

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КАФЕДРА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А. С. Трушина, Е. В. Рылатко

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2026

УДК 616-006.6-008(075.9)

ББК 55.6+53.4я73

Т80

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 26.06.2025 г., протокол № 10

Рецензенты: врач-терапевт, нач. отдела планирования и организации паллиативной медицинской помощи Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова О. М. Мычко; каф. общей врачебной практики Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

Трушина, А. С.

Т80 Паранеопластические синдромы : учебно-методическое пособие / А. С. Трушина, Е. В. Рылатко. – Минск : БГМУ, 2026. – 42 с.

ISBN 978-985-21-2134-7.

Рассматриваются актуальные вопросы диагностики и дифференциальной диагностики паранеопластических синдромов. Подробно освещаются патогенетические механизмы развития паранеопластических синдромов, варианты их клинических проявлений с учетом органно-системного принципа.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Общая врачебная практика», повышения квалификации врачей общей практики, руководящих работников и специалистов системы здравоохранения.

УДК 616-006.6-008(075.9)

ББК 55.6+53.4я73

ISBN 978-985-21-2134-7

© Трушина А. С., Рылатко Е. В., 2026
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2026

ВВЕДЕНИЕ

Паранеопластические синдромы (ПНС) — это комплекс симптомов, возникающих у пациентов со злокачественными опухолями и не связанных непосредственно с ростом опухоли или метастазированием. Они могут быть вызваны иммунным ответом организма на опухоль, продукцией опухолью биологически активных веществ либо изменениями в работе различных органов и систем.

Актуальность темы ПНС обусловлена их значительным влиянием на качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и ухудшением прогноза при этих заболеваниях.

ПНС могут проявляться разнообразными симптомами, зачастую опережающими клинические проявления самой опухоли, что затрудняет своевременную диагностику и лечение. По этим причинам на протяжении длительного времени пациенты со злокачественными опухолями проходят обследование и лечение у врачей различных специальностей, не подозревая о коварности и драматичности течения болезни. По литературным данным, ПНС чаще развивается в среднем и пожилом возрасте, диагностируется у 60 % пациентов со злокачественными опухолями. Данный синдром регистрируется в 10–18,5 % случаев при раке толстой кишки, мелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы и яичников, злокачественных лимфомах. Важным в диагностическом поиске является тот факт, что ПНС может формироваться вместе с развитием опухоли и, что более значимо, задолго до ее клинического дебюта. После проведения необходимого объема лечения злокачественной опухоли ПНС может купироваться и вновь появиться при возможных рецидивах опухоли.

Изучение особенностей проявлений различных ПНС, механизмов их развития и разработка эффективных терапевтических подходов является важной задачей современной медицины.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Паранеопластические синдромы — это клинично-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.

Особенности ПНС:

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

Патогенез развития ПНС:

- реакции иммунной системы в ответ на наличие опухолевого, иммунологически чужеродного антигена (симптоматика характерна для дерматомиозита, ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии и других системных проявлений);
- эктопическая продукция опухолевыми клетками биологически активных веществ (гормоны, интерлейкины и др.), формирующих те или иные проявления (синдром Кушинга, лихорадка, эритроцитоз и др.).

ВИДЫ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

С учетом органно-системного принципа выделяют следующие виды ПНС:

- эндокринные;
- кожные;
- гематологические;
- костно-суставно-мышечные;
- желудочно-кишечные;
- нефрологические;
- неврологические;
- прочие.

ЭНДОКРИННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Одним из возможных проявлений ПНС является эктопическая продукция гормонально активных веществ с обменноэндокринной симптоматикой. Возможны синдром Кушинга, гинекомастия, галакторея, гипогликемия, гиперкальциемия, гипокальциемия, гипо- и гиперкалиемия и др.

Синдром Кушинга обусловлен эктопической продукцией адренокортикотропного гормона и/или кортикотропин-рилизинг-гормона. По статистике, в 80–85 % случаев причиной бывает собственно болезнь Иценко–Кушинга, связанная с опухолью (аденомой) или гиперплазией клеток гипофиза, продуцирующих адренокортикотропный гормон. Остальные 15–20 % приходится на эктопическую (внегипофизарную) продукцию адренокортикотропного гормона и кортикотропин-рилизинг-гормона.

Следствием избыточной стимуляции надпочечников является гиперпродукция, прежде всего кортизола. В результате возникает клиника гиперкортицизма, включающая приведенный ниже комплекс как видимых симптомов, так и метаболических нарушений:

– «кушингоидное» ожирение — быстрый набор массы тела с преимущественным отложением жира на передней брюшной стенке, в области груди, шеи, лица, которое сопровождается образованием стрий на передней и боковых поверхностях туловища, вокруг подмышечных впадин, на бедрах;

– истончение конечностей, мышечная слабость;

– круглое «лунообразное» лицо с гиперсекрецией сальных желез (жирный блеск кожи);

– гипергликемия и нередко сахарный диабет;

– артериальная гипертензия;

– гипокалиемия;

– хрупкость костей и склонность к патологическому перелому;

– психические нарушения: изменения настроения, раздражительность или депрессия; в тяжелых случаях возможен стероидный психоз.

Синдром Кушинга при онкологических заболеваниях отличается от классического и характеризуется, как правило, острым развитием, менее частой гипергликемией, остеопорозом и более частыми гипокалиемией и мышечной слабостью.

Паранеопластический вариант синдрома Кушинга описан при малодифференцированном раке легких, бронхиальном карциноиде, медуллярном раке щитовидной железы, тимоме, раке поджелудочной железы, желудка, яичников, при феохромоцитоме, нейробластоме. Наиболее частой локализацией опухоли являются легкие (25–40 %), поджелудочная (8–16 %) и вилочковая железа (5–16 %).

Гинекомастия паранеопластическая. Основным патогенетическим звеном в развитии истинной гинекомастии является абсолютная или относительная гиперэстрогения. У взрослых мужчин молярное соотношение тестостерон/эстрадиол в плазме сравнительно постоянно и равно примерно 300 : 1. Отклонение от этой величины в сторону снижения уровня андрогенов или повышения содержания эстрогенов может стимулировать пролиферацию ранее неактивной ткани грудной железы и привести к развитию гинекомастии.

С точки зрения онколога гинекомастия вызывает интерес в двух аспектах: как паранеопластический процесс и как фон, на котором может развиваться рак грудной железы.

Гинекомастия может долгое время быть единственным симптомом эктопической секретирующей опухоли (прежде всего легких, желудочно-кишечного тракта, печени, почек).

Тестикулярные опухоли из клеток Сертоли и Лейдига в 95 % наблюдений сочетаются с гинекомастией. Эти опухоли автономно продуцируют эстрадиол и тестостерон, снижая уровень гонадотропных гормонов по принципу отрицательной обратной связи.

Феминизирующие опухоли надпочечников ведут к развитию гинекомастии в результате усиленной экстрагландулярной ароматизации вырабатываемых ими адреналовых андрогенов. В редких случаях опухоли надпочечников могут продуцировать и непосредственно эстрогены.

При пролактиноме гипофиза гинекомастия сопровождается галактореей.

Развитию гинекомастии может способствовать терапия противоопухолевыми препаратами, обусловленная первичным гипогонадизмом в результате повреждения клеток Лейдига.

Особенностью гинекомастии у пациентов с онкологической патологией является ее асимметричность.

Среди пациентов с онкопатологией гинекомастия чаще встречается у мужчин, страдающих аденокарциномой предстательной железы и почечно-клеточным раком. При обнаружении асимметричной гинекомастии у пациента необходимо рекомендовать прохождение онкологического скрининга.

При наличии гинекомастии в круг диагностического поиска следует включать целый ряд врожденных или приобретенных эндокринологических синдромов (синдром Клайнфельтера, врожденная гиперплазия коры надпочечников, гипотиреоз), лекарственные гинекомастии (спиронолактон, препараты наперстянки, антагонисты кальция, циклоспорин А и др.), патологию печени, диализную гинекомастию и некоторые другие заболевания.

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

Причины, приводящие к повышению уровня пролактина, подразделяют на физиологические, патологические и фармакологические. Патологическую гиперпролактинемия классифицируют на органическую и функциональную.

Органическая гиперпролактинемия вызывается главным образом опухолью гипофиза или гипоталамуса. *Функциональная* гиперпролактинемия обычно является следствием каких-либо других заболеваний, например, гипотиреоза, цирроза печени, хронической почечной недостаточности, синдрома поликистозных яичников. К гиперпролактинемии может привести также повышение концентрации эстрогенов в плазме крови.

Гипогликемия, обусловленная повышенным использованием опухолевой тканью глюкозы, а также секрецией инсулиноподобного пептида, наблюдается при бронхогенном раке, при опухолях поджелудочной железы, желудка, печени, надпочечников.

Гиперкальциемия в 90 % случаев обусловлена первичным гиперпаратиреозом, который ассоциирован с усилением костной резорбции, канальцевой реабсорбции кальция и синтеза кальцитриола в почках.

Уровень кальция в крови регулируется паратгормоном, D-гормоном и фактором роста фибробластов 23, который в большей степени регулирует метаболизм фосфора.

Паратгормон вырабатывается паращитовидными железами и регулирует концентрацию кальция в сыворотке посредством его воздействия на кости, почки и кишечник. Паратгормон секретируется в ответ на низкий уровень кальция в сыворотке крови и косвенно стимулирует активность остеокластов в костном матриксе, стремясь высвободить больше ионизированного кальция в кровь. Кости действуют как метафорический «банк кальция», из которого организм может «извлекать» его по мере необходимости, чтобы поддерживать количество кальция в крови на соответствующем уровне.

При длительной избыточной секреции паратгормона возможно развитие кальциноза органов и тканей (почки, сосуды и др.), повышение желудочной секреции.

Второй по частоте причиной гиперкальциемии считается паранеопластический процесс. Гиперкальциемия отмечают как при множественных, так и при солидных опухолях (рак молочной железы, опухоли легких и почек), гемобластозах (миеломная болезнь, лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы), лейкемии. Реже она возникает при раке толстой кишки и предстательной железы. Гиперкальциемия развивается в результате метастатического поражения скелета, а также локальной активации процессов костной резорбции, обусловленной выработкой метастазами цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкина-1, или гуморальных активаторов остеокластов, особенно паратгормон-подобного пептида. При лимфогранулематозе

или неходжкинской лимфоме гиперкальциемия развивается непосредственно из-за опухолевой продукции этих факторов.

