей белка в общем несложна. Необходимо исключить другие причины гипопроteinемии — мальнутрицию, болезни печени. Раньше исследовали потерю белка с калом. Сейчас применяются новые методы исследования с использованием альфа-1-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.

## 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 гломеруло-нефрит. При иммунофлюоресцентном исследовании выявляют гранулярные свечения иммуноглобулинов и комплемента, при электронной микроскопии — субэпителиальные отложения. Поражение клубочков при раке несет иммунокомплексный механизм.

Нефротический синдром проходит после лечения опухоли. Для симптоматического лечения применяют петлевые диуретики, которые снимают периферические отеки. Тщательно следят за развитием тромбозомболических 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.

### **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.

**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 лимфолифферативными 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 лейкоцитарной 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 (Scl-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 пястно-фаланговыми 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

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.

## **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 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. Спинальная 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, гипокампе 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 нейроblastоме и встречается у 2 % детей с этой опухолью. Примерно 50 % с опсоклонусом имеют нейроblastому. 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 боль-

шинстве 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-Ну 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 цветового 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 рефлексy. 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

рак. 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.

### 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. 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  $\frac{1}{3}$  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, феохромоцитомы, 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.

## 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, мочеви-на, 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 пред-стательной железы, уровень ПСА в сыворотке крови.

**Лечение.** В большинстве случаев ПНС резистентны к лечению (глю-кокортикостероиды, НПВС, антикоагулянты и др.) и склонны к рецидиви-рованию. Могут ослабляться или вовсе исчезать на фоне лечения опухоли (хирургическое удаление, химиотерапия) и появляться вновь при рециди-ве опухоли или ее метастазы.

Возможно сочетание нескольких ПНС с различными клинико-лабораторными проявлениями, что усложняет диагностику и своевре-менное распознавание опухоли.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедкова, Е. М. Паранеопластические заболевания / Е. М. Дедкова, А. С. Рабен. Москва : Медицина, 1977. 136 с.
2. Дворецкий, Л. И. Паранеопластические синдромы / Л. И. Дворецкий // Consilium medicum. Т. 3, № 3. 2003. С. 46–49.
3. Деревянкин, Ю. С. Паранеопластические синдромы : монография / Ю. С. Деревянкин, Ю. А. Терещенко. Красноярск, 2003. 48 с.
4. Лазовскис, И. Р. Справочник клинических симптомов и синдромов / И. Р. Лазовскис. Москва : Медицина, 1981. 512 с.
5. Проценко, Г. А. Паранеопластические синдромы в ревматологической практике / Г. А. Проценко // Украинский ревматологический журнал. 2016. № 1 (63). С. 33–36.
6. Черенков, В. Г. Клиническая онкология : руководство для студ. и врачей / В. Г. Черенков. Москва : ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. 384 с.
7. Chambers, S. Malignancy and rheumatic disease. A real association? / S. Chambers, D. Isenberg // J. Rheumatology. 2005. № 10. P. 56–64.
8. Valeriano, J. Malignancy and rheumatic disease / J. Valeriano // Cancer Control Journal. 2000. № 3. P. 88–96.
9. Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies : a prospective study / M. Hamidou [et al.] // Rheumatology. № 3 (9). P. 417–420.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы .....	3
Общая характеристика.....	4
Виды паранеопластического синдрома.....	5
Эндокринные проявления .....	6
Кожные проявления .....	7
Гематологические проявления.....	9
Желудочно-кишечные проявления .....	11
Нефрогенные проявления.....	13
Костно-суставно-мышечные проявления .....	14
Неврологические проявления .....	17
Прочие проявления .....	20
Алгоритм обследования пациентов с подозрением на паранеопластический синдром .....	21
Список использованной литературы.....	22



Учебное издание

**Хидченко** Светлана Викторовна  
**Апанасович** Валерий Генрихович  
**Чиж** Константин Аркадьевич

# **ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Н. Ф. Сорока  
Корректор А. В. Лесив  
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 05.04.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,28. Тираж 50 экз. Заказ 234.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.