Описаны эктопические новообразования, продуцирующие паратгормон вне ткани паращитовидных желез; чаще это рак молочной железы. Различные варианты бронхогенного рака, рака почки, поджелудочной и предстательной желез, яичников обладают способностью секретировать паратгормон в отсутствие опухолевого поражения костей (например, при метастазах).

Необходимо проводить дифференциальную диагностику гиперпаратиреоза со злокачественными новообразованиями, с остеолитическими метастазами злокачественных опухолей, псевдогиперпаратиреозом при эктопической секреции паратгормона опухолью, гематологическими злокачественными процессами (миеломная болезнь, лимфома, лейкоз, лимфогранулематоз), болезнью Педжета, остеопорозом.

Также гиперкальциемия может наблюдаться при терапии онкологических заболеваний, приводящей к повышению активности костной резорбции (выраженность зависит от дозы назначаемых лекарственных препаратов). Гиперкальциемию обнаруживают более чем у 30 % пациентов с раком молочной железы и обширными костными метастазами, принимающих эстрогены или антиэстрогены, а также при введении изотретиноина.

Более редкими причинами гиперкальциемии являются: иммобилизация, болезнь Педжета, гипервитаминоз D, длительный прием тиазидных диуретиков, теофиллиновая интоксикация, длительный прием препаратов лития и др.

Чаще всего при описании нарушений баланса кальция, сопровождающих онкологический процесс, речь идет о гиперкальциемии. Однако у пациентов с метастатическим поражением костной ткани более часто наблюдается гипокальциемия.

Гипокальциемия может также возникать в результате выработки опухолью кальцитонина, являющегося антагонистом паратгормона, угнетающего мобилизацию кальция из костей и усиливающего выделение кальция через почки. Подобная ситуация встречается при медулярном раке щитовидной железы, раке молочной железы, колоректальном раке, мелкоклеточном раке легкого и карциноиде.

Симптоматика развивается редко, однако возможно повышение нервно-мышечного возбуждения и тетания (перебегающие судороги). Тетания проявляется в виде симптома Труссо, симптома Хвостека.

Карциноидный синдром. Основой клинических проявлений данного синдрома является продукция опухолевой тканью (легкие, кишечник, поджелудочная железа) серотонина, гастрин, глюкагона, инсулиноподобного пептида, вазоактивных интестинальных пептидов и других биологически активных продуктов.

Термин «карциноид» впервые предложен S. Oberndorfer в 1907 г. для обозначения напоминающих карциному доброкачественных опухолей тонкой кишки. Позднее было установлено, что эти опухоли, протекая относительно доброкачественно, способны метастазировать. Растут карциноидные опухоли медленно, десятилетиями, длительное время находясь в латентном состоянии.

Карциноиды могут находиться в эндокринных железах (паращитовидных железах, островках поджелудочной железы, одиночных эндокринных клетках, в стенках протоков поджелудочной железы), в центральных и периферических нейроэндокринных органах (гипоталамусе, надпочечниках, гипофизе, параганглии), в слизистой дыхательных путей (нейроэндокринных клетках легких) и слизистой желудочно-кишечного тракта (энтерохромаффинных клетках).

Карциноидные опухоли желудочно-кишечного тракта принадлежат к редким заболеваниям. Они относятся к классу опухолей, известных под названием «АПУДома», и составляют всего 0,16–0,34 % из всех опухолей органов пищеварения. Термин «АПУДома» (аббревиатура английских слов: Amine — амины, Precursor — предшественник, Uptake — поглощение, Decarboxylation — декарбоксилирование) был впервые введен Н. G. E. Pearse в 1966 г. для обозначения общих свойств различных нейроэндокринных клеток, продуцирующих биологически активные полипептидные гормоны и медиаторы (серотонин, гастрин, глюкагон, гистамин, кинины и т. д.). До 90 % АПУДом локализуется в области червеобразного отростка и илеоцекальной зоне.

Все клетки АПУД-системы путем декарбоксилирования способны трансформировать до 60 % триптофана, гистидина и тирозина в медиаторы — серотонин, гистамин и дофамин. Преимущественная трансформация в серотонин приводит к развитию гиперсеротонинемии и специфической клинической симптоматике заболевания.

Карциноид остается в рамках относительно доброкачественного заболевания и протекает бессимптомно до тех пор, пока нет пролиферации и метастазирования карциноидных клеток. После появления метастазов в печень заболевание приобретает иной характер — развивается яркая картина карциноидного синдрома.

Карциноидный синдром свидетельствует о далеко зашедшем процессе, наличии метастазов, приводит к неутешительным прогнозам.

Карциноидный синдром проявляется тахикардией, гипотонией, тремором, диспепсическими расстройствами, приливами с гиперемией лица и шеи, чувством тревоги. Как правило, клинические проявления карциноидного синдрома возникают лишь в 5–10 % случаев, поскольку серотонин быстро разрушается в печени. Клиническая картина характеризуется постепенной генерализацией процесса: нарастают боли в животе постоянного или

приступообразного характера, периодически возникает громкая перистальтика кишечника, слышная на расстоянии, диарея, появляются бронхоспастический синдром, стенокардия, наблюдается гипотония, нередко гипертонические кризы, психомоторное возбуждение, язвы двенадцатиперстной кишки. Серотонин, оказывая влияние на тонус стенки сосудов, способствует появлению сосудистых реакций в виде диффузной и очаговой гиперемии кожных покровов. Вначале гиперемия кожи возникает преимущественно на верхней половине туловища, верхних конечностях, на лице только во время приливов, а затем покраснение приобретает стойкий характер, наблюдается инъецированность сосудов. По мере прогрессирования процесса кожные покровы приобретают характерный цианотичный цвет, становятся видны подкожные дилатированные сосуды. Описанная картина обусловлена периодическим выбросом серотонина в ответ на внешние раздражители (алкоголь, инсоляция, стрессы физического и психического характера, прием пищи — факторы, на основе действия которых основаны диагностические тесты), а затем постоянной гиперпродукцией серотонина и неспособностью печени инактивировать значительное количество биологически активных веществ.

Лабораторная верификация осуществляется исследованием уровня серотонина в крови и его метаболитов в моче.

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Среди кожных ПНС наибольшее клиническое значение имеют следующие: черный акантоз, кольцевидная центробежная эритема Дарье, герпетический дерматит Дюринга, почесуха взрослых, кожный зуд, панникулиты (узловатая эритема, панникулит Пфейфера–Вебера–Крисчена и др.).

Черный акантоз (сосочково-пигментная дистрофия кожи) — классический ПНС, клинически характеризуется пигментацией кожи от серокофейного до черного цвета, бородавчатыми разрастаниями, гиперкератозом (рис. 1). Процесс локализуется преимущественно на задней поверхности шеи, в подкрыльцовых впадинах, локтевых сгибах, бедренно-паховых складках, вокруг пупка, ануса, на наружных половых органах.

Первоначально кожа грубеет, становится как бы присыпанной песком, затем утолщается, образуя складки с желтоватыми бороздами между ними. После на коже образуются папилло- и кандиломатозные разрастания грязно-белого цвета, на ладонях и подошвах формируется гиперкератоз.

Приблизительно у половины пациентов имеют место сосочковые разрастания на слизистых оболочках полости рта, половых губ. В полости рта грануляции напоминают красную или черную икру и распространяются по слизистой оболочке неба, щек, гортани.



Рис. 1. Черный акантоз

Выявляется черный акантоз 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. В 17–30 % случаев черный акантоз предшествует раку, в 60 % случаев — обнаруживается одновременно с опухолью, и в среднем в 22 % случаев — выявляется после диагностики рака, последнее является плохим прогностическим признаком, информирующим о сохраняющемся прогрессирующем процессе с вероятным метастазированием.

Злокачественный черный акантоз следует дифференцировать от доброкачественных форм, сочетающихся с эндокринными заболеваниями: сахарным диабетом, гипотиреозом, синдромом Иценко–Кушинга, андрогенией. Лекарственный черный акантоз наблюдается на фоне лечения больных глюкокортикоидами и большими дозами никотиновой кислоты. Псевдоакантоз встречается у тучных женщин со смуглой кожей.

Черный акантоз, как и другие бородавчатые наследственные кератозы, следует отличать от старческого кератоза, развивающегося у пожилых людей чаще на открытых участках кожи (лицо, шея, плечи, предплечья), реже — на спине на фоне возрастных изменений кожи в виде сухих, бородавчато-подобных образований темно-коричневого, реже — черного цвета, диаметром до 2–3 см. Роговые наслоения в этом случае плотно прилегают к коже, а при их насильственном отторжении может появляться эрозивная поверхность.

В отличие от доброкачественной формы акантоза, злокачественная форма практически не встречается у детей, характеризуется стремительным

присоединением папилломатоза и гиперкератоза, часто сопровождается вовлечением слизистых оболочек.

Центрбежная кольцевидная эритема Дарье — сложно диагностируемое заболевание, клинически проявляющееся одиночными или множественными кольцевидными эритематозными высыпаниями, распространяющимися, быстро увеличивающимися в размерах, регрессирующими через 1–2 нед. или длительно существующими на одном месте (рис. 2). В литературе кольцевидная эритема описана как полиэтиологическая аллергическая реакция.

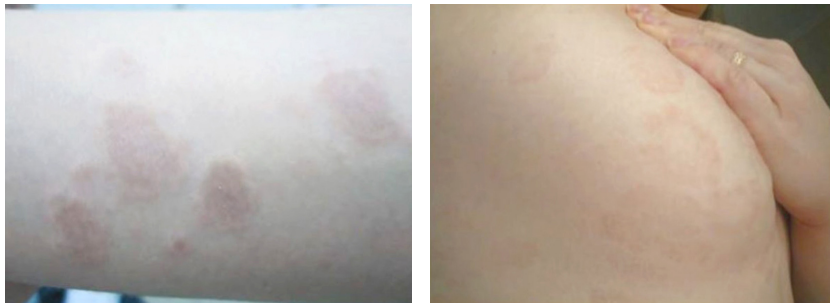


Рис. 2. Центрбежная кольцевидная эритема Дарье

Элементы сыпи имеют возвышающийся ободок и запавший центр с нормальной окраской кожи. Ободок выглядит гладким или слегка шелушащимся. Высыпания сопровождаются зудом, который редко бывает сильным.

Эритема Дарье склонна к периферическому радиарному росту (центрбежная эритема). Эритематозные высыпания чаще появляются на туловище, реже — на шее и проксимальной части конечностей, цвет высыпаний может изменяться от красного до бледно-розового. Нередко отдельные высыпания сливаются, образуя групповые очаги поражения с причудливой формой по краю большого эритематозного пятна. По мере распространения эритемы к периферии первичный очаг бледнеет, приобретая со временем окраску нормальной кожи.

Часто эритема ассоциируется с инфекционными болезнями, в том числе с грибковой инфекцией, гормональными дисфункциями, аутоиммунными заболеваниями, приемом некоторых продуктов и лекарственных препаратов (салицилаты, антималярийные препараты, циметидин, амитриптилин), а также с онкологическими заболеваниями.

Как паранеопластический процесс, эритема Дарье встречается преимущественно после 50 лет без гендерных различий. Предположение о том, что кольцевидная эритема выступает в ряде случаев как проявление

паранеопластического процесса, подтверждается ее регрессом на фоне проводимой химиотерапии.

Помимо сложной дифференциальной диагностики, которую необходимо провести в поисках первопричины кольцевидной эритемы, также должна быть проведена тщательная дифференциальная диагностика, чтобы отличить кольцевидную эритему от таких заболеваний, как розовый лишай, дерматофития гладкой кожи, кожные проявления СКВ, крапивница, псориаз и др.

Герпетиформный дерматит Дюринга является интенсивно зудящим хроническим аутоиммунным кожным проявлением, которое относится к группе так называемых пузырьных (везикулезно-буллезных) дерматозов. Термин «герпетиформный» обозначает появление групп высыпаний, внешне напоминающих герпетическую инфекцию, но не подтверждающихся связью с вирусом герпеса.

Клинически характеризуется полиморфными высыпаниями на эритематозном фоне в виде узелков, пятен, волдырей, пузырьков, которые группируются и образуют крупные очаги причудливой формы с фестончатыми четкими границами (рис. 3). Пузырьки редко лопаются, но могут ссыхаться в корочку.



Рис. 3. Герпетиформный дерматит Дюринга

Содержимое пузырей со временем мутнеет, иногда становится гнойным. При подсыхании элементов образуются корочки, а при расчесывании — эрозии, которые впоследствии также покрываются геморрагическими корочками. При регрессе на местах высыпаний остаются гипер- или депигментированные пятна, рубцы.

Начало дерматита может быть острым или постепенным. Высыпания сопровождаются сильным зудом и жжением, локализуются преимущественно на симметричных участках сгибательной поверхности конечностей, плечах и туловище. Примерно у 10 % пациентов кроме кожи поражаются

слизистые оболочки. Характерно обострение высыпаний при смазывании кожи йодсодержащими препаратами.

У высокого процента пациентов с герпетиформным дерматитом присутствует целиакия, которая нередко может протекать без каких-либо других проявлений. Помимо целиакии фоном могут служить также патология щитовидной железы, сахарный диабет.

Этот дерматоз довольно часто протекает как паранеопластический процесс и сопровождается такими опухолевые заболеваниями, как рак гениталий, яичника, легких, желудочно-кишечного тракта, лимфомы, хорионэпителиому.

Диагноз герпетиформный дерматит основывается на результатах исследования биоптата с применением прямой иммунофлюоресценции, также всем пациентам с герпетиформным дерматитом следует провести серологическую оценку на наличие целиакии.

Дифференциальную диагностику при герпетиформном дерматите необходимо проводить с вульгарной пузырчаткой, многоформной экссудативной эритемой, буллезной токсикодермией и другими.

Почесуха (пруриго) — хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание из группы нейроаллергодерматозов, которое характеризуется появлением множественных плотных узелков небольших размеров, на поверхности которых образуется пузырек с серозным содержимым, появление таких пузырьков сопровождается сильным зудом. Из-за сильного зуда и расчесывания узелки часто покрываются серозно-кровянистыми корочками и могут инфицироваться.

Причиной пруриго могут быть хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринные нарушения (сахарный диабет, тиреотоксикоз, дисменорея), различные интоксикации, гельминтозы, укусы насекомых, беременность и другое. В качестве ПНС пруриго может проявляться на фоне лимфогранулематоза, лимфолейкоза. Дифференциальную диагностику самой почесухи необходимо проводить с ветряной оспой, атопическим дерматитом, чесоткой и другими.

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.

Кожный зуд также приводит к ряду общих расстройств: нарушается сон, пациенты становятся раздражительны и не терпимы. Места расчесов легко инфицируются и могут долго не заживать в связи с постоянной травматизацией кожи. Противозудные препараты слабо эффективны, зуд исчезает только после удаления опухоли, при рецидиве опухолевого процесса зуд возобновляется.

ПНС в виде кожного зуда наблюдается при опухолях грудной и брюшной полости, раке гипофиза, лимфогранулематозе, лейкозах, ретикуло- и лимфосаркомах.

При раке легких, желудка и простаты описаны случаи возникновения генерализованного зуда за несколько лет до первых клинических симптомов опухоли. При раке молочной железы зуд чаще возникает на туловище и верхних конечностях.

Кожный зуд встречается также при разнообразных неопухолевых заболеваниях (холестаз, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.), но беспричинный кожный зуд, особенно в пожилом и старческом возрасте, требует исключения опухолевого процесса.

Панникулиты — группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки. В основе патогенеза панникулитов лежат нарушения перекисного окисления липидов. При этом в органах и тканях накапливаются высокоактивные промежуточные продукты окисления. Сообщается также о высоком уровне циркулирующих иммунных комплексов, вызывающих поражение подкожно-жировой клетчатки, обсуждается роль провоспалительных цитокинов в генезе панникулитов. По своей природе панникулиты нередко являются проявлением ПНС.

Узловая эритема является типичным представителем панникулита. Она характеризуется появлением резко болезненных эритематозных плотных узлов диаметром от 1 до 5 см на коже голеней, области коленных и голеностопных суставов (рис. 4). Кожные высыпания могут сопровождаться повышением температуры, ознобом, недомоганием, полиартралгиями, реже — миалгиями.

Уже через 3–5 дней начинается разрешение узлов, которое проявляется уплотнением кожи. Узлы при этом не зудят и не подвергаются распаду или изъязвлению.

Характерной для узловой эритемы является цветовая динамика изменений кожи — от бледно-красной до бурой, затем синюшной и, наконец, желтовато-зеленой окраски, что напоминает процесс разрешения синяка. Наиболее типичная локализация высыпаний — передняя поверхность голеней. Высыпания чаще на обеих конечностях, но бывает и односторонний процесс или единичные высыпания. Через 2–3 нед. узлы обычно бесследно исчезают, нередко встречается рецидивирующее течение заболевания (рис. 4).



Рис. 4. Узловатая эритема

Лишь в небольшом проценте случаев узловатая эритема является самостоятельным заболеванием, гораздо чаще она развивается на фоне другой фоновой патологии, в этом случае носит название вторичная.

Фоном для узловатой эритемы могут быть аутоиммунные заболевания, к частым из них относят такое проявление острой фазы саркоидоза, как синдром Лефгрена, среди других аутоиммунных заболеваний могут быть ревматоидный артрит, СКВ, болезнь Крона, серонегативный спондилоартрит и др. Следующей группой фоновых заболеваний при узловатой эритеме могут быть инфекции, вызванные стрептококком группы А, иерсинией, сальмонеллой, микобактерией туберкулеза, вирусом Эпштейна–Барр и др. Отдельно стоящим этиологическим фактором может быть беременность.

Среди опухолей, при которых узловатая эритема встречается как паранеопластический процесс, названы такие, как болезнь Ходжкина, острый и хронический лейкозы, рак поджелудочной железы, рак гениталий, молочной железы и др.

Панникулит Пфейфера–Вебера–Крисчена (рецидивирующий лихорадочный ненагнаивающийся панникулит) — редкое идиопатическое иммуноаллергическое воспаление жировой ткани.

Для панникулита характерна триада симптомов: панникулит, подъем температуры, склонность к рецидивам.

Чаще на высоте температуры в подкожно-жировой клетчатке возникают резко болезненные узлы диаметром от 1 до 10 см, количество их различно; локализация — нижние и верхние конечности, реже — область ягодиц,

живота и груди. Кожа над высыпаниями вначале не изменяет окраски, а впоследствии может приобретать разные тона — от ярко-розовых до коричнево-багровых. Вначале узлы мягкие, затем становятся плотными и полностью или частично спаянными с кожей. Появляются они обычно приступообразно — по несколько узлов сразу, располагаясь как симметрично и изолированно, так и группами; сливаясь, образуют большие бляшки или тяжи в виде четок. Разрешаются узлы, как правило, не вскрываясь, оставляя после себя атрофию и различной глубины вдавления в центре. В ряде случаев узел может размягчаться и вскрываться с выделением маслянистой жидкости.

Иногда панникулит протекает с болями в животе, полиартритом и эозинофилией. В течение нескольких месяцев узлы могут спонтанно исчезать, а затем вновь появляться.

Панникулит Пфейфера–Вебера–Крисчена с одной стороны является идеопатическим панникулитом, с другой стороны в ряде случаев выявлялась его связь с патологией поджелудочной железы (хронический панкреатит или рак).

Существуют также такие отдельно существующие нозологические формы, как *панкреатический панникулит*, в основе которого лежит воспалительный или опухолевый процесс в поджелудочной железе, а также *пролиферативно-клеточный панникулит*, который развивается при лимфомах, лейкомиях, раке желудка, злокачественном гистиоцитозе.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Среди изменений кроветворной ткани и системы гемостаза у пациентов со злокачественными опухолями некроветворной локализации наиболее часто встречаются следующие: анемии, эритроцитоз, тромбоцитоз, тромбоцитопения, гиперкоагуляционный синдром (ДВС-синдром), эозинофилия, плазмоцитоз.

Анемия — самый частый спутник злокачественных опухолей. 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 B_{12} , а при метастазах в костный мозг она возникает по причине костномозговой недостаточности.

Среди паранеопластических анемий чаще встречаются гемолитические (аутоиммунные и микроангиопатические).

Аутоиммунные гемолитические анемии 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.

Паранеопластические анемии также могут быть связаны с перераспределением железа в клетки системы макрофагов, например, при анемиях на фоне активного воспалительного процесса инфекционного и неинфекционного происхождения (анемии хронических заболеваний).

Также при злокачественных опухолях снижается уровень циркулирующего эндогенного эритропоэтина, отмечается продукция этого гемато гормона, неадекватная степени анемизации, и развивается эритропоэтин-дефицитная анемия. Именно этот вариант анемии наблюдается при химиотерапии с включением производных платины. Отличительной особенностью эритропоэтин-дефицитной анемии является резистентность к лечению препаратами железа. Использование рекомбинантных эритропоэтинов при анемии на фоне злокачественных опухолей — эффективный способ коррекции уровня гемоглобина.

Эритроцитоз с повышением уровня гемоглобина до 200 г/л и более может быть обусловлен продукцией эритропоэтина опухолевыми клетками. К наиболее часто встречающимся опухолевым процессам относятся почечно-клеточный рак, опухоли печени, яичников, мозжечка.

Тромбоцитоз обнаруживается у пациентов с онкологическими заболеваниями в 10–57 % случаев. Тромбоцитоз ассоциирован с худшим прогнозом при многих типах опухолей, включая рак гортани, легкого, поджелудочной железы, желудка, пищевода, толстой кишки, почек, предстательной железы, шейки матки, эндометрия, яичников и злокачественной мезотелиомы.

Тромбоциты играют ключевую роль в гемостазе и выполняют ряд других важных функций в организме. Однако помимо непосредственного участия в гемостазе, тромбоциты играют значимую роль в развитии опухолевых заболеваний.

Раковые клетки способны активировать тромбоциты различными путями, вовлекая их в процесс адгезии к эндотелию сосуда, а также используя тромбоциты для физической защиты от цитотоксического действия НК-клеток (естественные клетки-киллера) и от механического воздействия в кровотоке. Помимо метастазирования, тромбоциты могут участвовать в васкулогенезе и росте опухоли, что делает их фактически самыми многочисленными участниками в развитии и распространении опухоли в организме.

Многочисленными исследованиями установлено, что созревание мегакариоцитов и тромбоцитогенез стимулируются и контролируются гуморальными факторами и цитокинами, локально секретируемыми опухолевыми клетками, в том числе ИЛ-1, ИЛ-6, тромбопоэтином. ИЛ-6 участвует в пролиферации и дифференцировке раковых клеток, его количество в плазме

и опухолевых тканях увеличивается в ходе развития большинства известных раковых заболеваний.

Тромбоцитоз является плохим прогностическим фактором и отражает агрессивное поведение опухоли. Однако общее количество тромбоцитов определяется балансом между скоростью производства и потреблением тромбоцитов. Нормальное количество тромбоцитов может скрыть наличие высоко гиперкоагуляционных фенотипов рака при наличии эффективных компенсаторных механизмов.

Основываясь на результатах многочисленных исследований, посвященных вовлечению тромбоцитов в прогрессирование рака, было предложено использовать *антитромбоцитарные препараты* в качестве дополнения к противоопухолевой терапии.

Ацетилсалициловая кислота — противовоспалительный и антиагрегантный препарат — стала объектом интенсивных исследований в качестве потенциального противоопухолевого препарата благодаря способности снижать пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* и предотвращать развитие опухолей у пациентов. Ацетилсалициловая кислота является уникальным единственным нестероидным противовоспалительным препаратом, который необратимо инактивирует обе изоформы ферментов циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Ингибируя ЦОГ-2 в стромальных и трансформированных клетках, ацетилсалициловая кислота демонстрирует свои противоопухолевые свойства. Исследования показали, что длительное использование ацетилсалициловой кислоты в дозах от 80 до 325 мг уменьшало заболеваемость и смертность от колоректального рака. Наиболее выраженным этот эффект оказался у пациентов, опухолевое заболевание которых было диагностировано на ранней стадии. Аналогичные эффекты показаны и при таких злокачественных новообразованиях, как рак пищевода, молочной железы, легкого, предстательной железы, печени и кожи.

Тромбоцитопения — снижение количества тромбоцитов менее чем $100 \cdot 10^9/\text{л}$ влечет за собой высокий риск развития кровотечений и в значительной степени осложняет подбор и проведение терапии. Чаще всего тромбоцитопения является следствием применения противоопухолевой терапии, однако в некоторых случаях она может быть последствием ПНС, наблюдаемого у пациентов с солидными опухолями.

Причины тромбоцитопении при опухолевом процессе различны:

1. *Химиотерапия* препаратами платины (карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин) и гемцитабином. Для каждого препарата предусмотрен свой механизм развития тромбоцитопении:

– препараты платины — это алкилирующие агенты, которые влияют на стволовые клетки, из-за чего подавляется выработка тромбоцитов, а также лейкоцитов и эритроцитов;

- циклофосфамид — влияет на образование мегакариоцитов, из которых впоследствии и образуются тромбоциты;
- бортезомиб — нарушает процесс отделения тромбоцитов от мегакариоцитов;
- некоторые лекарства вызывают гибель тромбоцитов.

2. *Лучевая терапия*, которая нарушает работу костного мозга, что приводит к снижению уровня красных кровяных телец. Особенно часто тромбоцитопения развивается после лучевой терапии в области таза. Еще выше вероятность развития тромбоцитопении при одновременном проведении лучевой и химиотерапии.

3. Отдельные опухоли: лимфома и лейкемия. В таком случае раковые клетки быстро поражают красный костный мозг, заменяют его ткани на патологические. Реже тромбоцитопения развивается при поражении костей, молочных желез, простаты и селезенки.

Тромбоцитопении также могут являться следствием потребления тромбоцитов при ДВС-синдроме на фоне опухолей различной локализации (поджелудочная и предстательная железа, рак желудка).

Из-за тромбоцитопении значительно ухудшается самочувствие пациента, возникают трудности при лечении опухолевого процесса:

- при снижении тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ — усиливается риск кровотечений;
- при снижении тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ — хирургические вмешательства невозможны из-за риска кровотечения;
- при снижении тромбоцитов менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$ — происходят множественные спонтанные кровотечения.

Гиперкоагуляция. Существует связь между венозной тромбоэмболической болезнью и злокачественными новообразованиями. Постоянная активация свертывания крови у пациентов со злокачественными новообразованиями под действием опухолевых прокоагулянтов, воспалительных цитокинов, тканевого фактора клеток крови и эндотелия, а также повышенная функциональная активность тромбоцитов приводят к появлению тромбина и отложению фибрина внутри и вокруг опухолевой ткани. Фибрин, с одной стороны, является основополагающим фактором возникновения венозных тромбозов, с другой стороны — связан с опухолевым ростом и метастазированием.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии представляют собой наиболее частые тромбоэмболические осложнения у пациентов с онкологическими заболеваниями, наличие опухолевого процесса повышает риск присоединения вышеназванных тромбозов в 6 раз.

Значительно реже встречаются тромбозы необычной локализации: мигрирующий поверхностный тромбофлебит, синдром Бадда–Киари, тромбоз портальной вены, артериальный тромбоз пальцев ног и рук, небактериальный

тромботический эндокардит. От 15 до 35 % пациентов с онкологической патологией имеют клинически выраженные тромбоэмболические осложнения.

Паранеопластические флеботромбозы отличаются мигрирующим характером, рецидивирующим течением, устойчивостью к антикоагулянтной терапии, нередко сопровождаются развитием легочных эмболий. Наблюдаются у трети пациентов с раком тела и хвоста поджелудочной железы.

Риск тромбозов значительно возрастает при *хирургическом* лечении. Более 25 % случаев тромбозов легочной артерии и тромбозов глубоких вен непосредственно связаны с хирургическими вмешательствами. При ортопедических операциях частота тромбоэмболических осложнений достигает 50 %, при абдоминальных, гинекологических, урологических операциях — 30 %. Хирургическое лечение, которое получают большинство пациентов с солидными опухолями, является дополнительным фактором риска тромбоэмболических осложнений, поскольку система свертывания крови, активированная в присутствии злокачественной опухоли, оказывается еще более активированной во время и после операции.

Появляется все больше данных, свидетельствующих о повышенном риске венозной тромбоэмболической болезни у пациентов, которым проводят *химиотерапию*. Тромбоэмболические осложнения отмечены у 6,8 % пациентов с раком молочной железы II стадии, получавших полихимиотерапию. Являются ли тромбозы отдельными препаратами, используемые в комбинациях, или тромбоз обусловлен их сочетанным действием, в настоящий момент неизвестно.

Сочетание химиотерапии и гормонотерапии повышает риск тромбоэмболических осложнений еще больше. Данными нескольких рандомизированных исследований подтверждено увеличение частоты тромбоза у женщин в менопаузе и в большей степени у женщин в постменопаузе при применении дополнительно тамоксифена.

Высокий риск тромбоэмболических осложнений отмечен у пациентов, получающих химиотерапию, и при некоторых других злокачественных опухолях: органов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, женских половых органов. Однако убедительных доказательств связи тромбоэмболических осложнений с продолжительностью или типом химиотерапии нет.

ДВС-синдром. Онкологические заболевания существенно повышают риск диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Особенно высокому риску развития ДВС подвержены пациенты, страдающие диссеминированными формами рака, острыми лейкозами — в первую очередь острым промиелоцитарным — и хроническими лейкозами во время бластных кризов.

ДВС у онкологических пациентов, как правило, протекает в стертой (субклинической) форме. Однако хирургические вмешательства, инфекционные

и другие осложнения, а также полихимиотерапия могут привести к трансформации неясного синдрома в явный, с формированием тромботического, гипокоагуляционного или фибринолитического фенотипов ДВС.

При распространенном метастазировании опухолей хронический ДВС-синдром диагностируется у 75 % пациентов. Достаточно редко ДВС-синдром проявляется кровотечениями, гораздо более серьезную проблему представляет склонность к тромбозам, тромбоэмболическим осложнениям у этих пациентов.

Новообразования поджелудочной железы, панкреатит тяжелой степени, а также хирургические вмешательства на этом органе существенно увеличивают риск развития ДВС. Ткань поджелудочной железы богата тканевым фактором и содержит трипсин — протеолитический фермент, который напрямую активизирует свертывающую систему крови.

При злокачественных опухолях мочевыводящих путей, меланоме и промиелоцитарном лейкозе возможно развитие *геморрагического диатеза* (капилляротоксикоза). Причина этого осложнения — резкое увеличение продукции ферментов фибринолиза клетками опухоли данной локализации.

Эозинофилия встречается при опухолях носоглотки, легких, бронхов, желудка, толстой кишки.

Наиболее частыми причинами эозинофилии являются гельминтозы и аллергические заболевания.

Опухоли, сопровождающиеся инфильтрацией тканей эозинофилами (тканевая эозинофилия), имеют более благоприятный прогноз, в то время как новообразования, протекающие с эозинофилией крови (гемическая эозинофилия) нередко быстро распространяются и характеризуются неблагоприятным течением.

Эозинофилия при опухолях имеет прогностическую значимость: одни авторы отмечают более высокий уровень эозинофилов в крови при инвазивных низкодифференцированных опухолях, другие указывают, что эозинофилия может быть потенциальным признаком диссеминирования опухоли.

Кроме этого, эозинофилия рассматривается в качестве маркера резистентности опухоли к лучевой терапии и как фактор, указывающий на возникновение рецидива.

Противоопухолевая терапия (лучевая и цитостатическая) сама может стать причиной эозинофилии крови.

Тканевая эозинофилия. До настоящего времени нет единого мнения о роли эозинофильной инфильтрации тканей и возможности использования этого показателя в качестве положительного или отрицательного признака болезни. Некоторые авторы связывают наличие тканевой эозинофилии с благоприятным прогнозом, лучшей дифференцировкой опухоли, отсутствием сосудистой инвазии и увеличением пятилетней выживаемости пациентов.

Данные изменения авторы объясняют прямым действием эозинофильных цитотоксических белков на клетки опухоли.

В литературе рассматривается также вопрос о связи IgE-опосредованной аллергии, сопровождающейся эозинофилией, и заболеваемостью злокачественными новообразованиями. Показана зависимость между наличием аллергии и тенденцией к снижению риска развития опухолей, в том числе рака легких, поджелудочной железы, толстой кишки, простаты, молочной железы и др. По-видимому, люди с IgE-опосредованной аллергией в анамнезе могут обладать эффективным иммунным контролем над опухолевыми клетками.

Плазмоцитоз наблюдается у 20 % пациентов со злокачественными опухолями, в частности — при гипернефроме.

Костно-суставно-мышечные проявления

Активация аутоиммунных механизмов у пациентов с опухолевыми заболеваниями является основой развития ревматологических ПНС.

Среди ревматических проявлений ПНС наиболее часто наблюдается суставной синдром. Он характеризуется вариабельностью клинической симптоматики и может проявляться как артралгиями, так и моно-, олиго- и полиартритом, в том числе ревматоидоподобным артритом.

Часто суставной синдром предшествует выявлению опухоли за несколько месяцев, реже — за 1–2 года, или проявляется одновременно с опухолевым процессом.

Подобные знания и нетипичность клинических проявлений должны стимулировать врача в отношении проведения тщательного онкопоиска, прежде чем он склонится в сторону классического варианта течения известных ревматологических заболеваний.

В литературе часто описывается *опухоль-ассоциированный артрит*, дифференциальная диагностика которого в первую очередь проводится с ревматоидным артритом.

Для паранеопластического суставного синдрома характерны следующие признаки:

- асимметричный моно-, олиго- или полиартрит (или артралгия);
- невыраженность воспалительной реакции суставов;
- отсутствие их деформации;
- уплотнение периартикулярных тканей;
- отсутствие ревматоидных узелков;
- отсутствие характерных для определенных ревматологических заболеваний патологических изменений на рентгенограммах костей и суставов;

- рефрактерность к базисной противовоспалительной терапии;
- эффективность противоопухолевого лечения, которое сопровождается положительной динамикой суставного синдрома.

Также у мужчин пожилого возраста может проявляться рецидивирующий серонегативный симметричный синовит суставов кисти, часто с внезапным началом. Подобные симптомы нередко могут сочетаться с лихорадкой, потерей веса и в ряде случаев проявляться при опухолях легких, кишечника.

Другой вариант паранеопластического серонегативного полиартрита с преобладающим вовлечением периартикулярных тканей, формированием контрактур, нарастающим ограничением движений может наблюдаться у женщин молодого и среднего возраста и встречаться при лимфопролиферативных заболеваниях и опухоли яичников.

Синдром пальмарного фасциита и полиартрита, встречающийся при раке яичников, может носить как локальный (только кисти), так и генерализованный характер (рис. 5). Поражение кистей варьирует от диффузного отека до контрактуры Дюпюитрена. Может также наблюдаться вовлечение плечевых, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, утренняя скованность.



Рис. 5. Пальмарный фасциит

Возможно сочетание суставного синдрома с другими паранеопластическими проявлениями (серозит, кожные проявления, лихорадка), напоминающими СКВ, системный склероз, синдром Шёгрена и некоторые системные васкулиты.

Паранеопластические артриты и артропатии ассоциируются с лимфо-пролиферативными процессами (лимфома, множественная миелома, лейкоз), а также встречаться при раке легкого, яичников, толстой кишки, предстательной железы. Характерным для них может быть высокое содержание альфа-глобулина и щелочной фосфатазы.

Гиперурикемия, а также подагра (подагрический артрит) также могут ассоциироваться с опухолевым процессом. При лимфо-пролиферативных заболеваниях и миеломной болезни генез вторичной подагры связан

с гиперпродукцией мочевой кислоты вследствие ускоренного метаболизма нуклеиновых кислот.

Выраженная гиперурикемия также может проявиться при так называемом «синдроме лизиса опухоли», при котором спонтанно или чаще за счет индуцирования противоопухолевым лечением происходит разрушение большого числа быстро пролиферирующих опухолевых клеток с выходом внутриклеточного содержимого в системный кровоток. Подобное состояние, помимо гиперурикемии, сопровождается азотемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией, и, при массивном белковом распаде, может приводить к острой почечной недостаточности.

Гипертрофическая остеоартропатия — это заболевание, сочетающее в себе утолщение и периостит мелких суставов кисти, особенно дистальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов (рис. 6). Часто наблюдаются дистальное расширение длинных трубчатых костей, деформация ногтевых фаланг по типу «барабанных палочек», боли в костях, мышечная слабость, а также болезненные, опухшие и тугоподвижные суставы, в ряде случаев — вегетативные нарушения (потливость ладоней и стоп, бледность кожи, приливы).

Заболевание может возникать как самостоятельное (первичное) или как вторичное. По данным литературы значительная часть вторичной гипертрофической остеоартропатии приходится на рак легких.



Рис. 6. Гипертрофическая остеоартропатия

Подобное состояние может развиваться также при метастатическом поражении легких, лимфоме Ходжкина, мезотелиоме плевры, опухолях тимуса и желудочно-кишечного тракта.

В патогенезе паранеопластической гипертрофической остеоартропатии рассматривается роль остеобластстимулирующих агентов и других факторов, продуцируемых опухолью, что приводит к возникновению периостита и новообразования костных структур. Рентгенологически определяют периостальные наложения вокруг диафизов, при этом не характерно поражение межфаланговых суставов.

К развитию вторичной гипертрофической остеоартропатии могут приводить неопухольевые заболевания: хронические респираторные (хронические бронхоэктазы, фиброз легких, саркоидоз, туберкулез и др.), хронические заболевания сердца (чаще — пороки сердца, сопровождающиеся правосторонней недостаточностью), а также патологии желудочно-кишечного тракта и печени (язвенный колит, болезнь Крона, цирроз печени).

Системный склероз (склеродермия). В литературе отмечается связь склеродермии с развитием злокачественных образований у 2,5–36 % пациентов.

Различают очаговую и системную склеродермию, у онкологических пациентов встречаются обе эти формы.

Очаговая склеродермия — появление одной или нескольких бляшек различной величины овальной или округлой формы, локализирующихся на туловище и конечностях. Кожные изменения последовательно проходят фазы отека, индурации и атрофии. В начале заболевания пятно синюшно-розового цвета несколько возвышается над кожей. Затем центральная часть начинает «оседать», кожа атрофируется и приобретает цвет слоновой кости, теряет волосистой покров и нормальные признаки кожи. Разновидностью ограниченной склеродермии является полосовидная (линейная) форма, напоминающая след от удара сабли.

Пациенты с системным склерозом имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований. Особенно риск развития неоплазии увеличен у пациентов с диффузной формой системного склероза.

Рак может быть диагностирован непосредственно перед появлением симптомов системного склероза, на этапе установления диагноза или спустя годы после постановки диагноза.

В первых двух случаях может идти речь о наличии у пациента склеродермоподобного ПНС. В этой ситуации основной механизм развития ПНС связан с активацией иммунной системы антигенами, экспрессируемыми опухолевыми клетками, что приводит к выработке антител, которые перекрестно реагируют с тканями организма, вызывая их повреждение и вторичную регенерацию. Таким образом, рак индуцирует аутоиммунитет — мутационно-специфический Т-клеточный иммунный ответ, а патогенетические механизмы могут быть едиными как для фиброгенеза, так и для онкогенеза.

К клинико-лабораторным особенностям *склеродермоподобного ПНС* относятся:

- минимальная разница во времени между постановкой диагноза склеродермии и рака;
- наличие онкопатологии в анамнезе у пациента или семейный анамнез рака;
- позднее начало заболевания (после 50 лет), развитие симптомов системного склероза у мужчины;
- внезапное начало и быстрое прогрессирование клинических симптомов, выраженные или нетипичные для системного склероза общие симптомы (недомогание, лихорадка, значительное снижение массы тела);
- асимметричный феномен Рейно или отсутствие последнего;
- наличие антител против РНК-полимеразы III, отсутствие антицентромерных антител и анти-Scl70;
- отклонения в лабораторных исследованиях, свидетельствующие о возможной онкопатологии (анемия, гиперкальциемия, гипергаммаглобулинемия);
- отсутствие ответа на лечение системного склероза;
- исчезновение симптомов системного склероза после противоракового лечения и их появление при реактивации онкологического заболевания.

С другой стороны, пациенты со склеродермией имеют повышенный риск всех видов рака, причем риск у мужчин выше, чем у женщин. Постоянная аутоиммунная стимуляция, активация В-клеток, хронический воспалительный процесс и фиброз у пациентов с системным склерозом могут привести к злокачественной трансформации в определенных системах органов, прежде всего в легких. Наиболее важным фактором риска развития рака легких у пациентов с системным склерозом является интерстициальное поражение легочной ткани. Кроме рака легких, пациенты с системным склерозом чаще, чем в общей популяции, страдают от злокачественных гематологических заболеваний, рака пищевода, гепатоцеллюлярной карциномы, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, печени, простаты, рака кожи.

По наблюдениям ряда авторов, риск развития неходжкинской лимфомы у пациентов с системным склерозом почти в 3 раза выше, чем в популяции.

Также возможно развитие склеродермоподобных изменений кожи при воздействии цитотоксических препаратов, используемых для лечения рака (доцетаксел, паклитаксел, блеомицин и др.), лучевой терапии.

Дерматополимиозит/полимиозит — один из типичных ревматологических ПНС. Частота опухолевого дерматополимиозита/полимиозита составляет у взрослых пациентов 15–20 % среди всех случаев заболевания, а у лиц пожилого возраста достигает 40–50 %. Проявления дерматомиозита и/или полимиозита встречаются при таких злокачественных новообразованиях, как рак яичников, легких, молочной железы, поджелудочной железы, желудка,

простаты, ободочной и прямой кишки, мочевого пузыря, а также неходжкинской лимфоме, миеломной болезни, лимфогранулематозе, меланоме и др.

Заболевание характеризуется поражением как скелетных, так и гладких мышц с нарушением двигательной функции и кожными проявлениями.

Заболевание начинается с мышечной слабости, поражения кожи, полиартралгий, общего недомогания. Чаще поражаются мышцы плечевого и тазового поясов, бедра.

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 с соответствующим присоединением дисфагии, дисфонии, дыхательной недостаточности. Вслед за снижением силы мышц присоединяется их атрофия.

Кожные проявления при паранеопластическом дерматомиозите соответствуют классическому течению, описанному при первичном идиопатическом дерматомиозите:

- типично поражение лица в периорбитальной зоне в виде «очков» (периорбитальный отек);

- кожа лба, век, щек отечна, вначале «пылающая» (ярко-красного цвета, как при солнечном ожоге), затем приобретает лиловый цвет гелиотропа («гелиотропная сыпь» на верхних веках) (рис. 7); иногда все лицо становится красным и отечным по типу рожистого воспаления;

- часто эритема распространяется на открытые участки кожи, доступные инсоляции — на область декольте, верхнюю часть спины;

- на коже туловища могут возникать уртикарные, пузырьковые, геморрагические элементы, телеангиоэктазии, очаги пигментации и депигментации, атрофии;

- могут появляться над межфаланговыми, пястнофаланговыми, локтевыми, коленными суставами слегка возвышающиеся округлые лиловые безболезненные очаги (симптом Готтрона) (рис. 8.);

- характерны «руки механика» — шелушение, кровоточивость, гиперемия кожи ладоней, трещины на коже пальцев рук; паронихии (рис. 9).

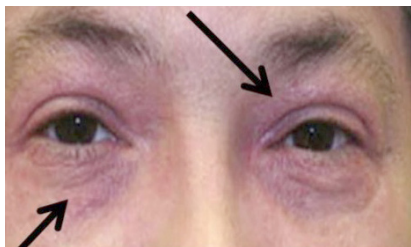


Рис. 7. Гелиотропная сыпь



Рис. 8. Симптом Готтрона



Рис. 9. «Руки механика»

В дополнение к классическим диагностическим критериям дерматомиозита при паранеопластическом дерматомиозите ряд авторов отмечают более ярко-малиновую окраску и широкую поверхность распределения эритематозных высыпаний; более редкое присоединение интерстициального поражения легких; возможное присоединение тяжелого васкулита, в том числе язвенно-некротического.

У $\frac{2}{3}$ пациентов симптомы дерматомиозита предшествуют симптомам злокачественной опухоли, и у $\frac{1}{3}$ — проявляются после диагностики опухоли, причем в первый год с момента диагностики опухоли ПНС диагностируется в 6 раз чаще, чем в последующие годы.

Сам *дерматомиозит* и его кожные проявления необходимо дифференцировать с такими заболеваниями, как дерматит, аллергический отек, рожистое воспаление, нейродермит и многие другие.

Проявления *полимиозита* необходимо дифференцировать с эндокринологическими миопатиями (гипотиреоз, стероидная миопатия, гипер- и гипопаратиреоз и др.), токсическими, метаболическими (уремия, печеночная недостаточность), проксимальными миопатиями (синдром Гийена–Барре и др.).

Волчаночноподобный синдром. В ряде случаев ПНС может протекать в виде волчаночноподобного синдрома. Различают дискоидную и СКВ.

Паранеопластическая волчанка чаще начинается остро или подостро с эритематозных пластинчатых высыпаний, покрывающих кожу лица, груди, в ряде случаев коленей, бедер, и протекает по типу дискоидной формы.

Возможен и второй вариант синдрома, развивающийся по типу СКВ, в этом случае системный процесс может включать в себя полисерозиты (плеврит, пневмонит, перикардит), полиартрит, возможен подъем температуры, слабость, утомляемость, могут также выявляться антинуклеарные антитела.

У пациентов с СКВ на 62 % повышен риск общей онкологической заболеваемости и на 52 % — риск смерти, связанной с раком.

Волчаночноподобный вариант ПНС отличается устойчивостью суставно-мышечных проявлений к лечению глюкокортикостероидами и цитостатиками, относительной редкостью висцеропатий, тенденцией к тромбоцитозу и лейкоцитозу, гипохромным характером анемии.

Волчаночноподобный синдром может проявляться при лимфоме Ходжкина, множественной миеломе, раке легкого, ободочной кишки, молочной железы, яичника, желудка, яичка, лимфогранулематозе и глиобластоме. Синдром Рейно и серозит чаще диагностируют при аденокарциноме яичника.

Иммуносупрессивные препараты, используемые при лечении СКВ, также могут способствовать возникновению злокачественных новообразований. В частности, такие препараты, как глюкокортикоиды и циклофосфамид способны вызывать цитотоксические эффекты и подавлять иммунный надзор, что в свою очередь повышает риск канцерогенеза.

Синдром Шёгрена — системное хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией экзокринных желез, включая слюнные и слезные, которые приводят к значительной потере их секреторной функции.

Синдром Шёгрена характеризуется лимфоплазмноклеточной инфильтрацией экзокринных желез, преимущественно слюнных и слезных, с последующей их деструкцией. В сыворотке крови определяется повышение уровня моноклональных иммуно- и криоглобулинов.

Факт высокой частоты встречаемости неходжкинских лимфом при синдроме Шёгрена хорошо известен. Особая предрасположенность к развитию злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани, заложена в основе самого заболевания.

Характерным поражением малых слюнных желез является фокальный лимфоцитарный сиалоаденит. Гистопатологические изменения в биоптатах малых слюнных желез свидетельствуют о возможном развитии лимфоидной неоплазии: отмечается обширная лимфоцитарная или плазмочитарная инфильтрация с тотальным стиранием железистой ткани.

Пациенты с увеличением околоушных желез, спленомегалией и лимфаденопатией имеют повышенный риск развития лимфомы.

С увеличением длительности синдрома Шёгрена возрастает вероятность развития лимфопролиферативных заболеваний, которая составляет 2,9 % за 5 лет и 4,8 % за 10 лет болезни.

Имеются доказательства причинно-следственной связи синдрома Шёгрена и рака печени, желчных протоков, опухолей мочевыводящих путей, опухоли полости рта и глотки.

Ревматическая полимиалгия — наиболее распространенное воспалительное ревматическое заболевание у пожилых людей, характеризующееся интенсивной болью типичной локализации (область шеи, плечевой

и тазовый пояс), утренней скованностью и значительным повышением лабораторных показателей воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок, в ряде случаев сопровождающееся лихорадкой.

Паранеопластическая ревматическая полимиалгия обычно протекает атипично: возраст дебюта заболевания может быть менее 50 лет, активность воспаления может быть минимальной или полностью отсутствовать. Клинические симптомы заболевания также могут быть не типичны: отмечается асимметричность локализации болевого синдрома, вовлечение в процесс только одной области опорно-двигательного аппарата, нечеткая утренняя скованность. Заболевание может быть рефрактерно к терапии глюкокортикостероидами и полностью регрессировать при резекции опухоли.

Наличие ревматической полимиалгии на 69 % повышает риск обнаружения злокачественных новообразований в первые 6 мес. после постановки диагноза.

Паранеопластическая ревматическая полимиалгия встречается при таких опухолевых процессах, как рак предстательной железы, почки, желудка, легкого, бронхов, толстой кишки, поджелудочной железы, матки, яичников и ряде онкогематологических заболеваний.

Паранеопластический васкулит, как и другие васкулиты, характеризуется воспалением и, в ряде случаев, некрозом сосудистой стенки, связанными с ее аутоиммунным поражением, при этом может происходить вовлечение значительного количества органов и систем.

В большинстве случаев васкулит развивается у пациентов с гемобластомами, редко — с солидными опухолями. Частота выявления васкулита у онкологических пациентов составляет по разным данным от 0,01 до 5 %.

Единой теории патогенеза паранеопластического васкулита нет, но большинство авторов — сторонники аутоиммунного механизма развития васкулита с отложением иммунных комплексов «опухолевый антиген + антитело» в стенке сосудов различного калибра и последующим развитием воспаления и некроза.

Доказательством аутоиммунной природы паранеопластического васкулита является определение в высоком титре аутоиммунных антител — таких, как антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), антинуклеарные антитела (ANA) и антифосфолипидные антитела.

Характер кожных изменений при паранеопластическом васкулите: пурпура, макулопапулезная сыпь, уртикарная сыпь, петехиальная сыпь, язва. Элементы сыпи при васкулитах могут переходить один в другой, что является диагностическим критерием, позволяющим проводить диагностику паранеопластических васкулитов от первичных васкулитов, изменение сыпи при которых не характерно.

Как правило, васкулитом сопровождаются медленно прогрессирующие опухоли — такие, как рак молочной и рак предстательной железы.

По данным литературы васкулит может развиваться на фоне рака желудка, легкого, аденокарциномы почек, эпителиомы, саркомы, холангиокарциномы и других солидных опухолей.

Среди гемобластозов — множественная миелома, неходжскинская лимфома, волосатоклеточный лейкоз и другие.

Среди паранеопластических васкулитов (васкулопатий), встречающихся в онкологии, описаны васкулиты, по клиническим проявлениям схожие с узелковым полиартериитом, геморрагическим васкулитом, гранулематозом Вегенера, неспецифическим аortoартериитом; тромбоваскулитами, протекающими под масками болезни Винивартера–Бюргера, синдрома Мошковиц, а также аллергическим геморрагическим васкулитом, кожным васкулитом, лейкоцитокластическим васкулитом.

Гиперкальциемическая артропатия клинически проявляется мышечной болью и слабостью, оссалгией, анорексией, аритмиями, полиурией, быстрой утомляемостью, сонливостью. У 20 % пациентов гиперкальциемия протекает бессимптомно. Чаще отмечается при раке молочной железы, легкого и почки.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Онкологические заболевания характеризуются интоксикацией и нарушением всех видов обмена. Недостаточность питания у онкологических пациентов отмечается в 80 % случаев, из них в 20 % она является непосредственной причиной смерти. Наиболее часто нарушения нутритивного статуса выявляются у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта.

Основной причиной недостаточности питания является несоответствие между возрастающими белково-энергетическими потребностями и возможностями их доставки. В развитии нутритивной недостаточности участвуют два основных фактора. С одной стороны, в основе метаболизма раковых клеток лежит изменение энергетического обмена, раковая клетка не только перепрограммирует свой метаболизм, но и изменяет в свою пользу метаболизм здоровых клеток микроокружения. С другой стороны, при онкологической патологии, особенно желудочно-кишечного тракта, у пациентов развиваются анорексия, дисфагия, извращение вкуса, стенозы и так далее, что приводит к недостаточному питанию.

При развитии нутритивной недостаточности выделяют синдромы анорексии — кахексии, гиперкатаболизма, кишечной недостаточности. Как правило, все три синдрома сочетаются друг с другом.

Синдром анорексии/кахексии — 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.

Ключевую роль в развитии *кахексии* играет развитие интоксикационного синдрома, дисфагических явлений (снижение аппетита, извращение вкусовых свойств пищи, отвращение к еде), диспепсических явлений (запоры, диарея, отрыжка, тошнота, рвота, горечь во рту), развитие депрессивных состояний. Метаболические нарушения связаны с преобладанием процессов катаболизма, нарушением всасывания и усвоения веществ, электролитными нарушениями, развитием гипопроотеинемии.

Отдельная категория — это пациенты, перенесшие лучевую и химиотерапию. Развитие *кахексии* в данном случае может быть связано со специфическими для данного вида лечения осложнениями. К наиболее частым из них, сопровождающимся невозможностью адекватного приема пищи, можно отнести: мукозит, эзофагит, гастрит, энтерит/диарею, реактивный панкреатит, радиационный энтерит (отмечается у 50–80 % пациентов), диспептические расстройства (тошнота, рвота, снижение аппетита, извращение вкусовых свойств пищи). При этом снижается не только качество жизни пациентов, но и увеличивается количество летальных исходов даже при безусловно выполненном оперативном вмешательстве.

Энтеропатия с потерей белка характеризуется чрезмерной потерей сывороточного белка в желудочно-кишечном тракте, что приводит к стойкой гипопроотеинемии. Клинически такая энтеропатия сопровождается отеками как верхних, так и нижних конечностей, но очень редко связана с тяжелыми отеками и анасаркой.

При тяжелых гипоальбуминемиях (ниже 20 г/л) отечный синдром прогрессирует, системные отеки, в том числе и слизистой кишечника, усугубляют нарушение всасывания веществ.

Существуют три основные причины потери белка, связанные с проблемами желудочно-кишечного тракта: образование эрозий и язв слизистой оболочки, нарушение усвояемости слизистой желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция), а также нарушение лимфооттока.

Энтеропатия с потерей белка встречается при многих заболеваниях кишечника, особенно сопровождающихся образованием язв. Среди онкопатологии, сопровождающейся развитием язв, — рак пищевода, желудка и толстой кишки.

Синдром мальабсорбции развивается у онкологических пациентов по нескольким причинам: нарушение кровообращения и всасывающей способности слизистой желудочно-кишечного тракта, побочное действие химио- и лучевой терапии, оперативное удаление того или иного участка желудочно-кишечного тракта.

Так, например, удаление желудка при неадекватно проведенной нутриционной поддержке приводит к развитию демпинг-синдрома, мальабсорбции жиров, кальция, витаминов; удаление толстой кишки — к гидроэлектролитной потере; поджелудочной железы — к мальабсорбции и диарее.

Нарушениям полостного пищеварения могут способствовать функциональная недостаточность печени и поджелудочной железы. Совокупность или наличие нескольких перечисленных симптомов часто приводит если не к полному отказу пациентов от пищи, то к значительному сокращению их рациона, последствиями чего являются атрофия слизистой кишки, нарушение нормальной работы ЖКТ.

Несмотря на тот факт, что происходит снижение глобулинов и факторов свертывания крови, присоединение оппортунистических инфекций и развитие коагулопатий наблюдается редко.

Одним из этиопатогенетических процессов, сопровождающихся потерей белка в кишечнике, является *экссудативная гипопроteinемическая энтеропатия*.

У пациентов с лимфомой, особенно с поражением лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки, создаются условия для нарушения оттока лимфы от слизистой оболочки кишки, что приводит к экссудации лимфы в просвет кишки и гипопroteinемии, резистентной к заместительной терапии белковыми препаратами. В этом случае применяют химиотерапию и хирургическое лечение.

Аналогичная ситуация возникает при *кишечной лимфангиоэктазии*, одной из причин которой являются онкологические заболевания. Нарушение кишечного лимфооттока наблюдается при сдавлении брыжеечных лимфатических сосудов и магистрального кишечного ствола объемными ретроперитонеальными и абдоминальными карциномами. Застойная энтеральная лимфангиэктазия возможна при раке поджелудочной железы, кишечника, почек, забрюшинных лимфомах.

Дифференциальная диагностика энтеральной лимфангиэктазии проводится с рецидивирующими энтеритами и энтероколитами, инфекционными заболеваниями (сальмонеллезом, иерсиниозом), целиакией, кишечной мальабсорбцией, наследственными ферментопатиями и др.

НЕФРОГЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Ятрогенные нефропатии — радиационные нефриты, токсичность лекарственных средств (цисплатин, антибиотики, анальгетики, радиоактивные препараты).

Гломерулярные нарушения. Большинство мембранных нефропатий является идиопатическими, но иногда они могут быть ассоциированы с раком, особенно у пожилых людей, часто проявляясь нефротическим синдромом,

который сопровождается, помимо протеинурии, артериальной гипертензией и микроскопической гематурией. Мембранозную нефропатию имеют 60 % пациентов с раком легкого, желудка и толстой кишки. Гломерулонефрит может развиваться при раке прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы, почек и кожи.

В большинстве случаев причиной болезни минимальных изменений является болезнь Ходжкина, редко — рак поджелудочной железы, мезотелиома. Имеется связь между активностью лимфомы и степенью протеинурии. При хроническом лимфоцитарном лейкозе могут развиваться гломерулосклероз и мембрано-пролиферативный гломерулонефрит.

Микровазкулярные поражения. Гемолитико-уремический синдром часто встречается после химиотерапии (митомидин С), но может быть и как ПНС. В основном наблюдается при гигантских гемангиомах, раке предстательной железы, желудка. Вторичный почечный васкулит встречается при криоглобулинемии, а также как осложнение гепатоцеллюлярной карциномы и гепатита С.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Энцефаломиелит морфологически характеризуется воспалительной реакцией, периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией, накоплением лимфоцитов в мозге. При вовлечении в процесс спинного мозга может быть поперечный миелит или моторная нейропатия, а при поражении симпатической нервной системы — ортостатическая гипертензия.

Паранеопластический лимбический энцефаломиелит патоморфологически характеризуется гибелью нейронов в миндалевидном теле, гипокампе и коре. Обычно выявляются глиоз, инфильтрация кровеносных сосудов лимфоцитами, микроглиальные узелки. Клиника проявляется в подостром развитии расстройства личности и нарушении кратковременной памяти, реже могут быть судороги, галлюцинации, дезориентация. Это редкое осложнение рака яичка, мелкоклеточного рака легкого и некоторых других новообразований.

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД) — одна из форм паранеопластического неврологического синдрома. Протекает она в виде аутоиммунного заболевания ЦНС с преимущественным поражением клеток Пуркинье и, возможно, других клеток мозжечка.

Для ПМД характерно быстрое начало, приводящее к инвалидизации в течение нескольких дней или недель, реже наблюдается медленное прогрессирующее нарастание мозжечковой симптоматики; клинически проявляется мозжечковыми симптомами (атаксия, дизартрия, дисфагия). Обычно характерна легкая или средняя деменция.

ПМД развивается у 1–3 % онкологических больных, на ее долю приходится 25 % всех форм ПНС. Средняя частота ПМД около 2 случаев на

1000 больных раком. ПМД развивается у больных раком яичника, матки, фаллопиевой трубы, мелкоклеточным раком легкого и лимфомой Ходжкина. Заболеваемость среди женщин в 3 раза выше, чем среди мужчин.

МРТ и КТ не определяют каких-либо нарушений, лишь на последних стадиях — легкую атрофию мозжечка. В большинстве случаев неврологическая симптоматика предшествует обнаружению опухоли в течение нескольких месяцев и лет.

Паранеопластический опсоклонус-миоклонус (прерывистая нестабильность глазных яблок) характеризуется высокоамплитудным, автономным, хаотичным, содружественным движением глаз. Он обычно сопровождается мозжечковой атаксией и миоклоническими судорогами мышц туловища и конечностей.

Это редкое неврологическое расстройство неизвестной причины, которое, вероятно, является результатом аутоиммунных процессов, связанных с нервной системой.

ПНС опсоклонуса–миоклонуса чаще всего ассоциирован с мелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, раком яичников, неходжкинской лимфомой, ренальной аденокарциномой. У детей он чаще (примерно в 50 % случаев) ассоциируется с нейробластомой.

Рак-ассоциированная ретинопатия — это аутоиммунный патологический процесс, приводящий к гибели фоторецепторов в результате реакции антител с антигенами сетчатки. При этом происходит дегенерация палочек, колбочек, ганглионарных клеток сетчатки, лимфоцитарная инфильтрация наружного слоя сетчатки.

Симптомы разнообразны и включают постепенное снижение остроты зрения (возможно в течение месяца), нарушение цветоощущения, светобоязнь, фотопсии, ночную слепоту, а также появление скотом в поле зрения (центральных, кольцевидных).

Этот процесс возникает, как правило, при новообразованиях легких (мелкоклеточная карцинома легких, бронхиальная карцинома), реже — при гинекологических новообразованиях (рак яичников, рак шейки матки), а также карциноме молочной железы, раке предстательной железы, толстой кишки, гортани, поджелудочной железы.

Средний возраст пациентов — 60–65 лет, процесс двусторонний. Глазные проявления, как правило, предшествуют системным проявлениям новообразования.

Паранеопластическая полинейропатия включает в себя поражение центральной и периферической нервной системы, нарушение нейромышечной передачи, поражение скелетных мышц, и может возникать у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Паранеопластический генез имеют менее 1 % полинейропатий. Встречаются полинейропатии приблизительно у 5 % больных с онкологическими заболеваниями, наиболее часто — у больных с раком легкого, органов дыхания, яичников.

Подострая сенсорная нейропатия — редкий ПНС, обусловленный патоморфологическими изменениями в ганглиях задних корешков и гассеровых ганглиях — лимфоцитарной инфильтрацией ганглиев и вторичной потерей белого вещества задних столбов спинного мозга.

Женщины болеют чаще мужчин. Средний возраст начала заболевания — около 60 лет.

Клиническая симптоматика при этом состоянии характеризуется утратой глубокой чувствительности в течение нескольких недель, хотя в более редких случаях сенсорные нарушения развиваются несколько медленнее. Симптоматика может быть как симметричной, так и асимметричной. Мышечная сила относительно сохранена. Скованность мышц, парестезии, нарушение чувствительности начинаются в дистальных отделах конечностей, а затем распространяются проксимально, причем они наиболее выражены на уровне нижних конечностей. Нарушения и утрата глубокой чувствительности в ногах всегда сопровождаются выраженной сенсорной атаксией. Глубокие сухожильные рефлексы снижаются или полностью утрачиваются. Большинство пациентов не может ходить.

Подострая сенсорная нейропатия в значительном количестве случаев сопряжена с мелкоклеточным раком легкого, реже описана при раке молочной железы, пищевода, яичников, почек, лимфогранулематозе.

Как правило, сенсорная нейропатия предшествует диагнозу рака, в 20 % развивается на фоне рака.

Подострая моторная нейропатия характеризуется патологией клеток передних рогов спинного мозга, демиелинизацией передних корешков и белого вещества спинного мозга.

Клинически характеризуется постепенным нарастанием мышечной слабости без значительной потери чувствительности. Слабость сопровождается быстрым развитием амиотрофий, но фасцикуляции выражены минимально. Течение доброкачественное: фаза прогрессирования через несколько месяцев сменяется относительной стабилизацией.

Часто паранеопластическая моторная нейропатия связана с лимфомой Ходжкина и другими лимфомами, но возможна и при других злокачественных новообразованиях. При болезни Ходжкина часто встречается специфическая моторная нейропатия, проявляющаяся в виде *синдрома Гийена–Барре*.

Миастенический синдром Ламбера–Итона — аутоиммунное заболевание, связанное с выработкой антител к потенциалзависимым кальциевым каналам нервных окончаний в нервно-мышечном синапсе. В норме потенциал

действия, приходящий в нервное окончание, запускает вхождение кальция в окончание, что, в свою очередь, приводит к высвобождению ацетилхолина в синаптическую щель. Если число функционирующих кальциевых каналов снижено, этот процесс нарушается.

Клинически подобное состояние 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).

Около $\frac{2}{3}$ случаев данного синдрома вызвано злокачественным новообразованием, которое в 80 % случаев представлено раком легкого.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с миастенией Гравис, болезнью Шёгрена, полимиозитом, миопатиями эндокринного и метаболического генеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многообразие онкологических заболеваний и обусловленная ими высокая летальность представляют серьезную задачу для системы здравоохранения и общества в целом.

Знание врача о различных вариантах проявлений ПНС способствует тщательному и прицельному поиску онкологической патологии. Своевременное распознавание ПНС позволяет в дальнейшем с помощью высокотехнологичных методов выявлять опухоль даже на стадии доклинических проявлений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Акимов, В. Г.* Роль дерматолога в ранней диагностике онкологических заболеваний / В. Г. Акимов // *Consilium medicinum*. – 2015. – № 17 (12). – С. 68–72.
2. *Алексеева, Л. А.* ДВС-синдром / Л. А. Алексеева, А. А. Рагимов. – 2-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 96 с.
3. *Панникулиты* в практике интерниста / Б. С. Белов, О. Н. Егорова, Н. М. Савушкина, С. Г. Раденска-Лоповок // *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86, № 5. – С. 88–93.
4. *Болотная, Л. А.* Паранеопластические дерматозы / Л. А. Болотная, И. М. Сербина // *Международный медицинский журнал*. – 2008. – № 3. – С. 86–90.
5. *Геворков, А. Р.* Паранеопластические синдромы / А. Р. Геворков, С. Л. Дарьялова // *Клиническая геронтология*. – 2009. – № 2. – С. 34–49.
6. *Громова, Е. Г.* Синдром лизиса опухоли: патогенез, клиника, профилактика, лечение / Е. Г. Громова, Л. С. Кузнецова // *Онкогематология*. – 2007. – № 3. – С. 61–64.
7. *Гусева, Н. Г.* Проблема ассоциации ревматических и онкологических заболеваний (патогенетические и клинические аспекты) / Н. Г. Гусева // *Научно-практическая ревматология*. – 2004. – № 4. – С. 60–67.
8. *Евтушенко, С. К.* Рецидивирующие тромбозы магистральных и периферических сосудов как проявление паранеопластического синдрома в практике невролога / С. К. Евтушенко, Е. А. Марусиченко, Е. А. Кузнецова // *ДонНМУ*. – 2017. – № 2. – С. 13.
9. *Егорова, О. Н.* Панникулиты: проблемы дифференциальной диагностики / О. Н. Егорова, Б. С. Белов // *РМЖ*. – 2011. – № 10. – С. 601.
10. *Вторичная гипертрофическая остеоартропатия* (синдром Пьера Мари-Бамбергера) / А. С. Крылов, Я. А. Щипахина, А. В. Фёдорова [и др.] // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2017. – № 98 (5). – С. 251–255.
11. *Связь между системной красной волчанкой и заболеваемостью раком и смертностью от него: результаты когортных исследований* (Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Cancer Morbidity and Mortality: Findings From Cohort Studies) / Мин Чжан, Ичжоу Ван, Ютун Ван [и др.] (Min Zhang, Yizhou Wang, Yutong Wang [et al.]) // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Т. 12.
12. *Мошуров, И. П.* Гинекомастия как паранеопластический синдром / И. П. Мошуров, Н. С. Воротынцева, М. С. Ганзя // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 38–45.
13. *Парфенов, А. И.* Энтеропатия с потерей белка / А. И. Парфенов, Л. М. Крумс // *Терапевтический архив*. – 2017. – № 2. – С. 4–9.
14. *Злокачественный черный акантоз* как маркер развивающейся опухоли / О. А. Притуло, С. А. Коробов, Ю. В. Шеренговская, Е. С. Тарасова // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 42–46.
15. *Роль тромбоцитов в опухолевом росте и метастазировании* / С. П. Свиридова, Ш. Р. Кашия, О. А. Обухова [и др.] // *Онкогинекология*. – 2018. – № 4. – С. 12–20.
16. *Сомонова, О. В.* Нарушение системы гемостаза у онкологических больных: современное состояние проблемы (обзор литературы) / О. В. Сомонова // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. – 2006. – Т. 17, № 1. – С. 38–45.
17. *Сорокина, Е. В.* Кольцевидная центробежная эритема / Е. В. Сорокина, С. М. Масюкова // *Врач*. – 2011. – № 1. – С. 24–27.
18. *Снарская, Е. С.* Черный акантоз / Е. С. Снарская, П. А. Кочубеева // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2015. – Т. 18, № 5. – С. 13–15.

19. *Сухарева, Г. В.* Карциноид и карциноидный синдром / Г. В. Сухарева, С. Г. Хомерики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 3. – С. 110–119.
20. *Тимофеев, И.* Паранеопластический васкулит у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком / И. Тимофеев, Л. Демидов // Врач. – 2010. – № 6. – С. 64–67.
21. *Фурсова, Л. А.* Паранеопластические спинальные синдромы (научный обзор и личное наблюдение) / Л. А. Фурсова, Е. М. Лихачева // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 4 (90). – С. 69–76.
22. *Клинический* случай синдрома гиперкортицизма паранеопластического генеза у пациентки пожилого возраста / С. В. Школовой, О. Н. Гуськова, Ю. Л. Вороная, Л. И. Горшкова // Клиническая геронтология. – 2018. – № 7-8. – С. 57–62.
23. *Шпакова, В. С.* Роль тромбоцитов в онкологических заболеваниях / В. С. Шпакова, С. П. Гамбарян // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2020. – Т. 106, № 10. – С. 1209–1237.
24. *Шнайдер, Н. А.* Структура и частота встречаемости паранеопластического неврологического синдрома при онкопатологии органов грудной клетки / Н. А. Шнайдер, Ю. А. Дыхно, В. В. Ежикова // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 1 (49). – С. 63–70.
25. *Шнайдер, Н. А.* Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома / Н. А. Шнайдер, Ю. А. Дыхно, В. В. Ежикова // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3 (45). – С. 83–90.
26. *Федотов, В. П.* Паранеопластические дерматозы : клиническая лекция / В. П. Федотов // Дерматовенерология. Косметология. – 2013. – № 1-4. – С. 111–128.
27. *Ягода, А. В.* Паранеопластический васкулит у больной с астроцитомой головного мозга / А. В. Ягода // Архив внутренней медицины. – 2021. – № 1. – С. 67–71.
28. *Опухолеассоциированная* эозинофилия / К. И. Янкович, А. И. Дмитриева, О. И. Уразова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 394–398.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	3
Определение понятия и патогенетические механизмы развития паранеопластических синдромов	4
Виды паранеопластических синдромов.....	4
Эндокринные проявления.....	5
Кожные проявления.....	10
Гематологические проявления	17
Костно-суставно-мышечные проявления.....	23
Желудочно-кишечные проявления	32
Нефрогенные проявления.....	34
Неврологические проявления	35
Заключение	38
Список использованной литературы.....	39

Учебное издание

Трушина Анна Сергеевна
Рылатко Елена Викторовна

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск **Е. В. Рылатко**
Корректор **Н. С. Кудрявцева**
Компьютерная вёрстка **М. Г. Лободы**

Подписано в печать 24.12.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,27. Тираж 53 экз. Заказ 14.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.